ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

САНДУРСЬКИЙ СВЯТОСЛАВ ОЛЕКСІЙОВИЧ

УДК: 617.7/753.2

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СТАНУ ПОВЕРХНІ ОКА У ПАЦІЄНТІВ З МІОПІЄЮ ДО ТА ПІСЛЯ ТРАНСЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ ФОТОРЕФРАКЦІЙНОЇ КЕРАТЕКТОМІЇ

22 «Охорона здоров'я»
222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
(підписано ЕП) С.О. Сандурський

Науковий керівник:
Гріжимальська Катерина Юріївна, кандидат медичних наук, доцент

Вінниця – 2026

АНОТАЦІЯ

Сандурський Святослав Олексійович. Клініко-патогенетичні аспекти стану поверхні ока у пацієнтів з міопією до та після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

Дисертаційна робота присвячена комплексному клініко-функціональному, цитоморфологічному та мікробіологічному дослідженню стану поверхні ока у пацієнтів із міопією до та після проведення трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії (ТФРК), а також підвищенню прогнозованості рефракційних результатів і профілактиці післяопераційних ускладнень у користувачів м'яких контактних лінз (МКЛ).

Трансепітеліальна фоторефракційна кератектомія (ТФРК) є безпечним поверхневим методом лазерної корекції міопії, проте видалення епітелію зумовлює розвиток раннього рогівкового синдрому та потребує часу для повної реепітелізації. Значну частку пацієнтів рефракційного хірурга становлять користувачі м'яких контактних лінз (МКЛ), тривале носіння яких спричиняє хронічну гіпоксію та мікротравматизацію очної поверхні, порушення слізної плівки, дистрофічні зміни епітелію та розлади місцевого імунорегуляторного гомеостазу поверхні ока (зокрема асоційованого з активністю індоламін-2,3-діоксигенази). З'ясування впливу цих вихідних цитологічних, функціональних і мікробіологічних змін на перебіг регенерації рогівки, точність лазерної абляції та формування субепітеліального помутніння (хейзу) є важливим завданням для підвищення прогнозованості хірургічного лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планової науково-дослідної

роботи (НДР) кафедри очних хвороб Вінницького національного медичний університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України на тему: «Комплексний підхід до вивчення ланок патогенезу, удосконалення діагностики, профілактики, лікування та реабілітації пацієнтів з патологією переднього сегменту ока» (№ державної реєстрації 0123U103539) та виконана відповідно до плану наукових досліджень ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Дисертант є співвиконавцем зазначеної тематики НДР.

Метою дослідження було підвищити ефективність діагностики порушень стану поверхні ока у пацієнтів з міопією до та після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії шляхом визначення її клініко-функціональних, цитоморфологічних і мікробіологічних особливостей та розробки диференційованих прогностичних критеріїв перебігу післяопераційного періоду залежно від попереднього досвіду користування м’якими контактними лінзами.

Проведено проспективне клініко-інструментальне обстеження 60 пацієнтів (120 очей) з міопією, розподілених на 2 групи: 1 група (не користувалися МКЛ щонайменше 5 років, n=30, 60 очей) та 2 група (регулярно носили МКЛ упродовж останніх 2 років, n=30, 60 очей).Усім пацієнтам провели операцію – ТФРК (WaveLight EX500, протокол StreamLight). До операції та через 2 місяці після ТФРК виконували візометрію, авторефрактометрію, кератотопографію, пахіметрію та оптичну біометрію. Стан слізної плівки та залоз оцінювали за неінвазивним часом розриву слізної плівки (NIBUT), інтерферометрією ліпідного шару, безконтактною інфрачервоною мейбографією та тестом Ширмера I. На 5-ту та 20-ту добу визначали візометрію, авторефрактометрію, біомікроскопію. Вираженість симптомів сухого ока вивчали за опитувальником OSDI, а динаміку скарг у перші 5 діб – за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою. Проводили імпресійну цитологію бульбарної кон’юнктиви (оцінка за класифікацією Нельсона) та бактеріологічне дослідження вмісту кон’юнктивальної порожнини з визначенням мінімальних інгібуючих (МІК) і бактерицидних

концентрацій (МБцК) антибіотиків та антисептиків. Статистичну обробку виконували з урахуванням кластеризації парних очей за допомогою лінійних змішаних моделей (LMM, GLMM), критеріїв Стьюдента, Манна-Уітні, Вілкоксона та рангової кореляції Спірмена з поправкою Бенджаміні-Гохберга (FDR).

Наукова новизна та практичне значення. Вперше комплексно оцінено вплив субклінічних морфофункціональних і цитологічних порушень очної поверхні, індукованих тривалим носінням МКЛ, на процеси епітелізації, відновлення гостроти зору, рефракційні результати та формування хейзу після ТФРК. Запропоновано пахіметричний коефіцієнт відповідності абляції (K_{abl}) для об'єктивної оцінки точності випаровування строми та доведено, що доопераційна плоскоклітинна метаплазія кон'юнктиви є незалежним предиктором пахіметричної похибки абляції. Встановлено відмінності патогенезу субепітеліального помутніння та раннього рогівкового синдрому у пацієнтів з різним анамнезом контактної корекції. На підставі визначення мінімальних бактерицидних концентрацій *in vitro* доведено відсутність бактерицидної дії сульфацилу натрію та обмежену активність левоміцетину щодо резистентних штамів кон'юнктивальних ізолятів стафілококів і обґрунтовано застосування у періопераційній санації фторхінолонів, тобраміцину та 0,02% декаметоксину. Встановлені прогностичні критерії лягли в основу комплексного диференційованого підходу до передопераційного скринінгу очної поверхні, стратифікації ризиків та індивідуалізації післяопераційного моніторингу пацієнтів при проведенні ТФРК.

У результаті дослідження встановлено, що тривале носіння МКЛ індукує доопераційні зміни очної поверхні: у 90,0% очей групи 2 виявлено плоскоклітинну метаплазію кон'юнктиви 2-3-го ступеня за Нельсоном проти 33,3% у групі 1 ($p < 0,001$), більшу площу втрати мейбомієвих залоз (медіана 30,00% проти 19,00%; $p = 0,005$), скорочення NIBUT (7,55 с проти 9,70 с; $p = 0,038$) та вищий бал за опитувальником OSDI (39,60 проти 27,05; $p = 0,034$). У

мікробіомі кон’юнктиви (51,7% позитивних висівів без міжгрупової різниці, p = 1,000) домінували коагулазонегативні стафілококи (45,0%) за відсутності метицилінрезистентних штамів. Попри наявність за критеріями EUCAST ізолятів, помірно стійких до тобраміцину (30%) та фторхінолонів (15%), їхні робочі концентрації в очних краплях (3000–5000 мкг/мл) у 14–294 разів перевищували встановлені МБцК, на противагу резистентним до левоміцетину штамам (18,5%; МБцК > 500 мкг/мл) та сульфацилу натрію (МБцК > 150000 мкг/мл). Найвищу бактерицидну активність серед антисептиків виявив 0,02% декаметоксин (МБцК 6,3 ± 1,1 мкг/мл).

У ранньому післяопераційному періоді інтенсивність болю та світлобоязні досягала максимуму в перші 48 годин і не відрізнялася між групами (p > 0,05). Проте у групі 2 спостерігалося пригнічення захисної рефлекторної сльозотечі на 2-3-тю добу (p = 0,021 та p = 0,002) із домінуванням відчуття сухості у перші 3 доби (p < 0,01). Медіанний термін повної епітелізації в обох групах становив 3 доби (p = 0,347). У групі 1 затримка епітелізації прямо залежала від вихідного ступеня цитологічних змін (ρ = 0,683; q < 0,001), а активна рання сльозотеча (ρ = -0,485; q = 0,046) та набряк повік (ρ = -0,477; q = 0,046) асоціювалися зі швидшим загоєнням. Натомість у групі 2 затримка епітелізації мала тенденцію до зв’язку з доопераційним OSDI (ρ = 0,419; p = 0,021) та призводила до збереження болю (ρ = 0,447; q = 0,049) і набряку повік (ρ = 0,476; q = 0,039) на 4–5-ту добу.

На 5-ту добу ступінь хейзу в групі 2 був достовірно вищим (p = 0,004), а через 2 місяці залишковий хейз (≥ 0,5 бала за Fantes) зберігався у 85,0% очей проти 53,3% у групі 1. В інтактних очах хейз прямо корелював із фактичною зміною пахіметрії (ρ = 0,588; q = 0,002), вихідною цитологією (ρ = 0,578; q = 0,002), часом епітелізації (ρ = 0,571; q = 0,002) та передньо-заднім розміром (ПЗР) ока (ρ = 0,404; q = 0,038), тоді як у групі 2 мав тенденцію до зворотного зв’язку з доопераційним тестом Ширмера (ρ = -0,441; p = 0,015) та прямого з післяопераційними ерозіями (ρ = 0,385; p = 0,036). Через 2 місяці після ТФРК та відміни МКЛ у групі 2 покращився цитологічний статус (p = 0,016), зріс

NIBUT (до 10,05 с; $p < 0,001$) і знизився індекс OSDI (з 35,74 ± 17,33 до 14,27 ± 8,81 бала; $p < 0,001$) незважаючи на відсутність достовірних змін площі втрати мейбомієвих залоз за 2 місяці ($p = 0,069$). Відновлення нескоригованої гостроти зору в групі 2 відбувалося повільніше на 5-ту ($p = 0,049$) і 20-ту добу (0,70 проти 0,90 у групі 1; $p < 0,001$), проте до 2-го місяця медіана гостроти зору в обох групах досягла 1,00 ($p = 0,110$).

Аналіз пахіметричного коефіцієнта K_{abl} підтвердив високу лінійність абляції ($R^2 = 0,859$ у групі 1 та $R^2 = 0,919$ у групі 2). За даними багатофакторного моделювання (LMM), незалежними предикторами пахіметричної похибки абляції є доопераційний ступінь цитологічних змін кон'юнктиви ($\beta = +3,91$ мкм; $p = 0,005$) та ПЗР ока ($\beta = +3,70$ мкм; $p = 0,010$) з урахуванням групи ($p = 0,015$). У групі 1 пахіметрична похибка корелювала з вихідною кератометрією ($\rho = -0,523$; $q = 0,031$) та ПЗР ($\rho = 0,494$; $q = 0,031$), а в групі 2 – з цитологічними змінами ($\rho = 0,462$; $p = 0,010$). Кінцева рефракційна похибка у групі 2, окрім ступеня міопії, ПЗР та глибини абляції ($q < 0,05$), обернено корелювала з доопераційним NIBUT ($\rho = -0,430$; $q = 0,049$). У результаті через 2 місяці рефракції в межах ± 1,00 Дптр досягли 100% очей обох груп, а в межах ± 0,50 Дптр – 96,7% очей групи 1 та 86,7% очей групи 2 ($p = 0,516$).

Висновки. Тривале користування МКЛ спричиняє хронічну плоскоклітинну метаплазію кон'юнктиви та дисфункцію мейбомієвих залоз, що змінює реактивність очної поверхні після ТФРК, уповільнює відновлення гостроти зору в перші тижні після ТФРК та сприяє збереженню раннього хейзу. Виражені доопераційні цитологічні зміни кон'юнктиви та зниження NIBUT у носіїв МКЛ асоціюються зі збільшенням пахіметричних (при метаплазії епітелію) та рефракційних (при зниженні NIBUT) похибок, що обґрунтовує необхідність розширеного доопераційного скринінгу, передопераційної підготовки очної поверхні та модифікації антимікробної санації.

Ключові слова: міопія, рогівка, комплексне лікування, трансепітеліальна фоторефракційна кератектомія, м’які контактні лінзи, слізна рідина, хвороба сухого ока, імпресійна цитологія, офтальмологічні ускладнення, керато-кон’юнктивіт, 3-діоксигеназа, мікробіом, антибіотики, антисептики, субепітеліальне помутніння рогівки.

ANNOTATION

Sandurskyi Sviatoslav Oleksiiovych. Clinical and pathogenetic aspects of the ocular surface state in patients with myopia before and after transepithelial photorefractive keratectomy. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

The dissertation is devoted to a comprehensive clinical-functional, cytomorphological, and microbiological study of the ocular surface state in patients with myopia before and after transepithelial photorefractive keratectomy (TransPRK), as well as to improving the predictability of refractive outcomes and preventing postoperative complications in soft contact lens (SCL) wearers.

Transepithelial photorefractive keratectomy is a safe surface method of laser correction for myopia; however, epithelial removal causes the development of early corneal syndrome and requires time for complete re-epithelialization. A significant proportion of refractive surgery patients are soft contact lens wearers, whose long-term lens wear causes chronic hypoxia and microtrauma to the ocular surface, tear film instability, dystrophic changes in the epithelium, and local immunoregulatory homeostasis disorders of the ocular surface (in particular, those associated with indoleamine 2,3-dioxygenase activity). Clarifying the impact of these baseline cytological, functional, and microbiological changes on the course of corneal regeneration, the accuracy of laser ablation, and the formation of subepithelial corneal haze is an important task for improving the predictability of surgical treatment.

Connection of the work with scientific programs, plans, themes. The dissertation is a constituent part of the planned research work of the Department of Eye Diseases at the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, on the topic: "A comprehensive approach to studying the links of pathogenesis, improving diagnosis, prevention, treatment, and

rehabilitation of patients with anterior segment eye pathology" (State registration No. 0123U103539) and was carried out in accordance with the research plan of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. The dissertation author is a co-investigator of the specified research topic.

The aim of the study was to improve the effectiveness of diagnosing ocular surface disorders in patients with myopia before and after transepithelial photorefractive keratectomy by determining its clinical-functional, cytomorphological, and microbiological characteristics and developing differentiated prognostic criteria for the postoperative course depending on prior experience of soft contact lens wear.

A prospective clinical and instrumental examination of 60 patients (120 eyes) with myopia was conducted, divided into 2 groups: Group 1 (did not wear SCLs for at least 5 years, n=30, 60 eyes) and Group 2 (regularly wore SCLs during the last 2 years, n=30, 60 eyes). All patients underwent TransPRK surgery (WaveLight EX500, StreamLight protocol). Before surgery and 2 months after TransPRK, visual acuity testing (visometry), autorefractometry, corneal topography, pachymetry, and optical biometry were performed. The state of the tear film and glands was assessed using non-invasive tear break-up time (NIBUT), lipid layer interferometry, non-contact infrared meibography, and the Schirmer test. On days 5 and 20, visual acuity testing, autorefractometry, and biomicroscopy were performed. The severity of dry eye symptoms was studied using the OSDI questionnaire, and the dynamics of complaints during the first 5 days were assessed using a 10-point visual analogue scale (VAS). Impression cytology of the bulbar conjunctiva (evaluated according to the Nelson classification) and bacteriological examination of the conjunctival sac contents with the determination of minimum inhibitory concentrations (MIC) and minimum bactericidal concentrations (MBC) of antibiotics and antiseptics were carried out. Statistical processing was performed taking into account the clustering of paired eyes using linear mixed models (LMM, GLMM), Student's t-test, Mann–Whitney U test, Wilcoxon signed-rank test, and Spearman's rank correlation with the Benjamini–Hochberg false discovery rate (FDR) correction.

Scientific novelty and practical significance. For the first time, the impact of subclinical morphofunctional and cytological ocular surface disorders induced by long-term SCL wear on the processes of epithelialization, visual acuity recovery, refractive outcomes, and haze formation after TransPRK was comprehensively evaluated. A pachymetric ablation correspondence coefficient (K_{abl}) was proposed for the objective assessment of stromal ablation accuracy, and it was proven that preoperative squamous metaplasia of the conjunctiva is an independent predictor of pachymetric ablation error. Differences in the pathogenesis of subepithelial haze and early corneal syndrome in patients with different histories of contact lens correction were established. Based on the *in vitro* determination of minimum bactericidal concentrations, the absence of bactericidal action of sulfacetamide sodium and the limited activity of chloramphenicol against resistant strains of conjunctival staphylococcal isolates were proven, and the use of fluoroquinolones, tobramycin, and 0.02% decamethoxine in perioperative prophylaxis was substantiated. The established prognostic criteria formed the basis for a comprehensive differentiated approach to preoperative ocular surface screening, risk stratification, and individualization of postoperative monitoring of patients undergoing TransPRK.

As a result of the study, it was established that long-term SCL wear induces preoperative changes in the ocular surface: grade 2–3 conjunctival squamous metaplasia according to Nelson was detected in 90.0% of eyes in Group 2 versus 33.3% in Group 1 ($p < 0.001$), along with a larger meibomian gland loss area (median 30.00% vs. 19.00%; $p = 0.005$), shortened NIBUT (7.55 s vs. 9.70 s; $p = 0.038$), and a higher OSDI score (39.60 vs. 27.05; $p = 0.034$). In the conjunctival microbiome (51.7% positive cultures with no intergroup difference, $p = 1.000$), coagulase-negative staphylococci predominated (45.0%) in the absence of methicillin-resistant strains. Despite the presence of isolates with intermediate susceptibility (increased exposure) to tobramycin (30%) and fluoroquinolones (15%) according to EUCAST criteria, their working concentrations in eye drops (3000–5000 μg/mL) exceeded the established MBCs by 14–294 times, in contrast to chloramphenicol-resistant strains (18.5%; MBC > 500 μg/mL) and sulfacetamide

sodium (MBC > 150000 μg/mL). Among antiseptics, 0.02% decamethoxine demonstrated the highest bactericidal activity (MBC 6.3 ±1.1 μg/mL).

In the early postoperative period, the intensity of pain and photophobia reached a maximum within the first 48 hours and did not differ between groups ($p > 0.05$). However, in Group 2, suppression of protective reflex tearing was observed on days 2–3 ($p = 0.021$ and $p = 0.002$) with a predominance of dryness sensation during the first 3 days ($p < 0.01$). The median time to complete epithelialization in both groups was 3 days ($p = 0.347$). In Group 1, delayed epithelialization directly depended on the baseline degree of cytological changes ($\rho = 0.683$; $q < 0.001$), whereas active early tearing ($\rho = -0.485$; $q = 0.046$) and eyelid edema ($\rho = -0.477$; $q = 0.046$) were associated with faster healing. Conversely, in Group 2, delayed epithelialization tended to correlate with preoperative OSDI ($\rho = 0.419$; $p = 0.021$) and led to persistent pain ($\rho = 0.447$; $q = 0.049$) and eyelid edema ($\rho = 0.476$; $q = 0.039$) on days 4–5.

On day 5, the degree of haze in Group 2 was significantly higher ($p = 0.004$), and after 2 months, residual haze (≥ 0.5 grade according to Fantes) persisted in 85.0% of eyes versus 53.3% in Group 1. In contact lens-naive (intact) eyes, haze directly correlated with actual pachymetric change ($\rho = 0.588$; $q = 0.002$), baseline cytology ($\rho = 0.578$; $q = 0.002$), epithelialization time ($\rho = 0.571$; $q = 0.002$), and axial length (AL) of the eye ($\rho = 0.404$; $q = 0.038$), whereas in Group 2, it tended to inversely correlate with the preoperative Schirmer test ($\rho = -0.441$; $p = 0.015$) and directly correlate with postoperative erosions ($\rho = 0.385$; $p = 0.036$). Two months after TransPRK and SCL discontinuation, Group 2 showed an improved cytological status ($p = 0.016$), increased NIBUT (up to 10.05 s; $p < 0.001$), and a decreased OSDI score (from 35.74 ± 17.33 to 14.27 ± 8.81 points; $p < 0.001$), despite the absence of significant changes in the meibomian gland loss area over 2 months ($p = 0.069$). Uncorrected visual acuity recovery in Group 2 was slower on day 5 ($p = 0.049$) and day 20 (0.70 vs. 0.90 in Group 1; $p < 0.001$), but by month 2, the median visual acuity in both groups reached 1.00 ($p = 0.110$).

Analysis of the pachymetric coefficient K_{abl} confirmed high ablation linearity (R^2 = 0.859 in Group 1 and R^2 = 0.919 in Group 2). According to multivariable modeling (LMM), independent predictors of pachymetric ablation error are the preoperative degree of conjunctival cytological changes (β = +3.91 μm; p = 0.005) and the axial length of the eye (β = +3.70 μm; p = 0.010) adjusted for group (p = 0.015). In Group 1, the pachymetric error correlated with baseline keratometry (ρ = -0.523; q = 0.031) and axial length (ρ = 0.494; q = 0.031), whereas in Group 2, it correlated with cytological changes (ρ = 0.462; p = 0.010). The final refractive error in Group 2, in addition to the degree of myopia, axial length, and ablation depth (q < 0.05), inversely correlated with preoperative NIBUT (ρ = -0.430; q = 0.049). As a result, after 2 months, 100% of eyes in both groups achieved refraction within ± 1.00 D, and 96.7% of eyes in Group 1 and 86.7% of eyes in Group 2 achieved refraction within ± 0.50 D (p = 0.516).

Conclusions. Long-term SCL wear causes chronic squamous metaplasia of the conjunctiva and meibomian gland dysfunction, which alters ocular surface reactivity after TransPRK, slows down the recovery of visual acuity during the first weeks after TransPRK, and promotes the persistence of early haze. Pronounced preoperative cytological changes of the conjunctiva and reduced NIBUT in SCL wearers are associated with increased pachymetric (in epithelial metaplasia) and refractive (in reduced NIBUT) errors, which substantiates the need for extended preoperative screening, preoperative ocular surface preparation, and modification of antimicrobial prophylaxis.

Keywords: myopia, cornea, comprehensive treatment, transepithelial photorefractive keratectomy, soft contact lenses, tear fluid, dry eye disease, impression cytology, ophthalmic complications, keratoconjunctivitis, 2,3-dioxygenase, microbiome, antibiotics, antiseptics, subepithelial corneal haze.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from conjunctival contents / Kovalchuk, V. P., Hrizhymalska, K. Y., Sandurskyi, S. O., Skrypka, A. S. *Clinical and Preventive Medicine*. 2025. No. 1. P. 59–64. URL: https://doi.org/10.31612/2616-4868.1.2025.07. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus Q4)**

2. Гріжимальська К., Сандурський С. Точність та передбачуваність трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії: порівняльний аналіз у пацієнтів з різним анамнезом носіння контактних лінз. *Перспективи та інновації науки*. 2025. № 9(55). С. 1923–1932. URL: https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-9(55)-1923-1932. **(Фахове видання України)**

3. Сандурський С., Гріжимальська К. Вплив передопераційного носіння м’яких контактних лінз на суб’єктивні скарги пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді після Т-ФРК. *Перспективи та інновації науки*. 2025. № 12(58). С. 2789–2798. URL: https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-2789-2798. **(Фахове видання України)**

4. Сандурський С. О., Гріжимальська К. Ю. Вплив носіння контактних лінз на цитологічний статус очної поверхні та загоєння рогівки після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2026. № 2. С. 35–41. URL: https://doi.org/10.31288/ukr.j.ophthalmol.202623541. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus Q4)**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Сандурський С. О. Мікробіологічний вміст кон'юнктиви пацієнтів рефракційного хірурга // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер '23» (м. Київ, 10–11 листопада 2023 р.). – Київ, 2023. – С. 84–85. **(Тези)**

6. Гріжимальська К. Ю., Назарчук Г. Г., Скрипка А. С., Сандурський С. О. Чутливість до протимікробних засобів коагулазонегативних стафілококів, виділених із кон'юнктивального вмісту // Матеріали XVI З'їзду Товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (м. Тернопіль, 2–6 червня 2025 р.). – Тернопіль, 2025. – С. 166. **(Тези)**

7. Сандурський С. О. Прогностичне значення цитологічних змін кон'юнктиви для результатів трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії // Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Conference «Modern Perspectives on Science and Economic Progress» (June 4–6, 2025). – Vilnius, Lithuania, 2025. – P. 328-329. URL: https://isu-conference.com/en/archive/modern-perspectives-on-science-and-economic-progress-4-06-25/ **(Тези)**

Зміст

ВСТУП 20
РОЗДІЛ 1 30
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 30
1.1. Еволюція та актуальні методи ексимерлазерної хірургії 30
1.1.1. Історичний розвиток та принципи рефракційної хірургії 30
1.1.2. Розвиток ексимерлазерної хірургії. Принцип роботи ексимерного лазера 32
1.1.3. Еволюція методів лазерної корекції зору, впровадження у практику трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії (ТФРК), її переваги над іншими методами лазерної корекції 34
1.1.4. Вплив ексимерлазерного випромінювання на поверхню ока 37
1.2. Гомеостаз очної поверхні, анатомо-фізіологічні основи та механізми регуляції, вплив носіння МКЛ на поверхню ока 39
1.3. Хвороба сухого ока у рефракційній хірургії: патогенетичні механізми та сучасні методи діагностики 42
1.3.1. Вплив передопераційної хвороби сухого ока на рефракційні результати та їх стабільність 42
1.3.2. Сучасні методи діагностики хвороби сухого ока та оцінка стану очної поверхні у рефракційній хірургії 43
1.4. Цитоморфологічна оцінка стану очної поверхні 46
1.5. Відновлення рогівки після ТФРК, вплив післяопераційних ліків на поверхню ока 48
1.6. Ускладнення після лазерної корекції зору та особливості післяопераційного відновлення 51
1.6.1. Порушення регенерації епітелію та патогенез субепітеліального помутніння 53
1.6.2. Оптико-біомеханічні чинники регресу рефракційного ефекту 57
1.6.3. Нейротрофічні зміни, порушення іннервації та ятрогенна хвороба сухого ока 58
1.7. Стандарти точності та прогнозованості результатів 60
1.8. Мікробіологічні та імунологічні аспекти розвитку ускладнень після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії 62
РОЗДІЛ 2 70

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ 70
2.1. Дизайн дослідження та характеристика пацієнтів 70
2.2. Методи клінічного обстеження 78
2.3. Оцінка суб'єктивних скарг пацієнта та якості життя 84
2.4. Техніка проведення ТФРК 86
2.5. Методи статистичного аналізу даних 88
РОЗДІЛ 3 91
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. СТАН ОЧНОЇ ПОВЕРХНІ ТА МІКРОБІОМУ КОН'ЮНКТИВАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ ДО ТА ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТФРК 91
3.1. Цитологічні зміни бульбарної кон'юнктиви пацієнтів з різним анамнезом носіння МКЛ до та після ТФРК 91
3.2. Стан слізної плівки, функціональна активність мейбомієвих залоз та аналіз вираженості ХСО 96
3.3. Оцінка мікробіологічного стану поверхні ока до та після проведення ТФРК 106
РОЗДІЛ 4 115
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯ ТФРК 115
4.1. Динаміка рефракційних результатів та гостроти зору 115
4.2. Аналіз точності виконання ексимерлазерної абляції 121
4.3. Перебіг раннього післяопераційного періоду та формування субепітеліальних фібропластичних змін 130
4.4. Прогностичне значення анатомо-морфометричних показників у забезпеченні результату ТФРК 142
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 147
ВИСНОВКИ 173
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 179
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 182
ДОДАТОК А 216
ДОДАТОК Б-1 218
ДОДАТОК Б-2 219
ДОДАТОК Б-3 220
ДОДАТОК Б-4 222

ДОДАТОК Б-5 224

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВОТ – внутрішньоочний тиск

ДДМ – диско-дифузійний метод

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІЦК – імпресійна цитологія кон’юнктиви

КУО – колонієутворююча одиниця

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація

МСГЗ – максимально скоригована гострота зору

МКЛ – м’які контактні лінзи

МПА – м’ясо-пептонний агар

МПБ – м’ясо-пептонний бульйон

НСГЗ – нескоригована гострота зору

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

ОКТ – оптична когерентна томографія

ПЗР – передньо-задній розмір ока

РНК – рибонуклеїнова кислота

ТФРК – трансепітеліальна фоторефракційна кератектомія

ФРК – фоторефракційна кератектомія

ФТК – фототерапевтична кератектомія

ХСО – хвороба сухого ока

ANCOVA – коваріаційний аналіз (Analysis of Covariance)

CGRP – кальцитонін-ген-споріднений пептид (Calcitonin Gene-Related Peptide)

CoNS – коагулазонегативні стафілококи (Coagulase-Negative Staphylococci)

CRSE – кластерно-робастні стандартні помилки (Cluster-Robust Standard Errors)

EGF – епідермальний фактор росту (Epidermal Growth Factor)

EUCAST – Європейський комітет з визначення чутливості до антимікробних препаратів (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

FDA – Управління з продовольства і медикаментів США (Food and Drug Administration)

FDR – очікувана частка хибних відхилень (False Discovery Rate)

GLMM – узагальнені лінійні змішані моделі (Generalized Linear Mixed Models)

HGF – фактор росту гепатоцитів (Hepatocyte Growth Factor)

IDO – індоламін-2,3-діоксигеназа

IL – інтерлейкін

ISRS/AAO – Міжнародне товариство рефракційної хірургії / Американська академія офтальмології.

K_{abl} – пахіметричний коефіцієнт відповідності абляції

LASIK – лазерний інтрастромальний кератомільоз (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis)

LMM – лінійні змішані моделі (Linear Mixed Models)

MMP-9 – матриксна металопротеїназа-9

MMC – мітоміцин С

MRSA – метицилін-резистентний золотистий стафілокок (Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus)

NIBUT – неінвазивний час розриву слізної плівки (Non-Invasive Break-Up Time)

NGF – фактор росту нервів (Nerve Growth Factor)

OSDI – індекс захворювань очної поверхні (Ocular Surface Disease Index)

PDGF – тромбоцитарний фактор росту (Platelet-Derived Growth Factor)

SMILE – екстракція лентикули через малий розріз (Small Incision Lenticule Extraction)

TFOS DEWS – Робоча група з вивчення синдрому сухого ока Товариства слізної плівки та очної поверхні (Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop)

TGF-β – трансформуючий фактор росту бета (Transforming Growth Factor beta)

ВСТУП

Актуальність теми. Значне поширення міопії у світі, яке експерти ВООЗ характеризують як глобальну неінфекційну епідемію [1–3], у майбутньому неодмінно спричинить збільшення потреби у хірургічній корекції зору. Звичайні методи корекції, такі як окуляри та м'які контактні лінзи (МКЛ), не завжди можуть забезпечити стабільну якість зору або незручні у використанні для певних професій [4–6].

В умовах воєнного стану в Україні проблема рефракційної реабілітації особливо актуальна. Для військовослужбовців і представників силових структур надзвичайно важливо мати високу нескориговану гостроту зору. Під час виконання бойових завдань користування окулярами або МКЛ може бути не лише незручним але і небезпечним [4–6]. Для цієї когорти пацієнтів лазерна корекція зору це не лише покращення зору, це ще й важлива складова професійної діяльності [4,7].

Серед сучасних кераторефракційних методик поверхневі лазерні операції, зокрема одноетапна трансепітеліальна фоторефракційна кератектомія (ТФРК), стали операцією вибору для осіб з активним способом життя та військових. Головними біомеханічними перевагами цього методу є максимальне збереження товщини та міцності рогівки, значно менша кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, пов'язаних із формуванням рогівкового клаптя (флепа), а також стабільність рефракційного ефекту у віддаленому періоді [8,9].

На відміну від LASIK і SMILE, де епітелій залишається відносно збереженим, технологія ТФРК передбачає повне видалення епітелію у зоні абляції [9,10]. Це супроводжується розвитком вираженого післяопераційного рогівкового синдрому у перші дні після операції і потребує часу для повної реепітелізації. Також метод має ряд специфічних ускладнень, серед яких найвагомішими є формування субепітеліальної фіброплазії (хейз), інфекційні ускладнення та тривалий період відновлення максимальної гостроти зору [9–

15]. Успіх такої операції та швидкість досягнення повної реабілітації за даними літератури безпосередньо залежить від власне поверхні ока та її індивідуальної реакції та операцію [9,16–19].

Особливої уваги ця проблема набуває у пацієнтів, які хочуть зробити лазерну корекцію після багаторічного користування МКЛ. Відомо, що тривале використання МКЛ діє як фактор хронічного механічного та гіпоксичного подразнення очної поверхні, який здатний викликати субклінічні зміни, непомітні при стандартному огляді [20–24]. Постійний контакт лінзи з оком запускає процеси структурної перебудови епітелію кон'юнктиви: плоскоклітинну метаплазію, атрофію келихоподібних клітин, призводить до дисфункції та часткової атрофії мейбомієвих залоз, зниження чутливості рогівки та розвитку хвороби сухого ока [5,25–27].

У сучасній літературі недостатньо вивчено вплив доопераційних цитологічних та функціональних змін очної поверхні на точність результатів ексимерлазерної корекції та патогенез післяопераційної регенерації рогівки. Потребують дослідження предиктори формування похибок у досягненні цільової рефракції та роботі лазера та відповідності фактичної пахіметричної зміни товщини рогівки запланованій глибині лазерної абляції. Відсутні чіткі прогностичні критерії, які б дозволяли б передбачити ризики післяопераційних варіацій у швидкості епітелізації, відновленні гостроти зору, розвитку хейзу та вираженості суб'єктивних скарг після операції. Крім того, тимчасова відсутність епітеліального бар'єра рогівки та застосування бандажних контактних лінз після ТФРК підвищують вразливість її до умовно-патогенної мікрофлори кон'юнктивальної порожнини, що на тлі зростання антибіотикорезистентності стафілококів вимагає перегляду ефективності засобів для періопераційної антимікробної санації.

Наведені положення пояснюють необхідність удосконалення доопераційного діагностичного алгоритму, схем антимікробної санації з урахуванням антибіотикорезистентності місцевої мікрофлори та розробки плану диференційованого підходу до ведення пацієнтів з різним досвідом

користування МКЛ. Комплексна оцінка клініко-патогенетичних змін поверхні ока дозволить визначити доопераційні фактори ризику ускладнень, підвищити прогнозованість та безпеку ТФРК. Прогалини в знаннях патогенезу відновлення поверхні ока після ТФРК у пацієнтів з різним морфофункціональним станом епітелію пояснює актуальність і практичну цінність дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи (НДР) кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України на тему: «Комплексний підхід до вивчення ланок патогенезу, удосконалення діагностики, профілактики, лікування та реабілітації пацієнтів з патологією переднього сегменту ока» (№ державної реєстрації 0123U103539) та виконана відповідно до плану наукових досліджень ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Дисертант є співвиконавцем зазначеної тематики НДР.

Мета дослідження – підвищити ефективність діагностики порушень стану поверхні ока у пацієнтів з міопією до та після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії шляхом визначення її клініко-функціональних, цитоморфологічних і мікробіологічних особливостей та розробки диференційованих прогностичних критеріїв перебігу післяопераційного періоду залежно від попереднього досвіду користування м'якими контактними лінзами.

Завдання дослідження:

1. Дослідити динаміку показників стабільності слізної плівки, інтерферометрії сльози, сльозопродукції, стану мейбомієвих залоз, імпресійної цитології бульбарної кон'юнктиви та індексу суб'єктивного дискомфорту (OSDI) у пацієнтів з міопією до та після ТФРК залежно від анамнезу користування м'якими контактними лінзами.

2. Вивчити видовий склад мікрофлори кон'юнктивальної порожнини у пацієнтів до та після проведення ТФРК та дослідити чутливість виділених

штамів до антибіотиків і антисептиків для обґрунтування раціональної періопераційної санації.

3. Визначити терміни й особливості реепітелізації рогівки, а також дослідити їх вплив на динаміку відновлення нескоригованої гостроти зору та клінічної рефракції у ранньому та пізньому післяопераційних періодах після ТФРК залежно від попереднього досвіду контактної корекції.

4. Оцінити динаміку суб'єктивних скарг пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді (1–5-та доба), встановити відмінності у вираженості больового синдрому, світлобоязні, сльозотечі, сухості очей, набряку повік та суб'єктивної якості зору між досліджуваними групами.

5. Визначити частоту і динаміку формування субепітеліального помутніння рогівки (хейзу) після ТФРК та встановити доопераційні й ранні післяопераційні фактори ризику його розвитку у пацієнтів з різним анамнезом носіння МКЛ.

6. Оцінити пахіметричну точність ексимерлазерної абляції за допомогою запропонованого коефіцієнта відповідності абляції (K_{abl}), встановити предиктори пахіметричних і рефракційних відхилень та розробити диференційовані прогностичні критерії перебігу післяопераційного періоду й практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів при проведенні ТФРК.

Об'єкт дослідження – міопія та стан поверхні ока при проведенні трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії.

Предмет дослідження – клініко-функціональні, цитоморфологічні та мікробіологічні зміни показників стану очної поверхні, параметри слізної плівки та мейбомієвих залоз, вираженість раннього рогівкового синдрому, терміни реепітелізації, інтенсивність субепітеліального помутніння рогівки, показники абляційної та рефракційної точності ТФРК у пацієнтів з міопією залежно від анамнезу користування м'якими контактними лінзами.

Методи дослідження: клініко-функціональні (візометрія, авторефрактометрія у звичайних умовах та в умовах циклоплегії), інструментальні (біомікроскопія переднього сегмента ока з оцінкою хейзу за

шкалою Fantes, офтальмоскопія, комп'ютерна кератотопографія, пупілометрія, пахіметрія та шемпфлюг-візуалізація рогівки, оптична біометрія, аналіз слізної плівки (NIBUT, інтерферометрія ліпідного шару), безконтактна інфрачервона мейбографія, тест Ширмера), лабораторні (імпресійна цитологія бульбарної кон'юнктиви за класифікацією Нельсона, бактеріологічне дослідження вмісту кон'юнктивального мішка з визначенням чутливості виділених штамів диско-дифузійним методом та методом серійних розведень (МІК, МБцК)), анкетно-опитувальні (стандартизований опитувальник OSDI та 10-бальна візуально-аналогова шкала оцінки ранніх післяопераційних скарг), статистичні (критерій Шапіро–Вілка, t-критерій Стьюдента, непараметричні критерії Манна–Уітні, Вілкоксона, точний тест Фішера, критерій χ^2 Пірсона, коваріаційний аналіз (ANCOVA), лінійні та узагальнені лінійні змішані моделі (LMM, GLMM), регресійний аналіз із кластерно-робастними стандартними помилками (CRSE), рангова кореляція Спірмена з поправкою Бенджаміні–Гохберга (FDR)).

Наукова новизна отриманих результатів. В ході проведеного дослідження:

Вперше проведено комплексну порівняльну оцінку впливу доопераційних морфофункціональних, цитологічних та мікробіологічних змін очної поверхні, зумовлених тривалим носінням МКЛ, на клінічний перебіг рогівкового синдрому, швидкість епітелізації, відновлення гостроти зору та точність досягнення цільової рефракції після ТФРК.

Вперше за допомогою запропонованого пахіметричного коефіцієнта відповідності абляції (K_{abl}) та багатофакторного лінійного змішаного моделювання встановлено, що незалежними доопераційними предикторами відхилення фактичної зміни загальної пахіметрії від запланованої глибини абляції є анамнез користування МКЛ, вихідний ступінь плоскоклітинної метаплазії кон'юнктиви за Нельсоном та передньо-задній розмір (ПЗР) ока. Доведено, що у пацієнтів із анамнезом використання МКЛ величина рефракційної похибки після ТФРК, окрім вихідних оптико-біометричних

параметрів, має достовірну обернену залежність від доопераційного неінвазивного часу розриву слізної плівки (NIBUT).

Доповнено наукові дані щодо патогенетичних особливостей раннього післяопераційного періоду та регенерації епітелію після ТФРК. Встановлено, що у пацієнтів без анамнезу МКЛ тривалість епітелізації прямо залежить від вихідного ступеня цитологічних змін кон'юнктиви, а виражена захисна сльозотеча та набряк повік у перші дні після операції пов'язані зі швидшим закриттям дефекту епітелію. У колишніх користувачів МКЛ ранній післяопераційний період характеризується достовірним пригніченням рефлекторної сльозотечі та переважанням сухості у перші три доби, а затримка епітелізації у цих пацієнтів призводить до збереження больових відчуттів та набряку повік на 4-5-ту добу.

Доповнено наукові дані щодо динаміки структурно-функціонального та оптичного відновлення очної поверхні після ТФРК: доведено, що через 2 місяці після операції та відміни МКЛ на фоні стандартної післяопераційної терапії достовірно покращується цитологічний стан епітелію бульбарної кон'юнктиви, зростає стабільність слізної плівки (NIBUT) та знижується дискомфорт за індексом OSDI. Виявлено, що у колишніх носіїв МКЛ при міопії слабкого та середнього ступеня відновлення нескоригованої гостроти зору відбувається достовірно повільніше на 20-ту добу після операції, проте до 2-го місяця показники гостроти зору в обох групах вирівнюються та досягають доопераційного рівня максимальної коригованої гостроти зору незалежно від анамнезу використання МКЛ.

Набуло подальшого розвитку розуміння факторів ризику формування субепітеліального помутніння рогівки (хейзу) після ТФРК. Доведено, що в очах без анамнезу МКЛ ступінь хейзу прямо корелює з глибиною абляції, ПЗР ока, ступенем передопераційної метаплазії епітелію та часом досягнення епітелізації. Натомість у пацієнтів із анамнезом носіння МКЛ глибина абляції та ПЗР не підвищували ризику помутніння, а основними клінічними тенденціями до зв'язку з помутнінням рогівки є доопераційне зниження

показників тесту Ширмера та поява ерозії рогівки протягом перших 2 місяців після операції.

Уточнено та доповнено наукові дані щодо видового спектра та чутливості мікрофлори кон'юнктивальної порожнини у пацієнтів перед та після ТФРК. Передопераційно на поверхні ока здебільшого виявляли коагулазонегативні стафілококи (CoNS), після ТФРК спектр виявлених мікроорганізмів не змінився. На підставі визначення мінімальних бактерицидних концентрацій (МБцК) протимікробних засобів *in vitro* доведено високу протистафілококову активність 0,02% декаметоксину та офтальмологічних препаратів фторхінолонів і тобраміцину, а також обґрунтовано відсутність бактерицидної дії сульфацилу натрію та обмежену активність левоміцетину щодо резистентних штамів в офтальмологічній практиці.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані в процесі дослідження дані обґрунтовують необхідність диференційованого підходу до передопераційного обстеження, передопераційної підготовки та післяопераційного моніторингу й ведення пацієнтів при проведенні ТФРК залежно від анамнезу користування МКЛ.

Визначено доопераційні клініко-прогностичні критерії стану очної поверхні (за показниками NIBUT, інтерферометрії ліпідного шару, мейбографії, тесту Ширмера I та імпресійної цитології кон'юнктиви), які дозволяють на етапі планування ТФРК проводити стратифікацію ризиків пахіметричних і рефракційних відхилень, сповільненого відновлення гостроти зору та тривалого збереження субепітеліального помутніння рогівки у користувачів МКЛ.

На підставі кількісної оцінки чутливості клінічних ізолятів стафілококів шляхом визначення мінімальних бактерицидних концентрацій (МБцК) *in vitro* обґрунтовано недоцільність застосування очних крапель левоміцетину та 30% сульфацилу натрію для періопераційної санації при ТФРК і доведено високу бактерицидну активність офтальмологічних концентрацій фторхінолонів

(0,5% левофлоксацин, 0,3% ципрофлоксацин), 0,3% тобраміцину та катіонного антисептика 0,02% декаметоксину.

Запропоновано використання в клінічній та дослідницькій практиці пахіметричного коефіцієнта відповідності абляції (K_{abl}) для об'єктивної оцінки співвідношення фактичної зміни загальної товщини рогівки до запланованої глибини абляції та виявлення випадків значних пахіметричних відхилень.

Клінічно обґрунтовано диференційований підхід до передопераційного інформування та післяопераційного моніторингу пацієнтів із анамнезом користування МКЛ. Доведено необхідність попередження таких пацієнтів про можливе повільніше відновлення максимальної гостроти зору в перші тижні після ТФРК (із досягненням повного оптичного результату до 2-го місяця), обов'язкового продовження безконсервантної сльозозамісної терапії понад 2 місяці навіть за швидкого регресу суб'єктивних скарг за індексом OSDI, а також проведення додаткового огляду у разі збереження болю та набряку повік на четверту та п'яту добу після операції як клінічних маркерів затримки епітелізації рогівки.

Впровадження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри дитячої хірургії, оториноларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету, кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, а також у клінічну практику та локальні протоколи ведення пацієнтів офтальмологічної клініки професора Сергієнка (ТОВ «МЦ ОКПС», м. Вінниця) та Університетської клініки ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійно виконаною науковою працею, в якій викладено авторський підхід до вирішення актуального науково-практичного завдання офтальмології – підвищення ефективності, прогнозованості та безпеки трансепітеліальної

фоторефракційної кератектомії у пацієнтів з міопією залежно від анамнезу контактної корекції.

Ідея, вибір напрямку дослідження, формулювання мети і завдань, а також розробка дизайну роботи виконані спільно з науковим керівником – к.мед.н., доц., Гріжимальською Катериною Юріївною.

Здобувачем проведено інформаційно-патентний пошук, опрацьовано та проаналізовано вітчизняну і зарубіжну наукову літературу за темою дисертації. Автором особисто здійснено клінічний відбір пацієнтів з міопією та проведено повний комплекс доопераційних і післяопераційних клініко-інструментальних обстежень. Здобувач безпосередньо виконував – трансепітеліальну фоторефракційну кератектомію, здійснював післяопераційну курацію пацієнтів, моніторинг динаміки епітелізації, стану слізної плівки, рефракційних показників, гостроти зору та прозорості рогівки.

Дисертантом проведено забір біологічного матеріалу з кон'юнктивальної порожнини для мікробіологічного дослідження та мазків-відбитків бульбарної кон'юнктиви для імпресійної цитології (лабораторний етап мікробіологічних досліджень виконувався на базі бактеріологічної лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова, цитологічних – на базі патологоанатомічного бюро КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова ВОР»), при цьому клінічна оцінка, зіставлення та інтерпретація лабораторних результатів виконані автором самостійно.

Здобувачем сформовано електронну базу первинних даних, запропоновано розрахунок пахіметричного коефіцієнта відповідності абляції (K_{abl}), виконано статистичну обробку та математичне моделювання результатів дослідження, сформульовано наукову новизну, практичне значення, висновки й практичні рекомендації, написано та оформлено всі розділи дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать збір і систематизація клінічного матеріалу, статистичний аналіз даних, підготовка ілюстративного матеріалу та написання основного тексту публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено та обговорено на Науково-практичній конференції «Міждисциплінарний союз: хірургія, травматологія, офтальмологія в мирний та воєнний час» (м. Вінниця, 26–27 січня 2024 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер ’24» (м. Київ, 1–2 листопада 2024 р.); Науковій конференції молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, 19 травня 2025 р.); 44th Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons – ESCRS 2026 (м. Лондон, Велика Британія, 11–15 вересня 2026 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, серед яких 2 статті у наукових фахових виданнях України, 2 статті у періодичних наукових виданнях, індексованих у міжнародній наукометричній базі Scopus, та 3 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 225 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту становить 159 сторінок) і складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, розділу аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 52 таблицями та 12 рисунками. Список використаних джерел містить 238 найменувань, із яких 224 викладено латиницею та 14 – кирилицею.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Еволюція та актуальні методи ексимерлазерної хірургії

1.1.1. Історичний розвиток та принципи рефракційної хірургії

Важливість високої гостроти зору у всіх аспектах нашого життя неможливо переоцінити. З давніх часів лікарі та науковці прагнули покращити зір і для цього постійно розробляли нові методики. Перші окуляри були винайдені ще у XIII столітті в Італії. Перша письмова згадка про окуляри датується 1289 і приписують її італійському монаху-домініканцю Джордано да Рівалто, який стверджував що окуляри були винайдені у проміжку від 1280 до 1300 року [28]. З того часу методи корекції зору пройшли значну еволюцію і продовжують вдосконалюватися. Незважаючи на доступність консервативних методів корекції (окуляри, контактні лінзи), вони мають суттєві обмеження для осіб певних професій. Численні дослідження [4–6] вказують на те, що окуляри обмежують периферичний зір, можуть запотівати та травмувати око при розбитті, а контактні лінзи несуть ризик інфекційних ускладнень у польових умовах [4,7]. Це спонукає до пошуку надійних хірургічних методів корекції для пацієнтів з високими вимогами до зорових функцій. Саме тому науково-технічний прогрес, високі споживчі стандарти сучасного стилю життя та виробнича, а в наших реаліях подекуди і життєва необхідність призвели до потреби в ширшому впровадженні перманентних методів виправлення патології рефракції таких як лазерна корекція зору.

Щоб досягти рівня ексимерлазерної хірургії який ми маємо сьогодні знадобилося багато часу та випробувань, методики змінювали одна одну поступаючи місце все більш досконалішим та ефективнішим. Рогівка ока завдяки високій оптичній силі та легкому доступі до неї сприяли появі хірургічних методів впливу на неї для зміни форми та оптичної сили. Перші

дослідження присвячені зміні оптичної сили рогівки датуються 19 століттям. Снеллен у 1869 році вперше дослідив формування астигматизму після операції з екстракції катаракти, а Шиотц виконав перший проникаючий розріз рогівки в 1885 році для лікування високого астигматизму після операції з видалення катаракти [12,29]. Принципи рефракційної хірургії які лягли в основу сучасної лазерної корекції зору представив іспанський офтальмолог Хосе Ігнасіо Барракер Монер, якого вважають «батьком рефракційної хірургії». У 1948 році він розробив методику зміни форми рогівки для корекції міопії та астигматизму. Він сконструював систему мікрокератомних лез для формування розрізів рогівки. Методика Барракера включала кілька етапів, спершу з допомогою авторського мікрокератома формувався розріз рогівки та видалявся її шматочок, далі видалений шматочок рогівки заморожувався та обточувався для зміни його форми і як наслідок оптичної сили, на останньому етапі потрібно було приєднати його назад до рогівки. Очікувано що перші спроби мали багато ускладнень на всіх етапах процедури від формування розрізу до репозиції, тому вона не набула поширення. Але Барракер показав що змінити рефракцію рогівки можливо та продовжив вдосконалювати свою методику, а принцип ліг в основу сучасної ексимерлазерної корекції зору [30,31]. Глибоко модернізовані мікрокератоми широко застосовуються і сьогодні, але принцип їхньої роботи заклав ще Барракер. Наприкінці 70-х паралельно розробили альтернативний метод зміни форми рогівки, який виявився досить ефективним, це - радіальна кератотомія. Для зміни форми рогівки у даній методиці за допомогою спеціального кератома проводилися глибокі радіальні розрізи рогівки завдяки чому зменшувалася кривизна центральної частини рогівки. Принципи даної хірургії запропонував японський офтальмолог Сато. У 1930-х роках він запропонував наносити радіальні розрізи на рогівку – кератотомії на передній та задній поверхні рогівки у пацієнтів з кератоконусом і досягнув зміни рефракції, проте через пошкодження ендотелію методика викликала бульозну кератопатію у зв’язку з чим від методики відмовилися [29,32,33]. Модернізована методика радіальної

кератотомії, яка з’явилася у 1970-х роках полягала у нанесенні розрізів лише на передню поверхню рогівки, що дозволило зменшити ризики післяопераційних ускладнень. У такому вигляді методика використовувалася для корекції міопії та астигматизму і навіть мала успіх, що підтверджує більше 1 мільйона прооперованих пацієнтів по усьому світу. Але ризик ускладнень був високим, прогнозованість результату була незадовільною, часто були випадки як недокорекції так і гіперкорекції, довге і дискомфортне післяопераційне відновлення, ослаблення рогівки та ризик проникнення у передню камеру під час операції, поява аберацій вищого порядку призвели до того, що вже до кінця 90-х років методика радіальної кератотомії була заміщена більш безпечною та прогнозованою ексимерлазерною корекцією зору [12,19,32]. Від своєї появи у 80-х роках і до сьогодні методи лазерної корекції зору суттєво вдосконалилися і продовжують покращуватися.

Поява ексимерного лазера в практиці офтальмолога здійснила революцію у рефракційній хірургії і дала можливість безпечно, ефективно і прогнозовано виправляти аномалії рефракції такі як міопія, астигматизм та гіперметропія, а на сьогоднішній день з допомогою ексимерного лазера можна коригувати і аберації вищого порядку, усувати помилки рефракції після інших операцій, таких як заміни кришталика, операцій на рогівці, деяких дистрофічних захворюваннях рогівки та давати високу гостроту зору у ще донедавна безнадійних випадках [9,32,34].

1.1.2. Розвиток ексимерлазерної хірургії. Принцип роботи ексимерного лазера

Термін «ексимер» це скорочена форма від «excited dimer», що у перекладі означає збуджений димер і означає фізичний принцип формування лазерного випромінювання такого типу. Ексимерні лазери для своєї роботи використовують суміш благородного газу та галогену, у звичайних умовах вони стабільні, але при дії високовольтного електричного розряду вони

об’єднуються і утворюють нестійку сполуку з високою енергією. Коли ця сполука розпадається виділяється фотон енергії з якого в свою чергу після посилення формується лазерний промінь. Характеристики лазерного випромінювання різняться від того який газ використовується. Для впливу на рогівку найкраще підходить аргон-фтор. Довжина хвилі такої системи – 193 нм, дана довжина добре поглинається рогівкою і дуже точна. Завдяки проникненню на глибину лише 0,3 мкм за один імпульс, проводиться надзвичайно точна абляція тканин рогівки та без ризику пошкодження сусідніх тканин [35].

Технологію ексимерного лазера розробили ще 1976 року дослідники з IBM. Почалося застосування спочатку у промисловості для виробництва мікросхем (ультрафіолетова фотолітографія). Завдяки надзвичайній точності своєї роботи сучасні ексимерні лазери забезпечують нанометрову точність обробки матеріалів, цей метод актуальний і сьогодні [36].

Ексимерний лазер називають або «холодним лазером», оскільки порівнянно з іншими лазерами він майже не нагріває поверхню на яку діє. Форма взаємодії лазера з тканинами називається фотохімічна абляція або фотоабляція. Суть явища полягає у тому, що енергія фотона лазера з довжиною хвилі 193 нм становить 6,4 електрон-вольт (еВ). Ця величина перевищує енергію ковалентних міжмолекулярних зв’язків у тканинах рогівки яка становить приблизно 3,0-3,5 еВ. Внаслідок поглинання енергії відбувається розрив молекулярних зв’язків і фрагменти тканини відділяються з надзвуковою швидкістю (1000-3000 м/с), таким чином тканина безслідно випаровується. Тривалість імпульсу настільки коротка (від 10 до 20 нс), що тепло не встигає поширитися на глибші шари. Але при високій частоті імпульсів у ту саму точку перегрівання можливе. Вирішили цю проблему системи доставки променя. Перше покоління лазерних систем коли лазерний промінь одночасно діє на всю передбачувану оптичну зону рогівки великою плямою з низькою частотою імпульсів називався широкоапертурним лазером. Частота їх імпульсів була низькою для попередження нагрівання. Такі типи

лазерів потребували більше часу для проведення передбачуваної абляції, створювали ризик центральних острівців та акустичних ударних хвиль. Наступний тип лазерних систем – скануюча щілина. У таких лазерах формувався лазерний промінь у формі щілини, який діяв поступово на різні частини рогівки, завдяки чому час між потраплянням імпульсів на те ж саме місце збільшувався і енергія розподілялася більш рівномірно. Це дозволило прискорити проведення операції зі збільшенням безпеки. Найсучасніші лазери доставляють імпульси методом літаючої точки. При цьому виді лазерний імпульс має розмір точки малого діаметра від 0,5 до 2 мм, яка з високою частотою 500 Гц і більше діє на різні ділянки рогівки, за такого типу взаємодії повторне потрапляння в те ж саме місце відбувається вже після повного остигання тканини, тому температурний вплив дуже низький. Такі системи дозволяють надзвичайно швидко проводити лікування створюючи рівномірну та надзвичайно гладку поверхню, для корекції 1 Дптр міопії необхідно менше 2 секунд. Швидкість проведення операції також підвищує прогнозованість та безпеку адже зменшується ризик дегідратації рогівки а також зменшується кількість рухів ока протягом операції [16,37].

1.1.3. Еволюція методів лазерної корекції зору, впровадження у практику трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії (ТФРК), її переваги над іншими методами лазерної корекції

Сучасна рефракційна хірургія є високотехнологічною галуззю офтальмології, що перебуває у стані постійного удосконалення з метою досягнення максимально точних, передбачуваних та безпечних результатів. Передумови для розвитку лазерної корекції були закладені ще у 1980-1983 роках у дослідному центрі IBM. Дослідники S. Trokel, R. Srinivasan та співавтори досліджували вплив ексимерного лазера на біологічних тканинах (хрящ, волосся) та встановили здатність випромінювання з довжиною хвилі 193 нм виконувати прецизійну фотоабляцію без термічного пошкодження

прилеглих структур [29,31,35]. У 1985 відбулося перше клінічне застосування в офтальмології, а у 1988 році - перша успішна операція на зрячому оці. У 1995 році управління з продовольства і медикаментів США (FDA) схвалило використання ексимерного лазера для фоторефракційної кератектомії (ФРК). Суть методу полягала у лазерній абляції передніх шарів строми після попереднього видалення епітелію. Деепітелізацію виконували механічним шляхом (шпателем, лезом), за допомогою ротаційної щітки або хімічним методом (розчин етилового спирту з експозицією 30-40 с). Суттєвими недоліками класичної ФРК були виражений рогівковий синдром, тривала реепітелізація та повільне відновлення гостроти зору [38]. Для зменшення часу відновлення був розроблений, а у 1998 році схвалений FDA, новий метод LASIK (Laser-assisted in situ keratomileusis). Технологія передбачає використання мікрокератома (або фемтосекундного лазера) для формування поверхневого клаптя рогівки товщиною 90-150 мкм. Сформована таким методом пластинка рогівки отримала назву флеп або клапоть рогівки. Завдяки збереженню епітелію, LASIK забезпечує безболісний післяопераційний період та відновлення зору протягом 24 годин. Проте формування розрізу рогівки часто призводить до ускладнень, які можливі як у періопераційний період так і післяопераційно (дислокація флепа, вростання епітелію, розвиток ятрогенної кератоектазії). Окрім того розріз рогівки пошкоджує глибокі нервові сплетення та значно підвищує ризик розвитку ХСО (хвороби сухого ока) [8,9]. Саме внаслідок потенційно вищого ризику ускладнень при проведенні LASIK відновився інтерес до повернення в практику і удосконалення поверхневих методів лазерної корекції [10]. Перші спроби покращити методику класичної ФРК були зроблені ще в 90-х роках. Були створені методи LASEK та Epi-LASIK у яких зберігався епітелій цілим, проте це не вирішило усіх проблем загоєння. Приблизно у той же час для проведення деепітелізації рогівки при ФРК почали використовувати ексимерний лазер. Перший такий метод отримав назву двоетапна трансепітеліальна фоторефракційна кератектомія, для виконання якої послідовно проводилися спочатку фототерапевтична

кератектомія (ФТК) для видалення епітелію та другим етапом проводилася вже ФРК для зміни кривизни рогівки. Внаслідок окремих двох етапів методика мала ряд недоліків. Двоетапна ТФРК не враховувала збільшення товщин епітелію від центру до периферії рогівки, що призводило до зменшення оптичної зони, недокорекції, появи нічних дисфотопсій. Потреба перемикати режими і окреме налаштування кожного з них як іншої процедури призводило до подовження часу операції та збільшення дегідратації строми рогівки, що зменшувало прогнозованість результату. Зазначені недоліки були усунуті з появою одноетапної ТФРК. У даній методиці деепітелізація та абляція строми проводиться як одна безперервна процедура. У цій методиці вже враховані зміни товщини епітелію від центру до периферії. Нещодавно проведені дослідження показали, що одноетапна ТФРК має ряд переваг над іншими поверхневими процедурами, а саме: прискорення проведення операції, мінімізація розміру епітеліального дефекту, відсутність впливу спирту на перилімбальну зону. При вивченні патогенезу ФРК з видаленням епітелію з допомогою ротаційної щітки виявили, що деепітелізація таким методом призводить до великого викиду прозапальних медіаторів та швидкого потрапляння їх безпосередньо у строму рогівки, що у свою чергу призводило до більш важкого післяопераційного періоду. При абляції епітелію лазером залишки тканини рогівки випаровуються, а не залишаються на поверхні, у зв’язку з чим концентрація запальних медіаторів суттєво нижча. Усі ці особливості дозволяють отримувати більш прогнозовані та точні результати та прискорити післяопераційний період [9,11–14]. Таким чином поверхневі методи перестають бути методом виключення, а все частіше являються методом вибору для все більшої кількості пацієнтів. Поверхневі методики найкраще підходять у випадку тонкої рогівки, плоскої та крутої рогівки, при нерівномірності рогівки, неправильному астигматизмі або після попередньо проведених операцій на ній (кератопластика, кератотомія, попередні ексимерлазерні операції). При певних анатомічних особливостях: глибокі очниці, вузькі очні щілини та дистрофія базальної мембрани епітелію, а також

людям чия професія пов’язана з ризиком травмування (військові, поліція та професійні спортсмени) оскільки відсутність клаптя сприяє збереженню біомеханічної міцності рогівки [16–19]. Методику ТФРК можна проводити при міопії слабкого, середнього та високого ступеня (за умови обмеження глибини абляції до 100 мкм), при астигматизмі до 4 Д, а також гіперметропії слабкого та середнього ступеня [12].

1.1.4. Вплив ексимерлазерного випромінювання на поверхню ока

Ексимерний лазер з тканиною рогівки має 4 типи взаємодії: пропускання, розсіювання, відбиття та поглинання. Безпека та ефективність операції залежить від співвідношення цих ефектів [39].

Пропускання означає проходження променя через шар тканини майже без затримки в ній, тобто без поглинання та розсіювання. Високе пропускання необхідне для концентрації лазера всередині ока, без впливу на тканини що його проводять, це потрібно для процедур на сітківці, трабекулі. Ексимерний лазер 193 нм проникає в рогівку приблизно на 0,2-0,3 мкм, внаслідок сильного поглинання білками та нуклеїновими кислотами цієї довжини хвилі. Тому дія лазера зосереджена лише на поверхні рогівки, дякуючи чому лазер не пошкоджує підлеглі тканини (ендотелій, кришталик, сітківку) [40,41].

Частка енергії при проходженні через колагенові волокна та клітини рогівки розсіюється. У ексимерного лазера більшість енергії поглинається ще на рівні поверхні строми і майже не розсіюється. Той же невеликий об’єм що розсіявся не несе ризику, але цей фактор може мати значення при високій частоті імпульсів або при неоднорідних включеннях у рогівці [41].

При переході променів лазера з повітря в тканину ока частка енергії відбивається від наміченої траєкторії, це і є відбиття. Коефіцієнт відбиття залежить від показника заломлення тканини яку аблюємо та кута падіння променів**.** Для рогівки (n ≈1,376) та повітря (n ≈1,0) при нормальному куті падіння, близько 3-5% енергії лазера відбивається. Цей відсоток може зростати

при наявності слізної плівки**,** нерівностях поверхні або при косому куті падіння променів**.** Відбиття вважається незначною втратою енергії**,** але враховується при калібруванні лазерних систем та системах трекінгу [40,42].

Найважливішим для нас процесом є поглинання через нього реалізується сама фізика ексимерлазерної абляції. Залежно від умов поглинання може викликати три типи ефектів: фототермічний, фоторуйнування та фотохімічний [35,43]. Фотохімічний вплив – це основний механізм дії лазера 193 нм. Він руйнує молекулярні зв'язки у тканинах фотонами високої енергії. Цей процес відбувається без термічної дії на навколишні тканини, забезпечує високу точність і відсутність зон некрозу. Саме фотохімічна абляція дозволяє з високою точністю ремоделювати форму рогівки задля рефракційного ефекту. Хоча ексимерний лазер належить до холодних лазерів, частина енергії випромінювання при надлишковій енергії або високій частоті імпульсів в одне і те ж місце може викликати локальне нагрівання. Температура може підвищуватися на кілька десятків градусів, особливо в зоні концентрації багатьох імпульсів [35] –це і є фототермічний ефект, він небажаний, бо надмірне нагрівання здатне спричинити коагуляцію білків, активацію запальної реакції і підвищення ризику помутніння рогівки. Мінімізація цього ефекту досягається в сучасних лазерах активним охолодженням потоками холодного повітря або застосуванням холодних рідин або льоду після процедури [44]. Інший метод боротьби з нагріванням – це розмежування імпульсів у часі і просторі, коли імпульс попадає на одне і те ж місце якомога рідше.

Також під час роботи лазера в товщі тканин можуть розширюватися гази які формують своєрідні ударні хвилі, це називається фотомеханічний або фотоакустичний вплив. Спостерігається при дуже високій щільності енергії або при фокусованому імпульсі на малій площі, не типовим для стандартного режиму роботи в рефракційній хірургії. При надмірній щільності імпульсів в одній точці можливе утворення мікротріщин і порушення структури колагенових волокон з впливом на механічну стабільність рогівки.

Фотомеханічний ефект може запустити відповідь рогівки через активацію клітинних рецепторів, чутливих до механічного тиску [44,45].

У клінічній практиці дію ексимерного лазера на рогівку прагнуть обмежити переважно фотохімічним механізмом, він забезпечує високу точність і безпечність процедури. Зменшення побічних ефектів, пов'язаних із тепловим чи механічним ушкодженням, досягається шляхом оптимізації параметрів абляції**,** розподілу енергії**,** систем трекінгу та охолодження**.** Розуміння балансу між цими ефектами є ключовим для покращення результатів хірургії та запобігання післяопераційним ускладненням [35,44,45]. Проте повністю уникнути небажаних ефектів наразі неможливо. Дані ефекти непередбачувано можуть чинити негативний вплив на оточуючі тканини, їх життєдіяльність та регенерацію, та на сьогоднішній день потребують подальшого вивчення.

1.2. Гомеостаз очної поверхні, анатомо-фізіологічні основи та механізми регуляції, вплив носіння МКЛ на поверхню ока

Очна поверхня постійно контактує із навколишнім середовищем, на неї постійно впливають фізичні, хімічні та біологічні чинники, а у користувачів контактних лінз до них додаються ще й механічне тертя та хронічна гіпоксія [46]. Структурна і функціональна цілісність тканин ока забезпечується взаємодією всіх її структур: рогівки, кон'юнктиви, повік, слізних залоз, мейбомієвих залоз, сльозовивідних шляхів на всіх рівнях взаємодії [47].

Усі ці структури виконують відведені їм індивідуальні функції. Багатошаровий епітелій рогівки щільними міжклітинними контактами формує механічний бар'єр, а також продукує муцини (MUC1, MUC4, MUC16), які утримують водний шар слізної плівки на поверхні епітелію і беруть участь у передачі внутрішньоклітинних сигналів регенерації. Кон'юнктива за рахунок пулу келихоподібних клітин є основним місцем утворення муцинів MUC5AC,

які стабілізують слізну плівку та забезпечують її рівномірний розподіл під час моргання [48,49]. Слізна залоза секретує водну фракцію сльози, насичену електролітами, бактерицидними сполуками та факторами росту, тоді як мейбомієві залози продукують ліпідний секрет (мейбум), що формує зовнішній шар слізної плівки, перешкоджає її випаровуванню. Порушення навіть одного з цих складових впливає на всі інші та в кінці неминуче призводить до розвитку дистрофічних змін [50,51].

Регуляція секреції сльози здійснюється через нейрорефлекторну дугу. Аферентна стимуляція починається з механо-, термо- і ноцицепторів рогівки та кон'юнктиви, імпульс передається по волокнах першої гілки трійчастого нерва до проміжних центрів, звідки активуються парасимпатичні та симпатичні еферентні шляхи, що іннервують слізну, мейбомієві залози, і келихоподібні клітини. Оскільки сльозопродукція є нейрозалежним процесом, пошкодження чутливих нервових закінчень рогівки, під час лазерної корекції або тривалого використання контактних лінз, пригнічує секрецію та веде до нейротрофічних порушень поверхні ока [52].

Підтримка імунного гомеостазу забезпечується лімфоїдною тканиною кон'юнктиви та сльозовивідних шляхів, на слизових оболонках містяться антигенпрезентуючі клітини, Т- та В-лімфоцити, які здійснюють імунний нагляд, синтезують секреторний IgA, регулюють баланс про- та протизапальних цитокінів, координують процес загоєння тканин при ушкодженні [53–55]. Важливою ланкою місцевої імунорегуляції поверхні ока являється фермент індоламін-2,3-діоксигеназа (IDO), він регулює розщеплення триптофану, підвищення експресії цього ферменту після травми рогівки, операції або на тлі ХСО обмежує проліферацію активованих Т-лімфоцитів і запобігає надмірному пошкодженню строми, сприяючи її прозорості [56]. На місцевий імунітет впливає і власний мікробіом очної поверхні, який підтримує локальну толерантність та стимулює синтез антимікробних факторів, а порушення його балансу підвищує ризик хронічного запалення й ендогенних чи екзогенних інфекцій [48,49].

М’які контактні лінзи (МКЛ) є одним із найпоширеніших засобів корекції аметропії. Проте тривале користування МКЛ впливає на очну поверхню, спричиняє структурні та функціональні зміни рогівки та кон’юнктиви, порушує іннервацію, ослаблює здатність до відновлення [20,21,24,25,27,57,58]. Ці фактори необхідно враховувати під час передопераційного обстеження та прогнозування результатів лазерної корекції [24,26,57,59].

Мікробіологічні дослідження поверхні ока у користувачів МКЛ показали, що носіння лінз супроводжується зростанням кількості мікроорганізмів та зміною їхнього видового спектру на поверхні ока. Пацієнти, на лінзах яких визначалися грампозитивні бактерії, мали вищий ризик розвитку периферичних інфільтратів та виразок рогівки, поява ж грамнегативної флори частіше асоціювалося з розвитком гострого кон’юнктивіту [60]. Порівнявши мікробіоту кон’юнктиви у користувачів МКЛ та осіб, які їх не використовували, встановили, що у носіїв МКЛ мікробний спектр стає подібним до мікробіоти шкіри повік [61].

Тривале користування МКЛ поступово знижує чутливість рогівки внаслідок хронічної мікротравматизації, гіпоксії та пошкодження суббазального нервового сплетення. За даними конфокальної мікроскопії in vivo, у носіїв МКЛ спостерігається зменшення щільності нервових волокон, що прямо корелює зі зниженою чутливістю рогівки, особливо в її центральній оптичній зоні [58,62]. Оскільки повноцінна реіннервація є важливою умовою післяопераційної реабілітації після ТФРК, вихідне пошкодження нервового сплетення ускладнюватиме перебіг реабілітації та поглиблюватиме прояви післяопераційної ХСО [58,62–65].

Дослідження клітин показують перебудову кон’юнктивального епітелію при тривалому використанні МКЛ. За даними імпресійної цитології, у таких пацієнтів зростає ступінь плоскоклітинної метаплазії епітелію, зменшується щільність келихоподібних клітин та з’являються клітинні ознаки запалення у власній пластинці слизової оболонки. Це призводить до порушення сльози,

порушення місцевого імунного гомеостазу та схильності до хронічного запалення [27,62,66]. Поєднання гіпоксичних, механічних та запальних змін, спричинених лінзами, знижує можливості поверхні ока до відновлення. Зокрема, знижується активність стовбурових клітин лімба і змінюється вміст сльози з переважанням прозапальних медіаторів (IL-6, TNF-α), що сповільнює післяопераційну міграцію епітелію, подовжує ремоделювання базальної мембрани та підвищує ризик формування субепітеліальних помутнінь після ТФРК [58,63,64].

1.3. Хвороба сухого ока у рефракційній хірургії: патогенетичні механізми та сучасні методи діагностики

1.3.1. Вплив передопераційної хвороби сухого ока на рефракційні результати та їх стабільність

ХСО є вагомим фактором ризику в рефракційній хірургії: її наявність у передопераційному періоді, навіть у субклінічній формі, здатна впливати на перебіг та кінцевий результат ТФРК на всіх етапах лікування [67–70].

Точність ексимерлазерної абляції безпосередньо залежить від достовірності даних отриманих передопераційно. Оскільки слізна плівка є першою заломлюючою поверхнею ока, її нестабільність призводить до спотворення даних кератометрії та кератотопографії. Швидкий розрив слізної плівки з утворенням локальних ділянок неприкритих сльозою формує оптичну іррегулярність поверхні, яку можна інтерпретувати як хибний рогівковий астигматизм або аберації вищих порядків. За даними досліджень, у пацієнтів із ХСО варіабельність показників кератометрії між послідовними вимірюваннями може сягати 0,5-1,0 Дптр, що веде до похибок під час планування профілю абляції (гіпер-, гіпокорекції або індукції астигматизму). Крім того, гіперосмолярність сльози та муциновий дефіцит посилюють

розсіювання світла і штучно завищують показники аберометрії, а спроба скоригувати такі аберації лазером неодмінно призведе до індукції справжніх аберацій [68,69,71–73].

Порушення слізної плівки при ХСО позначається також на біофізиці взаємодії променів лазера з тканиною рогівки під час операції. Стоншена та нерівномірна слізна плівка під час абляції частково екранує лазерні імпульси на окремих ділянках, що веде до появи нерівномірної абляції і іррегулярної поверхні стромального ложа після операції, після відновлення це призведе до появи аберацій вищих порядків. Швидкість абляції тканин також залежить від рівня їх гідратації, за умов коли строма дегідратується швидше ніж потрібно, кожен лазерний імпульс випаровує рогівку більш інтенсивно, в кінці це також дасть надмірну або нерівномірну поверхню [74–76].

У післяопераційному періоді хронічне запалення, характерне для ХСО, погіршує умови для регенерації епітелію [77]. Дефіцит факторів росту сльози у поєднанні з високим рівнем прозапальних медіаторів гальмує проліферацію та міграцію епітелію, подовжуючи час закриття раньового дефекту після операції. При цьому прозапальні фактори, присутні на поверхні ока, які вивільняються після абляції (в першу чергу TGF-β) стимулюють трансформацію кератоцитів у міофібробласти та підвищують ризик формування стійкого субепітеліального помутніння (хейзу) [78–81].

Згідно з положеннями звіту TFOS DEWS III, хронічне подразнення очної поверхні при некомпенсованій ХСО стимулює також компенсаторну гіперплазію епітелію. Нерівномірне його потовщення змінює заломлюючу силу рогівки і може ставати причиною регресу у віддаленому періоді (через 6-12 місяців) [77,81,82].

1.3.2. Сучасні методи діагностики хвороби сухого ока та оцінка стану очної поверхні у рефракційній хірургії

Діагностика хвороби сухого ока перед рефракційними операціями є обов'язковою складовою передопераційного обстеження: згідно з протоколами TFOS DEWS III, базовий підхід передбачає комплексну оцінку як об'єму водної фази сльози, так і стабільності її ліпідного шару [77,83,84].

Кількісну оцінку водної секреції сльози традиційно проводять за допомогою тесту Ширмера. Під час підготовки до ТФРК цей показник розглядають не лише для діагностики ХСО, а й як прогностичний чинник післяопераційного відновлення. Коливання вихідного рівня сльозопродукції впливають на гідратацію строми під час роботи ексимерного лазера та точність абляції [85–87], а при недостатньому об'ємі водної фракції сльози знижується концентрація факторів росту і цитокінів та зростає гіперосмолярність, що впливає на швидкість та якість відновлення рогівки [79,88]. Крім того, оскільки поверхнева лазерна абляція супроводжується пошкодженням субепітеліальних нервових закінчень, у післяопераційному періоді закономірно відбувається зниження показників тесту Ширмера. У пацієнтів із початково низьким рівнем сльозовиділення такий спад може ставати клінічно значущим, що вимагає призначення інтенсивної сльозозамісної терапії [67–69,89].

Якісний стан сльози та її здатність утримуватися на поверхні рогівки оцінюють за неінвазивним часом розриву слізної плівки (NIBUT). Дослідження виконується без інстиляції барвників завдяки автоматичній фіксації комп'ютером часу розриву слізної плівки в секундах. Лінзи є основним чинником хронічного скорочення NIBUT у рефракційних пацієнтів. Контактна лінза механічно розділяє слізну плівку на надлінзову та підлінзову частини, порушуючи структуру муцинового й ліпідного шарів, а постійне тертя краю лінзи об повіки спричиняє застій секрету в мейбомієвих залозах і зменшення вивільнення ліпідів, що посилює випаровування [58,63,87]. При низьких значеннях показників NIBUT слід очікувати, що слізна плівка буде швидко розриватися і під час діагностики і в операційній, що також може індукувати аберації та іррегулярність поверхні після операції [68,90,91]. У

післяопераційному періоді динаміка NIBUT є об’єктивним індикатором відновлення очної поверхні [77]. У перші тижні після ТФРК через тимчасову денервацію рогівки і, як наслідок меншу частоту моргання, показники NIBUT часто знижуються, що на практиці може проявлятися періодичним затуманенням зору та зоровою втомлюваністю навіть при точно проведеній корекції [69,73,77].

В доповнення до NIBUT проводять інтерферометрію – оцінку товщини ліпідного шару сльози. Дослідження полягає в аналізі спектральних інтерференційних патернів світла, відбитого від поверхні ліпідного шару, і дозволяє кількісно оцінити його товщину. Ліпідний шар продукується мейбомієвими залозами і перешкоджає випаровуванню сльози [77], а його стоншення у носіїв МКЛ зумовлене як механічним розшаруванням слізної плівки, так і хронічним подразненням вивідних протоків мейбомієвих залоз [63]. Оскільки товщина ліпідного шару безпосередньо визначає час NIBUT, обидва показники тісно взаємопов’язані [9,72,87,92,93]. У ранні терміни після ТФРК структура ліпідного шару може тимчасово погіршуватися, чому можуть сприяти антибактеріальні і протизапальні препарати, які застосовують після операції [77]. В літературі описано, що у пацієнтів, які припинили користуватися МКЛ, часто спостерігається поступове відновлення показників інтерферометрії за умови збереженості залоз [68,93].

Структуру та відсоток атрофії мейбомієвих залоз досліджують методом безконтактної інфрачервоної мейбографії, яка зазвичай виконується одночасно з визначенням NIBUT та інтерферометрією на єдиній діагностичній платформі й дозволяє кількісно визначити площу втрати залоз у товщі повік. У практиці рефракційного хірурга мейбографія дає змогу відмежувати зворотні функціональні порушення слізної плівки від незворотного (при атрофії залоз) [23,87,94]. За даними літератури, втрата понад 25-30% площі мейбомієвих залоз є прогностичним критерієм високого ризику розвитку стійкої післяопераційної ХСО, оскільки на тлі післяопераційного дефіциту

водної частки сльози, дефіцит ще й ліпідного шару додатково погіршує стан поверхні ока [87,94,95].

Суб'єктивні прояви очного дискомфорту кількісно оцінюють за допомогою опитувальника OSDI (Ocular Surface Disease Index) [96,97]. Це анкета, зазвичай з 12 запитань, дозволяє оцінити як часто пацієнт відчуває симптоми подразнення ока, і як вони впливають на зорову діяльність і якість життя пацієнта [77,98]. Водночас, за даними літератури, бали OSDI досить слабко корелюють із показниками об'єму та осмолярністю сльози [96,99], натомість демонструють зв'язок із NIBUT та товщиною ліпідного шару [99]. Обмеженням методу є його залежність від індивідуального порогу чутливості та психоемоційного стану пацієнта, хоча у більшості користувачів МКЛ доопераційний індекс OSDI є підвищеним, у частини пацієнтів із вираженою атрофією мейбомієвих залоз внаслідок зниженої чутливості рогівки реєструються непропорційно низькі бали дискомфорту. У сучасних консенсусах TFOS DEWS II та TFOS DEWS III [77,100] рекомендують поєднувати анкетування OSDI з об'єктивними методами – NIBUT, інтерферометрією та мейбографією [101].

1.4. Цитоморфологічна оцінка стану очної поверхні

Клінічний успіх поверхневої рефракційної хірургії, зокрема і ТФРК, значною мірою залежить від вихідного стану очної поверхні та швидкості її відновлення після операції [68,72,77,102]. Якщо післяопераційні зміни рогівки вивчені досить детально, то клітинна перебудова кон'юнктиви до та після лазерної абляції залишається менш дослідженою, хоча саме ця слизова оболонка забезпечує продукцію муцинового шару слізної плівки та підтримує імунний бар'єр ока [102,103].

Гістологічно бульбарна та пальпебральна кон'юнктива утворена багатошаровим плоским незроговілим епітелієм і підлеглою власною

пластинкою з пухкої сполучної тканини, багатої на кровоносні й лімфатичні судини, нервові волокна та імунокомпетентні клітини [103]. Епітеліальний шар містить власне епітеліоцити, спеціалізовані келихоподібні клітини (що продукують MUC5AC, найвища їх щільність локалізується в назальній ділянці та склепіннях кон'юнктиви), клітини Лангерганса і меланоцити [66,102]. Епітелій фіксується до власної пластинки за допомогою базальної мембрани, побудованої з колагену IV типу, ламінінів та інших білків позаклітинного матриксу [104]. Чутлива іннервація кон'юнктиви здійснюється гілками трійчастого нерва (інфраорбітальним, слізним та довгими війковими нервами), вони беруть участь у рефлексах моргання та сльозовиділення [103,105].

Оскільки кон'юнктива і рогівка тісно пов'язані структури, морфологічні порушення кон'юнктивального епітелію можуть виступати чутливим раннім маркером порушення всієї очної поверхні. Основним об'єктивним методом їх дослідження є імпресійна цитологія кон'юнктиви (ІЦК) [106,107]. Ця малоінвазивна методика полягає в заборі поверхневих шарів клітин кон'юнктиви шляхом аплікації мембранного фільтра з ацетату целюлози, що дає змогу дослідити структуру клітин епітелію на мікрорівні [107–110]. Для візуалізації келихоподібних клітин і муцинових гранул препарати-відбитки забарвлюють за допомогою ШІК-реакції з реактивом Шиффа, а для оцінки загальної морфології епітеліальних клітин і ядерно-цитоплазматичного співвідношення застосовують забарвлення гематоксиліном та еозином або за Романовським-Гімзою [106,108].

Під час аналізу відбитків ключовими критеріями є щільність келихоподібних клітин, зменшення якої корелює з муциновим дефіцитом та розвитком ХСО [106,111], а також ступінь плоскоклітинної метаплазії епітелію, який найчастіше оцінюють за стандартизованими шкалами Нельсона або Ценга, у нормі визначається 0-1-й ступінь, тоді як 2-й та 3-й ступені свідчать про виражену дистрофічну перебудову та кератинізацію очної поверхні [109,112]. Крім того, за допомогою молекулярно-біологічного

дослідження у зразках ІЦК можна визначати експресію маркерів HLA-DR та ICAM-1 для виявлення субклінічного запалення [22,110].

Численні клінічні дослідження підтвердили негативний вплив контактної корекції на цитологічний профіль кон'юнктиви [21,22,25,27,111,113]. Перебуваючи на очній поверхні, м'яка контактна лінза спричиняє хронічну гіпоксію та постійне механічне тертя, що при тривалому використанні призводить до зниження пулу келихоподібних клітин і розвитку плоскоклітинної метаплазії зі збільшенням площі клітин, пікнозом ядер, зменшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення та втратою міжклітинних контактів [21,25,110,114].

Оскільки імпресійна цитологія дозволяє об'єктивно оцінити ступінь структурної перебудови епітелію кон'юнктиви, ми вважаємо за необхідне дослідити цей показник як можливий предиктор точності абляції та особливостей післяопераційного перебігу. У сучасній фаховій літературі питання прогностичного впливу доопераційних цитологічних змін кон'юнктиви на вираженість ранніх суб'єктивних скарг, швидкість реепітелізації, пахіметричну і рефракційну точність лазерної абляції та ризик формування хейзу після ТФРК у пацієнтів з анамнезом користування МКЛ та без нього залишається недостатньо вивченим.

1.5. Відновлення рогівки після ТФРК, вплив післяопераційних ліків на поверхню ока

Регенерація поверхні ока після ТФРК охоплює послідовний каскад клітинних і біохімічних реакцій за участю медіаторів запалення та факторів росту, спрямований на ремоделювання рогівки та відновлення її оптичної прозорості. Від балансу про- та протизапальних чинників залежить, чи завершиться загоєння відновленням структури строми, чи сформуються субепітеліальні фібропластичні зміни (хейз) із погіршенням якості зору

[38,81,93]. Після проведення ТФРК утворюється раньова поверхня діаметром 7-9 мм, у межах якої відсутні епітелій, епітеліальна базальна мембрана та Боуменова мембрана, пошкоджені поверхневі нервові закінчення і видалено шар передньої строми глибиною до 100 мкм залежно від ступеня аметропії.

Пошкодження епітеліоцитів на першому етапі операції супроводжується вивільненням інтерлейкіну-1α (IL-1α), який за відсутності базальної мембрани проникає у передню строму, індукує апоптоз прилеглих кератоцитів та стимулює продукцію хемокінів уцілілими клітинами [115]. Експериментальні дослідження довели, що безконтактна абляція епітелію ексимерним лазером при ТФРК є значно більш щадною до тканини рогівки і меншою мірою провокує апоптоз кератоцитів порівняно з механічним дебридментом [79]. Оскільки саме кератоцити беруть участь у синтезі компонентів базальної мембрани епітелію, збереження їхнього пулу сприяє швидшій регенерації [115,116].

Відновлення клітинного складу строми розпочинається через 12-24 години після операції: кератоцити глибших шарів вступають у фазу проліферації, трансформуються у фібробласти та мігрують до зони абляції разом із клітинами-попередниками з лімба [78,117]. Цей процес регулюється трансформуючим фактором росту бета (TGF-β) і тромбоцитарним фактором росту (PDGF), що секретуються епітелієм. За високої концентрації TGF-β фібробласти диференціюються у міофібробласти – скоротливі клітини, які продукують дезорганізований позаклітинний матрикс і зумовлюють помутніння строми. Протилежну дію чинить IL-1, який після закриття дефекту індукує апоптоз міофібробластів; отже, відновлення прозорості рогівки визначається динамічною рівновагою між TGF-β та IL-1 і швидкістю відновлення бар’єрної функції епітеліальної базальної мембрани [78,117,118].

Паралельно зі стромальним ремоделюванням відбувається регенерація пошкоджених нервових закінчень зі збережених глибоких стромальних стовбурів, функціональна чутливість рогівки повертається орієнтовно через 3 місяці, тоді як морфологічна щільність нервового сплетення відновлюється до

доопераційного рівня впродовж 3 років [119–122]. Для повноцінної регенерації нервів необхідне відновлення упорядкованого позаклітинного матриксу та структурних білків базальної мембрани – колагенів IV, XV і XVIII типів, ламінінів, перлекану та фібуліну [123], тоді як фіброзна тканина та дезорганізований матрикс, синтезований міофібробластами, механічно та біохімічно гальмує реіннервацію [67–69,119]. Важливою ланкою нейро-імунної взаємодії під час загоєння виступають фактори імунологічної толерантності (зокрема активність індоламін-2,3-діоксигенази) [56] та сигнальна молекула семафорин 7A, яка експресується за участі Т-лімфоцитів і стимулює ріст нервових волокон, а також виділення нейропептидів при помірній запальній стимуляції аферентних нервів [67–69,119]. Доведено, що для експресії семафорину 7A та запуску реіннервації необхідний певний фізіологічний рівень запальної реакції, тоді як надмірне запалення призводить до нейротрофічної кератопатії [124].

Характер і темпи регенерації очної поверхні після ТФРК суттєво залежать від медикаментозного супроводу у післяопераційному періоді [125]. Зокрема, безконтрольне або тривале місцеве застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) може спричиняти точкову епітеліопатію і навіть стромальний лізис рогівки [120]. Топічні анестетики при багаторазових інстиляціях чинять пряму цитотоксичну дію на мігруючі епітеліоцити та сповільнюють закриття раньового дефекту, хоча контрольоване короткочасне використання сучасних офтальмологічних анестетиків для інтраопераційного знеболення є безпечним [126]. Уповільнюють епітелізацію також консерванти очних крапель, насамперед бензалконію хлорид, який має доведену нейротоксичну дію та підсилює локальне запалення [127]. Водночас надмірно тривале або часте призначення кортикостероїдів і циклоспорину, пригнічуючи фізіологічну фазу запалення та експресію семафорину 7A, здатне парадоксально сповільнювати реіннервацію рогівки [127].

Перспективним напрямком стимуляції регенерації та реіннервації після поверхневої абляції є застосування аутологічної сироватки та збагаченої

тромбоцитами плазми, терапевтичний ефект яких зумовлений високим вмістом епідермального (EGF), трансформуючого (TGF-β), інсуліноподібного (IGF-1) факторів росту, фактора росту нервів (NGF), ендотеліального фактора росту судин (VEGF), вітаміну А та субстанції Р, а також очних крапель з алогенними факторами росту [127]. Виражену репаративну активність при персистуючих дефектах рогівкового епітелію продемонструвало також місцеве застосування інсуліну [128]. Обов'язковим компонентом раннього післяопераційного ведення після ТФРК залишається використання бандажних силікон-гідрогелевих контактних лінз із високою киснепроникністю, які захищають мігруючий епітелій від механічного травмування повіками, зменшують больовий синдром і прискорюють реепітелізацію [122].

1.6. Ускладнення після лазерної корекції зору та особливості післяопераційного відновлення

Лазерна корекція зору здебільшого виконується молодим пацієнтам працездатного віку, у зв'язку з чим висуваються високі вимоги до безпеки, точності та тривалості післяопераційної реабілітації [129]. Поверхневі методи абляції, зокрема ТФРК, вирізняються високим профілем біомеханічної безпеки завдяки відсутності рогівкового клаптя та пов'язаних із ним ризиків, демонструючи стабільність рефракційних результатів протягом десятиліть [129]. Завдяки безконтактному виконанню, відсутності токсичного впливу етилового спирту та оптимізації площі деепітелізації ТФРК забезпечує легший перебіг раннього післяопераційного періоду порівняно з класичною ФРК [11,122,130].

Водночас специфіка методу передбачає повне видалення епітелію в оптичній зоні, що зумовлює розвиток транзиторного рогівкового синдрому. Поява інтенсивного болю, світлобоязні, сльозотечі та блефароспазму традиційно розглядається у фаховій літературі не як ускладнення, а як

очікуваний фізіологічний наслідок операційної травми [131]. Проте саме ці симптоми, що призводять до тимчасової втрати працездатності в перші доби після операції, залишаються основним стримуючим чинником для пацієнтів при виборі поверхневих методів. Використання сучасного діагностичного й хірургічного обладнання, ретельний добір пацієнтів та дотримання післяопераційних рекомендацій дозволяють мінімізувати частоту ускладнень, однак повністю унеможливити їх наразі не вдається. До найбільш очікуваних небажаних явищ та ускладнень після ТФРК належать сповільнена епітелізація (що підвищує ризик мікробного інфікування та стромального рубцювання), субепітеліальне фібропластичне помутніння рогівки (хейз), рефракційні похибки (гіпо- та гіперкорекція, індукція астигматизму, регрес рефракційного ефекту), інфекційні кератити та кератокон'юнктивіти [129,132,133], а також післяопераційна хвороба сухого ока, що розвивається внаслідок денервації рогівки та порушення стабільності слізної плівки [122].

Механізм больового синдрому після ТФРК є багатокомпонентним і включає як ноцицептивну, так і нейропатичну складові. Пряме пошкодження субепітеліального нервового сплетення викликає масивний викид нейропептидів (субстанції Р, кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду – CGRP), що запускає каскад нейрогенного запалення. Сенсибілізація оголених нервових закінчень медіаторами запалення (простагландинами, брадикініном, цитокінами) призводить до зниження порога їх збудливості, що клінічно проявляється гіпералгезією та алодинією [121,134].

Після завершення епітелізації рогівки у більшості пацієнтів гострі больові відчуття минають, проте частина пацієнтів продовжує відзначати дискомфорт та біль протягом тривалого часу після операції. Такий стан класифікують як хронічний нейропатичний рогівковий біль: пацієнти зазвичай скаржаться на світлобоязнь, печіння та відчуття стороннього тіла, які не супроводжуються пропорційним зниженням сльозопродукції або дефектами епітелію при біомікроскопії, здатними пояснити ці скарги. Патофізіологічною основою такого стану є змінена збудливість пошкоджених аксонів,

формування мікроневром та генерація в них ектопічних патологічних імпульсів [120,121]. У процесі післяопераційної регенерації новоутворені нервові закінчення тривалий час зберігають аномальну активність унаслідок перебудови іонних каналів мембран, що спричиняє поєднання гіпоестезії рогівки зі спонтанними больовими відчуттями та суб'єктивною сухістю [65,121,135]. Для зменшення больового синдрому у ранньому післяопераційному періоді стандартно застосовують бандажні силікон-гідрогелеві контактні лінзи до повної епітелізації рогівки, а також місцеві інстиляції нестероїдних протизапальних препаратів (зокрема розчину кеторолаку або бандажні лінзи, насичені цим препаратом) [122,136].

Разом із тим проблема значної індивідуальної варіабельності больової відповіді та швидкості епітелізації після ТФРК залишається остаточно не вирішеною. За ідентичних параметрів лазерної абляції інтенсивність і тривалість суб'єктивних скарг у різних пацієнтів суттєво відрізняються, а наявні дослідження не дають вичерпної відповіді щодо доопераційних предикторів такої чутливості, що зумовлює актуальність подальшого вивчення цього питання.

1.6.1. Порушення регенерації епітелію та патогенез субепітеліального помутніння

Загоєння епітеліального дефекту після ТФРК проходить три послідовні фази – латентну, міграції та проліферації – і за неускладненого перебігу завершується протягом 3-5 діб [38,79,81,137]. Важливою перевагою сучасних алгоритмів ТФРК є те, що площа лазерної деепітелізації точно збігається із зоною рефракційної абляції строми це мінімізує розмір раньової поверхні та прискорює епітелізацію порівняно з механічним або спиртовим видаленням епітелію [79,81].

Терміни закриття епітеліального дефекту безпосередньо визначають вираженість ранньої симптоматики та ризик післяопераційних ускладнень. Швидка реепітелізація закриває оголені нервові закінчення субепітеліального сплетення, суттєво зменшуючи біль, світлобоязнь і сльозотечу [93], та відновлює бар'єр, який ізолює строму від прозапальних цитокінів слізної рідини. Затримка епітелізації понад 5 діб розцінюється як сповільнена регенерація: тривалий контакт оголеної строми з медіаторами запалення стимулює трансформацію кератоцитів у міофібробласти з розвитком субепітеліального помутніння (хейзу) і регресом рефракційного ефекту, а також підвищує ризик мікробного кератиту та кератокон'юнктивіту [38,81,137,138].

Найчастішою причиною сповільненої епітелізації є супутня хвороба сухого ока та дисфункція мейбомієвих залоз [68]. Зменшення об'єму слізної рідини обмежує доставку до раньової поверхні епітеліотропних факторів росту (EGF, TGF-β, HGF) і вітаміну А, тоді як гіперосмолярність та висока концентрація прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6) і матриксної металопротеїнази-9 (MMP-9) спричиняють руйнування міжклітинних контактів та білків базальної мембрани, перешкоджаючи адгезії новоутвореного епітелію [139,140]. До групи підвищеного ризику належать і пацієнти з тривалим анамнезом користування МКЛ: хронічна гіпоксія лімба та механічне тертя лінзи індукують субклінічну недостатність лімбальних стовбурових клітин і знижують чутливість рогівки, що пригнічує нейротрофічну стимуляцію загоєння за участю субстанції Р та CGRP [21,27,62,141]. Додатково гальмувати міграцію та мітоз епітелію у післяопераційному періоді здатні: цитотоксична дія консервантів очних крапель – бензалконію хлориду [142,143], безконтрольне застосування місцевих анестетиків або НПЗЗ, а також високі дози топічних кортикостероїдів [144].

У фізіологічних умовах прозорість рогівки забезпечується її аваскулярністю, немієлінізованою структурою нервових волокон та

впорядкованою архітектонікою колагенових фібрил строми. Важливу роль у підтриманні оптичної однорідності відіграють також специфічні водорозчинні білки кератоцитів – рогівкові кристаліни (транскетолаза та альдегіддегідрогеназа класу 1), продукція яких висока у прозорій стромі і знижується при її фіброзуванні [38,78,126,145,146]. При загоєнні стромальних дефектів після поверхневої абляції порушення гомеостазу очної поверхні та масивний апоптоз кератоцитів можуть запускати патологічний фіброгенез із клінічним формуванням субепітеліального помутніння, яке погіршує контрастну чутливість і знижує нескориговану гостроту зору [38]. Частота розвитку хейзу після поверхневих методів лазерної корекції становить 1,4–4%; при виконанні ТФРК це ускладнення трапляється рідше, ніж після класичної ФРК, проте нарівні з раннім больовим синдромом залишається одним із чинників, що обмежують застосування методики [78,115,138,147,148].

Клінічно розрізняють два типи післяопераційного помутніння рогівки. Транзиторний або «ранній» хейз з’являється протягом перших 1–3 місяців після операції, [149–151], зазвичай не спричиняє суттєвого зниження зору і самостійно регресує впродовж 6–12 місяців. Стійкий або «пізній» хейз маніфестує через 4–6 місяців або пізніше, супроводжується зниженням гостроти зору, іррегулярністю поверхні та резистентністю до консервативної терапії [152,153]. Ключовою ланкою патогенезу стійкого хейзу вважають руйнування епітеліальної базальної мембрани (товщиною 50–100 нм) під час лазерної абляції та її неповноцінне відновлення [78,79,146,154]. За наявності структурних дефектів базальної мембрани профібротичні фактори росту TGF-β і PDGF безперервно надходять з епітелію та сльози у строму, підтримуючи диференціювання міофібробластів і синтез дезорганізованого колагену [78,154,155]. Після повноцінної регенерації базальної мембрани приплив TGF-β у строму припиняється, що веде до апоптозу міофібробластів і поступового відновлення прозорості тканини кератоцитами.

Імовірність неповного відновлення базальної мембрани та розвитку хейзу прямо корелює зі ступенем коригованої міопії та глибиною абляції. В

експерименті показано, що після абляції, еквівалентної корекції міопії -4,5 Дптр, структура базальної мембрани відновлюється повністю, тоді як при корекції -9,0 Дптр зберігаються зони її фрагментації; утім випадки формування хейзу реєструються і при малих глибинах абляції, що свідчить про участь додаткових місцевих факторів ризику [78,154,155]. Для профілактики та лікування помутнінь традиційно призначають тривалі курси місцевих кортикостероїдів, однак при пізньому хейзі вони часто виявляються малоефективними. Встановлено, що чутливість до стероїдної терапії залежить від клітинного походження міофібробластів: популяції, сформовані з клітин-попередників лімбальної зони та кісткового мозку, реагують на кортикостероїди, тоді як міофібробласти, утворені безпосередньо зі стромальних кератоцитів, є стероїд-резистентними [78,150] .

Для інтраопераційної профілактики хейзу, особливо при корекції міопії високого ступеня, широко застосовують аплікації 0,002-0,02% розчину мітоміцину С (ММС) експозицією 15-60 секунд – алкілуючого антиметаболіту, який пригнічує реплікацію ДНК і проліферацію фібробластів у зоні абляції [78,117,156]. Водночас єдиного консенсусу щодо використання ММС при ТФРК немає. В окремих клінічних дослідженнях не виявлено достовірної різниці у частоті пізнього хейзу через 6 місяців між групами з використанням 0,002% або 0,02% ММС та без нього, що вказує на вирішальну роль індивідуальних факторів ризику пацієнта [157]. Крім того, обговорюються потенційні ризики цитостатичної дії препарату – можливість сповільнення епітелізації при перевищенні експозиції, віддалений вплив на ендотелій рогівки та описані в хірургії птеригіуму й глаукоми випадки склеромаляції [158–160], хоча більшість авторів підкреслюють дозозалежний характер цих явищ і безпечність стандартних низькодозових протоколів у рефракційній хірургії [78,160].

Таким чином, формування стромального помутніння після поверхневої абляції є багатофакторним процесом, на який, окрім глибини випаровування тканини, впливають генетично зумовлена схильність до фіброзування, рівень

післяопераційної інсоляції (УФ-випромінювання стимулює проліферацію активованих кератоцитів, що вимагає обов’язкового носіння сонцезахисних окулярів протягом 6 місяців), супутні ендокринні та автоімунні розлади, а також вихідний стан очної поверхні [135]. Незважаючи на численні публікації, залежність між доопераційними морфофункціональними змінами очної поверхні (зокрема у користувачів МКЛ) та швидкістю післяопераційної реабілітації, точністю абляції і ризиком розвитку хейзу після ТФРК залишається недостатньо вивченою, що визначає актуальність комплексного дослідження цих взаємозв’язків.

1.6.2. Оптико-біомеханічні чинники регресу рефракційного ефекту

Регрес результату – це часткове або повне повернення вихідної аметропії після проведення лазерної корекції зору. Хоча ТФРК зарекомендувала себе як високоточна методика з довготривалою стабільністю, регрес результату залишається серед частих ускладнень, це у свою чергу впливає на задоволеність пацієнтів [161]. За даними сучасних досліджень, частота випадків, що потребує повторної операції становить від 2% до 6,8%, що значно нижче порівняно з ранніми поколіннями ексимерних лазерів [80].

В основі регресу лежать два взаємопов'язані процеси регенерації: епітеліальна гіперплазія – це відповідь епітелію на зміну кривизни рогівки, він намагається відновити вихідну однорідність поверхні рогівки, потовщуючись у зонах найбільшої абляції. Згідно з даними літератури, це може нівелювати 1,0-1,5 Дптр рефракційного ефекту [82]. Та стромальне ремоделювання – це активація кератоцитів та синтез нового позаклітинного матриксу, що призводить до потовщення строми. Надмірне фіброзування строми змінює як кривизну так і оптичні якості рогівки [162].

До факторів, що підвищують ймовірність регресу відносять: міопію високого ступеня, гіперметропію, астигматизм > 2,0 Дптр, малу оптичну зону

(< 6,0 мм) [163], короткотривале використання кортикостероїдів та надмірний вплив УФ-випромінювання [81,82]. Для диференціації епітеліальної гіперплазії від стромального ремоделювання у динаміці застосовують комп'ютерну кератотопографію та оптичну когерентну томографію (ОКТ) переднього сегмента ока [82].

1.6.3. Нейротрофічні зміни, порушення іннервації та ятрогенна хвороба сухого ока

Рогівка є найбільш іннервованою тканиною організму людини – щільність ноцицепторів у ній у 300–600 разів перевищує показники шкіри. Чутлива іннервація забезпечується очною гілкою трійчастого нерва: волокна з перилімбального сплетення радіально проникають у строму на глибині 290 ± 100 мкм, втрачаючи мієлінову оболонку для збереження прозорості. Терміналі стромальних нервів проходять крізь Боуменову мембрану та формують суббазальне сплетення, вільні інтраепітеліальні закінчення якого досягають поверхневих шарів епітелію і виконують як сенсорну, так і трофічну функцію [65,120,164].

Трофічна взаємодія в рогівці є двосторонньою: нервові волокна виділяють нейропептиди (субстанцію P, CGRP), які стимулюють мітоз і міграцію епітеліоцитів та підтримують кератоцити, а клітини епітелію і строми у відповідь секретують фактори росту нервів (NGF, GDNF), необхідні для регенерації аксонів. Порушення цього балансу при денервації сповільнює поділ епітеліоцитів, затримує загоєння рани та призводить до нейротрофічної кератопатії [125,165,166].

Для оцінки стану рогівкових нервів застосовують прямі та непрямі методи [167,168]. Клінічним стандартом визначення тактильної чутливості є естезіометрія Коше-Бонне, а для неінвазивної візуалізації щільності, звивистості волокон суббазального сплетення та виявлення регенераторних

мікроневром використовують конфокальну мікроскопію in vivo [168]. Непрямими маркерами збереженості рефлекторної дуги та нейротрофіки очної поверхні слугують показники тесту Ширмера [98] і дані імпресійної цитології кон'юнктиви, які відображають хронічні порушення гомеостазу як після хірургічної денервації, так і на тлі тривалого носіння МКЛ [107,166].

Під час ТФРК видалення епітелію та абляція передньої строми неминуче руйнують суббазальне сплетення у зоні лазерного впливу. Це розриває рефлекторну дугу сльозовиділення, спричиняє тимчасову гіпоестезію рогівки, зменшення частоти кліпання та зниження секреції сльози [65,67,69,146,164,167]. Регенерація аксонів відбувається з глибоких стромальних стовбурів: функціональна чутливість зазвичай повертається через 3–6 місяців, однак відновлення морфологічної щільності сплетення може тривати до 5 років [169–171].

У класифікації глобального консенсусу TFOS DEWS III стан після рефракційних операцій, зокрема ТФРК, віднесено до категорії ятрогенної хвороби сухого ока [77]. Зміна кривизни рогівки та хірургічна денервація дестабілізують слізну плівку, посилюють її випаровування і гіперосмолярність, запускаючи каскад запальних реакцій [69,167]. Водночас, згідно з TFOS DEWS III, пошкодження нервів може супроводжуватися їх аномальною регенерацією та сенсибілізацією ноцицепторів із формуванням нейропатичного болю. Клінічно це проявляється дисоціацією між вираженими скаргами на печіння чи біль та нормальними об'єктивними показниками сльозопродукції, що знижує задоволеність пацієнтів навіть за досягнення цільової рефракції [77,124]. Додатковим фактором ризику ятрогенної ХСО є доопераційне носіння МКЛ, яке ще до операції знижує чутливість рогівки та виснажує компенсаторні резерви ока [21,22,25,27,58].

Для диференційної діагностики істинної сухості та нейропатичного болю після ТФРК, окрім стандартних тестів (Ширмера, NIBUT), протоколи TFOS DEWS III рекомендують застосовувати інстиляційну пробу з місцевим анестетиком: зникнення болю вказує на джерело подразнення на очній

поверхні, а його збереження – на нейропатичний тип стимуляції або центральний [77,98]. Таким чином, післяопераційна ХСО має складну природу розвитку і потребує комплексної сльозозамісної, протизапальної та репаративної терапії.

1.7. Стандарти точності та прогнозованості результатів

У сучасній рефракційній хірургії успішність операції оцінюється за трьома основними критеріями: ефективність, безпека та прогнозованість. Світові стандарти, що базуються на звітах FDA [172] та рекомендаціях міжнародних товариств рефракційних хірургів (ISRS/AAO) [92], визначають такі параметри: рефракційна прогнозованість – це здатність методу досягати запланованої рефракції. Вважається високим результатом, якщо > 85-90% пацієнтів мають післяопераційну рефракцію в межах ± 0,50 Дптр від цільової, та > 95-98% – у межах ± 1,00 Дптр [9,173,174]. Для поверхневих методів, таких як ТФРК, ці показники часто є вищими, ніж для традиційної ФРК, через відсутність механічної травми епітелію та більш гладку поверхню абляції [9]. Зорова ефективність – визначається індекс ефективності, розраховується як відношення середньої післяопераційної нескоригованої гостроти зору (НСГЗ) до доопераційної максимальної коригованої гостроти зору (МСГЗ). У нормі індекс має бути ≥ 1,0. Це означає, що пацієнт після операції бачить без окулярів так само добре, як до операції з корекцією [148]. Кератометрична точність – оскільки рефракційний ефект досягається за рахунок зміни кривизни передньої поверхні рогівки, існує пряма залежність між зміною рефракції та зміною кератометрії, вважається, що на кожну 1,0 Дптр корекції міопії середня кератометрія має зменшуватися приблизно на 0,75-0,85 Дптр. Дослідження показують, що цей коефіцієнт варіюється залежно від ступеня міопії: при високих ступенях корекції він нижчий (близько 0,75 Дптр), ніж при слабких (близько 0,90 Дптр). Значне відхилення від цього коефіцієнта

потребує аналізу і визначається, як кератометричний сюрприз [175,176]. Рефракційний сюрприз – це досягнення післяопераційної рефракції, що значно відрізняється від запланованої. Аналіз рефракційного сюрпризу залишається предметом дискусій, оскільки він може бути спричинений як технічною похибкою лазера, так і індивідуальними біологічними особливостями відновлення рогівки. Відхилення фактичної рефракції від запланованої на > 0,50 Дптр розцінюється як привід для аналізу причин такої похибки [177,178]. Абляційний сюрприз – це наявність невідповідності запланованої глибини абляції фактичній. У нормі різниця між розрахунковою та фактичною глибиною видалення тканини не повинна перевищувати 5-10% [87,177]. Стабільність результату – стандартом вважається стабілізація рефракційних показників протягом 3-6 тижнів після операції. Для поверхневих методів допускається незначне коливання рефракції у перші 1-2 місяці, що пов’язано з процесами епітеліального ремоделювання та відновленням слізної плівки [92,177].

Математичне співвідношення між зміною заломлюючої сили рогівки та отриманою зміною клінічної рефракції дозволяє оцінити прогнозованість результату операції. Розуміння цього індексу дозволяє оцінити прогнозованість операції та виявити приховані патологічні процеси загоєння [87,172]. На точність цього показника впливає багато факторів: вертексна відстань (зміна фокусної відстані при переході від площини окулярів до площини рогівки), вплив задньої поверхні рогівки (ексимерний лазер змінює лише передню кривизну, тоді як загальна заломлююча сила рогівки залежить від обох її поверхонь), біомеханічна відповідь строми (рогівка не є статичною структурою, після абляції відбувається перерозподіл внутрішнього напруження внаслідок чого змінюється заломлююча здатність).

Оскільки кератометрія показує зміни передньої поверхні, а рефрактометрія оцінює сумарну оптичну силу, невідповідність цих показників часто вказує на гіперплазію епітелію. У пацієнтів, які тривалий час носили

МКЛ передопераційна плоскоклітинна метаплазія може призводити до атипового ремоделювання епітелію після операції [21,58,64].

1.8. Мікробіологічні та імунологічні аспекти розвитку ускладнень після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії

ТФРК хоч і малоінвазивна по відношенню до структури рогівки, спричиняє значний епітеліальний дефект рогівки, що в свою чергу безперечно впливає на мікросередовище поверхні ока. У період реепітелізації рогівки поверхня ока стає тимчасово більш вразливою до колонізації та інвазії мікроорганізмами. У зв'язку з чим, глибоке розуміння мікробіологічних аспектів зміни поверхні ока, профілів резистентності мікрофлори, механізмів впливу мікробіому на локальний імунітет та потенційні шляхи розвитку ускладнень після ТФРК є надзвичайно важливим для розробки оптимальних підходів до періопераційного ведення пацієнтів, для мінімізації ризиків та досягнення успішних результатів.

Поверхня ока тривалий час вважалася відносно чистою ділянкою, головним чином через наявність ефективних захисних механізмів, які, як вважалося, швидко елімінують будь-які мікроорганізми, що потрапляють на її поверхню, однак, навіть при використанні традиційних бактеріологічних методик виявилось, що очна поверхня найчастіше не є стерильною. З поверхні кон'юнктиви досить часто виділяються коагулазонегативні *Staphylococcus spp., Propionibacterium spp., Corynebacterium spp., Streptococcus spp., Micrococcus spp., Bacillus spp., Lactobacillus spp*., та в рідших випадках *S. aureus* і умовно-патогенні грамнегативні бактерії: *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp., E. coli, Proteus spp.,* і *Acinetobacter spp. [60,179,180].*

При культивуванні мазків з поверхні ока мікробне навантаження завжди було низьким. Дослідження мікробіому поверхні ока, що представлені у сучасній науковій літературі, дають різні дані стосовно дослідження

культуральним методом, у деяких дослідженнях заявляли про ріст мікроорганізмів аж у 80% зразків, але лише у 17% виросло більше ніж 1 мікробний вид [60]. В інших дослідженнях ріст відмічався у межах від 20% до 80% зразків, а мікробне навантаження було низьким, лише у 10% випадків складало 17-64 колонієутворюючих одиниці (КУО)/тампон, у 15% – 5-16 КУО/тампон і у 75% лише 0-4 КУО/тампон. Також частота визначення мікроорганізмів варіюється залежно від локалізації яку досліджують, наприклад рогівка мала найменшу кількість мікроорганізмів, кон'юнктива дещо більшу кількість, край повік ще більшу [60]. Однак низький рівень колонізації очного біотопу має і негативну сторону: очна мікрофлора має низьку біомасу і не формує спільноти, здатної пригнічувати колонізацію патогенів.

Розвиток високочутливих методів дослідження мікробіому, зокрема методів, що базуються на секвенуванні нуклеїнових кислот (аналіз генів 16S рРНК для ідентифікації бактерій та повногеномне секвенування для ширшого спектру мікроорганізмів, включаючи гриби, віруси та бактерії), кардинально змінив уявлення про мікрофлору поверхні ока [181–183]. Ці методи дозволили ідентифікувати значно більше різноманіття мікроорганізмів, включаючи ті, що важко або неможливо культивувати в лабораторних умовах за допомогою традиційних бактеріологічних методів [181,183]. Завдяки цьому, було встановлено, що поверхня ока містить власний мікробіом, він менш різноманітний порівняно з іншими біотопами тіла людини, такими як шлунково-кишковий тракт чи шкіра [183–185].

Домінантними типами бактерій, що населяють здорову поверхню ока, за даними 16S рРНК секвенування, є *Proteobacteria*, *Actinobacteria* та *Firmicutes*, які сукупно складають понад 90% загальної кількості [181,182,185]. На родовому рівні часто ідентифікують *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, а також *Pseudomonas* і *Acinetobacter*, які в певних умовах можуть виступати як опортуністичні патогени [183–185]. Деякі роди, такі як *Pseudomonas*, *Propionibacterium*, *Bradyrhizobium*, *Corynebacterium*,

Acinetobacter, Brevundimonas, Staphylococci, Aquabacterium, Sphingomonas, Streptococcus, Streptophyta і *Methylobacterium*, виявляються у більшості досліджень, проведених з використанням методів секвенування [184,186]. Проте, вивчивши та проаналізувавши наявні дані щодо методу секвенування можна дійти висновку, що він також не є єдиним вірним та досконалим та не може надати об'єктивної картини мікробіому очної поверхні. В процесі досліджень цим методом визначення ДНК бактерій не дає можливості ідентифікувати чи ці бактерії були живі чи ні на момент дослідження. Кращим на наш погляд видається дослідження з визначення РНК, але і тут неможливо визначити чи ці мікроорганізми випадково потрапили на поверхню ока чи колонізують її [60,187].

Важливо відзначити, що склад мікробіому, незалежно від методу дослідження, варіюється залежно від численних факторів, включаючи стать, вік, географічний регіон, кліматичні умови, використання контактних лінз, наявність супутніх системних та офтальмологічних захворювань, а також гігієнічні звички та застосування лікарських препаратів [181,186,188,189]. Регіональні відмінності у складі мікробіоти підкреслюють необхідність проведення локальних досліджень.

В звичних умовах мікробіом поверхні ока динамічно взаємодіє з імунною системою людини, сприяючи підтриманню імунного гомеостазу, коли їхня взаємодія знаходиться у рівновазі – забезпечується толерантність до коменсалів, та зберігається здатність до швидкої відповіді на патоген [183]. Проте, навіть незначні зміни у складі або чисельності мікробіоти можуть призвести до порушення цієї рівноваги та розвитку ускладнень таких як кератит та кератокон'юнктивіт [186,190].

Око має цілий набір засобів захисту, до яких належать: механічне очищення під час моргання та відтоку сльози через сльозовивідні шляхи, бар'єрна функція епітелію рогівки та кон'юнктиви, наявність у слізній рідині великої кількості антимікробних компонентів різної направленості дії (лізоцим, лактоферин, ліпокалін, комплемент, секреторний імуноглобулін А

(sIgA), дефензини та інші) [181,183]. Муцини поверхні ока запобігають адгезії бактерій до епітелію, а також захоплюють їх, що сприяє їх видаленню через сльозовивідні шляхи. Лізоцим розчиняє стінки бактерій завдяки гідролізу полісахаридів стінок бактерій. Лактоферин та ліпокалін мають бактеріостатичну дію – вони зв'язують іони заліза, які необхідні для росту бактерій. sIgA є основним антитілом на слизових оболонках, що нейтралізує патогени та запобігає їх адгезії. Комплемент бере участь у лізисі бактерій та активації запалення. Загалом у сльозі визначають близько 500 різноманітних білків, які виробляються слізними залозами та епітелієм і щороку таких визначають все більше [54,187,191,192]. Клітинний імунітет забезпечується постійними та мігруючими імунними клітинами, такими як дендритні клітини, макрофаги та лімфоцити (включаючи Т- та В-клітини), які забезпечують розпізнавання патогенів, фагоцитоз та запуск адаптивної імунної відповіді [54,183].

Місцева мікробіота впливає на вироблення антитіл та бере участь у розвитку місцевих запальних реакцій. Останні дослідження показали, що мікробіом може регулювати вироблення IgA, який є основним антитілом на поверхні ока. IgA забезпечує нейтралізацію бактерій та вірусів, бере участь у дозріванні дендритних клітин, має протизапальний ефект. Дослідження на щурах показало, що тварини, які проживали у стерильних умовах мали у 5-8 разів нижчий рівень IgA у слізній залозі та сльозі ніж у контрольної групи тварин, яка проживала у звичайних умовах. Коли щурів перемістили з чистого середовища у звичайне, це призвело до збільшення В-клітин у слізній залозі і збільшенні IgA у сльозі. Рівні IgA через 4 тижні зрівнялися з рівнями у контрольній групі [193]. Інше дослідження показало, що при пероральному прийомі антибіотиків у мишей з нестерильними умовами рівень IgA знизився в сльозі та слізній залозі [194]. Це доказує, що контакт з мікробами впливає на активацію місцевого імунітету. Щоб довести вплив саме очної мікробіоти на розвиток імунітету у дослідженні проводили одностороннюю тарзорафію новонародженим щурам перед відкриттям повік. При аналізі кількості В-

клітин слізної залози обох очей, різниці не виявили, а отже активація імунітету проводиться завдяки мікробіому з іншої локалізації [61]. Місцевий мікробіом відіграє важливу роль у дозріванні специфічних антитіл [54]. Дослідження на стерильних мишах показали, що при розвитку інфекційного кератиту викликаного *Staphylococcus aureus*, стерильні миші які отримували антитіла не змогли сформувати імунітет проти цього збудника, а ті ж самі миші після контактування з нестерильними мишами протягом трьох тижнів за тих самих умов змогли сформувати імунітет [195].

Також обговорюється можливість впливу мікробіому на імунну відповідь рогівки після травми. Наприклад, у дослідженнях на моделях стерильних мишей показано, що відсутність нормального мікробного фону порушує вироблення IgA, затримує дозрівання дендритних клітин та погіршує антибактеріальний захист рогівки [60]. Дослідження показали, що певні коменсальні бактерії, такі як *Corynebacterium mastitidis*, можуть активувати місцеву імунну відповідь, зокрема стимулюючи γδ Т-клітини до продукції інтерлейкіну-17, що посилює захист ока від інфекцій [196]. Однак застосування місцевих антибіотиків після операції може тимчасово знижувати чисельність цих корисних мікроорганізмів, послаблюючи імунний захист [197].

Процедура ТФРК спричиняє зміни у екосистемі поверхні ока. Видалення епітелію рогівки та період реепітелізації, який може тривати кілька днів, є часом підвищеної небезпеки для рогівки, адже цей період є часом найбільшого ризику для потрапляння інфекції, тому роль мікробіому у процесах загоєння епітелію рогівки після ТФРК потребує подальшого вивчення.

Запальна реакція, що виникає після ТФРК, є нормальною відповіддю на хірургічну травму, але надмірне або тривале запалення може призводити до ускладнень, таких як помутніння рогівки та регрес рефракційного ефекту. Мікробіом поверхні ока може впливати на інтенсивність та характер запалення завдяки взаємодії з імунними клітинами та продукцію імуномодулюючих молекул [54,186,188]. Взаємодія мікроорганізмів з епітеліальними клітинами

та імунними клітинами може впливати на швидкість та якість реепітелізації. Наприклад, активація певних сигнальних шляхів епітеліальних клітин під впливом мікроорганізмів може або стимулювати, або навпаки, пригнічувати міграцію та ріст клітин [121,124].

Після ТФРК відбувається низка змін, які порушують очний гомеостаз. В перші дні після операції відсутній епітеліальний бар'єр, що відкриває доступ мікроорганізмам до оголеної строми рогівки. Порушується стабільність сльози і, як наслідок, зменшується виділення секреторного IgA та інших факторів місцевого імунітету, що знижує імунний контроль та механізми нейтралізації. Періопераційне медикаментозне лікування, як то використання антибіотиків, протизапальних препаратів змінює ефективність імунних реакцій, а також сприяє виникненню дисбіозу та заселенню умовно-патогенних бактерій. Науково вже доведено, що періопераційне застосування антибіотиків викликає зміни мікробіому поверхні ока, при цьому спостерігається зменшення бактеріального різноманіття у ранньому післяопераційному періоді [9,68,146,198–200].

Додатковий вплив на мікробіом створює використання захисних контактних лінз, які накладають на рогівку після ТФРК для захисту оголеної рогівки та зменшення болю [122]. Контактні лінзи створюють сприятливе мікросередовище під лінзою, обмежують доступ кисню, ослаблюють рух сльози, сприяють накопиченню білкових та жирових відкладень на поверхні лінзи [61]. Ці умови можуть сприяти адгезії та розмноженню мікроорганізмів, зокрема *Pseudomonas aeruginosa* та різних видів стафілококів, які є частими збудниками інфекційного кератиту та кератокон'юнктивіту [8,15,129]. Найчастіше зміни мікробіому ока внаслідок носіння контактних лінз полягають у збільшенні загальної бактеріальної біомаси та зсуві видового складу мікробіоти до подібної до шкіри та збільшенням частки грампозитивних бактерій [5,27,61].

Окрема проблема, пов'язана з періопераційним застосуванням протимікробних очних лікарських засобів, обумовлена сучасним станом

резистентності мікроорганізмів до лікарських засобів. ВООЗ оголосила антимікробну резистентність цілого ряду мікроорганізмів загрозою для громадського здоров'я та сучасної медицини, а також для досягнення сталого розвитку [200–202]. Резистентність мікроорганізмів до антибіотиків ускладнює профілактику та лікування інфекційних ускладнень, включаючи ті, що виникають після офтальмологічних операцій. Найбільш частими збудниками в офтальмології є золотисті і коагулазонегативні стафілококи (CoNS), питома вага антибіотикорезистентних серед яких постійно зростає [200,202,203].

Особливу небезпеку складають метицилін-резистентні золотисті стафілококи (MRSA), на яких не впливає жоден з антибіотиків бета-лактамної структури, а часто і препарати іншої хімічної структури [204,205]. У США існує система поточного моніторингу стійкості до антибіотиків мікроорганізмів, одержаних при очних інфекціях. За її даними до метицилін-резистентних належить 36,6% ізолятів *S. aureus* (MRSA) та 48,6% ізолятів CoNS (MRCoNS) [206]. Таким чином, визначення видового складу мікробіому та антибіотикорезистентності мікроорганізмів, що населяють поверхню ока, є важливим для профілактики та лікування інфекційних ускладнень після ТФРК і потребує постійного контролю.

Підсумовуючи аналіз сучасної наукової літератури, слід зазначити, що одноетапна трансепітеліальна фоторефракційна кератектомія є високоефективним та біомеханічно безпечним методом ексимерлазерної корекції міопії. Водночас перебіг раннього післяопераційного періоду, швидкість структурно-функціональної реепітелізації рогівки, ризик формування субепітеліального фібропластичного помутніння (хейзу) та стабільність досягнутого рефракційного результату безпосередньо залежать від вихідного гомеостазу очної поверхні. Особливу групу ризику становлять пацієнти з тривалим анамнезом користування м'якими контактними лінзами, у яких розвиваються субклінічні порушення стабільності слізної плівки, дисфункція та часткова атрофія мейбомієвих залоз, плоскоклітинна метаплазія

кон’юнктивального епітелію, розлади локальних імунорегуляторних механізмів і зрушення у складі мікробіоти кон’юнктивальної порожнини.

Попри значну кількість публікацій, присвячених окремим аспектам хвороби сухого ока в рефракційній хірургії, у доступній фаховій літературі залишаються недостатньо висвітленими питання комплексного впливу доопераційних цитоморфологічних змін кон’юнктиви, параметрів слізної плівки та мікробіологічного профілю на пахіметричну і рефракційну точність лазерної абляції, вираженість раннього рогівкового синдрому та патогенез субепітеліального помутніння після ТФРК. Крім того, зростання рівня резистентності кон’юнктивальних ізолятів до традиційних антибактеріальних засобів диктує необхідність перегляду стандартних схем періопераційної санації на основі визначення не лише мінімальних інгібуючих, а й мінімальних бактерицидних концентрацій препаратів. Викладене вище свідчить про актуальність обраного напряму дослідження та визначає необхідність розробки диференційованих критеріїв передопераційного скринінгу, прогнозування й післяопераційного моніторингу пацієнтів із міопією при проведенні ТФРК.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Дизайн дослідження та характеристика пацієнтів

Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, підписали інформовану добровільну згоду на проведення діагностичного обстеження та використання отриманих під час клінічного спостереження результатів у дисертаційній роботі. Комітетом з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол № 2 від 31 січня 2024 р. та протокол № 7 від 23 вересня 2026 р.) встановлено, що проведені діагностичні обстеження та збір клінічних даних під час планового лікування пацієнтів були безпечними, проводилися з дотриманням біоетичних норм та відповідали основним положенням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації і Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997). Обладнання для проведення досліджень та лікарські засоби, що використовувалися, сертифіковані й дозволені до застосування у медичній практиці МОЗ України.

Пацієнти проходили діагностику, хірургічне лікування та післяопераційне спостереження на базі офтальмологічної клініки професора Сергієнка, м. Вінниця (ТОВ МЦ ОКПС).

У дослідження первинно було включено 63 пацієнти (126 очей) з міопією різного ступеня. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від анамнезу користування контактною корекцією: група 1 (31 пацієнт, 62 ока) – пацієнти, які не використовували МКЛ не менше 5 років перед операцією; група 2 (32 пацієнта, 64 ока) – пацієнти, що використовували МКЛ протягом останніх 2-х років до операції.

Проте, у зв’язку з порушенням протоколу післяопераційного спостереження (неявка на контрольні огляди у встановлені терміни), із

фінального аналізу було виключено 1 пацієнта (2 ока) з групи 1 та 2 пацієнтів (4 ока) з групи 2. Таким чином, кінцеву вибірку склали 60 пацієнтів (120 очей), яким було проведено лазерну корекцію зору за методикою трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії (ТФРК): 30 пацієнтів (60 очей) у групі 1 та 30 пацієнтів (60 очей) у групі 2, дані яких були повними та придатними для статистичної обробки.

Дослідження мікрофлори кон'юнктивальної порожнини проводилося вибірково (на правому оці кожного пацієнта) як окремий етап оцінки мікробіологічної безпеки.

На етапі доопераційного обстеження із загальної когорти (63 особи) 3 пацієнти відмовилися від забору біологічного матеріалу, тому мікробіологічний аналіз вихідного стану виконано на 60 зразках (по 30 зразків від пацієнтів кожної групи).

Повторний забір матеріалу у віддаленому післяопераційному періоді (через 2 місяці після операції, що відповідало терміну 30 діб після завершення курсу інстиляцій післяопераційних антибактеріальних і кортикостероїдних препаратів) було проведено у 57 пацієнтів. Зменшення вибірки на 3 випадки порівняно з доопераційним етапом було зумовлено технічними причинами (непридатність зразка для транспортування – 1 випадок) та відмовою пацієнтів (2 випадки).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- Відсутність гострих запальних захворювань поверхні ока.
- Ступінь міопії за сферичним еквівалентом до -7 Дптр та міопічного астигматизму до -4,0 Дптр.
- Запланована глибина абляції рогівки до 100 мкм.
- Оптична зона 6-7 мм.
- Стабільність міопії протягом не менше ніж 1 року до операції.
- Товщина рогівки перед операцією не менше 480 мкм.
- Розрахована залишкова товщина строми понад 350 мкм.
- Вік пацієнтів від 18 років до 45 років.

Критерієм розподілу на клінічні групи став анамнез користування контактними лінзами:

Для групи 1 – відсутність використання м'яких контактних лінз протягом останніх 5-ти років перед операцією.

Для групи 2 – регулярне використання МКЛ протягом останніх двох років перед операцією.

Усім пацієнтам обох груп було проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження перед операцією та в динаміці післяопераційного періоду (на 3-тю, 4-ту, 5-ту, 20-ту добу та через 2 місяці).

1. Функціональні та оптичні методи дослідження: визначення максимально скоригованої гостроти зору (МСГЗ) до операції та нескоригованої гостроти зору (НСГЗ) на всіх етапах післяопераційного спостереження (5-та доба, 20-та доба та через 2 місяці), авторефрактометрія, кератометрія, пупілометрія, кератотопографія та пахіметрія, оптична біометрія.

2. Діагностика стану очної поверхні та слізної плівки: визначення неінвазивного часу розриву слізної плівки (NIBUT), інтерферометрія ліпідного шару слізної плівки, безконтактна інфрачервона мейбографія, тест Ширмера, біомікроскопія переднього сегмента ока.

3. Лабораторні методи: цитологічне дослідження відбитків бульбарної кон'юнктиви (імпресійна цитологія), мікробіологічне дослідження вмісту кон'юнктивальної порожнини (бактеріологічний посів із визначенням чутливості виділених ізолятів до антибіотиків та антисептиків).

4. Моніторинг післяопераційного перебігу та суб'єктивна оцінка: оцінка термінів повної епітелізації рогівки, оцінка ступеня субепітеліального помутніння (хейзу), оцінка вираженості симптомів сухого ока та якості життя за індексом OSDI, оцінка вираженості суб'єктивних скарг (больовий синдром, світлобоязнь, сльозотеча, сухість очей, набряк повік, суб'єктивна якість зору) у перші 5 діб після операції за допомогою 10-бальної візуально-аналогової шкали.

Клінічна характеристика груп. Розподіл за статтю в групі 1 становив 6 чоловіків (20,0%) та 24 жінки (80,0%), у групі 2 – 5 чоловіків (16,7%) та 25 жінок (83,3%). Середній вік пацієнтів групи 1 становив 28,40 ± 7,80 року (медіана – 27 [21-35] років), групи 2 – 30,60 ± 6,56 року (медіана – 30 [24-35] років). Статистично значущої різниці за віком (p = 0,251) та статтю між групами не виявлено (p = 1,000, точний тест Фішера).

Вихідна клініко-функціональна характеристика пацієнтів обох груп перед проведенням рефракційної операції наведена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Вихідна клінічна характеристика обстежених очей пацієнтів

Показник	Група 1 (Без МКЛ) n=60		Група 2 (З МКЛ) n=60		Значення p
	Me [Q1-Q3]	M ± SD	Me [Q1-Q3]	M ± SD	
Вік , роки (N=30 у групі)	27 [21-35]	28,40 ± 7,80	30 [24-35]	30,60 ± 6,56	0,251
МСГЗ	1,00 [1,00; 1,00]	0,98 ± 0,07	1,0 [0,95; 1,00]	0,96 ± 0,09	0,240
Рефракція (Сфероеквівалент) Дптр	-2,75 [-3,75; -1,25]	-2,88 ± 1,72	-3,50 [-5,63; -2,00]	-3,80 ± 1,96	0,059
Кератометрія до операції, Дптр	42,80 [42,05-43,75]	42,82 ± 1,37	43,40 [42,75-44,55]	43,55 ± 1,17	0,031
Ступінь астигматизму до операції, Дптр	-0,90 [-1,15; -0,65]	-1,00 ± 0,60	-1,10 [-1,60; -0,75]	-1,23 ± 0,73	0,173
ПЗР, мм	25,00 [23,84-25,92]	24,96 ± 1,18	24,82 [24,26-25,58]	24,93 ± 0,86	0,914
Товщина рогівки, мкм	542,50 [529,00-579,50]	550,63 ± 33,72	548,00 [525,50-568,00]	547,42 ± 31,19	0,701
Глибина абляції, мкм, (запланована)	49,36 [26,93-66,63]	49,45 ± 22,21	61,74 [39,94-79,29]	59,87 ± 23,24	0,077

Продовження таблиці 2.1

Показник	Група 1 (Без МКЛ) n=60		Група 2 (З МКЛ) n=60		Значення p
	Me [Q1-Q3]	M ± SD	Me [Q1-Q3]	M ± SD	
Ступінь цитологічних змін кон'юнктиви до операції, бали	1 [1-2]	1,38 ±0,69	2 [2-3]	2,35 ± 0,66	< 0,001
NIBUT, с	9,70 [5,85-13,95]	10,55 ± 5,53	7,55 [5,75-9,15]	8,11 ± 3,50	0,038
Тест Ширмера, мм	19,00 [14,00-23,25]	17,50 ± 6,40	15,00 [12,00-20,00]	15,92 ± 6,06	0,309
Інтерферометрія ліпідного шару до операції, нм	30,00 [15,00-60,00]	36,17 ± 20,98	15,00 [15,00-30,00]	28,42 ± 20,62	0,058
Індекс OSDI, бали (N=30 у групі)	27,05 [16,60; 34,88]	27,32 ± 12,37	39,60 [22,88; 43,74]	35,74 ± 17,33	0,034
Мейбографія (втрата залоз, %)	19,00 [13,00-32,00]	23,82% ± 13,34%	30,00 [24,00-36,00]	30,85% ± 8,92%	0,005

Примітка. Значення p розраховано за допомогою регресійного аналізу з кластерно-робастними стандартними помилками (CRSE) та LMM; для показника «Вік» – за U-критерієм Манна–Уітні; для показника «Індекс OSDI» – за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок.

Доопераційна різниця між групами за ступенем міопії не досягла рівня статистичної значущості, проте проявлялася тенденція до дещо вищого медіанного значення міопії у групі 2, яке становило -3,50 [-5,63; -2,00] Дптр проти -2,75 [-3,75; -1,25] Дптр у групі 1 (p = 0,059). При розподілі пацієнтів за ступенями міопії (табл. 2.2) спостерігався порівнянний розподіл, хоча у групі користувачів МКЛ зберігалася клінічна тенденція до більшої частки очей з високою міопією (20,00 % проти 8,3% у групі 1).

Медіанні значення доопераційного астигматизму у пацієнтів із тривалим анамнезом носіння контактних лінз складали -1,10 [-1,60; -0,75] Дптр порівняно з -0,90 [-1,15; -0,65] Дптр у осіб групи 1 (без МКЛ), статистично значущої різниці не було (p = 0,173).

Таблиця 2.2

Розподіл очей за ступенем міопії перед операцією

Ступінь міопії	Група 1, n (%)	Група 2, n (%)
Слабкий (до -2,99 Дптр)	32 (53,3%)	26 (43,3%)
Середній (від -3,00 – до -5,99 Дптр)	23 (38,3%)	22 (36,7%)
Високий (-6,00 Дптр і вище)	5 (8,3%)	12 (20,0%)
Всього	60 (100%)	60 (100%)

Примітка. Розподіл випадків наведено на загальній вибірці (N=120 очей). Статистична значущість наведена в табл. 2.1.

Структура розподілу очей за категоріями вираженості астигматизму (табл. 2.3) також була однорідною.

Таблиця 2.3

Розподіл очей за ступенем астигматизму до операції

Ступінь астигматизму	Група 1, n (%)	Група 2, n (%)
Менше 1,0 Дптр	34 (56,7%)	24 (40,0%)
1,0 – 2,0 Дптр	20 (33,3%)	30 (50,0%)
Більше 2,0 Дптр	6 (10,0%)	6 (10,0%)
Всього	60 (100%)	60 (100%)

Примітка. Розподіл випадків наведено на загальній сукупності (N=120 очей). Статистична достовірність (див. Таблицю 2.1)

Середні значення доопераційної кератометрії були дещо вищими у групі 2 (43,55 ±1,17 Дптр), ніж у групі 1 (42,82 ±1,37 Дптр), p = 0,031. З даних табл. 2.4 ми бачимо, що основна частка очей пацієнтів мала середні значення кератометрії (41,0 – 45,0 Дптр), а різницю між групами формує відсутність у групі 2 очей із показниками менше 41,0 Дптр та збільшення частки очей із крутішою рогівкою (> 45,0 Дптр) до 16,7% порівняно з 3,3% у групі 1.

Таблиця 2.4

Розподіл очей за даними кератометрії до операції

Величина кератометрії	Група 1 (без МКЛ), n (%)	Група 2 (МКЛ) , n (%)
< 38,0 Дптр	0 (0,0%)	0 (0,0%)
38,0 – < 41,0 Дптр	5 (8,3%)	0 (0,0%)
41,0 – 45,0 Дптр	53 (88,3%)	50 (83,3%)
> 45,0 Дптр	2 (3,3%)	10 (16,7%)
Всього	60 (100%)	60 (100%)

Примітка. Розподіл випадків наведено на загальній вибірці (N=120 очей). Статистична достовірність (див. табл. 2.1).

Аналіз передньо-заднього розміру (ПЗР), не виявив відмінностей між групами, середнє значення становило 24,96 ± 1,18 мм у групі 1 та 24,93 ± 0,86 мм у групі 2 (p = 0,914). Структурний розподіл очей за довжиною ПЗР також підтвердив статистичну однорідність вибірок (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Розподіл очей за величиною ПЗР

Величина ПЗР	Група 1, n (%)	Група 2, n (%)
до 24,5 мм	23 (38,3%)	22 (36,7%)
24,5 – 26,0 мм	24 (40,0%)	32 (53,3%)
більше 26,0 мм	13 (21,7%)	6 (10,0%)
Всього	60 (100%)	60 (100%)

Примітка. Розподіл випадків наведено на загальній сукупності (N=120 очей). Статистична достовірність (див. Таблицю 2.1)

Важливим критерієм безпеки рефракційної хірургії є вихідна товщина рогівки. Доопераційні показники пахіметрії в обох групах були практично однаковими (550,63 ± 33,72 мкм та 547,42 ± 31,19 мкм відповідно, p = 0,701). Розподіл очей за товщиною рогівки (табл. 2.6) також був однорідним. Переважна більшість очей в обох групах (93,3% у групі 1 та 93,3% у групі 2) мала середню (500-540 мкм) або нормальну/товсту (> 540 мкм) рогівку.

Оскільки глибина лазерної абляції прямо корелює зі ступенем вихідної міопії, ми провели оцінку параметрів запланованої глибини абляції. Встановлено тенденцію до більшої запланованої глибини абляції у групі 2, яка

становила 61,74 [39,94; 79,29] мкм проти 49,36 [26,93; 66,63] мкм у групі 1 (p = 0,077).

Таблиця 2.6

Розподіл очей за вихідною товщиною рогівки у досліджуваних групах

Діапазон товщини	Група 1 (не носили МКЛ) (n=60)	Група 2 (носили МКЛ) (n=60)
480-500 мкм	4 (6,7%)	4 (6,7%)
500-540 мкм	22 (36,7%)	20 (33,3%)
540-600 мкм	28 (46,7%)	32 (53,3%)
> 600 мкм	6 (10,0%)	4 (6,7%)
Всього	60 (100%)	60 (100%)

Примітка. Розподіл випадків наведено на загальній сукупності (N=120 очей). Статистична достовірність (див. табл. 2.1).

При аналізі розподілу очей за обсягом абляції (табл. 2.7) встановлено, що в обох групах виконувалися виключно абляції малого та середнього обсягу: у групі 1 частка неглибоких абляцій (< 50 мкм) складала 51,7%, тоді як у групі 2 частіше планувалася абляція середньої глибини (50-100 мкм) – 60,0%. У жодному випадку глибина абляції не перевищувала 100 мкм, що гарантувало збереження безпечного об’єму залишкової строми та зменшувало ризики розвитку післяопераційних ектазій.

Таблиця 2.7

Розподіл очей за глибиною абляції

Глибина абляції	Група 1 (без МКЛ), n (%)	Група 2 (МКЛ), n (%)
Мала (< 50 мкм)	31 (51,7%)	24 (40,0%)
Середня (50-100 мкм)	29 (48,3%)	36 (60,0%)
Велика (> 100 мкм)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Всього	60 (100%)	60 (100%)

Примітка. Розподіл випадків наведено на загальній сукупності (N=120 очей). Статистична достовірність (див. табл. 2.1)

Окрему увагу ми приділили доопераційному стану очної поверхні та слізної плівки пацієнтів. У групі 2 визначався значно вищий рівень вихідних цитологічних змін кон'юнктиви (медіана – 2 [2-3] бали проти 1 [1-2] бала у групі 1, $p < 0,001$). Показники стабільності слізної плівки (NIBUT) у групи 2 були зниженими порівняно з очима без анамнезу лінз (медіана 7,55 с проти 9,70 с, $p = 0,038$). Крім того, у групі 2 фіксувалася тенденція до стоншення ліпідного шару слізної плівки за даними інтерферометрії (медіана 15,00 нм проти 30,00 нм у групі 1, $p = 0,058$), вищий відсоток втрати мейбомієвих залоз за даними мейбографії (медіана 30,00 % проти 19,00 % у групі 1, $p = 0,005$) та вищий вихідний рівень суб'єктивного дискомфорту за опитувальником OSDI (медіана 39,60 бала проти 27,05 бала у групі 1, $p = 0,034$). Сльозовиділення за тестом Ширмера статистично не відрізнялося між групами (15,92 ± 6,06 мм проти 17,50 ± 6,40 мм, $p = 0,309$).

Таким чином, сформовані групи пацієнтів були зіставними за більшістю біометричних і рефракційних параметрів ока (за винятком дещо вищої кератометрії у групі 2, $p = 0,031$). Проте група тривалого носіння МКЛ характеризувалася тенденцією до вищого ступеня вихідної міопії, а також достовірними змінами цитологічного стану очної поверхні, нестабільністю слізної плівки та дисфункцією мейбомієвих залоз.

2.2. Методи клінічного обстеження

Визначення гостроти зору. Проводили визначення нескоригованої гостроти зору (НСГЗ) та максимальної скоригованої гостроти зору (МСГЗ). Перевірка зору проводилася з допомогою стандартизованих оптотипів проєктора знаків Huvitz CCP-3100, (Huvitz Co., Ltd., Республіка Корея) а корекція зору здійснювалася за допомогою пробної оправи та набору пробних лінз.

Визначення рефракції. Рефракція у всіх пацієнтів визначалася з допомогою авторефрактометра Huvitz HRK-7000 (Huvitz Co., Ltd., Республіка Корея). Обстеження проводилося в звичайних умовах та в умовах циклоплегії для виключення впливу акомодації. Для уточнення сили сферичної корекції проводили дуохромний тест, для уточнення сили циліндричної корекції використовували крос-циліндр та оптотип «зерниста фігура». Для досягнення циклоплегії застосовували інстиляцію 1% розчину циклопентолату (Цикломед, Promed Exports Pvt. Ltd.) по 1 краплі 3 рази з інтервалами 15 хвилин, через 30 хвилин після останньої інстиляції проводилося визначення рефракції. При різниці між даними рефракції до та після проведення циклоплегії пріоритет надавався даним після циклоплегії. Даний підхід знижує ризик післяопераційної гіперкорекції.

Оптична біометрія. Визначення передньо-заднього розміру (ПЗР) ока проводили у передопераційному періоді методом безконтактної оптичної біометрії за допомогою приладу IOLMaster 500 (Carl Zeiss Meditec AG, Німеччина).

Біомікроскопія. Проводилася на біомікроскопі Haag-Streit BQ 900 (Haag-Streit AG, Швейцарія). За допомогою біомікроскопії оцінювали стан поверхні ока, прозорість оптичних середовищ, наявність запальних змін ока та придаткового апарату ока (повік, кон'юнктиви, мейбомієвих залоз). У післяопераційному періоді також оцінювали цілісність епітелію рогівки, а ступінь субепітеліального помутніння оцінювався за шкалою Fantes et al. [207]

- 0 балів – рогівка прозора, помутніння відсутні
- 0,5 бала – незначне субепітеліальне помутніння яке ледве видно при уважному огляді
- 1 бал – незначне помутніння, дрібні деталі райдужної оболонки видно без перешкод
- 2 бали – помутніння, яке заважає огляду деталей райдужки
- 3 бали – виражене помутніння, огляд райдужки та кришталика ускладнений

- 4 бали – щільне помутніння, рогівка непрозора, структури передньої камери не видно

Офтальмоскопія. Проводилося дослідження за допомогою біомікроскопа Haag-Streit BQ 900 та фундус-лінз Volk 78D, Volk Wide Field та тридзеркальної лінзи (Volk Optical Inc., США). При дослідженні виключалися патологічні зміни центральної та периферичної частин сітківки.

Кератотопографія та пахіметрія рогівки. Для визначення топографічних параметрів, кривизни та заломлюючої сили рогівки всім пацієнтам у передопераційному періоді, а також у терміні через 2 місяці після операції, проводили комп'ютерну кератотопографію з використанням діагностичного комплексу Allegro Topolyzer Vario та Allegro Oculyzer II (WaveLight GmbH, Alcon, Німеччина).

1. Кератотопографія за принципом кілець Пласідо (Allegro Topolyzer Vario). За допомогою цього методу ми оцінювали заломлюючу силу, кератометрію та регулярність передньої поверхні рогівки, визначали рогівкові аберації вищого порядку. Завдяки вбудованому модулю досліджували пупілометрію. Знімки використовувалися для розрахунку параметрів ТФРК.

2. Аналіз переднього сегмента ока за допомогою Шемпфлюг-візуалізації (Allegro Oculyzer II). За допомогою цього обладнання ми оцінювали кривизну передньої і задньої поверхонь рогівки, визначали пахіметрію. Проводили скринінг для виключення прихованого кератоконусу.

Для оцінки співвідношення між фактичною зміною загальної пахіметрії через 2 місяці після операції та запланованою глибиною лазерного впливу застосовували запропонований пахіметричний коефіцієнт відповідності абляції (K_{abl}), який розраховували за формулою:

$$K_{abl} = (\text{загальна пахіметрія до операції} - \text{загальна пахіметрія після операції}) / \text{запланована глибина абляції}.$$

Під помилкою (похибкою) абляції розуміли абсолютну різницю між виміряною зміною загальної товщини рогівки та запланованою глибиною

абляції; клінічно значущими пахіметричними відхиленнями вважали випадки, де різниця перевищувала ± 15 мкм.

Діагностика стану слізної плівки. Для оцінки стану очної поверхні та слізної плівки використовували аналізатор OSA (Ocular Surface Analyzer, SBM Sistemi, Італія). За допомогою OSA досліджували неінвазивний час розриву слізної плівки (NIBUT). Показник ≥10 с розцінювали як норму, 5 – < 10 с – як початкову, а < 5 с – як виражену нестабільність слізної плівки. Інтерферометрія слізної плівки (кількісна та якісна оцінка ліпідного шару) здійснювалася шляхом аналізу інтерференційних патернів з класифікацією за шкалою Guillon. Товщина шару >80-100 нм вважалася нормою, тоді як показники <30-50 нм свідчили про виражений дефіцит жирового компонента. При проведенні безконтактної інфрачервоної мейбографії ступінь втрати залоз розраховувався автоматично. Ступені 0 та 1 (<33% втрати) розцінювалися як норма, тоді як ступені 2 (34-66%) та 3 (>66% втрати) свідчили про наявність дисфункції мейбомієвих залоз [208].

Для кількісної оцінки сумарної сльозопродукції всім пацієнтам у до- та післяопераційному періодах проводили тест Ширмера I (тест Ширмера) з використанням стандартизованих стерильних діагностичних смужок із фільтрувального паперу (завдовжки 35 мм і завширшки 5 мм).

Методика та протокол проведення дослідження:

Тест виконували в умовах діагностичного кабінету, без місцевих анестетиків. Перед початком тестування пацієнту видаляли надлишки сльози. Тест-смужку згинали у зазначеному виробником місці (на відстані 5 мм від закругленого краю) і обережно закладали її короткий загнутий кінець за край нижньої повіки в ділянці зовнішньої третини очної щілини, уникаючи безпосереднього контакту паперу з рогівкою. Після встановлення смужок пацієнту пропонували заплющити очі. Експозиція тривала 5 хвилин, після чого фіксували довжину зволоженої частини паперу (в міліметрах).

Інтерпретація отриманих результатів:

- Більше 15 мм – нормальні показники сльозопродукції;

- 10–15 мм – початкове зниження секреції слізної рідини;
- 5–9 мм – помірно виражений дефіцит сльозопродукції;
- Менше 5 мм – виражений дефіцит сльозопродукції.

Мікробіологічне дослідження кон'юнктивального вмісту. З метою виділення чистих культур вміст кон'юнктивального мішка забирали одноразовим стерильним пластиковим бактеріологічним аплікатором, розміщували у пробірку з транспортним середовищем (SARSTEDT AG & Co. KG, Німеччина) і доставляли в бактеріологічну лабораторію ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Досліджуваний матеріал висівали напівкількісним чашковим методом [209] на кров'яний МПА (агар Колумбія з 5% баранячої крові) та манітно-сольовий агар для виділення та диференціації стафілококів (GRASO Biotech, Польща). Для подальшого дослідження біологічних характеристик виділені чисті культури бактерій культивували на відповідних виду бактерій спеціальних поживних середовищах (МПБ, цукровий МПБ, середовище Сабуро, тощо). Видову ідентифікацію мікроорганізмів проводили враховуючи морфологічні та тинкторіальні властивості мікроорганізмів за результатами мікроскопії препарату, забарвленого за Грамом, культуральних властивостей; результатів біохімічного типування. Біохімічне типування проводили на діагностичних панелях СТАФІтест-24 фірми PLIVA-Lachema a.s. (Брно, Чеська Республіка).

Попереднє визначення чутливості виділених штамів роду *Staphylococcus* до левоміцетину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, тобраміцину та оксациліну проводили диско-дифузійним методом (ДДМ) з використанням стандартних індикаторних дисків згідно з критеріями EUCAST.

Кількісне дослідження рівня резистентності до антибіотиків з визначенням мінімальної інгібуючої (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) досліджуваних ізолятів, які за допомогою ДДМ були віднесені до помірно чутливих чи резистентних, а також дослідження чутливості всіх виділених штамів стафілококів до сульфаніламідного препарату сульфацилу натрію та антисептиків мірамістину, декаметоксину

проводили методом двократних серійних розведень препарату у рідкому поживному середовищі [210] (для сульфацилу натрію визначали МІК та констатували відсутність бактерицидної дії у всьому діапазоні досліджуваних концентрацій).

Дослідження цитологічних змін кон'юнктиви. Усім пацієнтам перед операцією та через 2 місяці після операції визначали вираженість цитологічних змін кон'юнктиви обох очей (лабораторний етап виконувався на базі патологоанатомічного бюро КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова ВОР»). Після знеболення шляхом однократної інстиляції 0,5% розчину проксиметакаїну гідрохлориду (Алкаїн, Alcon-Couvreur, Бельгія) у темпоральній ділянці бульбарної кон'юнктиви правого та лівого ока брали мазок-відбиток поверхневих шарів слизової оболонки. Для взяття матеріалу використовували целюлозно-ацетатний фільтр діаметром 6 мм, з діаметром пор 0,22 мкм (HATH, Millipore). Фільтр щільно притискали до поверхні темпоральної частини бульбарної кон'юнктиви і після експозиції у 2 секунди видаляли (для очищення поверхні від десквамованого епітелію та слизу), після чого з цього ж місця аналогічним методом брали другий (діагностичний) мазок-відбиток. Отриманий відбиток фіксували у 95% розчині етилового спирту та доставляли у лабораторію. У лабораторії зразки забарвлювали гематоксилін-еозином та переносили на предметне скло. Дослідження зразків проводили за допомогою мікроскопа Leica DM 500 LED під 100-, 200- і 400-кратними збільшеннями. При дослідженні мазків оцінювали форму епітеліальних клітин, стан їх ядер, цитоплазми, ядерно-цитоплазматичне співвідношення, міжклітинний простір, наявність келихоподібних клітин у полі зору та наявність запальної інфільтрації. Зміни епітелію кон'юнктиви оцінювали за класифікацією Нельсона [25,112,114]:

- 0 ступінь – округлі й маленькі епітеліальні клітини з еозинофільною цитоплазмою, рівні, великі ядра, ядерно-цитоплазматичне співвідношення – 1:2, велика кількість келихоподібних клітин, незмінений міжклітинний простір;

- I ступінь – більшість клітин округлі, епітеліальні клітини дещо збільшені, з’являються полігональні клітини, цитоплазма клітин еозинофільна, ядра зменшені, співвідношення ядер до цитоплазми – 1:3, кількість келихоподібних клітин зменшена, але вони ще зберігають пухку овальну форму, з’являються зміни у міжклітинному просторі;
- II ступінь – епітеліальні клітини стають більшими, ніж клітини I ступеня, у більшості полігональні, іноді багатоядерні, цитоплазма еозинофільна, ядерно-цитоплазматичне співвідношення – 1:4 – 1:5, келихоподібні клітини зі збідненою цитоплазмою, маленькі та поодинокі, міжклітинний простір розширений, спостерігається втрата міжклітинних зв’язків;
- III ступінь – епітеліоцити великі та полігональні з базофільною цитоплазмою та пікнотичними ядрами, відсутні міжклітинні зв’язки, кератинізація. Келихоподібні клітини повністю відсутні.
- Для нормальної кон’юнктиви характерні ступені змін 0 та I. Ступені II та III являються патологією.

2.3. Оцінка суб’єктивних скарг пацієнта та якості життя

Суб’єктивна оцінка стану очної поверхні пацієнтів та виявлення симптомів ХСО проводилися за допомогою стандартизованого міжнародного опитувальника OSDI (Ocular Surface Disease Index), розробленого Allergan Inc. (Ірвайн, Каліфорнія, США). Опитування здійснювалося на етапі доопераційного обстеження пацієнтів, які планували проведення ТФРК, а також у динаміці післяопераційного спостереження (через 2 міс.).

Опитувальник OSDI включає 12 запитань, розділених на три підгрупи:

1. Симптоми з боку очей: оцінка частоти виникнення відчуття стороннього тіла, болю, хворобливої чутливості до світла та розмитості зору протягом останнього тижня (питання 1-5).

2. Вплив на функціональну діяльність: визначення обмежень при читанні, нічному водінні авто, роботі за комп’ютером чи перегляді телевізора (питання 6-9).

3. Екзогенні фактори: аналіз дискомфорту в умовах вітру, низької вологості або в приміщеннях з кондиціюванням повітря (питання 10-12).

Пацієнти оцінювали кожну ознаку за 5-бальною шкалою від 0 до 4, де:

- 0 – ніколи;
- 1 – рідко;
- 2 – іноді;
- 3 – більшу частину часу;
- 4 – постійно.

Підрахунок фінального індексу OSDI здійснювався за загальноприйнятою математичною формулою:

OSDI = Сума балів за всі відповіді помножена на 25 та розділена на кількість відповідей на запитання.

Отриманий підсумковий показник варіював у діапазоні від 0 до 100 балів. Інтерпретація результатів проводилася за такими клінічними критеріями:

- 0-12 балів – норма (здорова очна поверхня);
- 13-22 бали – легка форма ХСО;
- 23-32 бали – помірна форма ХСО;
- 33-100 балів – тяжка (виражена) форма ХСО.

На п’яту добу після операції пацієнти заповнювали опитувальник, у якому оцінювали вираженість скарг, які їх турбували протягом п’яти діб після операції. Пацієнти оцінювали вираженість больових відчуттів, сльозотечі, світлобоязні, сухості очей, набряку повік, та відмічали якість зору, дані вказувалися для кожного із параметрів від першої до п’ятої доби. Пацієнти оцінювали вираженість скарг за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 10 балів, де «0» балів – це найменша вираженість скарг, «10»

– найвища вираженість скарг. При оцінці суб'єктивної якості зору – «0» – це найгірша якість зору, «10» – найкраща якість зору.

2.4. Техніка проведення ТФРК

Не менше ніж за 14 діб перед проведенням операції пацієнти припиняли користуватися МКЛ. У день операції пацієнтам заборонялося використовувати косметику, парфуми, пацієнтам проводився огляд на щілинній лампі для виключення гострих запальних змін поверхні ока.

Всі операції проводилися одним хірургом на ексимерному лазері WaveLight EX500 (WaveLight®; Alcon Laboratories, Форт-Ворт, Техас, США) за програмою безконтактної корекції StreamLight. Операція проводилася за алгоритмом наданим фірмою-виробником операційного обладнання.

Підготовка операційного лазера до роботи. На початку кожного операційного дня кваліфікований інженер проводив заміну газу в лазерній установці та проводив необхідне калібрування та тестування характеристик лазера згідно з рекомендаціями виробника. Після успішного виконання всіх тестів хірург отримував можливість проводити операцію. Перед кожною операцією проводилися контрольні тестування використовуваної енергії та за потреби коригування показників.

Підготовка перед операцією. Усі пацієнти за одну годину до операції проходили обстеження терапевтом та анестезіологом. Отримували по одній таблетці гідазепаму (ТДВ «ІнтерХім») за 30 хвилин до операції у дозуванні 0,02 г (20 мг). У передопераційній їм двічі з інтервалом 10 хвилин проводили інстиляції в кон'юнктивальну порожнину очних крапель антибіотика безконсервантного 0,5% розчину левофлоксацину (Офтаквікс, Santen Oy, Фінляндія). Шкіра повік двічі оброблена 5% розчином повідон-йоду (Бетадин, Egis Pharmaceuticals PLC, Угорщина). Знеболення досягалося трикратним закапуванням в кон'юнктивальний мішок 0,5% розчину проксиметакаїну

гідрохлориду (Алкаїн, Alcon-Couvreur, Бельгія) з інтервалом п’ять хвилин, два рази у передопераційній та один раз на операційному столі безпосередньо перед початком операції.

Техніка операції. Після проведення передопераційної підготовки пацієнта проводили в операційну та розміщували його на операційному столі. Операційне поле покривалося одноразовим стерильним покриттям. Для фіксації повік та достатнього розкриття очної щілини використовували повікорозширювач. Проводилася центрація лазера по оптичній осі з урахуванням та 100% компенсацією кута каппа та захоплення зіниці пацієнта системою слідкування за рухами ока «айтрекер». Протягом усього часу проведення абляції пацієнт мав скеровувати погляд на фіксаційну точку (миготливе світло зеленого кольору). Після завершення всіх налаштувань та уточнення параметрів інженер підтверджував допуск до проведення абляції. Згідно з заданою програмою проводилася абляція епітелію рогівки, після завершення абляції епітелію робилася перерва в роботі лазера тривалістю сім секунд, після завершення перерви проводилася абляція строми рогівки. Перерва у процесі абляції рекомендована виробником для попередження перегріву тканин рогівки. Після завершення роботи лазера поверхня ока зрошувалася протягом 60 секунд охолодженим до +8,0 ºС збалансованим сольовим розчином (BSS, Alcon Lab., Форт-Ворт, штат Техас, США). Після промивання та охолодження поверхні рогівки інстилювали 2-3 краплі безконсервантного 0,5% розчину левофлоксацину (Офтаквікс, Santen Oy, Фінляндія). На поверхню рогівки одягалася бандажна контактна лінза (Air Optix Night & Day, Alcon Laboratories Inc., США) та знімався повікорозширювач.

Післяопераційний період. Після операції пацієнтів проводили у зал очікування, де вони перебували під наглядом медперсоналу протягом однієї години. Усі пацієнти одразу після операції приймали одну таблетку кеторолаку (10 мг) (Кетанов, Sun Pharmaceutical Industries Limited) та одягали сонцезахисні окуляри. Перший огляд пацієнтів проводили через одну годину

після операції, оцінювався загальний стан пацієнта, вираженість запальної реакції поверхні ока та положення бандажної МКЛ. Усі пацієнти отримували однакові післяопераційні рекомендації: очні краплі 0,5% левофлоксацину (Офтаквікс, Santen Oy, Фінляндія) 1 крапля 5 разів на день 5 днів, очні краплі 0,5% кеторолаку (Медролгін, WORLD MEDICINE LTD) 1 крапля 2 рази на день 5 днів, очні краплі 0,3% гіалуронату натрію (Луксіал Плюс, НОВАКС®ФАРМА) 1 крапля 5 разів на день 3 місяці.

Контрольний огляд проводився на третій, четвертий та п'ятий день після операції. Проводилася біомікроскопія, оцінювався стан епітелію рогівки, у випадку досягнення епітелізації рогівки контактну лінзу знімали. Пацієнти після зняття захисної МКЛ отримували наступну схему лікування: очні краплі 0,1% дексаметазону (Дексафрі, EXCELVISION) 5 разів на день 1 тиждень, 4 рази на день 1 тиждень, 3 рази на день 1 тиждень, 2 рази на день 1 тиждень, 1 раз на день 1 тиждень. Та очні краплі 0,3% гіалуронату натрію (Луксіал Плюс, НОВАКС®ФАРМА) 1 крапля 5 разів на день 3 місяці.

Наступні післяопераційні огляди проводили через 20 днів та два місяці після операції. Через 20 днів після операції проводили визначення НСГЗ, авторефрактометрію, контроль внутрішньоочного тиску (для моніторингу безпеки стероїдної терапії), проводили біомікроскопію. Через два місяці проводили визначення НСГЗ, контроль внутрішньоочного тиску, біомікроскопію, авторефрактометрію, кератотопографію та пахіметрію, оцінювали зміни поверхні ока та слізної плівки, проводили цитологічне дослідження кон'юнктиви, повторне мікробіологічне дослідження вмісту кон'юнктивальної порожнини та анкетування за опитувальником OSDI.

2.5. Методи статистичного аналізу даних

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували за допомогою методів сучасної біостатистики. Перевірка на нормальність розподілу

кількісних показників здійснювалася за критерієм Шапіро-Вілка. Описова статистика кількісних даних представлена у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q1–Q3], а також у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення (M ± SD) і 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) для забезпечення порівнянності з іншими дослідженнями, результати кількісних мікробіологічних досліджень (МІК, МБцК) подано у вигляді середнього арифметичного та стандартної похибки середнього (M ± m), а міжгрупову різницю у змішаних моделях – у вигляді Δ ± SE.

Специфікою офтальмологічних клінічних досліджень є наявність парних органів. Оскільки у дослідження було включено по два ока від кожного з 60 пацієнтів (загальний масив становив N=120 очей), первинним етапом обробки стала оцінка внутрішньої залежності спостережень шляхом розрахунку коефіцієнта внутрішньокласової кореляції (Intraclass Correlation Coefficient, ICC). Зважаючи на високий ступінь кореляції показників правого та лівого ока одного пацієнта, для уникнення статистичної похибки псевдореплікації було застосовано комплексний методологічний підхід:

Для оцінки динаміки безперервних показників у парних очах застосовувалися лінійні змішані моделі (Linear Mixed Models, LMM) та регресійний аналіз із кластерно-робастними стандартними помилками (Cluster-Robust Standard Errors, CRSE) з використанням ідентифікатора пацієнта як кластера. Цей підхід є методологічним еквівалентом узагальнених оцінювальних рівнянь (GEE). Для оцінки категоріальних і бінарних показників у парних очах застосовували узагальнені лінійні змішані моделі (Generalized Linear Mixed Models, GLMM).

Для порівняння кількісних, порядкових даних та суб’єктивних скарг на рівні пацієнта, статистичний аналіз проводився на усереднених показниках (рангах) парних очей (N=30 у кожній групі) за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок і парного t-тесту для пов’язаних вибірок (за нормального розподілу), а також непараметричного U-критерію Манна-Уітні для незалежних вибірок та T-критерію Вілкоксона для

пов’язаних вибірок у динаміці. Частотний розподіл цих показників у таблицях наводився для всієї сукупності (120 очей), проте статистична значущість (значення p) спиралася виключно на моделі з урахуванням кластеризації парних очей або на усереднені дані.

Для аналізу категоріальних і дихотомічних даних застосовували точний критерій Фішера (та його розширення Фішера–Фрімена–Холтона для таблиць спряженості) і критерій χ^2 Пірсона. Точний двосторонній критерій Фішера та критерій χ^2 Пірсона застосовувалися виключно для показників, виміряних на рівні організму пацієнта, або для незалежних вибірок без парних очей.

Для усунення впливу клінічного дисбалансу груп (зокрема за ступенем вихідної міопії та цитологічними змінами) на етапі оцінки ефективності лікування застосовано коваріаційний аналіз (ANCOVA) зі статистичною поправкою на базові показники.

Для оцінки лінійності оптико-рефракційних і пахіметричних змін виконували лінійний регресійний аналіз із розрахунком коефіцієнта регресії (β), коефіцієнта детермінації (R^2) та оцінкою мультиколінеарності предикторів за фактором інфляції дисперсії (VIF).

Кореляційний аналіз масиву даних виконано за допомогою рангового критерію Спірмена (ρ) на усереднених значеннях парних очей. Для усунення проблеми хибнопозитивних результатів під час оцінки множинних асоціацій застосовано поправку Бенджаміні-Гохберга (False Discovery Rate, FDR) з розрахунком скоригованого q-значення.

Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ (для кореляційного аналізу з урахуванням FDR-поправки – при $q < 0,05$). Статистична обробка даних проводилася на персональному комп’ютері з використанням електронних таблиць Microsoft Excel, мови програмування Python (версія 3.10) із застосуванням статистичних бібліотек (statsmodels, scipy, pandas), а також спеціалізованого програмного забезпечення Jamovi (The jamovi project, версія – 2.7.39.0) для розширеного аналізу категоріальних даних та зв’язаних вибірок.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. СТАН ОЧНОЇ ПОВЕРХНІ ТА МІКРОБІОМУ КОН'ЮНКТИВАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ ДО ТА ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТФРК

3.1. Цитологічні зміни бульбарної кон'юнктиви пацієнтів з різним анамнезом носіння МКЛ до та після ТФРК

При дослідженні вираженості цитологічних змін кон'юнктиви за Нельсоном доопераційно (табл.3.1), медіанні значення у групі 2 (2 [2-3]) були достовірно вищими ($p < 0,001$), ніж у групі 1 (1 [1-2]).

Таблиця 3.1

Динаміка цитологічного стану кон'юнктиви (ступінь за Нельсоном) у групі 1 (не носили МКЛ) та групі 2 (носили МКЛ)

Період спостереження	Група 1 (M ± SD)	Група 1 Me [Q1-Q3]	Група 2 (M ± SD)	Група 2 Me [Q1-Q3]	p* (між групами)
До операції	1,38 ± 0,69	1 [1-2]	2,35 ± 0,66	2 [2-3]	< 0,001
2 міс. після операції	1,33 ± 0,54	1 [1-2]	2,15 ± 0,61	2 [2-3]	< 0,001
p** (в межах групи)		0,415		0,016	

Примітка. Значення p розраховано за допомогою LMM; p** для порівняння в межах групи за допомогою парного t-тесту.*

Таким чином, вихідний стан очної поверхні та кон'юнктиви у пацієнтів, що носили МКЛ, був статистично гіршим. Після операції (табл. 3.1) пряме порівняння груп показало, що дана тенденція зберігалася ($p < 0,001$). Коваріаційний аналіз (ANCOVA) з поправкою на вихідний рівень цитологічних змін показав, що післяопераційна різниця між групами повністю пояснюється їхнім доопераційним дисбалансом (скориговане $p = 0,122$).

При оцінці змін у межах кожної групи помітно, що статистично значущих змін у цитологічному статусі кон'юнктиви в межах групи 1 не відбулося (p = 0,415), хоча відзначалося невелике зниження середнього бала. На відміну від групи 1, у групі користувачів МКЛ було виявлено статистично значуще покращення цитологічного статусу через 2 місяці після відміни контактних лінз та проведення операції (p = 0,016). Однак, незважаючи на це покращення, медіанні значення цитологічних змін у цій групі залишалися вищими, ніж у групі 1 (2 [2-3] проти 1 [1-2]). На діаграмі (рис. 3.1) наочно показано, що розподіл у групі 2 зміщений в бік вищих ступенів цитологічних змін порівняно з групою 1. У носіїв лінз відзначається помірне зниження показника, тоді як у групі 1 зміни менш виражені.

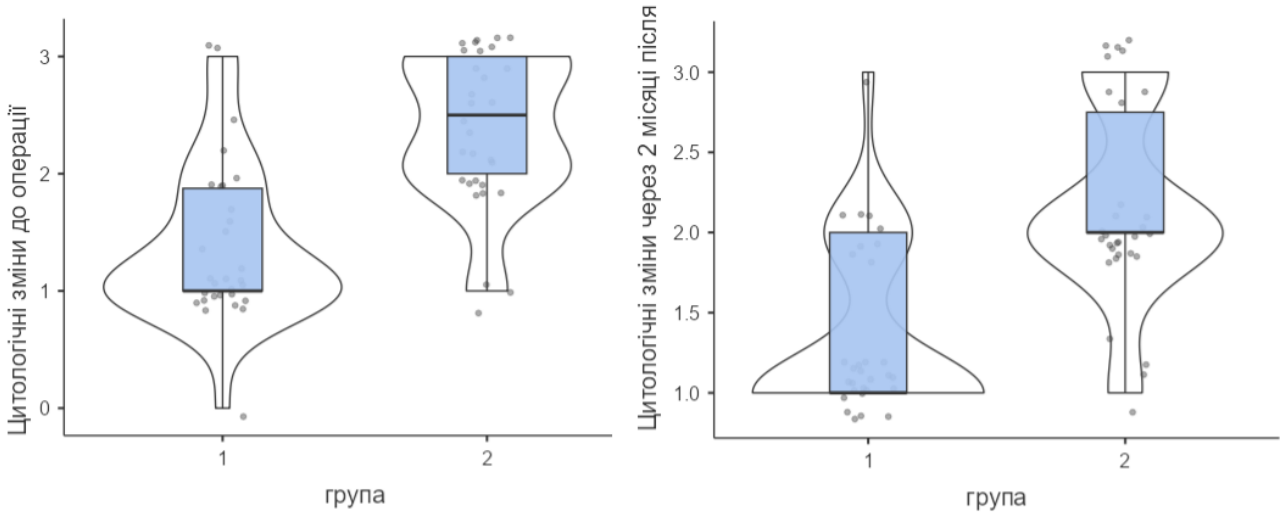

Рис. 3.1. Розподіл за ступенем цитологічних змін кон'юнктивального епітелію до та через 2 місяці після операції у двох групах пацієнтів (усереднені значення пацієнтів, N = 60).

Розподіл пацієнтів за ступенем вираженості цитологічних змін. При аналізі вихідних даних спостерігається значна різниця у цитологічному стані між групами (табл. 3.2). У групі 1 (не носили МКЛ) переважали очі із відносно здоровою очною поверхнею. Переважна більшість, 66,7% (2 ока зі ступенем 0 та 38 зі ступенем 1), мали цитологічну картину в межах норми або з мінімальними змінами. Лише невелика частина очей мала зміни 2-го – 25% (15 очей) або 3-го ступеня – 8,3% (5 очей).

Таблиця 3.2

Динаміка розподілу випадків за ступенем цитологічних змін у досліджуваних групах

Ступінь	До операції		Після операції	
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0	2 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1	38 (63,3%)	6 (10%)	42 (70%)	7 (11,7%)
2	15 (25%)	27 (45%)	16 (26,7%)	37 (61,7%)
3	5 (8,3%)	27 (45%)	2 (3,3%)	16 (26,7%)
Всього	60 (100%)	60 (100%)	60 (100%)	60 (100%)

Примітка. Категоріальний розподіл випадків наведено на загальній вибірці очей (n = 120), тоді як статистична значущість відмінностей розраховувалася з урахуванням кластеризації парних очей (див. табл. 3.1).

У групі 2 (носили МКЛ) ситуація протилежна. Абсолютна більшість очей (90%) мали виражені цитологічні зміни. У 45% (27 очей) – 2 ступінь, і ще 45% (27 очей) – 3 ступінь. Лише 10% (6 очей) мали легкий 1-й ступінь вираженості цитологічних змін.

При аналізі даних через 2 місяці після операції ми отримали зміни, які показують часткове покращення у групі 2, проте залишкові відмінності між групами зберігаються. У групі 1 стан залишався стабільно добрим і мав тенденцію до покращення. Частка очей з 1-м ступенем зросла до 70% (42), а кількість очей з 3-м ступенем зменшилася до 3,3% (2).

У групі 2 спостерігається позитивна динаміка: помітним є зменшення частки очей з найважчим, 3-м ступенем, з 45% (27 очей) до 26,7% (16 очей). Однак, вони переважно переходять у 2-й ступінь, 61,7% (37 очей). Кількість очей з легким 1-м ступенем залишається низькою – 11,7% (7 очей). Незважаючи на позитивну динаміку у групі 2, різниця в розподілі між групами залишається високо достовірною ($p < 0,001$). Наочно динаміка представлена на діаграмі (рис. 3.2).

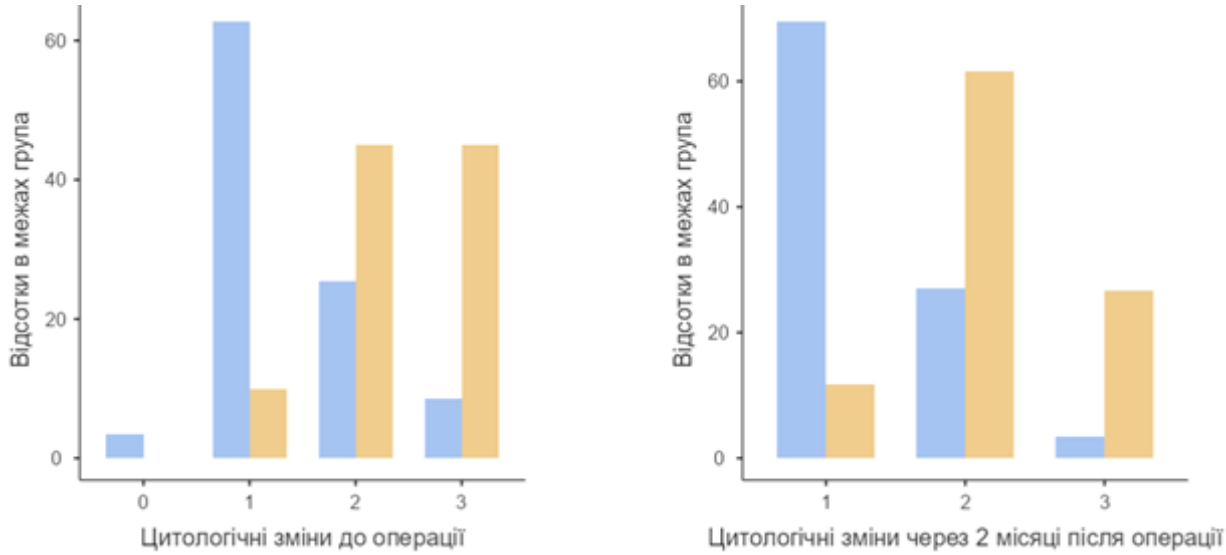

Рис. 3.2. Динаміка розподілу очей досліджуваних груп за ступенем цитологічних змін. Вісь Х – ступінь цитологічних змін, вісь У – відсоток очей, синім кольором – група 1, помаранчевим – група 2.

Для додаткової оцінки прогностичного значення стану очної поверхні у перебігу післяопераційного періоду було проведено ранговий кореляційний аналіз за Спірменом. Для врахування взаємозалежності даних парних очей розрахунки виконували на усереднених значеннях парних очей кожного пацієнта (N = 30 осіб у кожній групі). Оцінювали зв'язок цитологічного статусу з двома блоками показників: 1) об'єктивними параметрами загоєння та віддаленими результатами; 2) ранніми суб'єктивними скаргами пацієнтів. Для кожного блоку застосовувалася поправка Бенджаміні-Гохберга (FDR). Кореляції з $q < 0,05$ вважали статистично достовірними, а з $p < 0,05$, але $q > 0,05$ – розглядалися як тенденції.

Як свідчать дані, ступінь цитологічних змін має сильні достовірні прямі кореляції з тривалістю епітелізації та інтенсивністю хейзу (табл. 3.3). Післяопераційний цитологічний стан демонструє навіть дещо вищі коефіцієнти кореляції. Чим гіршим був стан епітелію, тим складніше проходили процеси загоєння. Окрім того, встановлено статистично достовірні зворотні зв'язки з суб'єктивними симптомами: гірший цитологічний статус супроводжувався меншою інтенсивністю сльозотечі та набряку повік. Також

серед ранніх суб’єктивних скарг спостерігалася тенденція ($p < 0,05$; $q > 0,05$) до менш вираженого набряку повік на 2-й день та нижчої суб’єктивної оцінки якості зору на 1-й день.

Таблиця 3.3

Клінічно значущі кореляційні зв’язки цитологічного статусу у групі 1 (усереднені значення обох очей, N = 30)

Пара показників	Коефіцієнт (ρ)	Значення p	Скориговане q (FDR)
Об’єктивні результати та загоєння			
Цитологія після операції – Тривалість епітелізації	0,705	< 0,001	< 0,001
Цитологія до операції – Тривалість епітелізації	0,683	< 0,001	< 0,001
Цитологія після операції – Хейз через 2 міс.	0,602	< 0,001	0,001
Цитологія до операції – Хейз через 2 міс.	0,578	< 0,001	0,002
Ранні суб’єктивні скарги (1-5 доба)			
Цитологія після операції – Сльозотеча на 3-й день	-0,595	< 0,001	0,016
Цитологія до операції – Сльозотеча на 3-й день	-0,555	0,002	0,044
Цитологія після операції – Набряк повік на 1-й день	-0,529	0,003	0,040

Примітка. Значення q розраховані з використанням поправки Бенджаміні-Гохберга (FDR) окремо для кожного блока показників.

У пацієнтів із анамнезом носіння контактних лінз спостерігалася інша структура кореляційних зв’язків: вихідні та післяопераційні цитологічні зміни не мали прогностичного значення щодо тривалості епітелізації та формування хейзу. Достовірних ($q < 0,05$) кореляцій за жодним із досліджуваних напрямів у цій групі не виявлено, проте простежувалися окремі тенденції ($p < 0,05$, але $q > 0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Клінічні тенденції кореляційних зв'язків цитологічного стану у групі 2 (усереднені значення обох очей, N = 30)

Пара показників	Коефіцієнт (ρ)	Значення p	Значення q (FDR)
Об'єктивні результати та загоєння			
Цитологія до операції – Помилка абляції	0,462	0,010	> 0,05
Цитологія після операції – Помилка абляції	0,460	0,010	> 0,05
Ранні суб'єктивні скарги (1-5 доба)			
Цитологія до операції – Біль на 3-й день	-0,434	0,016	> 0,05
Цитологія після операції – Біль на 3-й день	-0,385	0,035	> 0,05

Примітка. Наведені кореляції розглядаються виключно як тенденції, оскільки q-значення після поправки FDR перевищує 0,05.

У групі 2 цитологічний стан епітелію продемонстрував тенденцію до оберненого зв'язку із суб'єктивним дискомфортом: пацієнти з гіршим станом епітелію відзначали менший біль на 3 добу післяопераційного періоду. Також виявлена тенденція до прямого зв'язку як до-, так і післяопераційного рівня цитологічних змін із величиною помилки абляції.

3.2. Стан слізної плівки, функціональна активність мейбомієвих залоз та аналіз вираженості ХСО

Для оцінки впливу операції на сльозопродукцію ми проаналізували динаміку показників тесту Ширмера у досліджуваних групах (табл. 3.5). При міжгруповому порівнянні до операції існувала певна клінічна тенденція до того, що очі з групи 1 мали дещо вищі початкові показники (Me = 19,00 мм), ніж з групи 2 (Me= 15,00 мм). Однак після застосування кластер-робастної

статистики ця різниця не досягла рівня статистичної значущості (p = 0,309), що вказує на приблизно однаковий початковий рівень сльозопродукції.

Таблиця 3.5

Динаміка показників тесту Ширмера у досліджуваних групах

Порівняння	До операції		Після операції		p (в межах групи)
	Медіана [Q1-Q3]	(M ± SD)	Медіана [Q1-Q3]	(M ± SD)	
Група 1 (без МКЛ)	19,00 [14,00-23,25]	17,50 ± 6,40	15,00 [12,00-18,00]	14,93 ± 4,17	0,002
Група 2 (МКЛ)	15,00 [12,00-20,00]	15,92 ± 6,06	14,00 [10,75-17,00]	14,45 ± 4,67	0,064
P (між групами)	0,309		0,652		

Примітка. Описова статистика (медіани, квартилі, середні значення та стандартні відхилення) розрахована для всієї сукупності очей (n=60 у кожній групі). Значення P (між групами) розраховано за CRSE; P (в межах групи) – за допомогою парного t-тесту на рівні пацієнтів.

Через 2 місяці після операції статистично значущої різниці між групами також виявлено не було (p = 0,652), отже, рівень сльозопродукції в обох групах на всіх етапах спостереження був однаковим.

При аналізі внутрішньогрупової динаміки після операції спостерігалося зниження сльозопродукції. У групі 1 це зниження було статистично значущим (p = 0,002), тоді як у групі 2 воно мало характер тенденції (p = 0,064). Проте пряма перевірка відмінності динаміки (табл. 3.15) показала відсутність статистично значущої різниці між змінами у двох групах (p = 0,302). Це свідчить про те, що операція вплинула на сльозопродукцію обох груп однаково.

При аналізі категоріального розподілу до операції (табл. 3.6) ми виявили, що у групі 1 переважали очі з нормальним рівнем сльозопродукції (> 15 мм), які складали 61,7%, а у групі 2 таких було менше – 38,3%, у них

переважала частка із легким ступенем зниження сльозопродукції (10-15 мм) – 50,0% проти 26,7% у групі 1.

Таблиця 3.6

Динаміка розподілу очей за результатами тесту Ширмера у досліджуваних групах

Інтерпретація	Група 1, n (%)	Група 2, n (%)
До операції		
> 15 мм	37 (61,7%)	23 (38,3%)
10-15 мм	16 (26,7%)	30 (50,0%)
5-9 мм	7 (11,7%)	7 (11,7%)
< 5 мм	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Після операції		
> 15 мм	24 (40,0%)	20 (33,3%)
10-15 мм	30 (50,0%)	35 (58,3%)
5-9 мм	6 (10,0%)	5 (8,3%)
< 5 мм	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примітка. Розподіл випадків наведено на загальній сукупності очей (N=120 очей). Статистична достовірність змін визначалася на основі точних значень показників з урахуванням кластеризації парних очей (див. табл. 3.5).

Через 2 місяці після операції в обох групах спостерігалося зниження показників. Частка з нормальною сльозопродукцією (> 15 мм) зменшилася в обох групах (до 40,0% у групі 1 та 33,3% у групі 2).

Для оцінки стабільності слізної плівки ми проаналізували час її розриву (NIBUT) до операції та через 2 місяці після неї (табл. 3.7). До операції існувала статистично значуща різниця між групами ($p = 0,038$). Очі пацієнтів, які не носили контактні лінзи, мали в середньому кращі показники стабільності слізної плівки, ніж у групі 2. Після операції в обох групах спостерігалося статистично достовірне покращення показників NIBUT ($p = 0,008$ для групи 1 та $p < 0,001$ для групи 2). Різниця між групами через 2 місяці збереглася ($p = 0,032$). Але після проведення аналізу взаємодії «група × час» ми виявили, що різниця у динаміці відсутня ($p = 0,858$, див. табл. 3.15): NIBUT достовірно зріс в обох групах приблизно однаково, а вихідна міжгрупова різниця збереглася.

Таблиця 3.7

Динаміка показників часу розриву слізної плівки (NIBUT) у досліджуваних групах

Група	NIBUT до операції		NIBUT після операції		p (в межах групи)
	Медіана [Q1-Q3]	(M ± SD)	Медіана [Q1-Q3]	(M ± SD)	
Група 1 (без МКЛ)	9,70 [5,85-13,95]	10,55 ± 5,53	12,90 [9,15-15,65]	12,83 ± 4,58	0,008
Група 2 (з МКЛ)	7,55 [5,75-9,15]	8,11 ± 3,50	10,05 [7,75-12,35]	10,56 ± 3,88	<0,001
P (між групами)	0,038		0,032		

Примітка. Описова статистика розрахована для всієї сукупності очей (n=60 у кожній групі). Значення P (між групами) розраховано за допомогою CRSE; P (в межах групи) – за допомогою парного t-тесту на рівні пацієнтів.

Аналіз розподілу (табл. 3.8) підтвердив цю тенденцію. До операції у групі 2 лише 15% очей мали нормальну стабільність слізної плівки (≥10 с), що менше, ніж у групі 1 (46,7%). Через 2 місяці після операції частка очей зі стабільною сльозою зросла в обох групах: до 71,7% у групі 1 та до 53,3% у групі 2.

Таблиця 3.8

Розподіл очей досліджуваних груп за стабільністю слізної плівки (NIBUT) до та через 2 міс. після операції

Категорія NIBUT	Група 1 (без МКЛ) n (%)	Група 2 (з МКЛ) n (%)
До операції		
≥ 10 с	28 (46,7%)	9 (15,0%)
< 10 с	32 (53,3%)	51 (85,0%)
Після операції (2 міс.)		
≥ 10 с	43 (71,7%)	32 (53,3%)
< 10 с	17 (28,3%)	28 (46,7%)

Примітка. Розподіл наведено для загальної вибірки очей (n = 120).

Оцінка стану ліпідного шару сльози проводилася методом інтерферометрії (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Динаміка значень товщини ліпідного шару очей досліджуваних груп (нм)

Група	До операції		Після операції		p (в межах групи)
	Медіана [Q1-Q3]	(M ± SD)	Медіана [Q1-Q3]	(M ± SD)	
Група 1 (без МКЛ)	30,00 [15,00-60,00]	36,17 ± 20,98	30,00 [30,00-37,50]	34,00 ± 16,31	0,480
Група 2 (з МКЛ)	15,00 [15,00-30,00]	28,42 ± 20,62	30,00 [15,00-60,00]	34,42 ± 21,29	0,061
P (між групами)	0,058		0,937		

Примітка. Описова статистика розрахована для всієї сукупності очей (n=60 у кожній групі). Значення P (між групами) розраховано за допомогою CRSE; P (в межах групи) – за допомогою парного t-тесту на рівні пацієнтів.

До операції на очах пацієнтів з групи 1 визначали товстіший ліпідний шар (30,00 нм проти 15,00 нм), ця різниця знаходилася на межі статистичної значущості (p = 0,058). При дослідженні внутрішньогрупової динаміки через 2 місяці після операції, у групі 1 статистично значущих змін товщини ліпідного шару не відбулося (p = 0,480). У користувачів МКЛ спостерігалася тенденція до зростання товщини ліпідного шару (p = 0,061).

Через 2 місяці після операції різниця між групами повністю нівелювалася (p = 0,937), і обидві групи мали схожі показники. Прямий аналіз взаємодії «група × час» підтвердив, що статистично достовірної відмінності у динаміці зміни ліпідного шару між двома групами немає (p = 0,063, табл. 3.15).

Розподіливши очі за товщиною ліпідного шару (табл. 3.10) до операції ми виявили, що у 2 групі 55,0% випадків мали дуже тонкий ліпідний шар (≈15 нм) порівняно з 30,0% у групі 1.

Таблиця 3.10

Розподіл очей досліджуваних груп за товщиною ліпідного шару

	До операції		Через 2 міс. після операції	
Орієнтовна товщина ліпідного шару (нм)	Група 1 (без МКЛ)	Група 2 (з МКЛ)	Група 1 (без МКЛ)	Група 2 (з МКЛ)
> 80 нм	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
≈ 80 нм	5 (8,3%)	3 (5,0%)	0 (0,0%)	3 (5,0%)
> 30 - < 80 нм	13 (21,7%)	6 (10,0%)	15 (25,0%)	12 (20,0%)
> 15 - ≤ 30 нм	24 (40,0%)	17 (28,3%)	31 (51,7%)	23 (38,3%)
≈ 15 нм	18 (30,0%)	33 (55,0%)	14 (23,3%)	21 (35,0%)
< 15 нм	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Всього	60 (100,0%)	60 (100,0%)	60 (100,0%)	60 (100,0%)

Примітка. Розподіл випадків наведено на загальній сукупності очей (N=120 очей). Статистична достовірність змін визначалася на основі точних значень показників з урахуванням кластеризації парних очей (табл. 3.9).

У групі 1 було більше випадків з помірною (>30 – <80 нм) та тонкою (>15 – ≤30 нм) товщиною ліпідного шару. Через 2 місяці після операції ця різниця у розподілі очей пацієнтів залишалася схожою. Незважаючи на позитивну динаміку, у групі 2 все ще зберігалася більша частка випадків із дуже тонким (≈15 нм) ліпідним шаром (35,0%) порівняно з групою 1 (23,3%).

Для об’єктивної оцінки морфологічного стану мейбомієвих залоз та визначення впливу контактної корекції на їх структуру було проведено аналіз площі втрати залоз методом безконтактної інфрачервоної мейбографії (табл. 3.11).

При порівнянні даних, пацієнти, що носили лінзи, мали статистично значуще вищий відсоток втрати залоз порівняно з групою 1 як до ($p = 0,005$), так і після ($p = 0,011$) операції. При аналізі динаміки у межах кожної групи через 2 місяці статистично значущої зміни площі випадіння залоз не відбулося в жодній із груп ($p = 0,750$ та $p = 0,069$ відповідно). Аналіз взаємодії «група × час» підтвердив відсутність динамічних відмінностей між групами ($p = 0,532$, табл. 3.15).

Таблиця 3.11

Динаміка показників мейбографії очей досліджуваних груп (% втрати залоз)

Показник	Група 1 (без МКЛ)		Група 2 (з МКЛ)		p (між групами)
	Медіана [Q1-Q3]	(M ± SD)	Медіана [Q1-Q3]	(M ± SD)	
До операції	19,00 [13,00-32,00]	23,82 ± 13,34	30,00 [24,00-36,00]	30,85 ± 8,92	0,005
Після операції	20,00 [15,50-30,50]	23,42 ± 10,31	29,50 [22,00-35,50]	29,57 ± 10,12	0,011
P (в межах групи)	0,750		0,069		

Примітка. Описова статистика розрахована для сукупності очей (n=60 у кожній групі). Значення p (між групами) розраховано за допомогою CRSE; p (в межах групи) – за допомогою парного t-тесту на рівні пацієнтів.

Розподіл очей за ступенем втрати залоз представлено у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Розподіл очей досліджуваних груп за ступенем втрати мейбомієвих залоз

До операції			
Ступінь втрати мейбомієвих залоз	Втрата залоз	Група 1 (без МКЛ)	Група 2 (з МКЛ)
0	0%	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1	1-33%	49 (81,7%)	35 (58,3%)
2	34-66%	11 (18,3%)	25 (41,7%)
3	> 66%	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Всього		60 (100,0%)	60 (100,0%)
Через 2 міс. після операції			
Ступінь втрати мейбомієвих залоз	Втрата залоз	Група 1 (без МКЛ)	Група 2 (з МКЛ)
0	0%	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1	1-33%	53 (88,3%)	35 (58,3%)
2	34-66%	7 (11,7%)	25 (41,7%)
3	> 66%	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Всього		60 (100,0%)	60 (100,0%)

Примітка. Розподіл випадків наведено для загальної сукупності очей (N=120 очей).

При аналізі стану до операції було виявлено різницю у розподілі між групами. У групі 2 значно більша кількість очей мала 2 ступінь втрати залоз (41,7% порівняно з 18,3% у групі 1).

Схожа картина розподілу збереглася і через 2 місяці після операції. У групі 1 переважна більшість (88,3%) очей мала 1 ступінь втрати залоз, а у групі 2 частка із 2 ступенем залишалася значно вищою (41,7%), ніж у групі 1 (11,7%).

При аналізі динаміки в межах кожної з груп, у групі 1 спостерігалося зменшення кількості випадків зі ступенем 2 з 18,3% до 11,7%. У групі 2 розподіл залишився незмінним (ступінь 2 – 41,7% до та 41,7% після операції).

Суб'єктивна оцінка стану очної поверхні та якості зору проводилася за допомогою стандартизованого опитувальника OSDI (Ocular Surface Disease Index) та представлена у таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Динаміка показників OSDI пацієнтів досліджуваних груп (бали)

Показник	Група 1 (без МКЛ, N=30)		Група 2 (з МКЛ, N=30)		p (між групами)
	Медіана [Q1-Q3]	(M ± SD)	Медіана [Q1-Q3]	(M ± SD)	
До операції	27,05 [16,60; 34,88]	27,32 ± 12,37	39,60 [22,88; 43,74]	35,74 ± 17,33	0,034
Після операції	10,40 [8,30; 16,60]	14,46 ± 11,80	14,54 [6,25; 18,75]	14,27 ± 8,81	0,945
p (в межах групи)	<0,001		<0,001		

Примітка. Значення P (між групами) розраховано за допомогою t-тесту Стьюдента для незалежних вибірок; P (в межах групи) – за допомогою парного t-тесту.

Аналіз динаміки скарг дозволив оцінити вплив лазерної корекції та попереднього носіння контактних лінз на якість життя пацієнтів. При порівнянні між групами, пацієнти, що носили лінзи, до операції мали

статистично значуще вищі бали OSDI (p = 0,034), що свідчить про виражений дискомфорт на тлі носіння МКЛ. При аналізі внутрішньогрупової динаміки, в обох групах відбулося статистично достовірне покращення та зниження кількості скарг після операції (p < 0,001 для обох груп). Через 2 місяці статистично значущої різниці між групами виявлено не було (p = 0,945), і обидві групи досягли низького рівня суб'єктивних скарг.

Для деталізації клінічного стану було проведено стратифікацію пацієнтів за ступенем вираженості суб'єктивних симптомів на основі балів OSDI (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Розподіл пацієнтів за ступенем вираженості суб'єктивних симптомів (за балом OSDI)

Бал OSDI	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
	До операції, n (%)	До операції, n (%)	Після операції, n (%)	Після операції, n (%)
0-12 (Норма)	2 (6,7%)	3 (10,0%)	16 (53,3%)	11 (36,7%)
13-22 (Легкий)	9 (30,0%)	5 (16,7%)	9 (30,0%)	14 (46,7%)
23-32 (Помірний)	9 (30,0%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	5 (16,7%)
33-100 (Виражений)	10 (33,3%)	19 (63,3%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)
Всього	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
p	0,065		0,245	

Примітка. Значення p розраховано за допомогою точного критерію Фішера–Фрімена–Холтона.

До операції відмінності у структурі розподілу пацієнтів за вираженістю скарг наближалися до рівня статистичної значущості (p = 0,065). У групі 2 більшість пацієнтів (63,3%) відчували виражений ступінь дискомфорту порівняно з 33,3% у групі 1. Через 2 місяці після операції в обох групах відбувся перерозподіл у бік нормалізації стану: частка пацієнтів із вираженим дискомфортом знизилася до 6,7% у групі 1 і до 0% у групі 2. Після операції

статистично значущої різниці у розподілі за вираженістю скарг між групами не виявлено (p = 0,245).

На відміну від об’єктивних показників (Ширмер, NIBUT, ліпідний шар), які відновлювалися паралельно в обох групах, при аналізі взаємодії «група × час» ми виявили статистично достовірну відмінність у динаміці суб’єктивних відчуттів (p = 0,024, табл. 3.15). Пацієнти, які попередньо користувалися МКЛ, продемонстрували швидше та більш виражене зниження бала OSDI (на 21,47 бала) порівняно з групою 1 (12,86 бала).

Для порівняння швидкості післяопераційного відновлення очної поверхні проведено узагальнений аналіз взаємодії «група × час» за всіма досліджуваними параметрами (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Оцінка відмінностей у динаміці клініко-функціональних показників між досліджуваними групами (аналіз взаємодії «група × час»)

Показник	Зміна у групі 1 (без МКЛ) за 2 міс. (Δ)	Зміна у групі 2 (з МКЛ) за 2 міс. (Δ)	Взаємодія: різниця змін між групами Δ (95% ДІ)	Значення p (взаємодія)
Тест Ширмера, мм	-2,57	-1,47	1,10 (-1,01; 3,21)	0,302
NIBUT, с	+2,28	+2,45	0,18 (-1,80; 2,16)	0,858
Ліпідний шар, нм	-2,17	+6,00	8,17 (-0,45; 16,78)	0,063
Мейбографія, %	-0,40	-1,28	-0,88 (-3,70; 1,93)	0,532
OSDI, бали	-12,86	-21,47	-8,60 (-16,03; -1,18)	0,024

Примітка. Взаємодія розрахована за допомогою CRSE різниці значень «після − до».

Як свідчать результати аналізу взаємодії «група × час», динаміка об’єктивних показників стану очної поверхні (сльозопродукція, стабільність сльози та товщина ліпідного шару слізної плівки, а також ступінь втрати мейбомієвих залоз) не мала статистично значущої різниці між двома групами

(p > 0,05). Достовірна міжгрупова відмінність за величиною змін спостерігалася лише для індексу OSDI (p = 0,024).

За допомогою кореляційного аналізу дослідили предиктори NIBUT через 2 міс. після операції і встановили, що у пацієнтів з групи 1 єдиним достовірним предиктором є вихідний показник NIBUT (ρ = 0,642; q = 0,001). У пацієнтів із анамнезом МКЛ цей зв'язок мав лише характер тенденції (ρ = 0,483; p = 0,007; q > 0,05), також, у групі 2 були виявлені слабкі тенденції до оберненого зв'язку NIBUT із вихідним рівнем суб'єктивного дискомфорту OSDI (ρ = -0,369; p = 0,045) та початковим ступенем атрофії мейбомієвих залоз (ρ = -0,364; p = 0,048).

Аналіз факторів, що впливають на кінцевий індекс суб'єктивного дискомфорту (OSDI через 2 міс.), не виявив статистично достовірних (q < 0,05) структурних чи функціональних предикторів у жодній з груп. Спостерігалася лише тенденція (p < 0,05) до залежності кінцевого значення OSDI від його вихідного рівня.

3.3. Оцінка мікробіологічного стану поверхні ока до та після проведення ТФРК

Видалення епітелію рогівки під час проведення ТФРК тимчасово порушує цілісність захисного бар'єру очної поверхні та призводить до прямого контакту строми із зовнішнім середовищем і мікроорганізмами кон'юнктивальної порожнини. За таких умов наявність умовно-патогенної мікрофлори у значній кількості або колонізація резистентними штамами підвищує ризик розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень. Крім того, на стан мікробіому поверхні ока впливає періопераційне застосування топічних антибактеріальних та протизапальних засобів, що зумовлює необхідність мікробіологічного контролю для оптимізації схем профілактики.

До проведення ТФРК ми провели бактеріологічне дослідження вмісту кон'юнктивального мішка 60 пацієнтів, частина яких до хірургічної корекції рефракційних порушень користувались контактними лінзами. Результати бактеріологічних досліджень узагальнені у табл. 3.16.

Таблиця 3.16

Результати бактеріологічних досліджень вмісту кон'юнктивального мішка пацієнтів до проведення ТФРК

Показник	Група обстежуваних		Показник статистичної достовірності відмінностей (p)
	Користувачі МКЛ (група 2)	Без МКЛ (група 1)	
	Абс.ч. / %		
Мікрофлори не виділено	14/46,7	15/50	1,000
Виділено CoNS	14/46,7	13/43,3	
Виділено *S. aureus*	2/6,7	2/6,7	
Всього обстежено (n)	30/100	30/100	

Примітка. Рівень статистичної значущості відмінностей між групами (p = 1,000) розраховано за допомогою точного тесту Фішера.

Слід зазначити, що з кон'юнктивального вмісту при висіві на кров'яний МПА висівались виключно умовно-патогенні бактерії роду *Staphylococcus* з безумовним домінуванням коагулазонегативних стафілококів (CoNS), які є постійною складовою мікробіоценозу шкіри і переднього ребра повік. Лише у чотирьох випадках у пацієнтів без ознак запалення виділені *S. aureus*.

Майже у половини обстежуваних бактеріальної мікрофлори з вмісту кон'юнктивального мішка не виділялось. При цьому статистично достовірної різниці у частоті контамінації кон'юнктивального вмісту стафілококами у групі пацієнтів, які до операції використовували МКЛ, і у тих, які не користувались, не встановлено: у 2 групі бактерій не виділено у 46,7 % обстежених, у 1 групі - у 50 %. CoNS у пацієнтів 2 групи виділялись у 46,7 %, а у пацієнтів 1 групи у – 43,3 %. Однак, ця різниця в межах використаного

об’єму вибірки не є статистично достовірною. Золотисті стафілококи виявлені у 2-х пацієнтів (6,7 %) кожної групи.

Щільність контамінації кон’юнктивального вмісту стафілококами у пацієнтів обох груп була невисокою і у 87 % пацієнтів з позитивним висівом коливалась у межах від 5 до 20 колонієутворюючих одиниць (КУО) на тампон. У чотирьох обстежуваних (по 2 з кожної групи) щільність мікробного забруднення сягала від 50 до 100 КУО CoNS на тампон, однак, будь-яких ознак запалення кон’юнктиви при цьому не спостерігалось.

Післяопераційна санація поверхні ока спрямована на зменшення мікробного навантаження, але її ефективність залежить від чутливості місцевої мікрофлори до застосовуваних антисептиків та антибіотиків. За допомогою диско-дифузійного методу (ДДМ) нами проведено визначення чутливості ізольованих з кон’юнктивального вмісту штамів стафілококів до найбільш широко вживаних у офтальмологічній практиці антибіотиків: левоміцетину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, тобраміцину. Додатково, з метою індикації можливої метицилінрезистентності визначали чутливість до оксациліну. Одержані результати ілюструє рис. 3.3.

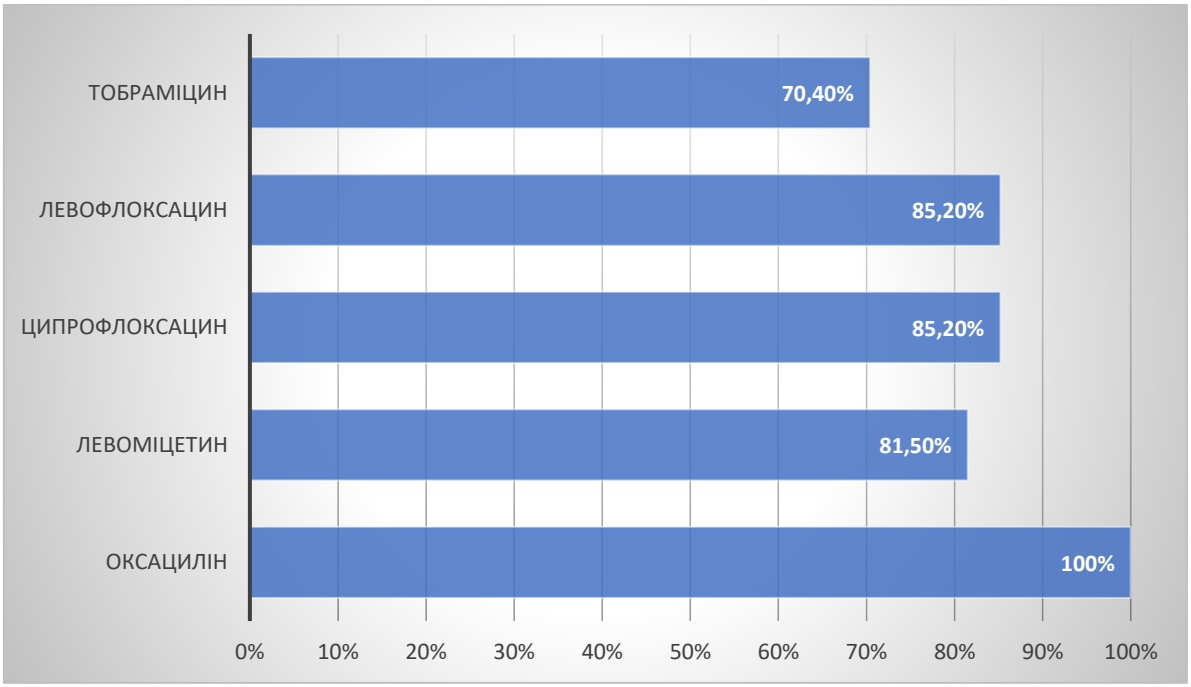

Рис. 3.3. Рівень чутливості ізолятів CoNS до антибіотиків (% чутливих штамів).

Слід зазначити, що серед 31 виділеного ізоляту роду *Staphylococcus* метицилінрезистентних варіантів не виявилось. З числа 4-х ізолятів *S. aureus* 2 виявляли чутливість до усіх досліджених антибіотиків, а 2 - були стійкими тільки до тобраміцину. Аналогічно золотистим стафілококам, CoNS також найнижчий рівень чутливості виявили до тобраміцину: стійкими до цього препарату було майже 30 % ізолятів. Чутливими до левоміцетину були 81,50 % (22 штами) CoNS, а до препаратів фторхінолонової структури – 85,20 % (23 штами з 27).

Оцінка рівня чутливості бактерій до антибіотиків за допомогою ДДМ дозволяє диференціювати резистентні і чутливі варіанти за критеріями, встановленими EUCAST, однак має обмеження у екстраполяції на клінічну ефективність препаратів, особливо у випадку топічного застосування препаратів. Так, стійким до левофлоксацину, за критеріями EUCAST, слід вважати усі ізоляти, які утворюють зону затримки росту бактерій навколо диска з препаратом < 22 мм і на які не чинить згубного впливу розчин левофлоксацину в концентрації 1 мкг/мл. Готова лікарська форма цього антибіотика, що використовується у офтальмологічній практиці, містить багаторазово вищу концентрацію антибіотика (5000 мкг/мл), яка цілком може створити необхідний сануючий ефект і на штами стафілококів, які за критеріями EUCAST віднесені до стійких до левофлоксацину варіантів. Аналогічні розбіжності робочих концентрацій і граничних для встановлення резистентності наявні і для інших препаратів, що місцево використовуються у офтальмології. Тому, значно інформативнішою з практичної точки зору є кількісна оцінка рівня резистентності з визначенням необхідних мінімальних інгібуючої (МІК) та бактерицидної концентрацій (МБцК).

Середні показники означених вище концентрацій визначали методом двократних серійних розведень препаратів у рідкому поживному середовищі тільки для тих ізолятів, які за результатами ДДМ були стійкими до препарату визначення. З метою вибору оптимального засобу передопераційної санації кон’юнктиви у дослідження крім розчинів антибіотиків були включені

сульфаніламідний препарат сульфацил натрію, та антисептики декаметоксин і мірамістин, які мають зареєстровані лікарські форми для використання у офтальмологічній практиці. Рівень чутливості до антисептиків визначено для всіх виділених ізолятів роду *Staphylococcus*, незалежно від видової належності. Одержані результати узагальнені у табл. 3.17.

Таблиця 3.17

Кількісна характеристика рівня чутливості ізолятів *Staphylococcus spp.* до антибіотиків та антисептиків

Препарат	Кількість ізолятів (n)	МІК, мкг/мл (M±m)	МБцК, мкг/мл (M±m)
Левоміцетин	5	>500	>500
Ципрофлоксацин	4	142,7±34,5	215,5±41,7
Левофлоксацин	4	121,1±35,1	195,2±45,5
Тобраміцин	10	8,3±3,4	10,2±2,4
Сульфацил натрію	31	125000±6300,0	>150000
Декаметоксин	31	2,8±0,5	6,3±1,1
Мірамістин	31	24,8±3,5	38,4±4,4

Примітка. МІК та МБцК подано у вигляді середнього арифметичного та стандартної похибки середнього (M ± m).

Аналіз наведених у табл. 3.17 результатів досліджень свідчить про те, що найнижчий рівень ефективності протимікробної дії щодо ізолятів стафілококів, виділених з вмісту кон'юнктиви, виявляють препарати, які найдовше використовуються у офтальмологічній практиці: сульфацил натрію і левоміцетин. Так, левоміцетин не чинив згубного впливу на штами стафілококів, які за результатами ДДМ були стійкими до препарату, навіть у найвищій використаній у дослідженні концентрації левоміцетину 500 мкг/мл. Вочевидь, тривалий період широкого медичного використання цього препарату став чинником природної селекції для стафілококів. До давно застосовуваного препарату сульфаніламідного ряду сульфацилу натрію попереднього тестування за допомогою ДДМ не проводилось. Середній показник МІК для усіх виділених штамів *Staphylococcus* був досить високим і

дорівнював 125000±6300,0 мкг/мл. Бактерицидного ефекту цілком очікувано не досягалось при максимально можливій концентрації, адже сульфаніламідні препарати відомі наявністю лише бактеріостатичного ефекту.

Препарати фторхінолонового ряду ципрофлоксацин і левофлоксацин на ізоляти стафілококів стійких до них за результатами ДДМ чинили бактерицидну дію в концентраціях близьких 200 мкг/мл. Тому, при застосуванні очних крапель цих препаратів які містять 3000 мкг/мл і 5000 мкг/мл відповідно основної діючої речовини досягнення сануючого ефекту цілком реальне.

Незважаючи на високий відсоток серед очних ізолятів стафілококів стійких до тобраміцину варіантів за критеріями EUCAST, топічне застосування цього препарату в офтальмології з профілактичною метою теж завчасно вважати малоефективним. Адже, середня МБцК тобраміцину для таких варіантів стафілококів дорівнює 10,2±2,4 мкг/мл, а концентрація тобраміцину у очних краплях - 3000 мкг/мл.

Період реепітелізації після проведення ТФРК може тривати кілька днів і є часом підвищеної вразливості рогівки до колонізації та інвазії мікроорганізмами. Тому, всі задіяні у дослідженні пацієнти протягом 5 діб післяопераційного періоду згідно діючих протоколів лікування місцево використовували очні краплі 0,5 % левофлоксацину, 0,3 % гіалуронової кислоти та НПЗЗ, з шостого дня пацієнти використовували 0,1 % краплі дексаметазону та 0,3 % гіалуронової кислоти. Навіть короткочасне застосування антибіотиків може призводити до суттєвих змін складу мікробіоти, що обумовлює дисбіотичний стан з можливістю надмірної колонізації очної поверхні умовно-патогенними мікроорганізмами. Ці зміни можуть зберігатись тривалий період і нести загрозу виникнення віддалених ускладнень. З метою мікробіологічної оцінки стану очей після ТФРК у віддаленому післяопераційному періоді нами проведено бактеріологічне дослідження кон’юнктивального вмісту 57 пацієнтів через 30 діб після відміни післяопераційних антибактеріальних і кортикостероїдних препаратів. В табл.

3.18 наведені порівняльні результати бактеріологічних досліджень вмісту кон'юнктивального мішка пацієнтів до проведення ТФРК і результати такого ж дослідження у пізньому післяопераційному періоді.

Таблиця 3.18

Порівняльні результати бактеріологічних досліджень вмісту кон'юнктивального мішка пацієнтів до проведення і після ТФРК

Показник	Термін обстеження		Показник статистичної достовірності відмінностей (p)
	Перед проведенням ТФРК	Після операції	
	Абс.ч. / %		
Мікрофлори не виділено	29/48,3	28/49,1	0,886
Виділено CoNS	27/45,0	24/42,1	
Виділено *S. aureus*	4/6,7	5/8,8	
Всього обстежено (n)	60/100	57/100	

Примітка. Значення p – рівень статистичної значущості відмінностей частоти виділення мікрофлори до та після операції, розраховано за допомогою точного критерію Фішера–Фрімена–Холтона.

Уже побіжного погляду на наведені у табл. 3.18 результати бактеріологічних досліджень достатньо щоб помітити відсутність статистично достовірних відмінностей показників у обох групах досліджених. Незначне збільшення відносного показника пацієнтів з безмікробним кон'юнктивальним вмістом після проведення ТФРК до 49,1 %, у порівнянні з 48,3 % до операції не є статистично достовірним (p = 0,886). Також недостовірним є зміщення видового спектру ізольованих з кон'юнктивального вмісту стафілококів на користь *S. aureus* з 6,7 % до 8,8 % (p = 0,739).

Підсумовуючи отримані в розділі результати, слід зазначити, що тривале користування м'якими контактними лінзами спричиняє виражені морфофункціональні зміни очної поверхні ще на доопераційному етапі. У пацієнтів групи 2 виявлено достовірно вищий ступінь плоскоклітинної

метаплазії епітелію бульбарної кон’юнктиви за класифікацією Нельсона (2–3-й ступінь зареєстровано у 90,0% очей проти 33,3% у групі 1; $p < 0,001$), більшу площу втрати мейбомієвих залоз за даними безконтактної інфрачервоної мейбографії (медіана 30,00% проти 19,00%; $p = 0,005$), тенденцію до стоншення ліпідного шару слізної плівки (15,00 нм проти 30,00 нм; $p = 0,058$), достовірне скорочення часу розриву слізної плівки NIBUT (7,55 с проти 9,70 с; $p = 0,038$) та вищий вихідний рівень суб’єктивного дискомфорту за індексом OSDI (39,60 проти 27,05 бала; $p = 0,034$) при зіставному початковому рівні сльозопродукції за тестом Ширмера ($p = 0,309$).

Через 2 місяці після проведення ТФРК та припинення носіння МКЛ на тлі стандартної післяопераційної терапії у пацієнтів групи 2 відбулося часткове відновлення стану очної поверхні: достовірно покращився цитологічний статус кон’юнктиви зі зменшенням частки 3-го ступеня метаплазії з 45,0% до 26,7% ($p = 0,016$), зріс показник NIBUT до 10,05 с ($p < 0,001$), нівелювалася міжгрупова різниця за товщиною ліпідного шару ($p = 0,937$) та суттєво знизився індекс суб’єктивного дискомфорту OSDI (з 35,74 ± 17,33 до 14,27 ± 8,81 бала; $p < 0,001$; взаємодія «група × час» $p = 0,024$). Водночас площа структурної втрати мейбомієвих залоз за 2 місяці спостереження не змінилася ($p = 0,069$), а абсолютні показники цитології ($p < 0,001$), мейбографії ($p = 0,011$) та NIBUT ($p = 0,032$) у колишніх носіїв МКЛ продовжували поступатися показникам групи 1, що свідчить про повільний зворотний розвиток хронічної епітеліальної перебудови. Доведено, що в інтактних очах (група 1) вихідний та післяопераційний ступінь цитологічних змін прямо корелює з тривалістю епітелізації ($\rho = 0,683$ та $\rho = 0,705$; $q < 0,001$) та інтенсивністю хейзу через 2 місяці ($\rho = 0,578$ та $\rho = 0,602$; $q \leq 0,002$), тоді як у групі 2 спостерігається клінічна тенденція до прямого зв’язку цитологічних змін із пахіметричною похибкою абляції ($\rho = 0,462$; $p = 0,010$).

За результатами бактеріологічного дослідження встановлено, що майже у половини пацієнтів (51,7%) кон’юнктивальна порожнина колонізована умовно-патогенною мікрофлорою роду *Staphylococcus* з домінуванням

коагулазонегативних стафілококів (45,0%) та низькою часткою *S. aureus* (6,7%) без статистично значущої різниці між групами до операції (p = 1,000) та без дисбіотичних зрушень через 30 діб після завершення післяопераційної терапії (p = 0,886). Незначний ступінь мікробної колонізації (≤ 10^2 КУО/тампон) за відсутності метицилінрезистентних штамів не спричиняє клінічних проявів запалення в інтактному оці, проте створює ризик інфекційних ускладнень на етапі деепітелізації рогівки після ТФРК. Кількісна оцінка чутливості виділених ізолятів довела, що робочі концентрації очних крапель фторхінолонів (левофлоксацин, ципрофлоксацин) і тобраміцину у 14–294 рази перевищують їхні МБцК щодо помірно стійких за критеріями EUCAST штамів. Серед досліджених антисептиків найвищу бактерицидну активність виявив 0,02% розчин декаметоксину (МБцК 6,3 ± 1,1 мкг/мл), тоді як застосування очних крапель левоміцетину (18,5% резистентних штамів із МБцК > 500 мкг/мл) та сульфацилу натрію (відсутність бактерицидної дії, МБцК > 150000 мкг/мл) для періопераційної санації є необґрунтованим.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях [211–215].

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯ ТФРК

4.1. Динаміка рефракційних результатів та гостроти зору

Проаналізувавши динаміку відновлення гостроти зору після ТФРК з урахуванням кластеризації парних очей ми виявили, що до операції рівень максимального скоригованого зору очей пацієнтів у групах статистично не відрізнявся (p = 0,240), із медіаною 1,00 [1,00; 1,00] у групі 1 та 1,00 [0,95; 1,00] у групі 2. Це підтверджує вихідну функціональну однорідність груп до операції (табл. 4.1). На 5-й день після операції міжгрупова різниця була статистично значущою (p = 0,049). При однаковій медіані 0,50, випадки групи 1 мали ширший інтерквартильний розмах у бік вищих значень [0,40; 0,75] порівняно з групою 2 [0,40; 0,60]. До 20-го дня після операції різниця між групами була високо достовірною (p < 0,001). У групі 1 медіана гостроти зору становила 0,90 [0,80; 1,00], тоді як у групі 2 – 0,70 [0,60; 0,85]. Через 2 місяці після ТФРК, НСГЗ в обох групах досягла високих значень (медіана 1,00 у групі 1 та 1,00 [0,97; 1,00] у групі 2). Після врахування кластеризації за пацієнтом різниця між групами виявилася статистично незначущою (p = 0,110).

Таблиця 4.1

Динаміка відновлення гостроти зору очей після ТФРК

Показник	Група	M ± SD	Me [Q1; Q3]	p
Максимальний скоригований зір до операції	1	0,98 ± 0,07	1,00 [1,00; 1,00]	0,240
	2	0,96 ± 0,09	1,00 [0,95; 1,00]	
5 день	1	0,56 ± 0,21	0,50 [0,40; 0,75]	0,049

Продовження таблиці 4.1

Показник	Група	M ± SD	Me [Q1; Q3]	p
	2	0,48 ± 0,16	0,50 [0,40; 0,60]	
20 день	1	0,87 ± 0,14	0,90 [0,80; 1,00]	< 0,001
	2	0,73 ± 0,16	0,70 [0,60; 0,85]	
2 місяць	1	0,99 ± 0,07	1,00 [1,00; 1,00]	0,110
	2	0,95 ± 0,12	1,00 [0,97; 1,00]	

Примітка. Значення p – для порівняння між групами, визначене за допомогою лінійних змішаних моделей; група 1 – не носили МКЛ, група 2 – носили МКЛ.

Для поглибленої оцінки відновлення зорових функцій ми провели порівняння розподілу очей пацієнтів обох груп залежно від досягнутої гостроти зору (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Розподіл за категоріями досягнутої гостроти зору у післяопераційному періоді

Період спостереження	Гострота зору	Група 1 (без МКЛ) n (%)	Група 2 (носили МКЛ) n (%)
До операції (МСГЗ)	< 0,6	0 (0%)	0 (0%)
	0,6 - 0,9	6 (10,0%)	15 (25,0%)
	≥ 1,0	54 (90,0%)	45 (75,0%)
5-й день (НСГЗ)	< 0,6	32 (53,3%)	41 (68,3%)
	0,6 - 0,9	27 (45,0%)	19 (31,7%)
	≥ 1,0	1 (1,7%)	0 (0%)
20-й день (НСГЗ)	< 0,6	1 (1,7%)	9 (15,0%)
	0,6 - 0,9	34 (56,7%)	47 (78,3%)
	≥ 1,0	25 (41,7%)	4 (6,7%)
2 місяці (НСГЗ)	< 0,6	0 (0%)	1 (1,7%)
	0,6 - 0,9	5 (8,3%)	14 (23,3%)
	≥ 1,0	55 (91,7%)	45 (75,0%)

Примітка. Розподіл випадків наведено на загальній сукупності очей (N=120 очей).

У доопераційному періоді різниці у розподілі за максимальною гостротою зору не виявлено, хоча ми спостерігаємо незначну тенденцію до більш високої гостроти зору у групі 1 (90% проти 75% у категорії ≥1,0). На 5-й день після операції тенденція до вищої гостроти зору у групі 1 зберігалася. На 20-й день після операції відмічається різниця у досягнутій гостроті зору між групами. У групі 1 лише 1,7% випадків залишалися у категорії низького зору, а значна частка (41,7%) вже досягла високої гостроти зору ≥ 1,0. Водночас у групі 2 15,0% очей все ще мали зір < 0,6, і лише 6,7% досягли високих показників (≥ 1,0). Більшість очей групи 2 (78,3%) на цьому етапі мали зір у діапазоні 0,6-0,9. До кінця другого місяця обидві групи показали високі результати і різниця між ними не спостерігалася. У групі 1 91,7% очей досягли НСГЗ ≥ 1,0, що дещо перевищувало доопераційну частку МСГЗ. У групі 2 також спостерігалося успішне відновлення до доопераційного рівня – 75,0% очей мали зір ≥ 1,0.

Щоб оцінити, чи впливає ступінь міопії на динаміку відновлення гостроти зору, ми провели розподіл залежно від ступеня міопії до операції. Дослідили зміни між групами та динаміку всередені кожної групи окремо (табл. 4.3–4.5).

Таблиця 4.3

Динаміка гостроти зору при слабкому ступені міопії

Показник	Група 1 (не носили МКЛ) (n=32 ока)		Група 2 (носили МКЛ) (n=26 очей)		
	M±SD (95% ДІ) / Me [Q1; Q3]	p*	M±SD (95% ДІ) / Me [Q1; Q3]	p*	p**
МСГЗ (до опер.)	1,00±0,00 (1,00-1,00) / 1,00 [1,00; 1,00]	-	0,97±0,08 (0,94-1,00) / 1,00 [1,00; 1,00]	-	0,024
НСГЗ (5 д.)	0,56±0,21 (0,49-0,64) / 0,50 [0,40; 0,72]	< 0,001	0,49±0,17 (0,42-0,56) / 0,50 [0,40; 0,60]	0,002	0,347

Продовження таблиці 4.3

Показник	Група 1 (не носили МКЛ) (n=32 ока)		Група 2 (носили МКЛ) (n=26 очей)		
	M±SD (95% ДІ) / Me [Q1; Q3]	p*	M±SD (95% ДІ) / Me [Q1; Q3]	p*	p**
НСГЗ (20 д.)	0,88±0,14 (0,83-0,93) / 0,90 [0,80; 1,00]	0,008	0,75±0,17 (0,68-0,82) / 0,70 [0,60; 0,83]	0,011	0,007
НСГЗ (2 міс.)	1,01±0,04 (1,00-1,03) / 1,00 [1,00; 1,00]	1,000	1,00±0,09 (0,97-1,04) / 1,00 [1,00; 1,00]	0,181	0,544

Примітка. p – порівняння з доопераційною МСГЗ у межах групи (критерій Вілкоксона); p** – порівняння між групами (лінійна змішана модель, LMM; для вихідної МСГЗ – критерій Манна–Уїтні).*

Таблиця 4.4

Динаміка гостроти зору при середньому ступені міопії

Показник	Група 1 (не носили МКЛ) (n=23 ока)		Група 2 (носили МКЛ) (n=22 ока)		
	M±SD (95% ДІ) / Me [Q1; Q3]	p*	M±SD (95% ДІ) / Me [Q1; Q3]	p*	p**
МСГЗ (до)	0,97±0,06 (0,94-1,00) / 1,00 [1,00; 1,00]	-	0,96±0,07 (0,93-0,99) / 1,00 [0,93; 1,00]	-	0,379
НСГЗ (5д)	0,56±0,21 (0,47-0,65) / 0,60 [0,50; 0,80]	0,002	0,47±0,16 (0,40-0,54) / 0,50 [0,40; 0,50]	0,003	0,146
НСГЗ (20д)	0,87±0,15 (0,80-0,93) / 0,90 [0,80; 1,00]	0,020	0,71±0,15 (0,64-0,78) / 0,70 [0,60; 0,80]	0,006	0,010
НСГЗ (2м)	0,98±0,08 (0,94-1,01) / 1,00 [1,00; 1,00]	0,371	0,94±0,14 (0,88-1,00) / 1,00 [0,93; 1,00]	0,850	0,233

Примітка. p – порівняння з доопераційною МСГЗ у межах групи (критерій Вілкоксона); p** – порівняння між групами (лінійна змішана модель, LMM).*

Таблиця 4.5

Динаміка гостроти зору при високому ступені міопії

Показник	Група 1 (не носили МКЛ) (n=5 очей)		Група 2 (носили МКЛ) (n=12 очей)		
	M±SD (95% ДІ) / Me [Q1; Q3]	p*	M±SD (95% ДІ) / Me [Q1; Q3]	p*	p**
МСГЗ (до)	0,88±0,16 (0,68-1,08) / 1,00 [0,70; 1,00]	-	0,92±0,12 (0,84-0,99) / 1,00 [0,88; 1,00]	-	0,954
НСГЗ (5д)	0,62±0,26 (0,30-0,94) / 0,50 [0,40; 0,90]	0,250	0,45±0,17 (0,34-0,56) / 0,45 [0,38; 0,53]	0,016	0,298

Продовження таблиці 4.5

Показник	Група 1 (не носили МКЛ) (n=5 очей)		Група 2 (носили МКЛ) (n=12 очей)		
	M±SD (95% ДІ) / Me [Q1; Q3]	p*	M±SD (95% ДІ) / Me [Q1; Q3]	p*	p**
НСГЗ (20д)	0,78±0,20 (0,53-1,03) / 0,70 [0,60; 1,00]	1,000	0,72±0,14 (0,64-0,81) / 0,70 [0,60; 0,83]	0,034	0,701
НСГЗ (2м)	0,92±0,11 (0,79-1,05) / 1,00 [0,80; 1,00]	1,000	0,89±0,12 (0,81-0,97) / 0,95 [0,80; 1,00]	1,000	0,596

Примітка. p – порівняння з доопераційною МСГЗ у межах групи (критерій Вілкоксона); p** – порівняння між групами (лінійна змішана модель, LMM).*

При внутрішньогруповому порівнянні післяопераційної НСГЗ на 5-ту та 20-ту добу з вихідною МСГЗ ми виявили статистично значуще зниження гостроти зору ($p < 0,05$) у підгрупах слабкої та середньої міопії (табл. 4.3 та 4.4). Винятком стала підгрупа високої міопії без МКЛ (табл. 4.5), де через малу вибірку на 5-ту добу зниження не досягло статистичної значущості ($p = 0,250$), а вже на 20-ту добу зір статистично не відрізнявся від вихідного рівня ($p = 1,000$). До кінця 2-го місяця гострота зору в усіх підгрупах повністю відновилася до рівня, що статистично не відрізнявся від доопераційного ($p > 0,05$).

При міжгруповому порівнянні на 5-ту добу після операції статистично значущої різниці в гостроті зору між користувачами МКЛ та групою 1 ми не виявили в жодній із підгруп (для слабкої міопії $p = 0,347$, для середньої $p = 0,146$, для високої $p = 0,298$). На 20-ту добу ми виявили, що у підгрупах слабкої та середньої міопії пацієнти, які не носили МКЛ, мали достовірно кращу гостроту зору ($Me = 0,90$), ніж користувачі лінз ($Me = 0,70$) (при слабкій міопії $p = 0,007$, при середній $p = 0,010$). У підгрупі високої міопії на 20-ту добу також відмічалася тенденція до кращого зору в групі без МКЛ (0,78 проти 0,72), проте, ймовірно через малий обсяг вибірки у цій підгрупі, різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,701$).

Динаміку відновлення рефракції вказано у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Динаміка відновлення рефракції у групі 1 (не носили МКЛ) та групі 2 (носили МКЛ) (Дптр)

Показник	Група 1 (M ± SD)	Me [Q1-Q3]	Група 2 (M ± SD)	Me [Q1-Q3]	p (між групами)
До операції	-2,88 ± 1,72	-2,75 [-3,75;-1,25]	-3,80 ± 1,96	-3,50 [-5,63;-2,00]	0,059
5-й день	-0,46 ± 0,81	-0,50 [-1,00-0,13]	-0,59 ± 0,79	-0,75 [-1,00;-0,37]	0,495
20-й день	-0,02 ± 0,47	0,00 [-0,31-0,25]	-0,06 ± 0,62	0,00 [-0,50-0,50]	0,739
2 місяці	0,11 ± 0,31	0,25 [0,00-0,25]	0,23 ± 0,38	0,25 [0,00-0,50]	0,137

Примітка. Значення p – рівень статистичної значущості при міжгруповому порівнянні групи 1 та групи 2, розраховано за допомогою LMM на сукупності очей.

З даних таблиці, ми бачимо, що до операції групи були статистично порівнянними за вихідним рівнем рефракції (p = 0,059), хоча у пацієнтів групи 2 відмічалася тенденція до дещо вищого ступеня міопії. Після операції (на 5-й, 20-й дні та 2 місяці) на всіх післяопераційних обстеженнях статистично значущої різниці в показниках рефракції між групою 1 та групою 2 не виявлено (усі значення p > 0,05).

Аналіз рефракційної точності через 2 місяці після операції (табл. 4.7) показав високі результати в обох групах. 100% очей в обох групах досягли кінцевої рефракції в межах ±1,00 Дптр.

Таблиця 4.7

Розподіл випадків за досягнутими показниками рефракції групи 1 (не носили МКЛ) та групи 2 (носили МКЛ) через 2 місяці після операції

Рефракція через 2 місяці після операції	Група 1, n (%)	Група 2, n (%)	p
в межах ±0,25 Дптр	44 (73,3%)	39 (65,0%)	0,662
в межах ±0,50 Дптр	58 (96,7%)	52 (86,7%)	0,516
в межах ±1,00 Дптр	60 (100,0%)	60 (100,0%)	–

Примітка. Значення p – розраховано за допомогою GLMM.

У діапазоні ±0,50 Дптр група 1 показала дещо вищу частку очей (96,7%), ніж група 2 (86,7%). Проте, після врахування кластерного ефекту парних очей, ця різниця виявилася статистично незначущою (p = 0,516). У межах ±0,25 Дптр (73,3% у групі 1 проти 65,0% у групі 2) статистично значущої різниці також виявлено не було (p = 0,662).

4.2. Аналіз точності виконання ексимерлазерної абляції

При аналізі вихідних показників кератометрії (табл. 4.8) відзначалася статистично значуща різниця між групами (p = 0,031): у групі 1 рогівка була в середньому більш пласкою (Me = 42,80 Дптр), ніж у групі 2 (Me = 43,40 Дптр). Після проведення ТФРК в обох групах відбулося високо достовірне сплощення рогівки (p < 0,0001), а через 2 місяці середні показники (p = 0,798) та частотний розподіл очей за величиною кератометрії (табл. 4.9) стали повністю ідентичними в обох групах (p = 1,000).

Таблиця 4.8

Динаміка значень кератометрії у досліджуваних групах

	Кератометрія до операції (Дптр)		Кератометрія після операції (Дптр)		
Порівняння	Me [Q1-Q3]	(M ± SD)	Me [Q1-Q3]	(M ± SD)	p*
Група 1 (без МКЛ)	42,80 [42,05-43,75]	42,82 ± 1,37	40,22 [38,45-41,50]	40,18 ± 1,92	<0,0001
Група 2 (МКЛ)	43,40 [42,75-44,55]	43,55 ± 1,17	40,25 [38,80-41,30]	40,06 ± 1,82	<0,0001
p**		0,031		0,798	

*Примітка. p * – порівняння до та після операції в межах групи (критерій Вілкоксона); p** – порівняння між групами (лінійна змішана модель, LMM).*

Таблиця 4.9

Розподіл за величиною кератометрії через 2 місяці після операції у досліджуваних групах

Величина кератометрії	Група 1 (без МКЛ), n (%)	Група 2 (МКЛ), n (%)	p
менше 38,0 Дптр	8 (13,3%)	8 (13,3%)	1,000
38,0 – < 41,0 Дптр	32 (53,3%)	32 (53,3%)	
41,0 – 45,0 Дптр	20 (33,3%)	20 (33,3%)	
більше 45,0 Дптр	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Примітка. p – порівняння розподілу між групами за допомогою узагальненої лінійної змішаної моделі (GLMM).

Для оцінки прогнозованості рефракційного ефекту ми провели регресійний аналіз між досягнутою зміною рефракції та зміною кератометрії (табл. 4.10).

Для загальної вибірки коефіцієнт регресії склав -0,823 при коефіцієнті детермінації $R^2 = 0,926$ ($p < 0,0001$). Високі показники детермінації виявлялися в кожній з груп ($R^2 = 0,907$ для групи 1 та $R^2 = 0,931$ для групи 2), з майже ідентичними коефіцієнтами регресії.

Таблиця 4.10

Результати регресійного аналізу співвідношення рефракційних та кератометричних змін у досліджуваних групах

Група	Коефіцієнт регресії	Сила зв’язку (R^2)	Значення p
Група 1 (без МКЛ)	-0,816	0,907	<0,0001
Група 2 (МКЛ)	-0,828	0,931	<0,0001
Обидві групи	-0,823	0,926	<0,0001

Примітка. R^2 – коефіцієнт детермінації; p – статистична значущість за LMM.

Щільне групування спостережень навколо лінії регресії на графіку (рис. 4.1) підтверджує лінійний характер цього зв’язку.

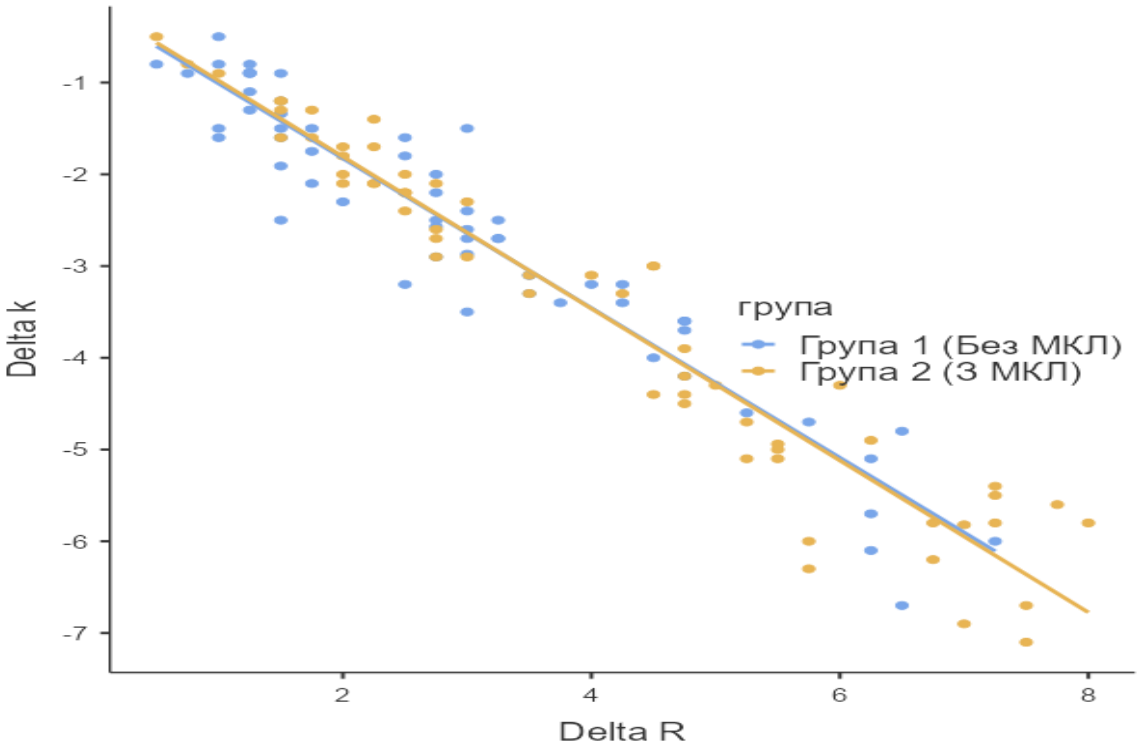

Рис. 4.1. Залежність зміни кератометрії (ΔK) від зміни рефракції (ΔR) (n = 120)

Хоча ТФРК і точний метод, у практиці завжди трапляються індивідуальні відхилення від цільових значень (рефракційні та абляційні). Щоб з'ясувати, які передопераційні фактори знижують передбачуваність результату та зумовлюють ці відхилення, ми провели кореляційний аналіз (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Аналіз предикторів абсолютної рефракційної помилки у пацієнтів досліджуваних груп

Параметр (до операції)	Група 1 (не носили МКЛ)		Група 2 (носили МКЛ)	
	ρ	q	ρ	q
Рефракція	-0,549	0,016	-0,660	< 0,001
ПЗР (мм)	0,524	0,016	0,503	0,017
Запланована глибина абляції	0,412	> 0,05	0,729	< 0,001
NIBUT	-	-	-0,430	0,049
Кератометрія	-0,169	> 0,05	0,067	> 0,05

Примітка. ρ – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена; q – рівень значущості з поправкою Бенджаміні–Гохберга (FDR).

Як видно з табл. 4.11 достовірними предикторами помилки рефракції у групі 1 виявилися вихідний ступінь міопії (ρ = -0,549; q = 0,016) та довжина ока (ПЗР, ρ = 0,524; q = 0,016). Статистично значущого зв'язку з параметрами кератометрії не виявлено. У користувачів МКЛ, окрім стандартних оптичних та хірургічних факторів (вихідна міопія ρ = -0,660, глибина абляції ρ = 0,729, ПЗР ρ = 0,503, для всіх q < 0,05), рефракційна похибка також мала зворотний кореляційний зв'язок із доопераційним NIBUT (ρ = -0,430; q = 0,049).

При аналізі внутрішньогрупових змін в обох групах зменшення товщини рогівки було статистично значущим (p < 0,0001), що підтверджує ефект хірургічного втручання. При міжгруповому порівнянні ні до операції (p = 0,701), ні через 2 місяці після операції (p = 0,334) статистично значущої різниці у товщині рогівки між групами не виявлено (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Динаміка значень пахіметрії у пацієнтів досліджуваних груп

Група	Пахіметрія до операції (мкм)		Пахіметрія через 2 міс. після операції (мкм)		
	Me [Q1-Q3]	(M ± SD)	Me [Q1-Q3]	(M ± SD)	Значення p*
Група 1 (без МКЛ)	542,50 [529,00-579,50]	550,63 ± 33,72	485,50 [458,00-528,50]	491,90 ± 50,01	<0,0001
Група 2 (МКЛ)	548,00 [525,50-568,00]	547,42 ± 31,19	472,00 [442,00-516,00]	479,83 ± 46,66	<0,0001
Значення p**		0,701		0,334	

Примітка. p – порівняння з доопераційним рівнем у межах групи (критерій Вілкоксона); p** – порівняння між групами (LMM).*

Розподіл пацієнтів за товщиною рогівки через 2 міс. представлено у табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Розподіл пацієнтів за товщиною рогівки через 2 місяці після операції

Пахіметрія (мкм)	Група 1 (не носили МКЛ) (n=30)	Група 2 (носили МКЛ) (n=30)	p
< 400 мкм	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,147
400 - 450 мкм	8 (26,7%)	7 (23,3%)	
450 - 500 мкм	8 (26,7%)	15 (50,0%)	
> 500 мкм	14 (46,7%)	8 (26,7%)	
Всього	30 (100%)	30 (100%)	–

Примітка. p – порівняння між групами за критерієм χ^2 Пірсона.

Важливим критерієм безпеки рефракційної операції є залишкова післяопераційна товщина рогівки. Аналіз розподілу пацієнтів за цим показником (табл. 4.13) не виявив статистично значущої різниці між групами (p = 0,147). У жодному випадку післяопераційна пахіметрія не була меншою за 400 мкм. Однак у носіїв лінз визначалася тенденція до дещо меншої частки рогівок товщиною > 500 мкм (26,7% проти 46,7% у групі 1).

Фактична зміна пахіметрії до та після операції зумовлена як обсягом видаленої лазером строми, так і післяопераційним ремоделюванням епітелію. Тому для оцінки співвідношення між реальною зміною пахіметрії та запланованою глибиною лазерного впливу ми застосували дослідницький пахіметричний коефіцієнт (K_{abl}). Він розраховувався за формулою:

$$K_{abl} = (\text{загальна пахіметрія до операції} - \text{загальна пахіметрія після операції}) / \text{запланована глибина абляції.}$$

За результатами статистичного аналізу із використанням лінійних змішаних моделей не виявлено статистично значущої різниці дослідницького пахіметричного коефіцієнта між групами (p = 0,191). В обох групах виявлено сильний лінійний зв’язок між запланованою глибиною абляції та фактичною зміною товщини рогівки (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Показники пахіметричного коефіцієнта та параметри регресійного аналізу

Показник	Група 1 (не носили лінзи)	Група 2 (носили лінзи)	p
Коефіцієнт абляції (K_{abl})			
Середнє значення	1,198	1,129	
Медіана [Q1; Q3]	1,153 [1,041; 1,331]	1,130 [1,048; 1,196]	0,191
Стандартне відхилення	0,277	0,172	
Діапазон (Min - Max)	0,701-2,016	0,310-1,511	
Параметри регресії			
Коефіцієнт регресії	1,179	1,120	
Коефіцієнт детермінації (R^2)	0,859	0,919	

Примітка. p – порівняння між групами за допомогою лінійних змішаних моделей (LMM).

Коефіцієнт регресії склав 1,179 у групі 1 та 1,120 у групі 2. Коефіцієнт детермінації (R^2), становив 0,859 у групі 1 та 0,919 у групі 2 (рис 4.2).

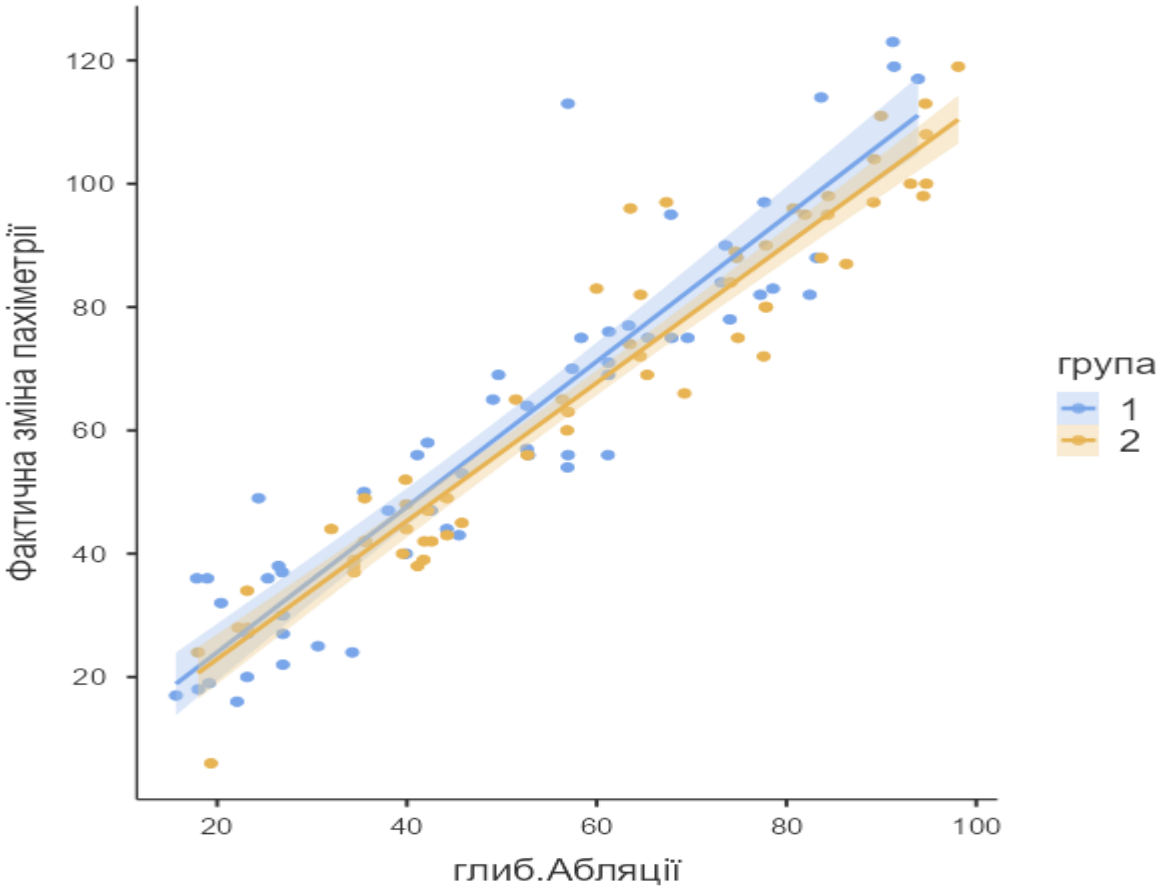

Рис. 4.2. Діаграми розсіювання та лінії регресії між фактичною зміною пахіметрії (вісь Y) та запланованою абляцією (вісь X) для групи 1 та групи 2.

Ми також проаналізували частоту та величину помилки абляції, під помилкою абляції ми розуміли абсолютну різницю між виміряною зміною загальної товщини рогівки та запланованою глибиною абляції. Як клінічно значущі пахіметричні відхилення бралися до уваги випадки, де різниця перевищувала ±15 мкм. У групі 1 було зафіксовано 15 таких очей, у групі 2 – 8 очей. При кореляційному аналізі у пацієнтів 1-ї групи достовірними предикторами помилки абляції були вихідна кератометрія (ρ = -0,523; q = 0,031) та ПЗР (ρ = 0,494; q = 0,031), а у користувачів МКЛ спостерігалася тенденція до прямої кореляції ступеня цитологічних змін до операції із величиною помилки абляції (ρ = 0,462; p = 0,010; q > 0,05). Для визначення незалежних доопераційних предикторів цих відхилень ми застосували багатофакторну лінійну змішану модель (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Параметри багатофакторної лінійної змішаної моделі для прогнозування помилки абляції

Предиктор	Оцінка ефекту (β)	Стандартна похибка	95% ДІ	Значення p
Група	-6,063	2,425	[-10,868; -1,258]	0,015
ПЗР (мм)	3,704	1,406	[0,919; 6,489]	0,010
Цитологічні зміни до операції	3,905	1,352	[1,227; 6,584]	0,005
NIBUT до операції	-0,343	0,204	[-0,748; 0,062]	0,097
Запланована глибина абляції	-0,002	0,063	[-0,127; 0,123]	0,973

Примітка. p – розраховано за LMM; R^2 = 0,643, VIF = 1,17–2,51.

Результати підтвердили (табл 4.15), що анамнез носіння МКЛ має незалежний достовірний вплив на величину помилки абляції (p = 0,015). Значущими незалежними доопераційними клінічними предикторами похибки абляції виявилися вихідний ступінь цитологічних змін кон'юнктиви (p = 0,005 при зростанні на кожен ступінь за Нельсоном похибка абляції збільшується в середньому на +3,91 мкм) та ПЗР (p = 0,010, +3,70 мкм на кожен міліметр довжини ока). При скоригованому аналізі запланована глибина абляції втратила статистичну значущість (p = 0,973). Оскільки кількість випадків із відхиленням фактичної пахіметрії понад ±15 мкм (15 очей у групі 1 та 8 очей у групі 2) була недостатньою для окремої регресійної моделі, їхні показники проаналізували описово, і вони узгоджувалися із загальною змішаною моделлю. У пацієнтів обох груп із похибкою ≥ 15 мкм вихідні параметри були гіршими ніж середні показники відповідних груп. У носіїв лінз відмічалися більший ПЗР (середній 25,46 проти 24,93 мм у всій групі) та більш виражені цитологічні зміни кон'юнктиви до операції (2,75 проти 2,35 бала відповідно). Схожа закономірність простежувалася і в групі 1, де очі з відхиленнями ≥ 15

мкм мали середній ПЗР 25,71 мм (проти 24,96 мм) та цитологічний бал 1,73 (проти 1,38). Встановлення точних порогів для прогнозування пахіметричних відхилень (≥ 15 мкм) потребує подальших досліджень на більших вибірках.

Для з'ясування, чи призводить пахіметрична похибка абляції до відхилення від цільової рефракції, ми провели лінійне змішане моделювання з використанням абсолютних значень обох показників (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Параметри лінійної змішаної моделі для оцінки впливу помилки абляції на післяопераційну рефракцію

Предиктор	Оцінка ефекту (β)	Стандартна похибка	95% ДІ	p
Група	0,080	0,054	[-0,026; 0,186]	0,142
Абсолютна помилка абляції	0,005	0,003	[-0,001; 0,010]	0,110
Взаємодія (Група × Абсолютна помилка абляції)	0,000	0,006	[-0,011; 0,011]	0,991

Примітка. Значення p розраховано за допомогою лінійної змішаної моделі (LMM).

Аналіз продемонстрував відсутність достовірного прямого впливу величини помилки абляції на абсолютну похибку рефракції через 2 місяці після операції (β = 0,005; p = 0,110; рис. 4.3), причому ця закономірність не залежала від наявності МКЛ в анамнезі (p = 0,991 для взаємодії груп).

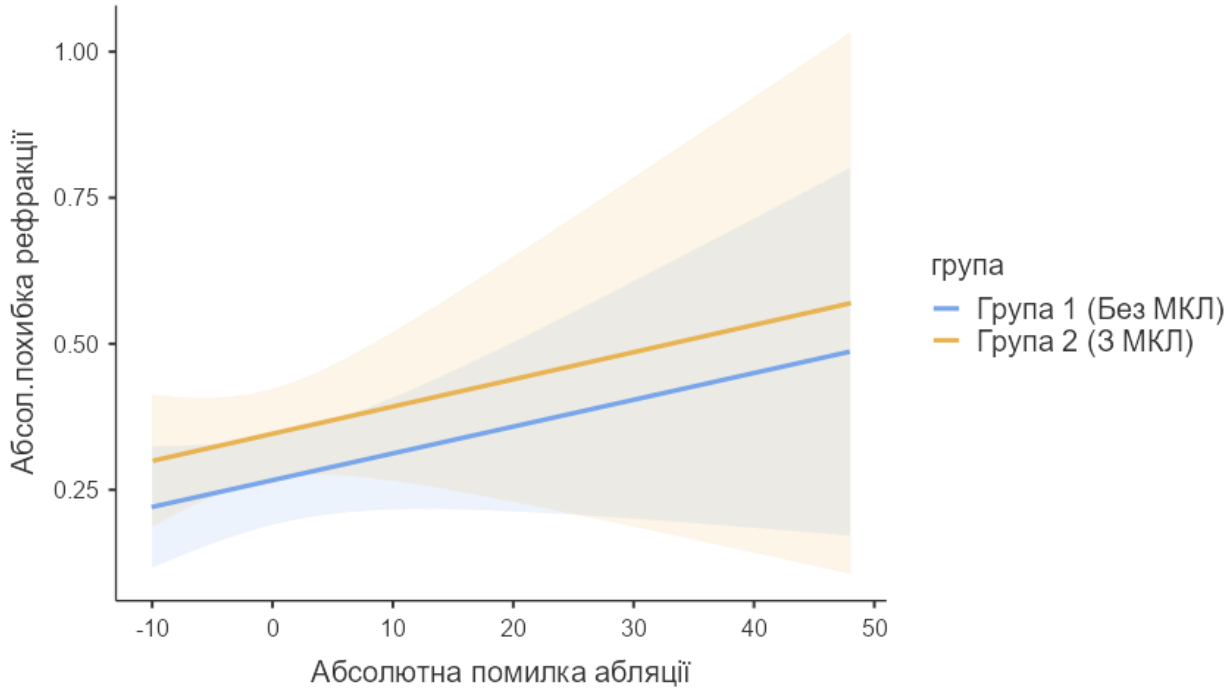

Рис. 4.3. Залежність абсолютної похибки рефракції від величини помилки абляції (вісь X центрована відносно середнього 9,72 мкм).

4.3. Перебіг раннього післяопераційного періоду та формування субепітеліальних фібропластичних змін

Розподіл очей за часом настання повної епітелізації представлено у таблиці 4.17.

Таблиця 4.17

Розподіл очей за часом настання повної епітелізації після операції

Термін епітелізації (Доба)	Група 1 (без МКЛ)	Група 2 (з МКЛ)	p
3	50 (83,3%)	44 (73,3%)	0,347
4	10 (16,7%)	16 (26,7%)	
Всього (очей)	60 (100,0%)	60 (100,0%)	

Примітка. Розподіл наведено для очей (N = 120); p – розраховано за критерієм χ^2 Пірсона на рівні пацієнтів (N = 60).

Порівняння середніх значень та медіан часу епітелізації представлено у таблиці 4.18.

Таблиця 4.18

Порівняння середніх значень та медіан часу епітелізації після операції

Група	Me [Q1-Q3]	M ± SD	p
Група 1 (без МКЛ)	3,00 [3,00-3,00]	3,17 ± 0,38	0,357
Група 2 (з МКЛ)	3,00 [3,00-3,25]	3,27 ± 0,45	

Примітка. p – різниці між групами, розрахований за критерієм Манна–Уїтні на рівні пацієнтів (N = 60).

Після розподілу очей залежно від дня закриття епітеліального дефекту та порівняння медіан часу загоєння (табл. 4.17 та табл. 4.18) ми не визначили статистичної різниці між групами (в обох групах Me – 3,0, p = 0,357; p = 0,347 для розподілу), але помітили тенденцію до швидшого відновлення у пацієнтів з першої групи. Частка очей, що повністю епітелізувалися у них вже на 3-тю добу, склала 83,3% (середній час 3,17 ± 0,38 доби), а у носіїв лінз цей показник становив 73,3% (середній час 3,27 ± 0,45 доби).

Попри однаковий час загоєння в обох групах, фактори, що визначали цю швидкість мали відмінності. Рівень цитологічних змін до операції ($\rho = 0,683$; $q < 0,001$), і тенденція з пахіметрією до операції ($p < 0,05$; $q > 0,05$) були основними маркерами довшого загоєння у групи 1. Натомість у користувачів лінз цитологічний статус впливу не мав, але у них визначалася клінічна тенденція з індексом OSDI до операції ($\rho = 0,419$; $p = 0,021$; $q > 0,05$). При більш тривалому загоєнні в обох групах це мало протилежний характер зв'язку: у групі 1 сльозотеча ($\rho = -0,485$; $q = 0,046$) і набряк повік ($\rho = -0,477$; $q = 0,046$) асоціювалися зі швидшим загоєнням, а у групі 2 затримка епітелізації прямо корелювала зі сльозотечею на 2–3-тю добу ($\rho = 0,606$ і $\rho = 0,541$) та болем ($\rho = 0,447$; $q = 0,049$) і набряком повік ($\rho = 0,476$; $q = 0,039$) на 5-ту добу, при цьому триваліша епітелізація асоціювалася з вищим ризиком збереження хейзу через 2 місяці у групі 1 ($\rho = 0,571$, $p = 0,001$, $q = 0,002$) та тенденцією у групі 2 ($\rho = 0,327$, $p = 0,077$, $q > 0,05$).

Аналіз суб'єктивних скарг пацієнтів. Протягом перших 5-ти діб після операції вираженість суб'єктивних скарг пацієнти оцінювали дещо по-різному, залежно від анамнезу користування МКЛ прослідковувалася певна закономірність для кожної з них (табл 4.19).

Таблиця 4.19

Порівняння вираженості скарг на сльозотечу

День	Група 1 (Me [Q1-Q3])	Група 1 (M ± SD)	Група 2 (Me [Q1-Q3])	Група 2 (M ± SD)	p
1	10,0 [7,0-10,0]	8,00 ± 2,88	9,0 [8,0-10,0]	8,77 ± 1,50	0,919
2	10,0 [8,0-10,0]	8,73 ± 1,98	9,0 [6,0-9,0]	7,70 ± 2,29	0,021
3	8,0 [7,0-10,0]	7,93 ± 2,21	6,5 [4,0-7,8]	5,93 ± 2,66	0,002
4	5,0 [3,0-6,0]	4,90 ± 2,38	4,0 [1,0-6,0]	4,10 ± 2,56	0,237
5	2,5 [1,0-4,0]	2,87 ± 2,29	2,0 [1,0-3,0]	2,33 ± 1,95	0,367

Примітка. Значення p – між групами, розраховано за критерієм Манна-Уітні (N=30).

Сльозотеча (табл. 4.19) у 1-й день після операції відмічалася в обох групах приблизно однаково (p = 0,919), але вже на 2-й та 3-й день у пацієнтів першої групи вираженість була достовірно вищою, ніж у носіїв лінз (Me – 10,0 проти 9,0 p = 0,021 на 2 день та Me – 8,0 проти 6,5, p = 0,002 на третій), на рис. 4.4, якщо прослідкувати за міжквартильними діапазонами, видно що і в інші дні, де різниця не була достовірною, пацієнти 1 групи тяжіють до більшої сльозотечі, а групи 2 – до нижчої.

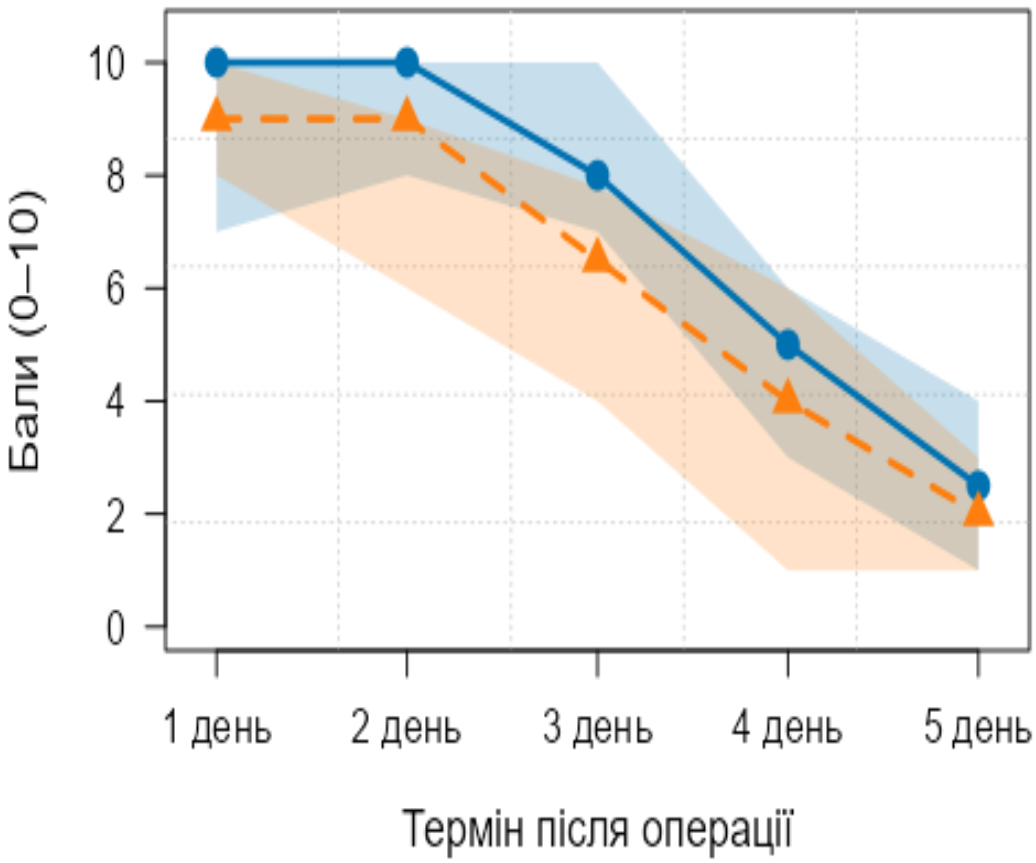

Рис. 4.4. Динаміка суб'єктивних скарг пацієнтів на сльозотечу протягом 5 днів після операції. Відображено медіанні значення (лінії) та інтерквартильний розмах (затінені зони). Синя лінія – група 1, помаранчева - група 2.

У табл. 4.20 ми спостерігаємо суттєву різницю між вираженістю скарг на сухість. Пацієнти групи 2 відчували достовірно більший дискомфорт від сухості протягом перших 3 діб ($p < 0,01$), зокрема на 1 добу медіана скарг у групі 2 становила 8,0 балів проти 4,0 балів у групі 1, хоча до кінця терміну опитування різниця між групами не була достовірною ($p = 0,201$ на 5-день) все ж у носіїв лінз залишався досить виражений рівень сухості (Me – 3,5 [2,0-6,5]). Дуже наочно показує цю різницю рисунок 4.5, міжквартильні діапазони перекриваються незначно.

Таблиця 4.20

Порівняння вираженості скарг на сухість очей

День	Група 1 (Me [Q1-Q3])	Група 1 (M ± SD)	Група 2 (Me [Q1-Q3])	Група 2 (M ± SD)	p
1	4,0 [1,3-5,8]	3,73 ± 2,32	8,0 [5,0-9,0]	6,83 ± 2,63	< 0,001
2	4,0 [2,0-6,8]	4,23 ± 2,36	7,0 [5,3-9,0]	7,00 ± 2,10	< 0,001
3	4,0 [3,0-6,0]	4,30 ± 2,09	5,0 [5,0-7,0]	6,00 ± 1,98	0,004
4	3,0 [2,0-5,8]	3,90 ± 2,59	5,0 [3,0-7,0]	4,80 ± 2,52	0,125
5	2,0 [1,0-5,0]	3,57 ± 2,92	3,5 [2,0-6,5]	4,27 ± 2,69	0,201

Примітка. Значення p – між групами, розраховано за критерієм Манна-Уітні (N=30).

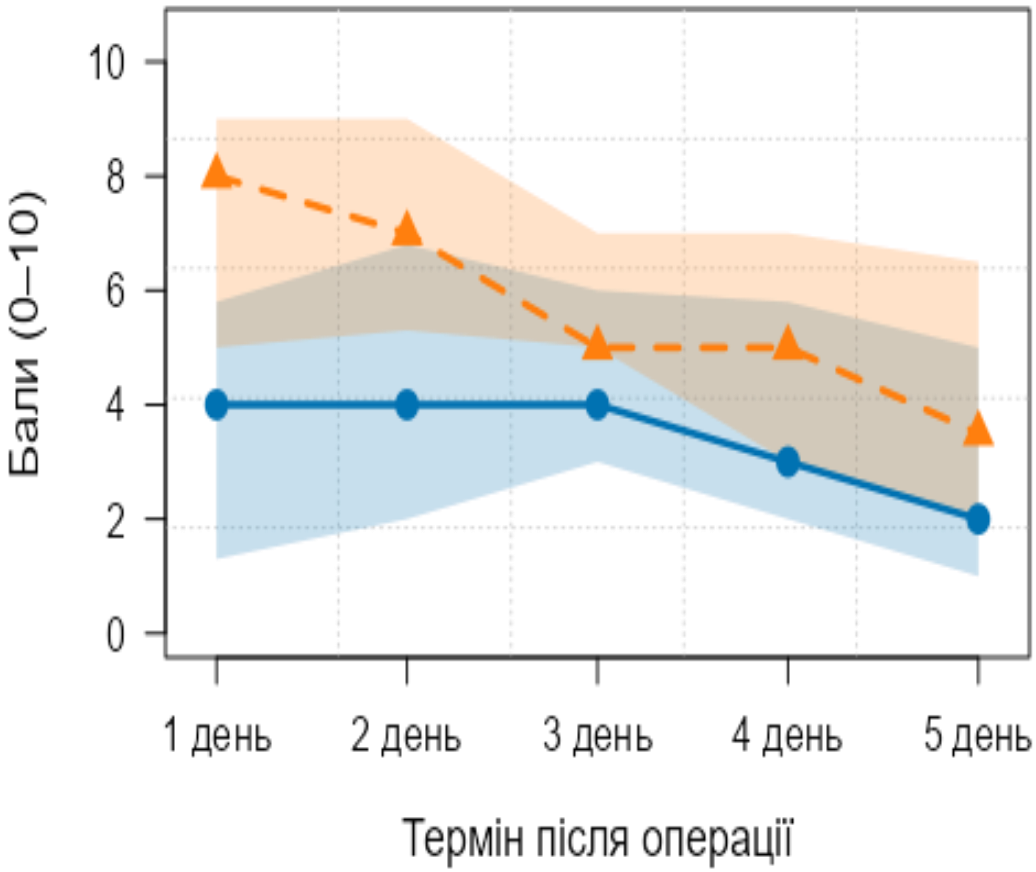

Рис. 4.5. Динаміка суб'єктивних скарг пацієнтів на сухість очей протягом 5 днів після операції. Відображено медіанні значення (лінії) та інтерквартильний розмах (затінені зони). Синя лінія – група 1, помаранчева - група 2.

Динаміку вираженості скарг на біль у перші 5 діб після операції зображені у табл. 4.21.

Таблиця 4.21

Порівняння вираженості скарг на біль

День	Група 1 (Me [Q1-Q3])	Група 1 (M ± SD)	Група 2 (Me [Q1-Q3])	Група 2 (M ± SD)	p
1	8,5 [6,0-10,0]	7,80 ± 2,61	10,0 [8,0-10,0]	8,63 ± 2,20	0,196
2	9,0 [8,0-10,0]	8,53 ± 1,91	9,5 [8,0-10,0]	8,90 ± 1,37	0,556
3	7,0 [5,3-8,0]	6,83 ± 2,34	7,5 [5,3-9,0]	7,20 ± 2,16	0,570
4	4,0 [2,0-5,0]	3,90 ± 2,23	4,0 [2,0-6,0]	4,07 ± 2,84	0,929
5	1,0 [1,0-2,0]	2,03 ± 1,88	1,0 [1,0-3,3]	1,80 ± 1,90	0,241

Примітка. Значення p – між групами, розраховано за критерієм Манна-Уітні (N=30).

На графіку (рис 4.6) можна побачити майже паралельний хід кривої болю, лише на перший день була помітна незначна різниця у 1,5 бала за медіанами, але без статистичного підтвердження (p = 0,196; таблиця 4.21). В обох групах пік болю спостерігався у перші 2 дні та характеризувався пацієнтами за шкалою як дуже сильний (Me 8,5 та 10,0), зберігався на такому ж рівні перші 2 дні, а з 3 дня різко знижувався майже до нуля наприкінці опитування на 5 день, тіні міжквартильних діапазонів також майже ідеально накладаються.

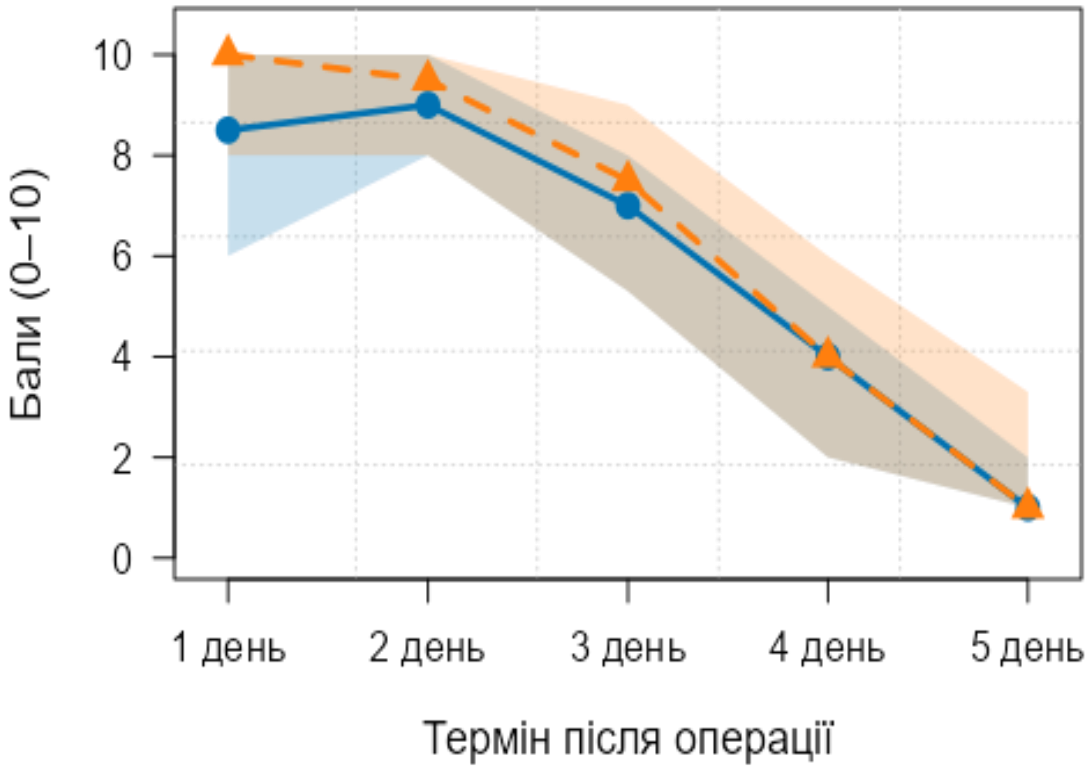

Рис. 4.6. Динаміка суб'єктивних скарг пацієнтів на біль протягом 5 днів після операції. *Відображено медіанні значення (лінії) та інтерквартильний розмах (затінені зони). Синя лінія – група 1, помаранчева - група 2.*

Динаміку вираженості скарг пацієнтів на набряк повік представлено у табл. 4.22.

Таблиця 4.22

Порівняння вираженості скарг на набряк повік

День	Група 1 (Me [Q1-Q3])	Група 1 (M ± SD)	Група 2 (Me [Q1-Q3])	Група 2 (M ± SD)	p
1	5,0 [2,0-8,0]	5,00 ± 3,19	7,0 [5,0-8,8]	6,37 ± 2,97	0,103
2	7,0 [5,0-9,8]	6,67 ± 3,09	7,0 [6,0-9,0]	7,13 ± 1,98	0,875
3	6,0 [1,3-9,5]	5,43 ± 3,60	7,0 [5,0-8,0]	6,00 ± 2,33	0,623
4	2,0 [1,0-6,0]	3,63 ± 3,18	4,0 [2,0-5,8]	3,97 ± 2,30	0,325
5	1,0 [1,0-1,0]	2,10 ± 2,63	2,0 [1,0-4,0]	2,43 ± 1,87	0,080

Примітка. Значення p – значущість різниці між групами, за критерієм Манна-Уітні (N=30).

На набряк повік пацієнти скаржилися однаково за статистичним аналізом (p > 0,05). Але все ж з таблиці 4.22 помітно, що у пацієнтів з групи 1 на кожному етапі, окрім другого дня медіана скарг була в середньому на 1 бал менша ніж у 2-й групі, а на перший день різниця була найбільшою (Me – 5,0 проти 7,0, p = 0,103), при погляді на графік (рис. 4.7) спершу здається, що графіки паралельні, але якщо уважно роздивитися, затіненість міжквартильних діапазонів суттєво різниться 1 група має більшу варіативність проявів з різким посиленням скарг на 2 день (Me – з 5,0 до 7,0) та різким спадом на 3 та 4 день (Me 6,0 та 2,0 відповідно) натомість група 2 стабільно без різких змін графіка та медіан.

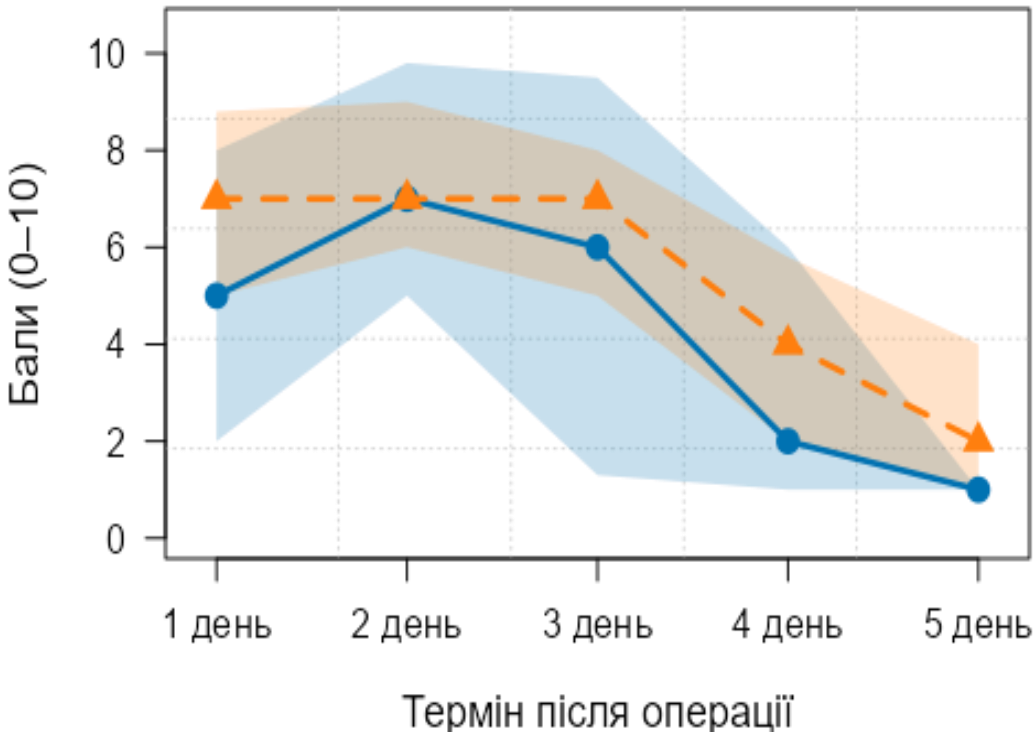

Рис. 4.7. Вираженість скарг на набряк повік. Відображено медіанні значення (лінії) та інтерквартильний розмах (затінені зони). Синя лінія – група 1, помаранчева - група 2.

Динаміка вираженості суб'єктивної оцінки якості зору представлено у табл. 4.23.

Таблиця 4.23

Порівняння суб'єктивної оцінки якості зору

День	Група 1 (Me [Q1-Q3])	Група 1 (M ± SD)	Група 2 (Me [Q1-Q3])	Група 2 (M ± SD)	p
1	5,0 [3,0-7,0]	5,30 ± 2,82	6,5 [5,0-8,0]	6,30 ± 2,58	0,180
2	3,0 [2,0-5,0]	3,70 ± 2,29	6,0 [5,0-7,0]	5,70 ± 2,49	0,004
3	4,0 [3,0-6,0]	4,57 ± 2,05	6,0 [5,0-8,0]	5,87 ± 2,29	0,023
4	7,0 [5,0-8,0]	6,53 ± 1,78	7,5 [5,0-8,8]	6,67 ± 2,76	0,500
5	8,0 [7,0-9,0]	7,80 ± 1,65	8,0 [6,0-9,8]	7,37 ± 2,59	0,851

Примітка. Значення p – різниця між групами, за критерієм Манна-Уітні (N=30).

При аналізі суб'єктивної оцінки якості зору (табл. 4.23) ми встановили, що на 2-й та 3-й день після операції пацієнти групи 2 оцінювали свій зір

достовірно вище (медіана 6,0 балів), ніж пацієнти групи 1 (медіана 3,0-4,0 бали; $p < 0,05$), а до 5-го дня показники вирівнялися ($p = 0,851$). Водночас якщо простежити зміну медіан та кривизни графіка (рис. 4.8) то видно, що учасники 1 групи, попри нижчу суб'єктивну якість зору у перші дні і навіть зниження на 2 день, з 3 дня починають стрімко відзначати покращення якості зору, натомість група з лінзами залишається практично у тому ж діапазоні досить інертно з 1 по 3 день і лише на 4 та 5 плавно відмічає покращення.

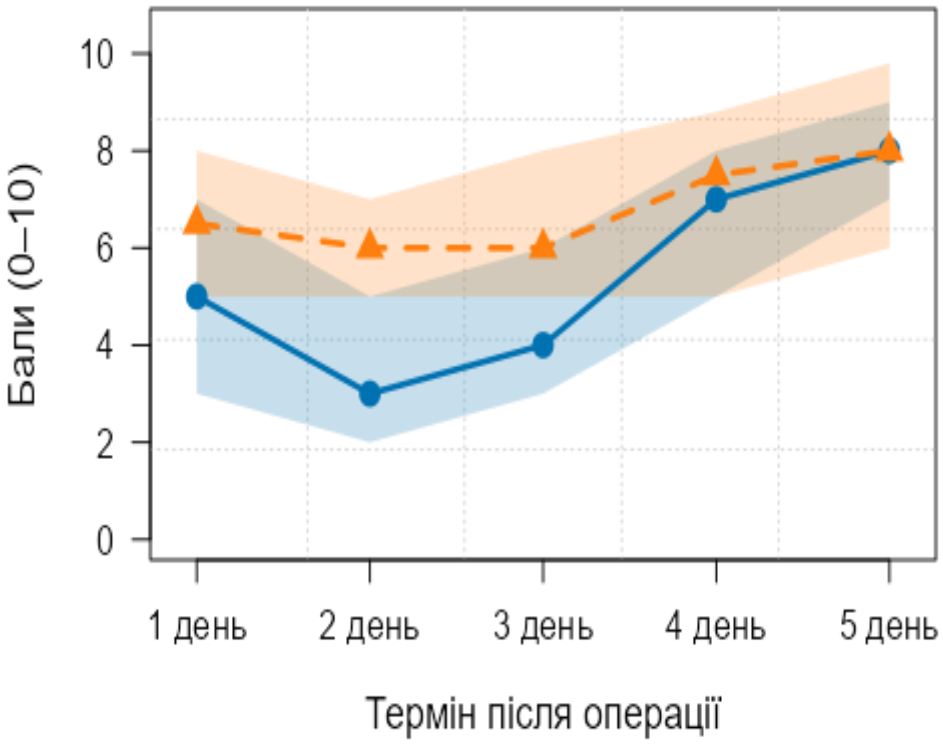

Рис. 4.8. Вираженість суб'єктивної якості зору. Відображено медіанні значення (лінії) та інтерквартильний розмах (затінені зони). Синя лінія – група 1, помаранчева - група 2.

Динаміку вираженості скарг пацієнтів на світлобоязнь представлено у табл. 4.24. Світлобоязнь була максимально схожою за вираженістю скарг (Me – 10 балів) у перші дві доби в обох групах без статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$).

Таблиця 4.24

Порівняння вираженості скарг на світлобоязнь

День	Група 1 (Me [Q1-Q3])	Група 1 (M ± SD)	Група 2 (Me [Q1-Q3])	Група 2 (M ± SD)	p
1	10,0 [10,0-10,0]	9,40 ± 1,30	10,0 [10,0-10,0]	9,77 ± 0,57	0,421
2	10,0 [10,0-10,0]	9,73 ± 0,64	10,0 [9,0-10,0]	9,50 ± 0,82	0,222
3	10,0 [8,3-10,0]	9,20 ± 1,16	9,0 [8,0-10,0]	8,67 ± 1,49	0,173
4	7,0 [6,3-8,0]	7,17 ± 1,74	7,0 [4,0-9,0]	6,60 ± 2,69	0,627
5	4,5 [2,0-7,0]	4,83 ± 2,98	5,5 [2,3-7,8]	5,13 ± 3,07	0,754

Примітка. Значення p – різниця між групами, за критерієм Манна-Уітні (N=30).

Хоча статистичної різниці між групами не було на рис. 4.9 можна прослідкувати що графіки обох груп то наближуються то віддаляються, а на 3 і 5 дні взагалі перехрещуються, що наштовхує нас на думку, що тенденція до різної світлобоязні присутня, окремо треба звернути увагу на міжквартильні діапазони: більш згруповані та близькі до медіани у групі 1 та з більшим розкидом у групі 2.

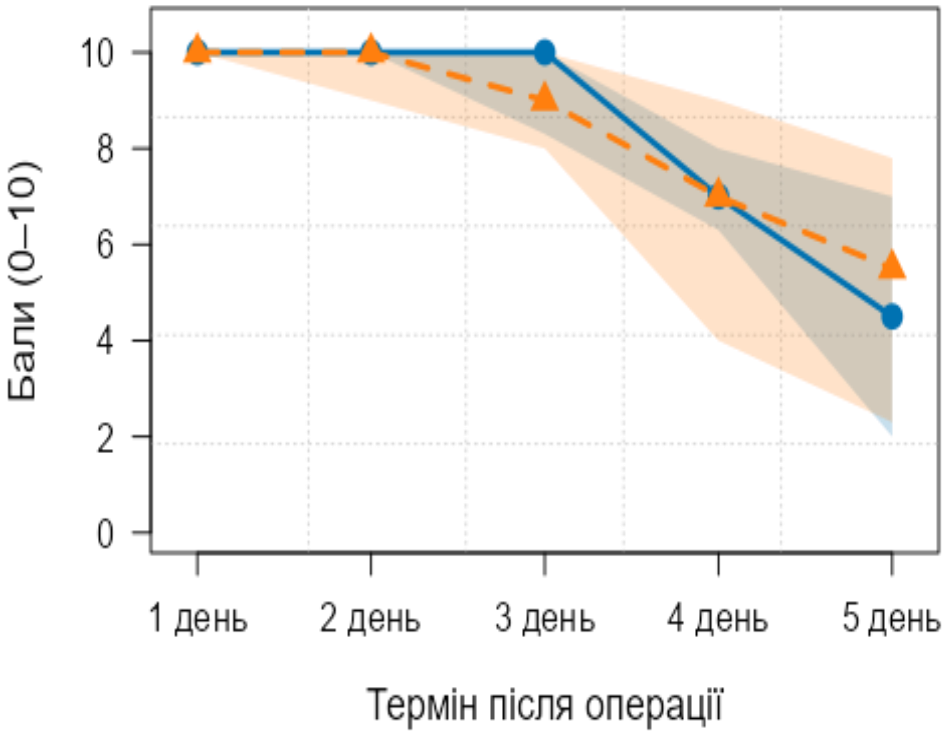

Рис. 4.9. Динаміка суб'єктивних скарг пацієнтів на світлобоязнь. Відображено медіанні значення (лінії) та інтерквартильний розмах (затінені зони). Синя лінія – група 1, помаранчева – група 2.

Одним із основних критеріїв безпеки та прогнозованості ТФРК є збереження прозорості рогівки у післяопераційному періоді. Вираженість хейзу проводилася за стандартизованою шкалою Fantes (0-4 бали) на п'ятий день, 20-й день та через 2 місяці після операції за допомогою змішаних лінійних моделей. Динаміка вираженості хейзу представлена у табл. 4.25.

Таблиця 4.25

Динаміка вираженості хейзу у післяопераційному періоді

Термін спостереження	Група 1 (без МКЛ) Me [Q1-Q3]	Група 2 (з МКЛ) Me [Q1-Q3]	Δ ± SE	p (між групами)
5-й день	0,50 [0,00-0,50]	0,50 [0,50-1,00]	+0,233 ± 0,078	0,004
20-й день	0,50 [0,50-0,50]	0,50 [0,50-0,50]	+0,083 ± 0,052	0,116
2-й місяць	0,50 [0,00-0,50]	0,50 [0,50-0,50]	+0,175 ± 0,092	0,063

Примітка. Δ ± SE – середня міжгрупова різниця та стандартна похибка; Значення p розраховано за допомогою LMM (N=120 очей).

Вже невдовзі після закриття епітеліального дефекту та зняття захисних лінз (5-й день) ми спостерігали достовірно вищий ступінь хейзу (p = 0,004; табл. 4.25), на очах з МКЛ в анамнезі помутніння рогівки було в середньому на 0,233 бала вищим, з інтерквартильного розмаху в таблиці бачимо, що у групі 1 були очі з прозорою рогівкою (0,50 [0,00-0,50] проти 0,50 [0,50-1,00]). На 20-й день медіанні значення та міжквартильні розмахи в обох групах не відрізнялися (0,50 [0,50-0,50], p = 0,116), різниця за Δ ± SE була також несуттєвою (+0,083 ± 0,052). Через 2 місяці знову з'являється різниця: у групі 1 спостерігалося покращення, медіана і квартилі повернулися до значень як на 5 добу (0,5 [0,00-0,50]), тоді як у групі 2 медіани та квартилі не змінилися (0,50

[0,50-0,50]) від 20-го дня, а різниця між групами хоч і наблизилася, але на досягла достовірності (p = 0,063).

Розподіл очей за ступенем вираженості хейзу представлено у табл. 4.26.

Таблиця 4.26

Розподіл очей за ступенем хейзу

Період спостереження	Група	Ступінь хейзу (бал)			
		0	0,5	1,0	2,0
День 5	1	17 (28,3%)	35 (58,3%)	8 (13,3%)	0 (0,0%)
День 5	2	4 (6,7%)	33 (55,0%)	23 (38,3%)	0 (0,0%)
День 20	1	3 (5,0%)	51 (85,0%)	6 (10,0%)	0 (0,0%)
День 20	2	1 (1,7%)	45 (75,0%)	14 (23,3%)	0 (0,0%)
2 міс.	1	28 (46,7%)	25 (41,7%)	6 (10,0%)	1 (1,7%)
2 міс.	2	9 (15,0%)	44 (73,3%)	5 (8,3%)	2 (3,3%)

Примітка. Розподіл наведено на загальній сукупності очей (N = 120).

Краще розуміння динаміки фіброзного процесу рогівки дає нам розподіл груп за рівнями хейзу (таб. 4.26). Якщо при порівнянні медіан складалося враження доволі близьких значень між групами, то тут наочно бачимо розподіл всієї вибірки. На першому огляді дійсно основне ядро у обох групах складають випадки з хейзом 0,5 бала 58,3 % проти 55,0% (що складало 35 та 33 ока відповідно) проте у групі 2 частка очей із хейзом 1,0 бал була майже втричі більшою порівняно з групою 1 – 38,3% (23 ока) проти 13,3% (8 очей), а прозору рогівку мали 28,3% (17 очей) у групі 1 та лише 6,7% (4 ока) у групі 2. На 20-й день після операції в обох групах фіксували найменшу кількість повністю прозорих рогівок: 5,0% (3 ока) у групі 1 та 1,7% (1 око) у групі 2. Переважна більшість очей на цьому етапі мала легкий хейз у 0,5 бала (85,0% у групі 1 та 75,0% у групі 2), а помутніння в 1,0 бал зберігалося у 10,0% (6 очей) першої групи та 23,3% (14 очей) другої групи. На останньому огляді у групі 1 майже половина очей – 46,7% (28 очей) – повністю відновила прозорість рогівки (0 балів), у той час як у групі 2 таких було лише 15,0% (9 очей), а переважна більшість – 73,3% (44 ока) – зберігала легке субепітеліальне

помутніння на рівні 0,5 бала. Частка очей із хейзом 1,0 бал на цьому етапі знизилася до 10,0% (6 очей) у групі 1 та до 8,3% (5 очей) у групі 2. Випадки помірного хейзу (2 бали) спостерігалися поодиноко в обох групах – 1,7% (1 око) та 3,3% (2 ока) відповідно, а виражених пізніх помутнінь (3-4 бали за шкалою Fantes) не було зафіксовано в жодному випадку за весь період спостереження.

Протягом 2 місяців транзиторні точкові епітеліальні ерозії рогівки відмічалися на 8 очах (13,3%) у групі 1 та 11 очах (18,3%) у групі 2. Визначення кореляційних зв'язків з формуванням хейзу дало нам можливість виявити фактори, що ймовірно викликають це неприємне ускладнення. У пацієнтів першої групи формування субепітеліального помутніння достовірно корелювало з рівнем фактичної абляції ($\rho = 0,588$, $p < 0,001$, $q = 0,002$) та запланованою глибиною абляції ($\rho = 0,578$, $p < 0,001$, $q = 0,002$), а також зі ступенем метаплазії кон'юнктиви ($\rho = 0,578$, $p < 0,001$, $q = 0,002$), тривалістю епітелізації ($\rho = 0,571$, $p = 0,001$, $q = 0,002$), ПЗР ($\rho = 0,404$, $p = 0,027$, $q = 0,038$). Також, збереглася після поправки FDR кореляція з вираженістю скарг на набряк повік у 1-шу добу ($\rho = -0,404$, $p = 0,027$, $q = 0,047$). Натомість, такі фактори, як ступінь міопії до операції ($\rho = -0,387$; $p = 0,035$; $q > 0,05$), ступінь оцінки суб'єктивної якості зору ($\rho = -0,475$, $p = 0,008$, $q > 0,05$) після поправки втратили значущість та перейшли у розряд тенденцій. У колишніх користувачів МКЛ усі виявлені кореляційні зв'язки після поправки FDR втратили значущість ($q > 0,05$), тому ми розглядали їх у цій роботі, як клінічні тенденції. Такими показниками залишилися: показник тесту Ширмера до операції ($\rho = -0,441$, $p = 0,015$, $q > 0,05$), поява ерозії рогівки протягом перших 2-ох міс. ($\rho = 0,385$, $p = 0,036$, $q > 0,05$) та довший час реепітелізації ($\rho = 0,327$, $p = 0,077$, $q > 0,05$).

4.4. Прогностичне значення анатомо-морфометричних показників у забезпеченні результату ТФРК

Окремо ми проаналізували, як ПЗР ока пов’язаний з операційними параметрами та клінічними особливостями відновлення після операції і чи існує різниця в поведінці при різному анамнезі МКЛ (табл. 4.27).

Таблиця 4.27

Порівняльна характеристика кореляційних зв’язків ПЗР із клінічними показниками

Показник	Група 1 (не носили МКЛ)			Група 2 (носили МКЛ)		
	ρ	p	q (FDR)	ρ	p	q (FDR)
1. Анатомічні та рефракційні параметри						
Рефракція до операції	-0,855	< 0,001	< 0,001	-0,709	< 0,001	< 0,001
Глибина абляції	0,809	< 0,001	< 0,001	0,711	< 0,001	< 0,001
Кератометрія після операції	-0,825	< 0,001	< 0,001	-0,838	< 0,001	< 0,001
Пахіметрія (2 міс. після)	-0,607	< 0,001	< 0,001	-0,688	< 0,001	< 0,001
2. Післяопераційні ускладнення						
Хейз (20-й день)	0,491	0,006	0,010	-	> 0,05	> 0,05
Хейз (2 місяці)	0,404	0,027	0,038	-	> 0,05	> 0,05
3. Суб’єктивні скарги						
Біль (1-й день)	-0,504	0,005	0,009	-	> 0,05	> 0,05

Примітка. ρ – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена; p – первинний рівень значущості; q – рівень значущості з поправкою FDR (N = 30 у кожній групі).

У блоці кореляцій з анатомічними та операційними параметрами ні в видовому складі параметрів, ні в ступені їх достовірності різниці не було. В обох групах визначався сильний кореляційний зв'язок із ступенем міопії(ρ = -0,855 у групі 1 та ρ = -0,709 у групі 2; $q < 0,001$), довші очі потребували більшої глибини абляції (ρ = 0,809 та 0,711 відповідно; $q < 0,001$), а після операції у них діагностувалася більш пласка (ρ = -0,825 у групі 1 та ρ = -0,838 в групі 2; $q < 0,001$) та тонша рогівка (ρ = -0,607 та -0,688; $q < 0,001$).

Проте при аналізі післяопераційних ускладнень та скарг картина між групами суттєво розділилася. У пацієнтів першої групи довжина ока прямо корелювала з вираженістю хейзу на 20-й день (ρ = 0,491, p = 0,006, q = 0,010), і на 2 місяць після втручання (ρ = 0,404, p = 0,027, q = 0,038). Натомість у колишніх користувачів МКЛ статистично значущого зв'язку зі ступенем помутніння рогівки не простежувалося на жодному з оглядів ($p > 0,05$, $q > 0,05$). Інші скарги пацієнтів (сльозотеча, сухість очей, світлобоязнь та набряк повік) від показника ПЗР не залежали в жодній із груп (для всіх $q > 0,05$).

Підсумовуючи результати розділу, слід зазначити, що одноетапна ТФРК забезпечує високу рефракційну точність і безпеку лікування міопії в обох клінічних групах: через 2 місяці після операції рефракції в межах ± 1,00 Дптр досягли 100% очей, а в межах ± 0,50 Дптр – 96,7% очей групи 1 та 86,7% очей групи 2 (p = 0,516). Водночас попередній досвід тривалого користування МКЛ суттєво впливає на темпи проміжної зорової реабілітації: у пацієнтів групи 2 відновлення НСГЗ відбувалося достовірно повільніше на 5-ту (p = 0,049) та 20-ту добу після втручання (медіана 0,70 [0,60; 0,85] проти 0,90 [0,80; 1,00] у групі 1; $p < 0,001$), причому за даними стратифікованого аналізу це відставання формувалося у підгрупах слабкої (p = 0,007) та середньої (p = 0,010) міопії і нівелювалося до кінця 2-го місяця спостереження (медіана НСГЗ 1,00 в обох групах; p = 0,110).

Аналіз фізичної точності лазерної абляції за допомогою запропонованого пахіметричного коефіцієнта відповідності абляції (K_{abl})

підтвердив високу лінійність стромальної абляції в обох групах (R^2 = 0,859 у групі 1 та R^2 = 0,919 у групі 2; медіана K_{abl} 1,153 проти 1,130; p = 0,191) та співвідношення зміни кератометрії до зміни рефракції (β = -0,823; R^2 = 0,926; p < 0,0001). За даними багатофакторного лінійного змішаного моделювання доведено, що незалежними доопераційними предикторами абсолютної пахіметричної похибки абляції є анамнез носіння МКЛ (β = -6,06 мкм; p = 0,015), вихідний ступінь цитологічних змін кон'юнктиви за Нельсоном (β = +3,91 мкм; p = 0,005) та ПЗР ока (β = +3,70 мкм; p = 0,010), тоді як величина кінцевої рефракційної похибки у користувачів МКЛ, окрім вихідного ступеня міопії, глибини абляції та ПЗР (q < 0,05), обернено корелює з доопераційним показником NIBUT (ρ = -0,430; q = 0,049).

Дослідження особливостей раннього післяопераційного періоду показало, що за однакового медіанного терміну повної епітелізації рогівки в обох групах (3,0 доби; p = 0,347) та зіставної інтенсивності больового синдрому і світлобоязні (p > 0,05) у пацієнтів групи 2 спостерігається достовірне пригнічення захисної рефлекторної сльозотечі на 2–3-тю добу (p = 0,021 та p = 0,002) з домінуванням скарг на сухість очей у перші 3 доби (p < 0,01), а затримка епітелізації до 4-ї доби у них призводить до збереження болю (ρ = 0,447; q = 0,049) і набряку повік (ρ = 0,476; q = 0,039) на 5-ту добу. У колишніх носіїв МКЛ зафіксовано достовірно вищий ступінь субепітеліального помутніння рогівки на 5-ту добу (p = 0,004) та збереження легкого залишкового хейзу (≥ 0,5 бала за Fantes) через 2 місяці у 85,0% очей проти 53,3% у групі 1 (p = 0,063). Якщо в інтактних очах формування хейзу прямо визначалося глибиною абляції (ρ = 0,588; q = 0,002), вихідним цитологічним статусом (ρ = 0,578; q = 0,002), тривалістю епітелізації (ρ = 0,571; q = 0,002) та ПЗР ока (ρ = 0,404; q = 0,038), то в групі 2 воно мало тенденцію до асоціації з доопераційним зниженням сльозопродукції за тестом Ширмера (ρ = -0,441; p = 0,015) та появою післяопераційних епітеліальних ерозій рогівки (ρ = 0,385; p = 0,036).

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях [213,215–217].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За демографічними прогнозами, до 2050 року короткозорість матиме близько половини населення світу [3,218]. Таке стрімке зростання захворюваності більше притаманне розвиненим країнам, частка пацієнтів з міопією у яких нерідко досягає і більше 50%. Експерти ВООЗ таку поширеність розглядають як серйозну медико-соціальну проблему. Велика кількість пацієнтів неодмінно породжує збільшення попиту на її лікування. Саме тому рефракційна хірургія залишається одним із найбільш динамічних напрямків сучасної офтальмології. Поверхневі методи лазерної корекції, зокрема ТФРК, привертають дедалі більшу увагу клініцистів завдяки безконтактному виконанню, швидкості та комфорту проведення, а особливо – високому профілю безпеки як під час операції, так і у віддаленому періоді.

В умовах сучасних українських реалій питання рефракційної реабілітації набуло ще й практичного значення. Для військовослужбовців та працівників силових структур, які виконують завдання у зоні бойових дій, залежність від окулярів чи контактних лінз створює не лише побутові незручності, а й прямі ризики для життя. Що окуляри, що МКЛ потребують часу для надягання, специфічного догляду, їх можна загубити або пошкодити в екстремальних умовах. Лазерна корекція усуває ці обмеження та забезпечує високу і стабільну гостроту зору без додаткової корекції.

Вимоги до сучасної рефракційної хірургії не обмежуються лише високою гостротою зору, не менш важливими є безпека методу, комфорт для пацієнта під час операції, швидкість реабілітації, прогнозованість результату і час, за який цього результату можна досягти. Оскільки при ТФРК лазер безпосередньо взаємодіє з епітелієм та передньою стромою, результат операції набагато більше за інші методики залежить від вихідного стану поверхні ока. Будь-які порушення стабільності слізної плівки чи структури епітелію здатні спричинити похибки як на передопераційному етапі під час діагностики, так і

створити труднощі в операційній під час лазерної абляції або післяопераційно, коли затримка або порушення регенерації може коштувати рядків зору [9,148,173,174].

У нашій практиці значною частиною пацієнтів на лазерну корекцію є люди, які носять або тривалий час носили МКЛ. Численні клінічні дослідження багаторазово доводили негативний вплив тривалого користування МКЛ на поверхню ока та розвиток морфофункціональних змін. Зазвичай так звані контактно-обумовлені зміни субклінічні і не завжди виявляються при традиційному дослідженні в офтальмолога, а неврахування їх при передопераційній підготовці може обмежити результат хірургії або затримати його настання [58,62–65]. Саме тому ми вважаємо за необхідне доопрацювати сучасні вимоги до передопераційного обстеження, додавши дослідження, які б дозволили провести скринінг таких змін.

Методика ТФРК сьогодні повертає популярність поверхневим лазерним корекціям. Вона зберегла основні переваги класичних поверхневих методів, таких як збереження біомеханічної міцності рогівки, мінімальне витончення рогівки, менший ризик регресу, відсутність ускладнень, пов’язаних із формуванням клаптя, що особливо важливо для пацієнтів з активним способом життя та з ризиком травматизму. Однак, на відміну від інтрастромальних методик (LASIK, SMILE), де епітелій залишається здебільшого інтактним, ТФРК зберегла і основний недолік поверхневих методів – видалення епітелію на широкій зоні рогівки. Післяопераційне відновлення цього дефекту залежить від реактивності тканин рогівки та резервів гомеостазу очної поверхні. Якщо у пацієнта вже є субклінічні зміни після носіння лінз (зокрема дефіцит муцинів та келихоподібних клітин), то хірургічна травма і тимчасова денервація рогівки під час ТФРК можуть швидко запустити замкнуте коло ХСО. Це призводить до гіперосмолярності сльози, підтримує запалення та сповільнює епітелізацію. Саме тому в основу нашого дослідження покладено гіпотезу про те, що доопераційні цитологічні зміни бульбарної кон’юнктиви та параметри слізної плівки, сформовані під

впливом МКЛ, відображають загальний стан очної поверхні та можуть слугувати прогностичними критеріями перебігу післяопераційного періоду та ризику ускладнень.

Патогенетичне значення цитологічних змін кон'юнктиви та їх вплив на перебіг післяопераційного періоду після ТФРК. Важливою частиною нашої роботи була оцінка морфологічного стану очної поверхні методом імпресійної цитології бульбарної кон'юнктиви за класифікацією Нельсона [112]. Цей метод дозволяє об'єктивно оцінити стан епітелію та келихоподібних клітин і вважається чутливим показником порушень клітинного гомеостазу [106,113,219].

Аналіз доопераційного стану кон'юнктиви виявив суттєві міжгрупові відмінності: пацієнти з анамнезом МКЛ (група 2) мали вищий ступінь цитологічних змін (Me = 2 [2–3]) порівняно з групою 1 (Me = 1 [1–2]; p < 0,001). Висока частота плоскоклітинної метаплазії 2-го та 3-го ступеня (90,0% очей у групі 2) свідчить про структурну перебудову епітелію і зменшення щільності келихоподібних клітин, що призводить до виснаження муцинового компонента сльози. Отримані результати узгоджуються з даними Iskeleli et al. [21], які продемонстрували, що використання будь-якого типу контактних лінз призводить до розвитку плоскоклітинної метаплазії та зниження щільності келихоподібних клітин, а також підтверджують теорію хронічного механічного подразнення Knop і Brewitt [20] згідно з якою постійне тертя лінзи індукує запальну відповідь та перебудову епітеліального шару ще до операції, дані висновки підтверджуються і більш сучасними дослідженнями [219,220]. Виявлені у групі 2 метапластичні зміни пояснюють дані Wakamatsu et al. [221], вони імуногістохімічно довели, що в епітеліоцитах накопичуються токсичні продукти перекисного окислення ліпідів (HEL та 4-HNE) на тлі дефіциту сльози та хронічного подразнення, що вказує на роль оксидативного стресу у виснаженні очної поверхні при тривалому використанні МКЛ. Подібну клітинну перебудову кон'юнктиви Zhmud et al. [107] спостерігали у пацієнтів з цукровим діабетом, автори розцінювали ущільнення і кератинізацію епітелію

як компенсаторно-пристосувальну реакцію слизової оболонки на пошкоджуючий чинник.

Через 2 місяці після ТФРК динаміка цитологічних показників у досліджуваних групах відрізнялася. У пацієнтів групи 1 цитологічний стан кон'юнктиви порівняно з доопераційним рівнем статистично не змінився (1 [1–2] проти 1 [1–2]; p = 0,415), а у групі з МКЛ зафіксовано достовірну позитивну динаміку (p = 0,016). Хоча медіанний показник у групі 2 залишився на рівні 2 [2–3] балів, при розподілі за ступенем спостерігалося суттєве зменшення частки найтяжчих змін 3-го ступеня – з 45,0% до 26,7% з переходом у 2-й ступінь. Таким чином проведення ТФРК не погіршує морфологічного стану кон'юнктиви в інтактних очах, а у колишніх носіїв МКЛ післяопераційний період супроводжується частковим зворотним розвитком плоскоклітинної метаплазії. Таке відновлення пов'язане передусім із припиненням носіння контактних лінз як головного подразника. Припинення механічного тертя та гіпоксії у поєднанні з післяопераційним застосуванням безконсервантних препаратів 0,3% гіалуронату натрію та 0,1% дексаметазону імовірно створюють сприятливі умови для регенерації епітеліоцитів і відновлення муцинового шару.

У доступній літературі робіт, присвячених безпосередньому впливу лазерної корекції на імпресійну цитологію бульбарної кон'юнктиви, вкрай мало. Найближчим за дизайном є дослідження Ryan et al. [102], у якому вивчали зміну щільності келихоподібних клітин після класичної ФРК (із механічною деепітелізацією ротаційною щіткою) та LASIK. Автори повідомляли про зниження популяції келихоподібних клітин на 29% через 1 місяць після операції з поверненням до вихідного рівня лише на 3-й місяць [102]. Хоча у нашому дослідженні контрольний забір цитологічних відбитків на 1-му місяці не виконувався, вже через 2 місяці після одноетапної ТФРК показники у групі 1 повністю відповідали передопераційним значенням (p = 0,415). Ми вважаємо, що швидша стабілізація стану епітелію у нашому дослідженні була пов'язана з відсутністю додаткової механічної чи спиртової

травматизації під час безконтактної лазерної деепітелізації, що зберігає інтактність лімбальної зони та пулу стовбурових клітин. Слід враховувати, що у дослідженні Ryan et al. пацієнтів не розділяли за носінням контактних лінз, а у нашій роботі цей критерій був основним.

Позитивна цитологічна динаміка у групі 2 узгоджується також зі спостереженнями Dogru et al. [222], які показали, що проведення класичної ексимерлазерної фототерапевтичної кератектомії у пацієнтів із патологією очної поверхні сприяє зменшенню ступеня плоскоклітинної метаплазії та подовженню часу розриву слізної плівки. Видалення зміненого епітелію лазером разом із відмовою від МКЛ і репаративною терапією сприяє оновленню поверхні ока і кращій фіксації муцинів. Цей механізм пояснюють Li et al. [223], автори довели здатність зрілих епітеліоцитів рогівки до дедиференціації у стовбурові клітини за умови збереження лімбальної зони, яка під час ТФРК не травмується. Збереження через 2 місяці статистично значущої різниці між групами за цитологічним балом (1 [1–2] у групі 1 проти 2 [2–3] у групі 2; $p < 0,001$) свідчить про те, що глибока перебудова епітелію, індукована багаторічним носінням лінз, регресує повільно і потребує тривалішого часу для значного морфологічного покращення.

Провівши кореляційний аналіз ми виявили відмінності між досліджуваними групами за цим параметром. У пацієнтів без МКЛ в анамнезі ступінь цитологічних змін кон’юнктиви до операції і через 2 місяці після продемонстрував сильні прямі кореляції з часом настання епітелізації (до операції $\rho = 0,683$; після – $\rho = 0,705$; $q < 0,001$ для обох) та ступенем хейзу через 2 місяці (до операції $\rho = 0,578$; після – $\rho = 0,602$; $q = 0,002$ та $q = 0,001$ відповідно). Тобто в інтактному оці морфологія епітелію безпосередньо визначає швидкість загоєння рогівки та схильність до формування хейзу. В очах із кращим станом епітелію швидше відновлювалася поверхня ока після операції. Це підтверджують дані з літератури про регенерацію базальної мембрани. Після відновлення базальна мембрана перешкоджає потраплянню TGF-β у строму та припиняє підтримувати міофібробласти, які завдяки цьому

гинуть шляхом апоптозу. Крім того, у групі 1 встановлено достовірні зворотні кореляції ступеня цитологічних змін з інтенсивністю сльозотечі на 3-тю добу (до операції ρ = -0,555, q = 0,044, після операції ρ = -0,595, q = 0,016) і набряком повік на 1-шу добу (ρ = -0,529, q = 0,040), а також відзначалася тенденція до зв'язку з набряком повік на 2-гу добу та суб'єктивною якістю зору на 1-шу добу (p < 0,05; q > 0,05).

У групі з МКЛ структура кореляційних зв'язків була іншою: перед- та післяопераційний цитологічний стан не мав достовірного зв'язку з термінами епітелізації та розвитком хейзу (p > 0,05) у них ми виявили лише тенденції (p < 0,05; q > 0,05) до залежності ступеня цитологічних змін з вираженістю больового синдрому на 3-тю добу (до операції ρ = -0,434, p = 0,016; після операції ρ = -0,385, p = 0,035) та величиною помилки абляції (ρ = 0,462 та ρ = 0,460; p = 0,010). Швидкість епітелізації та вираженість хейзу у них імовірно залежать від інших факторів [222,223].

Обернений зв'язок між ступенем метаплазії та силою післяопераційного болю у носіїв МКЛ узгоджується з даними звіту TFOS DEWS II [100] та роботами Murphy et al. і Stapleton et al. [63,64]. Тривале носіння лінз викликає як плоскоклітинну метаплазію епітелію, так і зниження чутливості суббазальних нервових закінчень рогівки. Через таку вихідну гіпоестезію пацієнти з більш вираженими цитологічними змінами суб'єктивно слабше відчувають біль від епітеліального дефекту у перші дні після ТФРК. Крім того, виявлена у другій групі залежність між ступенем цитологічних змін і похибкою абляції свідчить про те, що змінений епітелій може мати нерівномірну товщину ще до операції, а під час загоєння давати надмірну компенсаторну гіперплазію [77,81,82]. Тому, у пацієнтів після тривалого носіння МКЛ стан епітелію та характер його загоєння прямо впливають на рефракційний результат і вимагають ретельного спостереження до повної стабілізації зору.

Мікробіологічний профіль пацієнтів до та після ТФРК. Незалежно від техніки кератектомії, операція призводять до низки змін, які порушують

очний гомеостаз і можуть супроводжуватись дисбіотичними змінами з ризиком виникнення запальних ускладнень. Роль мікробіому у процесах загоєння епітелію рогівки після ТФРК потребує подальшого вивчення. В зв'язку з цим, з метою оцінки стану очного мікробіому, у пацієнтів, які входили у групу спостереження, нами проведені бактеріологічні дослідження кон'юнктивального вмісту до і після проведення ТФРК.

Результати досліджень показали, що у 48,3% обстежених культуральними методами бактеріальна мікрофлора не виявляється. У решти пацієнтів (51,7%) кон'юнктивальний вміст інфікований бактеріями роду *Staphylococcus*. При цьому, лише у 6,7% випадків цей рід представлений *S. aureus*, у решти пацієнтів виділені CoNS. Одержані нами дані відповідають думкам багатьох зарубіжних дослідників, які вважають CoNS не лише домінуючою складовою очного мікробіому, але й чинником ризику запальних захворювань у випадках пошкоджень захисних бар'єрів [182,203,224]

Ступінь колонізації оболонок ока стафілококами невисокий (не $>10^2$ КУО/тампон), не здатний спричинити запальних змін у непошкодженому оці, але достатній для обґрунтування необхідності передопераційної санації у випадках офтальмологічних хірургічних втручань.

Ефективність передопераційної санації залежить від чутливості місцевої мікрофлори до застосовуваних антисептиків та антибіотиків. Результати дослідження чутливості виділених штамів стафілококів до найбільш широко вживаних у офтальмологічній практиці протимікробних засобів показали наявність резистентних за критеріями EUCAST варіантів до окремих препаратів. Вважають небезпечною появу у очному мікробіомі метицилінрезистентних варіантів стафілококів, оскільки вони, зазвичай, характеризуються полірезистентністю до антибіотиків інших хімічних груп [225]. У спостережених нами пацієнтів таких варіантів стафілококів не виділялось.

Близько 15% ізолятів стафілококів виявляли резистентність до препаратів фторхінолонової структури ципрофлоксацину і левофлоксацину

при визначенні чутливості за допомогою ДДМ. Однак кількісне визначення рівня стійкості до цих препаратів дозволяє вважати його відносним. Адже, середня МБцК цих сполук для стафілококів близька до 200 мкг/мл, а їх концентрація у очних краплях 3000 мкг/мл і 5000 мкг/мл відповідно. Тобто, концентрація фторхінолонів у лікарській формі у 14-25 разів вища, ніж середня бактерицидна концентрація для відносно стійких до них штамів стафілококів.

Питома вага стійких до тобраміцину ізолятів при визначенні ДДМ була ще вищою і наближалась до 30%. Однак кількісне визначення рівня стійкості резистентних до препарату штамів теж дозволяє прогнозувати наявність надійної профілактичної ефективності очної лікарської форми. Нищівний для стафілококів ефект досягався при концентрації препарату 10,2±2,4 мкг/мл, а концентрація діючої речовини у очних краплях тобраміцину - 3000 мкг/мл.

Не слід застосовувати з профілактичною метою очні краплі сульфацилу натрію 30%, адже сульфаніламіди не чинять бактерицидної дії і не можуть забезпечувати сануючого ефекту. Сумнівною є профілактична ефективність здавна використовуваних очних крапель левоміцетину, оскільки для досягнення нищівного для стафілококів *in vitro* ефекту необхідна концентрація препарату >500 мкг/мл.

Зважаючи на достатньо поширені у науковій літературі повідомлення про тенденцію зростання резистентності очної мікрофлори до препаратів аміноглікозидної і фторхінолонової структури можна прогнозувати швидку втрату профілактичної ефективності очних лікарських форм тобраміцину, ципрофлоксацину та левофлоксацину [202,226–228] . Тому, доцільно визначити показники протистафілококової активності очних лікарських форм антисептиків з групи катіонних детергентів (четвертинних амонієвих сполук), до яких резистентність у стафілококів формується вкрай повільно [229–231].

У вітчизняній офтальмологічній практиці застосовується два препарати цієї групи: очні краплі мірамістину 0,01% та декаметоксину 0,02%. Кількісне визначення чутливості виділених штамів стафілококів до мірамістину

дозволило встановити середню МБцК препарату на рівні 38,4±4,4 мкг/мл. Концентрація основної діючої речовини у очних краплях (100 мкг/мл) приблизно у 2,5 рази вища цього показника. Однак, таке перевищення кількості сполуки у лікарській формі над МБцК навряд чи зможе забезпечити надійний «запас профілактичної міцності». Адже, частина протимікробної активності четвертинної амонієвої сполуки в умовах практичного застосування може бути поглинута протеїновими та іншими складовими кон'юнктивального секрету [232].

Середній показник бактерицидної концентрації декаметоксину для стафілококів дорівнює 6,3±1,1 мкг/мл. Вміст препарату у очних краплях 200 мкг/мл приблизно у 30 разів вищий, що дозволяє вважати очікуваний сануючий профілактичний ефект очних крапель декаметоксину цілком надійним. Тому, можна стверджувати, що саме цим очним лікарським засобом у перспективі можна замінити очні краплі фторхінолонів і аміноглікозидів у періопераційному застосуванні при ТФРК [230,231].

Бактеріологічне дослідження кон'юнктивального вмісту пацієнтів, що знаходились під спостереженням через 30 діб після відміни антибактеріальних і кортикостероїдних терапевтичних та профілактичних заходів не показало суттєвих статистично достовірних відмінностей у складі очного мікробіому ($p = 0,886$), у порівнянні з результатами досліджень у передопераційному періоді. Це свідчить про те, що використана нами техніка корекції зору в сукупності з комплексом періопераційних медикаментозних заходів дозволяє швидко відновити очний гомеостаз і не породжує ризиків виникнення інфекційних ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді.

Динаміка структурно-функціонального стану слізної плівки та очної поверхні після ТФРК. Стан очної поверхні та сльози суттєво впливає на точність і безпеку ексимерлазерної хірургії. Згідно з даними літератури [67–70], ХСО навіть у субклінічній формі здатна спотворювати результати кератотопографії, через іррегулярність заломлюючої поверхні, яку під час передопераційної діагностики можна помилково розцінити як рогівковий

астигматизм або аберації вищих порядків. Крім того, взаємодія променя лазера з тканиною рогівки залежить від ступеня її гідратації: нерівномірний розподіл слізної плівки призводить до іррегулярної абляції, а надмірне висихання строми підвищує ризик гіперкорекції внаслідок глибшого випаровування тканини [74–76]. Фонове запалення очної поверхні при ХСО також посилює дію фактора росту TGF-β, що стимулює трансформацію кератоцитів у міофібробласти та сприяє формуванню хейзу [78–81]. Тому оцінка сльозопродукції та стабільності слізної плівки важлива як для контролю суб'єктивного комфорту пацієнтів, так і для розуміння чинників, які впливають на прогнозованість рефракційного результату.

При оцінці результатів тесту Ширмера до операції встановлено, що пацієнти з анамнезом МКЛ мали дещо нижчі показники сумарної сльозопродукції порівняно з групою 1: медіана становила 15,00 [12,00-20,00] мм проти 19,00 [14,00-23,25] мм відповідно (p = 0,309). При аналізі частотного розподілу за ступенем сльозопродукції у групі носіїв МКЛ частка очей із початковим зниженням секреції (10-15 мм) була майже вдвічі більшою, ніж у групі 1 (50,0% проти 26,7%).

Через 2 місяці після ТФРК у групі 1 зафіксовано статистично значуще зниження показників тесту Ширмера (p = 0,002), тоді як у групі 2 спостерігалася лише тенденція до їх зменшення (p = 0,064). Таке зниження сльозопродукції після операції пояснюється розвитком тимчасового нейротрофічного дефіциту, описаного у звіті TFOS DEWS II [100]: під час лазерної абляції субепітеліального нервового сплетення рогівки тимчасово переривається рефлекторна дуга, що пригнічує базальну та рефлекторну секрецію сльози. Вираженість цих змін між групами достовірно не відрізнялася (p = 0,302). У групі 1 частка очей із нормальною сльозопродукцією (> 15 мм) зменшилася на 21,7%, оскільки для пацієнтів зі збереженою передопераційною чутливістю рогівки хірургічна денервація стала відчутним чинником зниження рефлекторного сльозовиділення. У групі

2 кількість випадків із нормальною секрецією зменшилася лише на 5,0%, а структура розподілу за категоріями майже не змінилася.

Таку помірну реакцію у групі 2 ми пов’язуємо з тим, що користувачі лінз ще до операції мали знижену чутливість рогівки внаслідок хронічної гіпоксії та механічного впливу МКЛ, що узгоджується з працями Murphy et al. та Stapleton et al. [63,64]. Очна поверхня у цих пацієнтів була частково адаптована до умов помірної гіпосекреції, тому операція не викликала різкого зниження показників. Через 2 місяці результати тесту Ширмера в обох групах порівнялися (медіана 15,00 мм у групі 1 та 14,00 мм у групі 2; p = 0,652), при цьому в жодному випадку не спостерігалося тяжкого дефіциту вироблення сльози (< 5 мм).

У літературних оглядах [67–69] зазначається, що у пацієнтів із початково зниженою сльозопродукцією післяопераційний спад показників тесту Ширмера може досягати критичних значень і провокувати епітеліопатію. Однак у нашому дослідженні в групі носіїв МКЛ надмірного пригнічення сльозовиділення не спостерігалося. Імовірно, це зумовлено тим, що у цитованих роботах автори аналізували змішані когорти пацієнтів без окремого виділення користувачів МКЛ, а також оцінювали результати класичної ФРК та LASIK. Застосована у нашій роботі ТФРК за рахунок відсутності механічного чи спиртового впливу є менш травматичною для перилімбальної зони та стромальних нервів [9,11–14]. Крім того, на відміну від первинної ХСО, у користувачів контактних лінз гіпосекреція часто має вторинний характер і припинення носіння МКЛ, усуваючи хронічний подразник, разом із застосуванням безконсервантних препаратів 0,3% гіалуронату натрію та 0,1% дексаметазону компенсує негативний вплив операційної травми.

Оскільки тест Ширмера відображає переважно водну фракцію сльози, для оцінки якісного стану слізної плівки ми проаналізували неінвазивний час її розриву (NIBUT) разом із товщиною ліпідного шару за даними інтерферометрії, площею втрати мейбомієвих залоз за даними інфрачервоної

мейбографії та рівнем суб'єктивного дискомфорту за опитувальником OSDI. Доопераційні результати підтвердили негативний вплив тривалого носіння МКЛ на стабільність слізної плівки та мейбомієві залози: у групі 2 медіана NIBUT була достовірно нижчою (7,55 с проти 9,70 с у групі 1; p = 0,038), а частка очей із нормальним часом розриву (≥ 10 с) становила лише 15,0%. Одночасно у групі 2 відзначалася тенденція до меншої товщини ліпідного шару (медіана 15,00 нм проти 30,00 нм; p = 0,058) та достовірно більша площа втрати мейбомієвих залоз (30,85 ± 8,92% проти 23,82 ± 13,34%; p = 0,005). Такі зміни, за даними літератури, характерні для контактно-індукованої дисфункції мейбомієвих залоз [58,63,87], коли постійне тертя лінзи об край повіки спричиняє гіперкератинізацію вивідних проток, застій секрету та поступову атрофію ацинусів, що клінічно проявлялося вираженим доопераційним дискомфортом за шкалою OSDI у 63,3% пацієнтів групи 2.

Аналіз показників через 2 місяці після ТФРК виявив у колишніх користувачів МКЛ розбіжність між функціональною динамікою сльози та морфологічним станом залоз. Функціональні параметри у групі 2 суттєво покращилися: медіана NIBUT достовірно зросла (p < 0,001), частка очей із нормальною стабільністю сльози (≥ 10 с) збільшилася з 15,0% до 53,3%, а товщина ліпідного шару мала тенденцію до зростання (p = 0,061) і зрівнялася з показниками групи 1 (34,42 нм проти 34,00 нм; p = 0,937), площа втрати мейбомієвих залоз у групі 2 залишилася на доопераційному рівні – 29,57% (p = 0,069), що свідчить про відсутність достовірного відновлення площі мейбомієвих залоз [23,233]. Незначне зменшення показника втрати залоз у групі 1 (з 23,82% до 23,42%), імовірно, зумовлене зменшенням набряку тканин повік після курсу протизапальної терапії, що покращило їх візуалізацію в інфрачервоному спектрі або стандартною похибкою дослідження.

Покращення показників NIBUT і товщини ліпідного шару за умов стійкої втрати майже третини площі мейбомієвих залоз виявляється цілком можливим. Перш за все, вже відмова від носіння МКЛ усуває механічний тиск на краї повік та покращує евакуацію секрету із залоз що залишилися [68,93], а

також, як показали результати нашого дослідження, у післяопераційному періоді зменшується ступінь плоскоклітинної метаплазії кон'юнктиви, що передбачає збільшення кількості келихоподібних клітин і як результат відновлення муцинового шару, який утримує сльозу на рогівці. Додаткову стабілізацію водного та муцинового компонентів сльози та протизапальну дію забезпечує закапування препаратів гіалуронової кислоти та глюкокортикостероїдів, а безконсервантні їх форми не чинять додаткового пошкодження. Це дозволило компенсувати післяопераційне зниження водної секреції за тестом Ширмера і супроводжувалося вираженим зменшенням суб'єктивних скарг у групі 2 – середній бал OSDI знизився з 35,74 ± 17,33 до 14,27 ± 8,81 ($p < 0,001$), а випадків тяжкого дискомфорту через 2 місяці не зафіксовано.

Аналіз взаємодії «група × час» (оцінка величини змін Δ) показав, що незважаючи на збереження міжгрупової різниці за абсолютними значеннями NIBUT ($p = 0,032$) і мейбографії ($p = 0,011$), динаміка об'єктивних параметрів слізної плівки у двох групах відбувалася паралельно ($p > 0,05$). Статистично значущу міжгрупову відмінність за темпами змін мав лише індекс OSDI ($p = 0,024$): колишні носії МКЛ відзначили значно більше зниження суб'єктивного дискомфорту (Δ = -21,47 бала) порівняно з групою 1 (Δ = -12,86 бала). Така невідповідність між швидким зникненням скарг і неповним відновленням об'єктивних показників узгоджується з даними TFOS DEWS II та III [77,100]. Оскільки тривале носіння МКЛ знижує чутливість рогівки [62,64], а поверхнева лазерна абляція викликає додаткову тимчасову денервацію субепітеліального сплетення [164], післяопераційна гіпоестезія послаблює сприйняття сухості очей [99,101]. Водночас нижчі значення NIBUT через 2 місяці та стійкий дефіцит мейбомієвих залоз у групі 2 вказують на знижений резерв ліпідного шару [23,87,94,95], тому таким пацієнтам доцільно проводити мейбографію перед операцією та призначати тривалу сльозозамісну терапію у післяопераційному періоді.

При кореляційному аналізі у групі користувачів МКЛ на перший план вийшли показники слізної плівки: виявлено клінічну тенденцію до оберненого зв’язку між доопераційним рівнем сльозопродукції за тестом Ширмера та вираженістю хейзу через 2 місяці ($\rho = -0,441$; $p = 0,015$; $q > 0,05$). Оскільки за даними літератури слізна рідина постачає рогівці фактори росту (EGF, HGF) і містить цитокіни, а місцева імунологічна толерантність рогівки підтримується активністю індоламін-2,3-діоксигенази (IDO) [56,62,139,141], ми припускаємо, що доопераційне зниження секреції та зміна складу сльози у носіїв МКЛ можуть порушувати фізіологічне відновлення епітеліальної базальної мембрани та сприяти формуванню хейзу.

У групі 2 доопераційне зниження NIBUT обернено корелювало з величиною рефракційної похибки через 2 місяці ($\rho = -0,430$; $q = 0,049$). Швидкий розрив слізної плівки створює локальні ділянки висихання епітелію, що впливає на точність передопераційної кератотопографії та рівномірність поглинання лазерної енергії під час абляції [69,73,76], а також асоціюється з дефіцитом сльози та утворенням хейзу,який за рахунок зміненого міжклітинного матриксу змінює кривизну рогівки у періоді загоєння [78,162]. Таким чином, на точність рефракції у колишніх користувачів МКЛ впливає як нестабільність слізної плівки до і під час операції, так і подальше ремоделювання рогівки. Відсутність достовірних кореляцій між післяопераційним балом OSDI та об’єктивними параметрами сльози у цій групі додатково підтверджує роль післяопераційного порушення чутливості рогівки [67,69,96,99] і свідчить про те, що у носіїв МКЛ орієнтуватися лише на суб’єктивні скарги при відміні сльозозамісної терапії не можна.

Аналіз відновлення поверхні ока після ТФРК. Важливим етапом ранньої реабілітації після трансепітеліальної ФРК є повне закриття епітеліального дефекту. За даними сучасних досліджень, нормальна епітелізація зазвичай завершується протягом 3-5 діб [79,81,137]. Отримані нами результати відповідають цим критеріям, оскільки медіанний час загоєння в обох групах становив 3 доби ($p = 0,347$). Відсутність статистично значущої різниці у

термінах загоєння між групами підтверджує високий профіль безпеки ТФРК, завдяки відсутності механічного дебридменту чи токсичного впливу етилового спирту методика є щадною до кератоцитів і зменшує ризик їх апоптозу [79,115]. Завдяки детальному кореляційному аналізу ми виявили два різні патофізіологічні профілі загоєння залежно від анамнезу користування МКЛ.

У пацієнтів без анамнезу МКЛ основним предиктором затримки епітелізації до 4 діб став гірший доопераційний цитологічний стан кон'юнктиви ($\rho = 0{,}683$; $q < 0{,}001$). Це підтверджує, що для швидкої міграції епітеліоцитів необхідні збережений пул морфологічно повноцінних клітин та достатня функціональна активність лімбальної зони [21,27,62,141].

У цій групі також простежувалася зворотна кореляція між тривалістю загоєння та вираженістю суб'єктивних симптомів у перші дні після операції. Пацієнти групи 1 із більш інтенсивним болем (тенденція, $\rho = -0{,}326$), набряком повік ($\rho = -0{,}477$; $q = 0{,}046$) та сльозотечею ($\rho = -0{,}485$; $q = 0{,}046$) у перші доби демонстрували швидшу епітелізацію. Це пояснюється механізмами нейро-імунної взаємодії в рогівці [67–69,119,124]. Сильний біль і більш виражена рефлекторна сльозотеча в інтактному оці свідчать про нормальну реакцію здорового нервового сплетення на хірургічну травму. Пошкоджені нервові закінчення активно виділяють нейропептиди (субстанцію P, CGRP), які індукують експресію семафорину 7A – молекули, що за умов фізіологічного запалення запускає реіннервацію та стимулює проліферацію епітелію, тому ми вважаємо, що більш виражена ексудативно-запальна реакція у групі 1 є маркером збереженої рефлекторної дуги, тоді як в'ялий перебіг свідчить про недостатню нейротрофічну стимуляцію і супроводжується повільнішим закриттям дефекту [68,69,124].

У колишніх користувачів МКЛ механізми регуляції загоєння виявилися іншими. Доопераційний рівень цитологічних змін епітелію втратив прогностичну значущість щодо термінів епітелізації ($p > 0{,}05$), оскільки більшість пацієнтів уже мала фонову метаплазію 2-3-го ступеня. Крім того,

тривале носіння МКЛ призводить до контактно-індукованої нейропатії рогівки, яка, за даними Shaheen et al. та Bigit et al., змінює збудливість нервових волокон, зумовлює схильність до гіпералгезії та знижує вивільнення трофічних нейропептидів [120,121].

На відміну від групи 1, у колишніх користувачів МКЛ рання захисна сльозотеча була пригнічена, проте при затримці закриття дефекту скарги зберігалися довше. Кореляційний аналіз (із поправкою FDR) показав, що при подовженні епітелізації до 4 діб у пацієнтів групи 2 на 4-5-ту добу реєструються достовірні прямі зв’язки та клінічні тенденції з пізнім дискомфортом: болем ($\rho = 0,447$; $q = 0,049$), сльозотечею (тенденція, $\rho = 0,400$; $q > 0,05$) та набряком повік ($\rho = 0,476$; $q = 0,039$). Відкрита раньова поверхня на тлі вихідної нейропатії підтримує місцеве запалення і сповільнює загоєння.

Оскільки нейротрофічна регуляція та функція лімба у пацієнтів групи 2 ослаблені, швидкість епітелізації у них значною мірою залежить від вихідного стану сльози [77,141]. Затримка загоєння у цій групі мала тенденцію до прямої асоціації з доопераційним балом OSDI ($\rho = 0,419$; $p = 0,021$; $q > 0,05$) та площею втрати мейбомієвих залоз ($\rho = 0,323$; $p = 0,082$). Як показали Jadczyk-Sorek et al., при ХСО у слізній рідині зростає активність матриксної металопротеїнази-9 (ММР-9), яка руйнує білки щільних міжклітинних контактів і компоненти базальної мембрани, перешкоджаючи адгезії мігруючого епітелію [139,140]. Високий доопераційний бал OSDI відображає гіперосмолярність та запальний профіль сльози зі збільшенням рівня ММР-9, а супутнє зниження водної секреції обмежує надходження факторів росту, цитокінів та вітаміну А до раньової поверхні. Молодий епітелій, що наростає на строму, через відсутність міцних адгезивних зв’язків є вразливим до механічного зсуву під час моргання. У нормі повноцінний ліпідний шар слізної плівки зменшує тертя між повіками та рогівкою, але за наявності дисфункції мейбомієвих залоз механічне травмування краю мігруючого епітелію повіками посилюється [58,63,64].

За даними літератури, додатковим чинником, що ускладнює міграцію епітелію, може виступати велика глибина абляції, яка формує крутіший профіль перехідної зони та потребує більшого обсягу гіперплазії епітелію [58,63,64]. Однак у нашому дослідженні зв'язок між глибиною абляції та часом загоєння у групі 2 виявився слабким і статистично незначущим (ρ = 0,261; p = 0,163). Це дозволяє припустити, що застосування ТФРК за рахунок формування більш сприятливого профілю стромального ложа та мінімальної травматизації країв епітеліального дефекту знижує негативний вплив глибини абляції на швидкість епітелізації при міопії слабкого та середнього ступеня.

Прямий зв'язок між затримкою епітелізації та збереженням болю і набряку повік на 4-5-ту добу у користувачів МКЛ пояснюється тим, що коли дефект не закривається за стандартні 3 доби, строма рогівки з оголеними нервовими закінченнями довше контактує із запальними медіаторами сльози та довше подразнюється механічно. При цьому тривала ерозія рогівки на тлі контактно-індукованої нейропатії підтримує запальну реакцію та больовий синдром [63,64,77], а запалення в свою чергу додатково гальмує адгезію та проліферацію епітелію.

Результати кореляційного аналізу також підтвердили, що подовження термінів епітелізації підвищує ризик формування хейзу через 2 місяці після операції (достовірний зв'язок у групі 1 – ρ = 0,571, q = 0,002; та клінічна тенденція у групі 2 – ρ = 0,327, p = 0,077, q > 0,05). Ця залежність зумовлена порушенням балансу про- та протизапальних цитокінів: затримка закриття епітеліального дефекту подовжує проникнення слізного TGF-β у строму рогівки. Згідно з роботами Wilson та Marino et al., переважання TGF-β над IL-1 індукує диференціацію кератоцитів у міофібробласти, які продукують дезорганізовані колагенові волокна та знижують прозорість строми [115,117].

Отже, незважаючи на однакові медіанні терміни епітелізації в обох групах, у пацієнтів без анамнезу МКЛ регенерація відбувається на фоні активної нейрорефлекторної стимуляції, де рання ексудативна відповідь сприяє швидшому закриттю дефекту епітелію. У колишніх користувачів МКЛ

епітелізація перебігає на тлі клітинної метаплазії та зниженої нейротрофічної функції, а її тривалість залежить насамперед від вихідного стану слізної плівки та функції мейбомієвих залоз. Це обґрунтовує доцільність диференційованого ведення пацієнтів: уникати надмірного та необґрунтованого пригнічення фізіологічної реакції в інтактних очах та призначення інтенсивної передопераційної підготовки з призначенням сльозозамінників і репарантів у пацієнтів із тривалим анамнезом користування МКЛ.

Важливим показником безпеки ТФРК є збереження прозорості рогівки. У нормі прозорість строми забезпечується впорядкованою архітектонікою колагенових волокон та продукцією специфічних білків-кристалінів здоровими кератоцитами [145,146,150]. Після видалення епітелію, базальної мембрани та передньої строми під час ТФРК починається ремоделювання рогівки, і при порушенні цього процесу може формуватися субепітеліальне помутніння.

У нашому дослідженні загальний рівень безпеки ТФРК був високим: через 2 місяці після операції випадки помірного хейзу (2 бали за шкалою Fantes) носили поодинокий характер – 1,7% у групі 1 та 3,3% у групі 2 [207,234]. Порівняльний аналіз виявив суттєві відмінності у динаміці регресу та предикторах помутніння рогівки між групами.

У пацієнтів без анамнезу МКЛ відновлення прозорості рогівки відбувалося швидше: через 2 місяці майже половина очей (46,7%) мала прозору строму (0 балів). Збереження залишкового хейзу в цій групі визначалося обсягом лазерної абляції, термінами закриття дефекту та вихідним станом епітелію: встановлено сильні достовірні прямі кореляції вираженості хейзу з фактичною і запланованою глибиною абляції ($\rho = 0{,}588$ та $\rho = 0{,}578$ відповідно; $p < 0{,}001$; $q = 0{,}002$), доопераційним цитологічним станом ($\rho = 0{,}578$; $p < 0{,}001$; $q = 0{,}002$) та тривалістю епітелізації ($\rho = 0{,}571$; $p = 0{,}001$; $q = 0{,}002$). Як показали у своїх роботах Torricelli, Wilson та Moshirfar et al., головним структурним бар’єром, який обмежує надходження у строму цитокінів сльози, здатних підтримувати помутніння (зокрема TGF-β), є

епітеліальна базальна мембрана. Чим глибша абляція і триваліша епітелізація, тим довше стромальні фібробласти контактують із TGF-β, що веде до підтримки життєдіяльності міофібробластів [78,104,235].

У групі 1 виявлено достовірний зворотний зв'язок між вираженістю набряку повік у 1-шу добу та ступенем хейзу через 2 місяці (ρ = -0,404; p = 0,027; q = 0,047). Цей результат узгоджується з моделлю стромально-епітеліальної взаємодії, описаною Wilson [155]: гостра фізіологічна запальна відповідь із вивільненням IL-1 прискорює очищення рани та міграцію епітелію, а після відновлення базальної мембрани блокує дію TGF-β, сприяє апоптозу вже сформованих міофібробластів і відновленню прозорості рогівки. Тому слабка запальна реакція у ранньому післяопераційному періоді в інтактних очах асоціюється з вищим ризиком тривалого збереження помутнінь.

У колишніх користувачів МКЛ ступінь хейзу був достовірно вищим на момент завершення епітелізації (на 5-ту добу p = 0,004) та демонстрував тенденцію до повільнішого зворотного розвитку через 2 місяці (p = 0,063 за LMM). Наприкінці 2-го місяця спостереження переважна більшість очей цієї групи (73,3%) зберігала залишкове помутніння на рівні 0,5 бала, а повну прозорість (0 балів) відновили лише 15,0% очей. При цьому структура факторів ризику у групі 2 суттєво відрізнялася: вплив глибини абляції втратив статистичну значущість (q > 0,05), а провідною пошуковою тенденцією став зворотний зв'язок інтенсивності хейзу з доопераційним рівнем сльозопродукції за тестом Ширмера (ρ = -0,441; p = 0,015; q > 0,05).

Таку залежність можна пояснити хронічним метаболічним виснаженням епітелію у носіїв лінз [139]. Оскільки слізна рідина забезпечує доставку епідермального фактора росту (EGF) та вітаміну A, необхідних для синтезу ламініну й колагену IV типу [120,121], за умов доопераційної гіпосекреції молодий епітелій повільніше формує структурно повноцінну базальну мембрану. Відновлення мембрани з структурними дефектами зберігає її проникність для TGF-β протягом тривалого часу [115,116], що підтримує

активність міофібробластів [78] і клінічно проявляється тривалим збереженням залишкового хейзу (0,5 бала) незалежно від початкової глибини абляції. Додатковими клінічними тенденціями у групі 2 виступили прямі асоціації хейзу з наявністю післяопераційних епітеліальних ерозій ($\rho = 0,385$; $p = 0,036$; $q > 0,05$) та тривалістю епітелізації ($\rho = 0,327$; $p = 0,077$; $q > 0,05$), оскільки будь-яке порушення цілісності епітелію повторно відкриває доступ прозапальних медіаторів до строми.

Отримані результати доповнюють сучасні підходи до профілактики субепітеліального помутніння, зокрема щодо застосування мітоміцину С (ММС) та топічних кортикостероїдів [160,236]. У пацієнтів без досвіду носіння МКЛ формування хейзу залежить переважно від обсягу видаленої тканини, тому стандартне інтраопераційне застосування цитостатиків при глибоких абляціях та курси стероїдів у них є виправданими з патогенетичної точки зору. У колишніх користувачів МКЛ триваліше збереження раннього хейзу обумовлене в першу чергу дефіцитом сльози та сповільненим або неповним відновленням бар'єрної функції базальної мембрани. У таких випадках застосування цитостатиків може додатково сповільнити регенерацію уже ослабленого епітелію [160,236], тому ми вважаємо, що профілактична тактика має починатися з доопераційної стабілізації поверхні ока та одразу планувати тривалішу післяопераційну сльозозамісну і репаративну терапію навіть при відсутності суб'єктивного дискомфорту у пацієнта. На сьогоднішній день, перспективними методами лікування є використання препаратів з аутологічної сироватки, алогенних факторів росту та місцеве застосування інсуліну для прискорення відновлення базальної мембрани [88,128].

Особливості суб'єктивних скарг пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді.

Оцінюючи особливості суб'єктивних скарг пацієнтів, варто зазначити, що ранній післяопераційний період після ТФРК супроводжується розвитком рогівкового синдрому, що є закономірною реакцією на формування

епітеліального дефекту та пошкодження субепітеліального нервового сплетення [65,237]. Щоденний моніторинг скарг протягом перших 5 діб виявив характерні відмінності між групами.

Вираженість больового синдрому та світлобоязні була максимальною у перші 48 годин після операції в обох групах (медіани 8,5-10,0 балів за 10-бальною шкалою) з подальшим швидким регресом до 4-5-ї доби. Відсутність статистично значущої міжгрупової різниці за цими симптомами ($p > 0,05$) свідчить про те, що базова ноцицептивна чутливість рогівки до гострої хірургічної деепітелізації зберігається незалежно від анамнезу носіння МКЛ, а інтенсивність болю зменшується синхронно із закриттям раньової поверхні [121].

Основні міжгрупові відмінності полягали у співвідношенні між рефлекторною сльозотечею та відчуттям сухості очей. У пацієнтів без досвіду використання МКЛ (група 1) спостерігалася достовірно інтенсивніша сльозотеча на 2-гу ($p = 0,021$) та 3-тю ($p = 0,002$) добу. З патофізіологічної точки зору активна рефлекторна гіперсекреція сльози в інтактному оці виконує захисну та трофічну функцію (як зазначалося вище): забезпечує елімінацію продуктів клітинного розпаду і доставку епідермального фактора росту (EGF) та фібронектину до зони регенерації [68,69], що узгоджується зі швидшим загоєнням та меншим ризиком хейзу в цій групі.

У користувачів МКЛ, навпаки, відзначалося зниження інтенсивності рефлекторної сльозотечі на 2-гу та 3-тю добу ($p = 0,021$ та $p = 0,002$) на тлі значно вищого відчуття сухості очей упродовж перших трьох діб (для 1-3-ї доби $p < 0,01$). Це клінічний прояв вихідної дисфункції очної поверхні, хронічна гіпоксія та механічне тертя лінзи призводять до виснаження пулу келихоподібних клітин, дестабілізації ліпідного шару, зниження чутливості та ослаблення рефлекторного сльозовиділення [68,69]. Наслідком цього стає нестача сльози після операції, що суб’єктивно сприймається пацієнтами як виражена сухість і створює передумови для сповільненої епітелізації. Незважаючи на ці несприятливі зміни, на 2-гу ($p = 0,004$) та 3-тю ($p = 0,023$)

добу пацієнти групи 2 суб'єктивно оцінювали якість свого зору достовірно вище, ніж у групі 1. Це можна пояснити тим, що менша сльозотеча у групі 2 зумовлювала менше оптичне розмиття зображення надлишком слізної рідини в кон'юнктивальній порожнині [72], до того ж пацієнти з багаторічним стажем користування МКЛ адаптовані до періодичних коливань якості зору та оптичних аберацій, пов'язаних із підсиханням чи нестабільністю лінзи, тому на етапі незавершеної епітелізації оцінюють свій зір менш критично, ніж пацієнти групи 1, які до операції користувалися стабільною окулярною корекцією [58,68,93].

Обговорення функціональних та рефракційних результатів: вплив контактної корекції на точність результату та динаміку зорового відновлення. Оцінка клінічної ефективності та рефракційної прогнозованості є основним критерієм успішності ексимерлазерної хірургії. Згідно з міжнародними стандартами (ISRS/AAO, FDA) [92,172], рефракційна операція вважається високопрогнозованою, якщо понад 85-90% очей досягають післяопераційної рефракції в межах ± 0,50 Дптр від цільової, а понад 95% – у межах ± 1,00 Дптр при індексі ефективності ≥1,0 [9,148,172,173].

Аналіз отриманих нами результатів через 2 місяці після ТФРК підтвердив високу безпеку та точність методики в обох досліджуваних групах: 100% очей потрапили у цільовий діапазон ± 1,00 Дптр. При оцінці частки очей, що досягли високої точності рефракції (± 0,50 Дптр), простежувалася тенденція до міжгрупової різниці [177,178]: у групі 1 (без МКЛ) у межах ± 0,50 Дптр опинилися 96,7% очей, тоді як у групі 2 (колишні користувачі МКЛ) – 86,7% (після врахування кластеризації парних очей за GLMM різниця статистично незначуща, $p = 0,516$). Дещо більшу варіабельність рефракції у групі 2 можна пояснити тенденцією до вищого вихідного ступеня міопії ($p = 0,059$), адже кореляційний аналіз підтвердив залежність абсолютної рефракційної похибки від початкової рефракції ($\rho = -0,660$; $q < 0,001$) та запланованої глибини абляції ($\rho = 0,729$; $q < 0,001$). Проте, на відміну від групи 1, у колишніх носіїв МКЛ кінцева рефракційна похибка також мала

достовірний обернений зв’язок із доопераційною стабільністю слізної плівки NIBUT (ρ = -0,430; q = 0,049), а за даними багатофакторного лінійного змішаного моделювання незалежним предиктором абсолютної пахіметричної похибки абляції був доопераційний ступінь цитологічних змін кон’юнктиви (p = 0,005). Це означає, що пахіметричні і рефракційні відхилення у користувачів МКЛ зумовлені як обсягом лазерної абляції, так і доопераційною нестабільністю слізної плівки та особливостями ремоделювання зміненого епітелію.

Післяопераційна товщина рогівки в жодному випадку не була меншою за 400 мкм, що виключало ризик ятрогенної кератоектазії [238]. Однак аналіз динаміки відновлення нескоригованої гостроти зору (НСГЗ) виявив суттєві міжгрупові відмінності на проміжних етапах спостереження. Попри відсутність міжгрупової різниці за показниками рефракції на 20-ту добу після ТФРК, медіана НСГЗ у групі 1 вже досягла 0,90 [0,80; 1,00] (41,7% очей мали зір ≥ 1,0), у той час як у групі 2 становила 0,70 [0,60; 0,85], і 78,3% очей залишалися у діапазоні 0,6-0,9 (p < 0,001).

Стратифікований аналіз за ступенем вихідної міопії показав, що статистично достовірне відставання НСГЗ на 20-ту добу у колишніх користувачів МКЛ відбувається саме у підгрупах слабкої (p = 0,007) та середньої (p = 0,010) міопії. Тобто за невеликої та помірної глибини абляції інтактна рогівка швидко відновлює регулярну оптичну поверхню, а в очах після тривалого носіння МКЛ навіть помірна за об’ємом абляція супроводжується тривалим ремоделюванням епітелію. При міопії високого ступеня більший обсяг стромальної абляції зумовлював подібну регенерацію в обох підгрупах (p = 0,701).

Невідповідність між досягненням емметропічної рефракції та зниженою НСГЗ на 20-ту добу у групі 2 можна пояснити оптичною неоднорідністю новоутвореного епітелію та нестабільністю сльози. Це явище ми вважаємо наслідком нижчої реактивності зміненого епітелію на травму. Тривалий гіпоксичний та механічний вплив МКЛ виснажує відновний резерв лімба та

порушує міжклітинні контакти, тому навіть після вчасного закриття раньового дефекту (на 3-4-ту добу) епітеліальний шар тривалий час залишається структурно нерівномірним. Згідно зі звітом TFOS DEWS III [77], хронічне подразнення очної поверхні стимулює атипову компенсаторну гіперплазію епітелію, яка разом із дефіцитом муцинового шару та швидким розривом слізної плівки спричиняє появу оптичних мікронерівностей і аберацій вищих порядків та знижує роздільну здатність ока [68,69,71–73]. Хоча до кінця 2-го місяця медіана НСГЗ в обох групах вирівнялася на рівні 1,00 ($p = 0,110$), частка очей із гостротою зору ≥ 1,0 у групі 1 становила 91,7% проти 75,0% у групі 2, що вказує на потребу тривалішого періоду оптичної адаптації у колишніх носіїв МКЛ.

При оцінці фізичної точності лазерної абляції у загальній вибірці зафіксовано високий коефіцієнт детермінації між досягнутою зміною рефракції та зміною кератометрії ($R^2 = 0,926$; $p < 0,0001$). Загальний коефіцієнт лінійної регресії становив -0,823, тобто на кожну 1,00 Дптр виправленої міопії заломлююча сила рогівки зменшувалася в середньому на 0,82 Дптр, що повністю відповідає світовим нормативам (0,75–0,85 Дптр) [175,176] та підтверджує відсутність грубих кератометричних відхилень в обох групах.

Для оцінки співвідношення між фактичною зміною загальної товщини рогівки та розрахунковою глибиною лазерного випаровування нами застосовано дослідницький пахіметричний коефіцієнт відповідності абляції (K_{abl}). Медіанні значення K_{abl} між групами статистично не відрізнялися (1,153 у групі 1 проти 1,130 у групі 2; $p = 0,191$) за високої лінійності регресійних моделей ($R^2 = 0,859$ та $R^2 = 0,919$ відповідно). Аналіз випадків клінічно значущих пахіметричних відхилень фактичної зміни товщини рогівки від запланованої глибини абляції (понад ± 15 мкм) виявив 15 таких очей у групі 1 та 8 очей у групі 2, однак причини цих відхилень у групах були різними.

У пацієнтів без досвіду носіння лінз пахіметрична похибка залежала від анатомо-оптичних параметрів і корелювала з вихідною кератометрією ($\rho = -0,523$; $q = 0,031$) та довжиною ока ПЗР ($\rho = 0,494$; $q = 0,031$). Це узгоджується

з літературними даними [71–73] про вплив кривизни рогівки та кута падіння периферичних лазерних імпульсів на ефективність фотоабляції. При цьому багатофакторне моделювання показало, що пахіметрична похибка абляції прямо не впливала на кінцеву рефракційну помилку через 2 місяці ($p = 0,110$; взаємодія «група × похибка абляції» $p = 0,991$), тобто рогівка здатна біомеханічно та за рахунок профілю епітелію компенсувати незначні мікронні відхилення глибини абляції.

На загальній вибірці, за даними багатофакторної лінійної змішаної моделі, незалежним предиктором пахіметричної похибки абляції був доопераційний ступінь цитологічних змін кон'юнктиви ($p = 0,005$), а кінцева рефракційна похибка мала достовірний обернений зв'язок із доопераційним NIBUT ($\rho = -0,430$; $q = 0,049$). За даними літератури [69,73,76], це пояснюється тим, що нестабільна слізна плівка дає похибки при передопераційному дослідженні (кератотопографія) та створює мікрозони нерівномірної гідратації під час роботи лазера, через що змінений епітелій і строма аблюються з різною інтенсивністю; надалі ж метаплазований епітелій також може нерівномірно відновлюватися [21], що підвищує імовірність залишкової рефракційної похибки.

Кореляційний аналіз передньо-заднього розміру (ПЗР) ока додатково підтвердив ці міжгрупові особливості. В інтактних очах більша довжина ока прямо корелювала з вираженістю хейзу через 2 місяці ($\rho = 0,404$; $q = 0,038$) та обернено – з інтенсивністю болю у 1-шу добу ($\rho = -0,504$; $q = 0,009$), оскільки при більшому ПЗР вищим є ступінь осьової міопії та глибина абляції, що супроводжується більшою активністю міофібробластів [115,155]. У групі колишніх носіїв МКЛ вплив ПЗР на розвиток хейзу та суб'єктивних скарг повністю нівелювався (для всіх $q > 0,05$), оскільки перебіг післяопераційного відновлення визначався насамперед фоновим станом слізної плівки та очної поверхні.

Отже, отримані результати свідчать про те, що ТФРК є високоточною та безпечною методикою корекції міопії в обох досліджуваних групах. Проте

багаторічне користування МКЛ спричиняє хронічну плоскоклітинну метаплазію кон’юнктиви, атрофію частини мейбомієвих залоз та дестабілізацію слізної плівки, що змінює реактивність очної поверхні на хірургічну травму та уповільнює оптичну реабілітацію протягом перших 3–8 тижнів після ТФРК. Оскільки точність досягнення цільової рефракції та швидкість відновлення гостроти зору у таких пацієнтів напряму залежать від якості слізної плівки та стану епітелію, кандидатам на ТФРК із тривалим анамнезом носіння контактних лінз необхідні розширений доопераційний скринінг очної поверхні, передопераційна сльозозамісна підготовка та ретельний післяопераційний моніторинг.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання офтальмології, що полягає у підвищенні ефективності діагностики порушень стану поверхні ока у пацієнтів з міопією до та після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії шляхом визначення її клініко-функціональних, цитоморфологічних і мікробіологічних особливостей та розробки диференційованих прогностичних критеріїв перебігу післяопераційного періоду залежно від попереднього досвіду користування м'якими контактними лінзами.

1. Тривале носіння м'яких контактних лінз (МКЛ) спричиняє виражені хронічні морфофункціональні зміни очної поверхні ще до операції. Це проявляється достовірним підвищенням ступеня плоскоклітинної метаплазії епітелію бульбарної кон'юнктиви за Нельсоном (медіана 2 [2–3] бали проти 1 [1–2] бала в групі без МКЛ; $p < 0,001$), частковою атрофією мейбомієвих залоз (медіана площі втрати залоз – 30,00% проти 19,00%; $p = 0,005$), тенденцією до стоншення ліпідного шару слізної плівки (медіана – 15,00 нм проти 30,00 нм; $p = 0,058$), достовірним зниженням стабільності слізної плівки (медіана NIBUT – 7,55 с проти 9,70 с; $p = 0,038$) та вищим рівнем суб'єктивного дискомфорту за опитувальником OSDI (медіана 39,60 проти 27,05 бала; $p = 0,034$) при зіставному початковому рівні сумарної сльозопродукції за тестом Ширмера ($p = 0,309$). Через 2 місяці після ТФРК та відміни контактної корекції у колишніх користувачів МКЛ відбувається часткове відновлення морфофункціонального стану очної поверхні: достовірно покращується цитологічний статус кон'юнктиви ($p = 0,016$; частка 3-го ступеня метаплазії зменшується з 45,0% до 26,7%), зростає стабільність слізної плівки NIBUT (до 10,05 с; $p < 0,001$), нівелюється міжгрупова різниця за товщиною ліпідного шару ($p = 0,937$) та спостерігається виражене зниження суб'єктивного дискомфорту за індексом OSDI (з 35,74 ± 17,33 до 14,27 ± 8,81 бала; $p < 0,001$; взаємодія «група × час» p

= 0,024). Динаміка відновлення об’єктивних параметрів слізної плівки відбувається паралельно в обох групах (взаємодія «група × час» p > 0,05), структурна атрофія мейбомієвих залоз за 2 місяці достовірно не змінюється (p = 0,069), а абсолютні показники цитології (p < 0,001; за ANCOVA p = 0,122), мейбографії (p = 0,011) та NIBUT (p = 0,032) поступаються групі 1, що свідчить про повільний регрес епітеліальної метаплазії та неповне відновлення гомеостазу очної поверхні.

2. При оцінці мікробіологічного стану кон’юнктивальної порожнини статистично значущої різниці у частоті бактеріальної контамінації між пацієнтами з анамнезом носіння МКЛ та без нього не виявлено до операції (53,3% проти 50,0%; p = 1,000), а через 30 діб після завершення антибактеріальної та стероїдної терапії частота контамінації у загальній вибірці не відрізнялася від доопераційної (50,9% проти 51,7%; p = 0,886), що підтверджує безпечність ТФРК щодо ризику розвитку віддаленого дисбіозу. У видовому різноманітті виділеної мікрофлори (51,7% обстежених) домінували коагулазонегативні стафілококи (CoNS – 45,0%), тоді як *S. aureus* виділявся у 6,7% випадків за низької щільності колонізації ($\leq 10^2$ КУО/тампон) та відсутності метицилінрезистентних штамів. Доведено, що незважаючи на наявність ізолятів стафілококів, стійких за критеріями EUCAST при дисково-дифузійному тестуванні до тобраміцину (близько 30%) та фторхінолонів (близько 15%), їхні робочі концентрації в очних краплях (3000–5000 мкг/мл) у 14-294 разів перевищують встановлені *in vitro* мінімальні бактерицидні концентрації (МБцК для тобраміцину – 10,2 ± 2,4 мкг/мл, левофлоксацину – 195,2 ± 45,5 мкг/мл, ципрофлоксацину – 215,5 ± 41,7 мкг/мл), що забезпечує клінічний сануючий ефект на противагу резистентним до левоміцетину штамам (18,5% ізолятів із МБцК > 500 мкг/мл) та позбавленому бактерицидної дії сульфацилу натрію (МБцК > 150000 мкг/мл). Встановлено високу протистафілококову активність катіонного антисептика декаметоксину (0,02%), вміст якого у лікарській формі (200 мкг/мл) у 31 раз перевищує

середню МБцК (6,3 ± 1,1 мкг/мл), на відміну від 0,01% мірамістину (МБцК 38,4 ± 4,4 мкг/мл при концентрації 100 мкг/мл).

3. Динаміка відновлення зорових функцій та предиктори швидкості реепітелізації рогівки після ТФРК мають суттєві відмінності залежно від анамнезу контактної корекції. У пацієнтів без досвіду носіння МКЛ відновлення нескоригованої гостроти зору (НСГЗ) відбувається достовірно швидше вже на 5-ту добу ($p = 0,049$) та демонструє найбільшу міжгрупову різницю на 20-ту добу після операції: медіана НСГЗ у групі 1 становить 0,90 [0,80; 1,00] (41,7% очей мають зір ≥1,0) проти 0,70 [0,60; 0,85] у групі 2 (78,3% очей залишаються в діапазоні 0,6-0,9; $p < 0,001$). Стратифікований аналіз довів, що затримка відновлення НСГЗ на 20-ту добу у колишніх користувачів МКЛ є статистично достовірною саме при слабкому ($p = 0,007$) та середньому ($p = 0,010$) ступенях міопії, що може бути зумовлено тривалим нерівномірним ремоделюванням та компенсаторною гіперплазією метаплазованого епітелію на тлі нестабільної слізної плівки. Через 2 місяці обидві групи досягають високих і статистично зіставних результатів як за рефракційною точністю (100% очей у межах ± 1,00 Дптр), так і за медіаною НСГЗ (1,00 в обох групах; $p = 0,110$), при збереженні тенденції до більшої частки очей із зором ≥ 1,0 у групі 1 (91,7% проти 75,0%). Медіанні терміни повної епітелізації рогівки в обох групах склали 3,0 доби та статистично не відрізнялися ($p = 0,347$), проте чинники затримки загоєння до 4-ї доби були різними. У групі 1 єдиним достовірним доопераційним предиктором подовження епітелізації був гірший цитологічний стан кон'юнктиви ($\rho = 0,683$; $q < 0,001$), а швидше загоєння асоціювалося з більш вираженою ексудативно-запальною реакцією в перші 2-3 доби після операції: сльозотечею ($\rho = -0,485$; $q = 0,046$), набряком повік ($\rho = -0,477$; $q = 0,046$). У групі 2 цитологічний статус не мав прогностичного значення ($p > 0,05$), а затримка епітелізації до 4 діб демонструвала тенденцію до прямої асоціації з доопераційним індексом OSDI ($\rho = 0,419$; $p = 0,021$; $q > 0,05$) і супроводжувалася збереженням болю ($\rho = 0,447$; $q = 0,049$) та набряку повік ($\rho = 0,476$; $q = 0,039$) на 4-5-ту добу.

4. Аналіз динаміки суб’єктивних скарг у ранньому післяопераційному періоді (1–5-та доба) довів, що попереднє користування МКЛ змінює характер реагування очної поверхні на хірургічну травму. Інтенсивність больового синдрому та світлобоязні досягала максимуму у перші 48 годин (медіани 8,5-10,0 балів за 10-бальною шкалою) зі швидким регресом до 4-5-ї доби та не мала статистично значущих відмінностей між групами на жодному етапі спостереження ($p > 0,05$), що свідчить про збереження базової ноцицептивної чутливості рогівки до хірургічної травми. Основні міжгрупові відмінності полягали у співвідношенні між сльозотечею та відчуттям сухості. У пацієнтів без анамнезу МКЛ спостерігалася інтенсивніша рефлекторна сльозотеча на 2-гу (медіана 10,0 проти 9,0 бала; $p = 0,021$) та 3-тю добу (8,0 проти 6,5 бала; $p = 0,002$), у користувачів МКЛ пригнічення сльозотечі супроводжувалося вищим дискомфортом від сухості очей протягом перших трьох діб: на 1-шу (медіана 8,0 проти 4,0 бала; $p < 0,001$), 2-гу (7,0 проти 4,0 бала; $p < 0,001$) та 3-тю добу (5,0 проти 4,0 бала; $p = 0,004$). В той же час на 2-гу ($p = 0,004$) та 3-тю добу ($p = 0,023$) пацієнти групи МКЛ суб’єктивно оцінювали якість свого зору вище (медіана 6,0 бала проти 3,0-4,0 бала у групі 1), що можна пояснити меншим розмиттям зображення при надлишку сльози та адаптацією носіїв лінз до оптичних аберацій.

5. Оцінка прозорості рогівки підтвердила високий загальний профіль безпеки ТФРК (поодинокі випадки помірного хейзу в 2 бали через 2 місяці: 1,7% у групі 1 та 3,3% у групі 2), проте виявила відмінності у динаміці та чинниках розвитку субепітеліального помутніння. На 5-ту добу після операції ступінь хейзу у колишніх користувачів МКЛ був достовірно вищим ($p = 0,004$), а через 2 місяці зберігалася клінічна тенденція до повільнішого відновлення прозорості рогівки ($p = 0,063$ за LMM). У групі 2 залишкове помутніння (0,5 бала за шкалою Fantes) зберігалося у 73,3% очей і лише 15,0% очей були абсолютно прозорими (0 балів), тоді як у групі 1 повну прозорість відновили 46,7% очей. У пацієнтів групи 1 вираженість хейзу через 2 місяці визначалася насамперед обсягом втручання та анатомічними параметрами і достовірно

прямо корелювала з фактичною та запланованою глибиною абляції (ρ = 0,588 та ρ = 0,578; p < 0,001; q = 0,002), вихідним цитологічним станом (ρ = 0,578; p < 0,001; q = 0,002), тривалістю епітелізації (ρ = 0,571; p = 0,001; q = 0,002) та передньо-заднім розміром ока (ПЗР: ρ = 0,404; p = 0,027; q = 0,038), а також обернено залежала від вираженості набряку повік у 1-шу добу (ρ = -0,404; p = 0,027; q = 0,047). У групі 2 вплив глибини абляції та ПЗР на розвиток хейзу відсутній (q > 0,05), а простежуються клінічні тенденції до зворотного зв'язку хейзу з доопераційним рівнем сльозопродукції за тестом Ширмера (ρ = -0,441; p = 0,015; q > 0,05), прямого зв'язку з наявністю післяопераційних ерозій (ρ = 0,385; p = 0,036; q > 0,05) і затримкою епітелізації (ρ = 0,327; p = 0,077; q > 0,05). Це свідчить про те, що у носіїв МКЛ тривале збереження залишкового хейзу асоціюється з вихідним зниженням сумарної сльозопродукції та порушенням цілісності епітелію рогівки у післяопераційному періоді.

6. Розрахунок дослідницького пахіметричного коефіцієнта відповідності абляції (K_{abl}) та регресійний аналіз підтвердили високу лінійність пахіметричних змін ексимерного лазера в обох групах і дозволили обґрунтувати диференційовані критерії прогнозування пахіметричних і рефракційних відхилень. Загальний коефіцієнт лінійної регресії між зміною рефракції та кератометрії склав -0,823 при коефіцієнті детермінації R^2 = 0,926 (p < 0,0001), а медіани K_{abl} між групами статистично не відрізнялися (1,153 у групі 1 проти 1,130 у групі 2; p = 0,191) за високої лінійності пахіметричних змін (R^2 = 0,859 та R^2 = 0,919 відповідно). Багатофакторне змішане лінійне моделювання довело, що незалежними достовірними предикторами абсолютної пахіметричної похибки абляції є анамнез носіння МКЛ (β = -6,06 мкм; p = 0,015), вихідний ступінь цитологічних змін кон'юнктиви (β = +3,91 мкм; p = 0,005) та довжина ока ПЗР (β = +3,70 мкм; p = 0,010) за відсутності впливу запланованої глибини абляції (p = 0,973). В інтактних очах (15 випадків відхилень > ±15 мкм) пахіметрична похибка залежала від анатомо-оптичних параметрів і корелювала з вихідною кератометрією (ρ = -0,523; q = 0,031) та ПЗР (ρ = 0,494; q = 0,031), тоді як у групі МКЛ (8 випадків відхилень > ±15

мкм) асоціювалася з цитологічною метаплазією епітелію (ρ = 0,462; p = 0,010; q > 0,05). При цьому в жодній із груп пахіметрична похибка абляції не мала прямого статистично достовірного впливу на кінцеву рефракційну помилку (p = 0,110; взаємодія «група × помилка абляції» p = 0,991), що вказує на здатність рогівки компенсувати незначні абляційні відхилення. Кінцева рефракційна похибка в обох групах залежала від вихідного ступеня міопії та ПЗР (q < 0,05), проте у колишніх користувачів МКЛ додатково виявлено її сильний зв’язок із запланованою глибиною абляції (ρ = 0,729; q < 0,001) та достовірну зворотну кореляцію з доопераційною стабільністю слізної плівки NIBUT (ρ = -0,430; q = 0,049). Поєднання більшої глибини абляції з доопераційною нестабільністю слізної плівки та нерівномірним ремоделюванням метаплазованого епітелію супроводжувалося клінічною тенденцією до зниження частки очей, що досягли рефракції в межах ±0,50 Дптр, у групі МКЛ до 86,7% порівняно з 96,7% у групі 1 (p = 0,516 за GLMM), що обґрунтовує необхідність розширеного передопераційного обстеження очної поверхні та диференційованого післяопераційного моніторингу у користувачів контактних лінз.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До передопераційного протоколу обстеження пацієнтів із міопією, які планують проведення ТФРК і мають в анамнезі використання МКЛ, рекомендовано включати визначення неінвазивного часу розриву слізної плівки (NIBUT), інтерферометрію ліпідного шару, безконтактну інфрачервону мейбографію, тест Ширмера I та, за показаннями, імпресійну цитологію кон'юнктиви. Виявлення NIBUT < 10 с, показників тесту Ширмера < 15 мм, площі втрати мейбомієвих залоз > 25-30% або плоскоклітинної метаплазії 2-3-го ступеня за Нельсоном є діагностичним маркером порушення гомеостазу очної поверхні, асоційованого з ризиком пахіметричних і рефракційних похибок та тривалого збереження хейзу, що потребує завчасної відміни МКЛ і передопераційної підготовки безконсервантними препаратами гіалуронової кислоти, ліпідовмісними сльозозамінниками та гігієною повік до стабілізації слізної плівки.

2. Для періопераційної антимікробної санації кон'юнктивальної порожнини при проведенні ТФРК рекомендовано застосовувати безконсервантні очні краплі фторхінолонів (0,5% левофлоксацин, 0,3% ципрофлоксацин), аміноглікозидів (0,3% тобраміцин) або катіонного антисептика 0,02% декаметоксину, робочі концентрації яких у десятки разів перевищують мінімальні бактерицидні концентрації щодо кон'юнктивальних штамів стафілококів. Використання очних крапель левоміцетину та 30% сульфацилу натрію для хірургічної профілактики є недоцільним через наявність резистентних до левоміцетину штамів стафілококів та відсутність бактерицидної дії у сульфацилу натрію.

3. Для ретроспективної оцінки пахіметричної точності ТФРК рекомендовано застосовувати розрахунковий коефіцієнт відповідності абляції: K_{abl} = *(Пахіметрія до – Пахіметрія після) / Запланована глибина абляції.* При відхиленні фактичної зміни загальної пахіметрії від

розрахункової понад ±15 мкм у пацієнтів без досвіду носіння МКЛ слід враховувати вихідні анатомо-оптичні параметри (кератометрію та ПЗР ока), а у колишніх користувачів МКЛ – наявність доопераційної плоскоклітинної метаплазії та нерівномірного післяопераційного ремоделювання епітелію.

4. Профілактику післяопераційного хейзу після ТФРК доцільно диференціювати залежно від анамнезу контактної корекції: у пацієнтів без досвіду носіння МКЛ ризик хейзу зростає при більшій глибині абляції, більшому ПЗР ока, гіршому доопераційному цитологічному статусі, а також при ареактивному перебігу в перші 1-3 доби (слабка сльозотеча та відсутність набряку повік), що потребує стандартного протизапального супроводу та контролю швидкості епітелізації; у колишніх користувачів МКЛ чинниками, що мають тенденцію до асоціації з тривалим збереженням хейзу є доопераційне зниження сльозопродукції за тестом Ширмера та післяопераційні епітеліальні ерозії, тому таким пацієнтам рекомендовано уникати надмірного цитотоксичного навантаження на епітелій і призначати подовжену (понад 2-3 місяці) сльозозамісну та репаративну терапію безконсервантними препаратами гіалуронової кислоти й ліпідовмісними засобами.

5. Під час доопераційного консультування та післяопераційного моніторингу пацієнтів із тривалим стажем носіння МКЛ слід враховувати особливості їхньої реабілітації після ТФРК:інформувати пацієнтів, що при міопії слабкого та середнього ступеня повне відновлення нескоригованої гостроти зору (≥ 1,0) може тривати від 3 тижнів до 2 місяців і більше (через 2 місяці гостроти зору ≥ 1,0 досягають 75,0% очей) навіть за умови досягнення цільової рефракції; контролювати суворе дотримання режиму інстиляцій сльозозамінників упродовж усього періоду реабілітації навіть за швидкого зникнення суб’єктивних скарг за індексом OSDI, оскільки післяопераційне зниження чутливості рогівки маскує дефіцит слізної плівки; проводити обов’язковий позаплановий огляд із посиленням репаративної терапії у разі

збереження або наростання болю та набряку повік на 4-5-ту добу після операції, що у колишніх носіїв МКЛ є маркером затримки епітелізації рогівки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Liang, J.; Pu, Y.; Chen, J.; Liu, M.; Ouyang, B.; Jin, Z.; Ge, W.; Wu, Z.; Yang, X.; Qin, C.; et al. Global Prevalence, Trend and Projection of Myopia in Children and Adolescents from 1990 to 2050: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 2025, *109*, 362–371, doi:10.1136/BJO-2024-325427.

2. Holden, B.A.; Fricke, T.R.; Wilson, D.A.; Jong, M.; Naidoo, K.S.; Sankaridurg, P.; Wong, T.Y.; Naduvilath, T.J.; Resnikoff, S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016, *123*, 1036–1042, doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.006.

3. Guzun, O.V.; Konovalova, N. V.; Khramenko, N.I.; Bushueva, N.M. Clinical Features of the Prevention of Complications and the Course of Myopia under the Influence of a Combined Method of Treatment: Photobiomodulation and Long-Term (6 Months) Nutrient Therapy. *Archive of Ukrainian Ophthalmology* 2022, *10*, 53–60, doi:10.22141/2309-8147.10.3.2022.307.

4. Sia, R.K.; Ryan, D.S.; Rivers, B.A.; Logan, L.A.; Eaddy, J.B.; Peppers, L.; Rodgers, S.B. Vision-Related Quality of Life and Perception of Military Readiness and Capabilities Following Refractive Surgery Among Active Duty U.S. Military Service Members. *J. Refract. Surg.* 2018, *34*, 597–603, doi:10.3928/1081597X-20180723-01.

5. Musa, F.U.; Tailor, R.; Gao, A.; Hutley, E.; Rauz, S.; Scott, R.A.H. Contact Lens-Related Microbial Keratitis in Deployed British Military Personnel. *Br. J. Ophthalmol.* 2010, *94*, 988–993, doi:10.1136/BJO.2009.161430.

6. Guo, T.; Shi, W.; Yi, X.; Huang, T.; Huang, P.; Xue, K. Clinical Evaluation and Management of Badminton-Related Eye Injuries: A Retrospective Case Series. *BMC Ophthalmology 2023 23:1* 2023, *23*, 258-, doi:10.1186/S12886-023-02972-8.

7. Stanley, P.F.; Tanzer, D.J.; Schallhorn, S.C. Laser Refractive Surgery in the United States Navy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2008, *19*, 321–324, doi:10.1097/ICU.0B013E3283009EE3.

8. Sahay, P.; Bafna, R.; Reddy, J.; Vajpayee, R.; Sharma, N. Complications of Laser-Assisted in Situ Keratomileusis. *Indian J. Ophthalmol.* 2021, *69*, 1658, doi:10.4103/IJO.IJO_1872_20.

9. Way, C.; Elghobaier, M.G.; Nanavaty, M.A. Transepithelial Photorefractive Keratectomy—Review. *Vision* 2024, *8*, 16, doi:10.3390/VISION8010016.

10. Dave, A. Commentary: Surface Ablation: Renewed Interest. *Indian J. Ophthalmol.* 2022, *70*, 71, doi:10.4103/IJO.IJO_2477_21.

11. Bakhsh, A.M.; Elwan, S.A.M.; Chaudhry, A.A.; El-Atris, T.M.; Al-Howish, T.M. Comparison between Transepithelial Photorefractive Keratectomy versus Alcohol-Assisted Photorefractive Keratectomy in Correction of Myopia and Myopic Astigmatism. *J. Ophthalmol.* 2018, *2018*, 5376235, doi:10.1155/2018/5376235.

12. Vestergaard, A.H. Past and Present of Corneal Refractive Surgery. *Acta Ophthalmol.* 2014, *92*, 1–21, doi:10.1111/AOS.12385.

13. Ang, M.; Gatinel, D.; Reinstein, D.Z.; Mertens, E.; Alió del Barrio, J.L.; Alió, J.L. Refractive Surgery beyond 2020. *Eye* 2020, *35*, 362, doi:10.1038/S41433-020-1096-5.

14. Aslanides, I.M.; Padroni, S.; Mosquera, S.A.; Ioannides, A.; Mukherjee, A. Comparison of Single-Step Reverse Transepithelial All-Surface Laser Ablation (ASLA) to Alcohol-Assisted Photorefractive Keratectomy. *Clin. Ophthalmol.* 2012, *6*, 973, doi:10.2147/OPTH.S32374.

15. Afsharpaiman, S.; Zare, M.; Yasemi, M.; Jamialahmadi, T.; Sahebkar, A. The Prevalence of Infectious Keratitis after Keratorefractive Surgery: A

Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J. Ophthalmol.* 2020, *2020*, 6329321, doi:10.1155/2020/6329321.

16. Basics, E.; Hatch, K.M.; Talamo, J.H. An Overview of Excimer Laser Technology.

17. L'Esperance, F.A.; Taylor, D.M.; Warner, J.W. Human Excimer Laser Keratectomy Short-Term Histopathology. *Bulletin of the New York Academy of Medicine: Journal of Urban Health* 1989, *65*, 557–573, doi:10.3928/1081-597x-19880701-04.

18. Abdel-Radi, M.; Shehata, M.; Mostafa, M.M.; Aly, M.O.M. Transepithelial Photorefractive Keratectomy: A Prospective Randomized Comparative Study between the Two-Step and the Single-Step Techniques. *Eye* 2022, *37*, 1545, doi:10.1038/S41433-022-02174-4.

19. Fu, L.; Patel, B.C. Radial Keratotomy Correction. *StatPearls* 2021.

20. Knop, E.; Brewitt, H. Conjunctival Cytology in Asymptomatic Wearers of Soft Contact Lenses. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1992, *230*, 340–347, doi:10.1007/BF00165942.

21. ISKELELI, G.; ARICI, C.; BILGEC, M.D.; DEMIRKESEN, C.; ARSLAN, H.S. Impression Cytology in Different Types of Contact Lens Users. *Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology* 2015, *4*, 109.

22. Calderón-García, A.Á.; Valencia-Nieto, L.; Valencia-Sandonis, C.; López-de la Rosa, A.; Blanco-Vazquez, M.; Fernández, I.; García-Vázquez, C.; Arroyo-del Arroyo, C.; González-García, M.J.; Enríquez-de-Salamanca, A. Gene Expression Changes in Conjunctival Cells Associated with Contact Lens Wear and Discomfort. *Ocular Surface* 2024, *31*, 31–42, doi:10.1016/j.jtos.2023.12.004.

23. Graham, A.D.; Yeh, C.H.; Lin, M.C. Morphological Characteristics of the Meibomian Glands: Impact of Demographics and Contact Lens Wear. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2025, *14*, doi:10.1167/TVST.14.8.36.

24. Deng, M.; Li, M.; Liu, L.; Shi, Y.; Sun, L.; Ma, X.; Zou, J. Proteomic Profiling of Human Corneal Stroma from Long-Term Contact Lens Wearers Reveals Activation of Inflammatory Responses. *Contact Lens and Anterior Eye* 2023, *46*, doi:10.1016/j.clae.2023.101820.

25. Lee, Y.F.; Yong, D.W.W.; Manotosh, R. A Review of Contact Lens-Induced Limbal Stem Cell Deficiency. *Biology (Basel).* 2023, *12*, doi:10.3390/BIOLOGY12121490.

26. Xu, Y.; Wu, S.; Shen, F.; Wang, X.; Xiao, Q. Corneal Warpage Caused by Cosmetic Contact Lenses: A Case Description. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2024, *14*, 1255–1260, doi:10.21037/QIMS-23-641/COIF.

27. Çakmak, S.S.; Ünlü, M.K.; Karaca, C.; Nergiz, Y.; Ipek, S. Effects of Soft Contact Lenses on Conjunctival Surface. *Eye Contact Lens* 2003, *29*, 230–233, doi:10.1097/01.icl.0000086492.28723.0C.

28. Pillay, R.; Hansraj, R.; Rampersad, N. Historical Development, Applications and Advances in Materials Used in Spectacle Lenses and Contact Lenses. *Clin. Optom. (Auckl).* 2020, *12*, 157, doi:10.2147/OPTO.S257081.

29. Samelska, K.; Izdebska, J.; Szaflik, J.P. A Brief History of Corneal Refractive Surgery. *Okulistyka* 2025, *28*, 20–21, doi:10.5114/OKU/207086.

30. Reinstein, D.Z.; Archer, T.J.; Gobbe, M. The History of LASIK. *J. Refract. Surg.* 2012, *28*, 291–298, doi:10.3928/1081597X-20120229-01.

31. Moshirfar, M.; Bennett, P.; Ronquillo, Y. Laser In Situ Keratomileusis (LASIK). *StatPearls* 2025.

32. Colombo-Barboza, G.N.; Rodrigues, P.F.; Colombo-Barboza, F.D.P.; Moscovici, B.K.; Colombo-Barboza, L.R.; Colombo-Barboza, M.N.; Nose, W.

Radial Keratotomy: Background and How to Manage These Patients Nowadays. *BMC Ophthalmol.* 2024, *24*, 9, doi:10.1186/S12886-023-03261-0.

33. Sato, T.; Akiyama, K.; Shibata, H. A New Surgical Approach to Myopia. *Am. J. Ophthalmol.* 1953, *36*, 823–829, doi:10.1016/0002-9394(53)90183-4.

34. Motwani, M. Treatment of Corneal Irregularity in Radial/Astigmatic Keratotomy Patients Utilizing WaveLight Contoura. *Clin. Ophthalmol.* 2022, *16*, 111, doi:10.2147/OPTH.S328050.

35. Trokel, S.L.; Srinivasan, R.; Braren, B. Excimer Laser Surgery of the Cornea. *Am. J. Ophthalmol.* 1983, *96*, 710–715, doi:10.1016/S0002-9394(14)71911-7.

36. Srinivasan, R.; Braren, B. ABLATIVE PHOTODECOMPOSITION OF POLYMER FILMS BY PULSED FAR-ULTRAVIOLET (193 Nm) LASER RADIATION: DEPENDENCE OF ETCH DEPTH ON EXPERIMENTAL CONDITIONS. *J. Polym. Sci. A1* 1984, *22*, 2601–2609, doi:10.1002/POL.1984.170221026;ISSUE:ISSUE:DOI.

37. Srinivasan, R. Ablation of Polymers and Biological Tissue by Ultraviolet Lasers. *Science* 1986, *234*, 559–565, doi:10.1126/SCIENCE.3764428.

38. Tomás-Juan, J.; Murueta-Goyena Larrañaga, A.; Hanneken, L. Corneal Regeneration After Photorefractive Keratectomy: A Review. *J. Optom.* 2014, *8*, 149, doi:10.1016/J.OPTOM.2014.09.001.

39. Pidro, A.; Biscevic, A.; Pjano, M.A.; Mravicic, I.; Bejdic, N.; Bohac, M. Excimer Lasers in Refractive Surgery. *Acta Informatica Medica* 2019, *27*, 278, doi:10.5455/AIM.2019.27.278-283.

40. Pesudovs, K.; Goggin, M.J. The Excimer Laser for Corneal Refractive Surgery—Recent Developments and Evolutionary Directions. *Clin. Exp. Optom.* 1996, *79*, 4–11, doi:10.1111/J.1444-0938.1996.TB04966.X.

41. Niemz, M.H. Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications, Fourth Edition. *Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications, Fourth Edition* 2019, 1–313, doi:10.1007/978-3-030-11917-1/COVER.

42. Insero, G.; Fusi, F.; Romano, G. The Safe Use of Lasers in Biomedicine: Principles of Laser-Matter Interaction. *J. Public Health Res.* 2023, *12*, 22799036231187077, doi:10.1177/22799036231187077.

43. Inniger, D.; Poretti, A.; Ryser, M.; Meier, C.; Rathjen, C.; Feurer, T. Corneal Absorption Spectra in the Deep UV Range. *J. Biomed. Opt.* 2022, *27*, 025004, doi:10.1117/1.JBO.27.2.025004.

44. Haber-Olguin, A.; Polania-Baron, E.J.; Trujillo-Trujillo, F.; Graue Hernandez, E.O. Thermographic Behavior of the Cornea During Treatment With Two Excimer Laser Platforms. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2021, *10*, 27, doi:10.1167/TVST.10.9.27.

45. Paltauf, G.; Dyer, P.E. Photomechanical Processes and Effects in Ablation. *Chem. Rev.* 2003, *103*, 487–518, doi:10.1021/CR010436C.

46. Mantelli, F.; Mauris, J.; Argüeso, P. The Ocular Surface Epithelial Barrier and Other Mechanisms of Mucosal Protection: From Allergy to Infectious Diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013, *13*, 10.1097/ACI.0b013e3283645899, doi:10.1097/ACI.0B013E3283645899.

47. Zhang, X.; Vimalin Jeyalatha, M.; Qu, Y.; He, X.; Ou, S.; Bu, J.; Jia, C.; Wang, J.; Wu, H.; Liu, Z.; et al. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, *18*, 1398, doi:10.3390/IJMS18071398.

48. Ko, B.Y.; Xiao, Y.; Barbosa, F.L.; de Paiva, C.S.; Pflugfelder, S.C. Goblet Cell Loss Abrogates Ocular Surface Immune Tolerance. *JCI Insight* 2018, *3*, e98222, doi:10.1172/JCI.INSIGHT.98222.

49. Xiao, Y.; De Paiva, C.S.; Yu, Z.; De Souza, R.G.; Li, D.Q.; Pflugfelder, S.C. Goblet Cell-Produced Retinoic Acid Suppresses CD86 Expression and IL-12 Production in Bone Marrow-Derived Cells. *Int. Immunol.* 2018, *30*, 457, doi:10.1093/INTIMM/DXY045.

50. Call, M.; Fischesser, K.; Lunn, M.O.; Kao, W.W.Y. A Unique Lineage Gives Rise to the Meibomian Gland. *Mol. Vis.* 2016, *22*, 168.

51. Conrady, C.D.; Joos, Z.P.; Patel, B.C.K. Review: The Lacrimal Gland and Its Role in Dry Eye. *J. Ophthalmol.* 2016, *2016*, 7542929, doi:10.1155/2016/7542929.

52. Bannier-Hélaouët, M.; Post, Y.; Korving, J.; Trani Bustos, M.; Gehart, H.; Begthel, H.; Bar-Ephraim, Y.E.; van der Vaart, J.; Kalmann, R.; Imhoff, S.M.; et al. Exploring the Human Lacrimal Gland Using Organoids and Single-Cell Sequencing. *Cell Stem Cell* 2021, *28*, 1221-1232.e7, doi:10.1016/J.STEM.2021.02.024.

53. Knop, E.; Knop, N.; Claus, P. Local Production of Secretory IgA in the Eye-Associated Lymphoid Tissue (EALT) of the Normal Human Ocular Surface. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008, *49*, 2322–2329, doi:10.1167/iovs.07-0691.

54. de Paiva, C.S.; St. Leger, A.J.; Caspi, R.R. Mucosal Immunology of the Ocular Surface. *Mucosal Immunology 2022 15:6* 2022, *15*, 1143–1157, doi:10.1038/s41385-022-00551-6.

55. Velychko, L.M.; Bogdanova, O. V.; Khramenko, N.I.; Konovalova, N. V.; Drozhzhyna, G.I.; Sereda, K. V. Рівень Експресії Рецепторів До Адреналіну, Ацетилхоліну Та Опіоїдних Рецепторів На Лімфоцитах

Периферичної Крові у Хворих На Герпетичний Кератит Та Ідіопатичний Передній Та Середній Увеїт. *Ukrainian Journal of Ophthalmology* 2025, *2025*, 3–8, doi:10.31288/OFTALMOLZH2025438.

56. Fu, L.; Pelosini, L.; Kopsachilis, N.; Foti, R.; D'Esposito, F.; Musa, M.; D'Amico, A.; Tognetto, D.; Gagliano, C.; Zeppieri, M. Evaluating the Efficacy of Stem Cells in Treating Severe Dry Eye Disease. *World J. Stem Cells* 2025, *17*, 101891, doi:10.4252/WJSC.V17.I4.101891.

57. Elkitkat, R.S.; Badran, T.A.; Ebeid, W.M. Revisiting the Robustness of Pentacam HR Indices Against Soft Contact Lens Wear. *Clin. Ophthalmol.* 2021, *15*, 1573, doi:10.2147/OPTH.S308560.

58. Şimşek, C.; Kaya, C.; Karalezli, A. Evaluation of Corneal Alterations After Short-Term Silicone Hydrogel Contact Lens Use by Confocal Microscopy. *Turk. J. Ophthalmol.* 2022, *52*, 386–393, doi:10.4274/TJO.GALENOS.2021.27163.

59. Hashemi, H.; Firoozabadi, M.R.; Mehravaran, S.; Gorouhi, F. Corneal Stability after Discontinued Soft Contact Lens Wear. *Contact Lens and Anterior Eye* 2008, *31*, 122–125, doi:10.1016/j.clae.2008.02.001.

60. Kugadas, A.; Gadjeva, M. Impact of Microbiome on Ocular Health. *Ocul. Surf.* 2016, *14*, 342, doi:10.1016/J.JTOS.2016.04.004.

61. Shin, H.; Price, K.; Albert, L.; Dodick, J.; Park, L.; Dominguez-Belloa, M.G. Changes in the Eye Microbiota Associated with Contact Lens Wearing. *mBio* 2016, *7*, e00198-16, doi:10.1128/MBIO.00198-16.

62. Guo, R.; Jiang, J.; Zhang, Y.; Liang, Q.; Chen, T.; Hu, K. Evaluation of Corneal Dendritic Cell Density and Subbasal Nerve Density in Contact Lens Wearers Using IVCM: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2023, *10*, 1149803, doi:10.3389/FMED.2023.1149803.

63. Stapleton, F.; Chao, C.; Golebiowski, B. Topical Review: Effects of Contact Lens Wear on Corneal, Conjunctival, and Lid Margin Sensitivity. *Optometry and Vision Science* 2019, *96*, 790–801, doi:10.1097/OPX.0000000000001429,.

64. Murphy, P.J.; Patel, S.; Marshall, J. The Effect of Long-Term, Daily Contact Lens Wear on Corneal Sensitivity. *Cornea* 2001, *20*, 264–269, doi:10.1097/00003226-200104000-00006.

65. Medeiros, C.S.; Santhiago, M.R. Corneal Nerves Anatomy, Function, Injury and Regeneration. *Exp. Eye Res.* 2020, *200*, 108243, doi:10.1016/J.EXER.2020.108243.

66. Kumar, P.; Bhargava, R.; Arora, Y.C.; Kaushal, S.; Kumar, M. Conjunctival Impression Cytology versus Routine Tear Function Tests for Dry Eye Evaluation in Contact Lens Wearers. *Journal of Cytology / Indian Academy of Cytologists* 2015, *32*, 261, doi:10.4103/0970-9371.171242.

67. Alamri, A.; Ali Mohammed Alshehri, A.; Saleh Rafa Alshamrani, A.; Saad Ali Alshehri, A.; Manea Mubarak Al Raqea, M.; Ali Almaymoni, A.H.; Mamdouh Mohammed Ali, K.; Ghazi Adlan Alshumrani, S.; Mohammad Rafi Alshehri, A.; Abdulrahman Ogran, M.; et al. Dry Eye After LASIK Surgery: Comprehensive Review and Update of Literature. *Bahrain Medical Bulletin* 2024, *46*.

68. Nair, S.; Kaur, M.; Sharma, N.; Titiyal, J.S. Refractive Surgery and Dry Eye - An Update. *Indian J. Ophthalmol.* 2023, *71*, 1105, doi:10.4103/IJO.IJO_3406_22.

69. Dossari, S.K. Post-Refractive Surgery Dry Eye: A Systematic Review Exploring Pathophysiology, Risk Factors, and Novel Management Strategies. *Cureus* 2024, *16*, doi:10.7759/CUREUS.61004.

70. Завгородня, Н.Г.; Дорошенко, Ю.Ю.; Поплавська, І.О.; Zavhorodnia, N.H.; Doroshenko, Y.Y.; Poplavska, I.O. The Impact of Refractive Technologies Femto Lasik and ReLEx SMILE on the Development of Dry Eye Syndrome and the Quality Composition of Tears in Eyes with Myopia and Myopic Astigmatism. *Pathologia* 2024, *21*, 232–237, doi:10.14739/2310-1237.2024.3.307500.

71. Yang, F.; Yang, L.; Ning, X.; Liu, J.; Wang, J. Effect of Dry Eye on the Reliability of Keratometry for Cataract Surgery Planning. *J. Fr. Ophtalmol.* 2024, *47*, 103999, doi:10.1016/J.JFO.2023.04.016.

72. Ahn, S.; Eom, Y.; Song, J.S.; Kim, D.H. Short-Term Variability in Ocular Biometry and the Impact of Preoperative Dry Eye. *Scientific Reports 2024 14:1* 2024, *14*, 26762-, doi:10.1038/s41598-024-77572-7.

73. Biela, K.; Winiarczyk, M.; Borowicz, D.; Mackiewicz, J. Dry Eye Disease as a Cause of Refractive Errors After Cataract Surgery – A Systematic Review. *Clinical Ophthalmology* 2023, *17*, 1629–1638, doi:10.2147/OPTH.S406530.

74. Kursite, A.; Laganovska, G. Effect of Tear Osmolarity on Postoperative Refractive Error after Cataract Surgery. *Ukrainian Journal of Ophthalmology* 2023, 11–15, doi:10.31288/OFTALMOLZH202321115.

75. Yang, L.; Yang, R.; Qi, W.; Li, F.; Wang, G.; Zhao, S. Effect of Intraoperative Delayed Time on Correction Accuracy in 1050 Hz Excimer Laser-Assisted in Situ Keratomileusis. *Scientific Reports 2025 15:1* 2025, *15*, 35965-, doi:10.1038/s41598-025-15742-x.

76. Liao, T.; Li, L.; Wei, D.; Mao, H.; Huang, Y.; Lu, P.; Zhong, D.; Lu, H.; Huang, H.; Chen, Q. Evaluation of Changes in Objective Visual Quality Based on Tear Film Stability after SMILE Surgery. *Front. Med. (Lausanne).* 2025, *12*, 1538359, doi:10.3389/FMED.2025.1538359/BIBTEX.

77. Stapleton, F.; Argüeso, P.; Asbell, P.; Azar, D.; Bosworth, C.; Chen, W.; Ciolino, J.B.; Craig, J.P.; Gallar, J.; Galor, A.; et al. TFOS DEWS III: Digest. *Am. J. Ophthalmol.* 2025, *279*, 451–553, doi:10.1016/J.AJO.2025.05.040.

78. Moshirfar, M.; Wang, Q.; Theis, J.; Porter, K.C.; Stoakes, I.M.; Payne, C.J.; Hoopes, P.C. Management of Corneal Haze After Photorefractive Keratectomy. *Ophthalmol. Ther.* 2023, *12*, 2841–2862, doi:10.1007/S40123-023-00782-1,.

79. Jamalaldin, S.A.; Alshami, H.; Elmassry, A.A.; Medhat Elhennawy, H.; Osman, I.M. Evaluation of Corneal Epithelial Remodeling after Conventional versus Trans-Epithelial Photorefractive Keratectomy for Myopia. *Alexandria Journal of Medicine* 2024, *60*, 162–170, doi:10.1080/20905068.2024.2364312.

80. Bohač, M.; Gabrić, I.; Blazhevska, S.; Jagić, M.; Arba Mosquera, S. Epithelial Remodelling in Myopia After Keratorefractive Lenticule Extraction. *Ophthalmology and Therapy 2025 14:6* 2025, *14*, 1237–1247, doi:10.1007/S40123-025-01138-7.

81. Memmi, B.; Knoeri, J.; Leveziel, L.; Georgeon, C.; Bouheraoua, N.; Borderie, V. Analysis of Corneal Remodeling Post-Myopic Photorefractive Keratectomy with the WaveLight® EX500 Excimer Laser. *Scientific Reports 2024 14:1* 2024, *14*, 20888-, doi:10.1038/s41598-024-71604-y.

82. Abtahi, M.A.; Beheshtnejad, A.H.; Latifi, G.; Akbari-Kamrani, M.; Ghafarian, S.; Masoomi, A.; Sonbolastan, S.A.; Jahanbani-Ardakani, H.; Atighechian, M.; Banan, L.; et al. Corneal Epithelial Thickness Mapping: A Major Review. *J. Ophthalmol.* 2024, *2024*, 6674747, doi:10.1155/2024/6674747.

83. Greben, N.K.; Mykhailychenko, B. V.; Skrypnyk, R.L. Thesiographic Study of Tear Fluid in Ophthalmic Practice. *Archive of Ukrainian Ophthalmology* 2023, *11*, 66–70, doi:10.22141/2309-8147.11.3.2023.347.

84. Hrizhymalska, K.Y.; Komarovska, I. V. Клінічний Випадок Лікування Алергічного Блефариту, Спричиненого Косметичною Процедурою. *Ukrainian Journal of Ophthalmology* 2025, *2025*, 62–64, doi:10.31288/OFTALMOLZH202556264.

85. Mosquera, S.A.; Verma, S. Impact of Corneal-Hydration-Induced Changes in Ablation Efficiency During Refractive Surgery. *Photonics 2025, Vol. 12, Page 769* 2025, *12*, 769, doi:10.3390/PHOTONICS12080769.

86. Feng, Y.; Nitter, T.A.; Liu, X.; Stojanovic, A. Nominal and Achieved Stromal Ablation Depth after Myopic Transepithelial Photorefractive Keratectomy: Implications for Residual Stromal Thickness Calculation. *Eye and Vision 2024 11:1* 2024, *11*, 36-, doi:10.1186/S40662-024-00404-2.

87. Shams, S.S.; Hassanzadeh, S.; Zarei-Ghanavati, S.; Ziaei, M.; Bayati, S. Predictive Factors for Outcomes of Photorefractive Keratectomy in Myopic Eyes. *Int. J. Ophthalmol.* 2025, *18*, 2143, doi:10.18240/IJO.2025.11.17.

88. Alvarado-Villacorta, R.; Merayo-Lloves, J.; Sánchez-Ávila, R.M.; Alfonso-Bartolozzi, B.; Lisa, C.; Fernández-Vega-Cueto, L.; Alfonso, J.F.; Anitua, E. Real-World Outcomes of Allogeneic Immunosafe Plasma Rich in Growth Factors Eye Drops for Refractory Ocular Surface Diseases: A Prospective Observational Study. *Ophthalmology and Therapy 2025 14:9* 2025, *14*, 2253–2281, doi:10.1007/S40123-025-01211-1.

89. Hrizhymalska, K.Yu.; Komarovska, I.V.; Kukuruza, T.Yu. Features of the Use of Tear Substitutes, Depending on the Release Form, in the Treatment of Dry Eye Disease in Patients with Parkinson’s Disease. *Archive of Ophthalmology and Maxillofacial Surgery of Ukraine* 2024, *1*, 90–93, doi:10.22141/AOMFS.1.2.2024.17.

90. Baudouin, C.; Rolando, M.; Benitez Del Castillo, J.M.; Messmer, E.M.; Figueiredo, F.C.; Irkec, M.; Van Setten, G.; Labetoulle, M. Reconsidering

the Central Role of Mucins in Dry Eye and Ocular Surface Diseases. *Prog. Retin. Eye Res.* 2019, *71*, 68–87, doi:10.1016/J.PRETEYERES.2018.11.007.

91. Zheng, Y.; Zhai, C. Bin Performance of Bandage Contact Lens in Patients Post-Ocular Surgeries: A Systematic Literature Review. *Eye Contact Lens* 2023, *49*, 449–458, doi:10.1097/ICL.0000000000001021.

92. Sabau, A.; Daas, L.; Behkit, A.; Wagenpfeil, S.; Langenbucher, A.; Ardjomand, N.; Flockerzi, E.; Seitz, B. Efficacy, Safety, and Predictability of Transepithelial Photorefractive Keratectomy: Meta-Analysis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2021, *47*, 634–640, doi:10.1097/J.JCRS.0000000000000487.

93. Gaeckle, H.C. Early Clinical Outcomes and Comparison between Trans-PRK and PRK, Regarding Refractive Outcome, Wound Healing, Pain Intensity and Visual Recovery Time in a Real-World Setup. *BMC Ophthalmol.* 2021, *21*, doi:10.1186/S12886-021-01941-3.

94. He, R.; Wang, Q.; Du, F.; Cheng, S.; Fang, Y.; Zhao, Z.; Jiang, X.; Wang, C.; He, F. Clinical Analysis of Dry Eye after Refractive Surgery in Army Recruits in 2024. *Sci. Rep.* 2025, *15*, doi:10.1038/S41598-025-17572-3.

95. Hei Lai, K.K.; Hu, Z.; Chiu, J.T.; Aljufairi, F.M.A.A.; Sebastian, J.U.; Cheng, G.P.M.; Yip, W.W.K.; Young, A.L.; Chee Yung Tham, C.; Chi Pui Pang, C.; et al. Long-Term Evaluation of Ocular Surface and Meibomian Gland Function after Laser-Assisted in Situ Keratomileusis Surgery. *Ophthalmic Res.* 2025, *68*, 84–89, doi:10.1159/000542985.

96. Kullanıcılarında, B.; Yüzey, O.; İndeksi, H.; Göz, K.; Parametreleri, T.; İlişkinin, A.; Lokman Balyen, D. Evaluation of the Relationship Between Ocular Surface Disease Index and Dry Eye Test Parameters in Computer Users. *Kafkas J Med Sci* 2019, *9*, 169–179, doi:10.5505/kjms.2019.04900.

97. Mathebula, S.D.; Khosa, P.R.; Maleswene, M.M. Comparison of Patient Reported Dry Eye Symptoms as Evaluated by the Ocular Surface Disease

Index and Symptom Assessment. *Afr. J. Prim. Health Care Fam. Med.* 2025, *17*, 4861, doi:10.4102/PHCFM.V17I1.4861.

98. Brott, N.R.; Zeppieri, M.; Ronquillo, Y. Schirmer Test. *Encyclopedia of Ophthalmology* 2024, 1–2, doi:10.1007/978-3-642-35951-4_946-1.

99. Lee, J.H.; Kim, C.H.; Choe, C.M.; Choi, T.H. Correlation Analysis between Ocular Surface Parameters with Subjective Symptom Severity in Dry Eye Disease. *Korean J. Ophthalmol.* 2020, *34*, 203, doi:10.3341/KJO.2019.0133.

100. Craig, J.P.; Nelson, J.D.; Azar, D.T.; Belmonte, C.; Bron, A.J.; Chauhan, S.K.; de Paiva, C.S.; Gomes, J.A.P.; Hammitt, K.M.; Jones, L.; et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul. Surf.* 2017, *15*, 802–812, doi:10.1016/J.JTOS.2017.08.003.

101. Valencia-Sandonís, C.; Vázquez, A.; Valencia-Nieto, L.; Martínez-Plaza, E.; Blanco-Vázquez, M.; Sobas, E.M.; Calonge, M.; Ortega, E.; Enríquez-De-salamanca, A.; González-García, M.J. Long-Term Evolution of Chronic Neuropathic Ocular Pain and Dry Eye Following Corneal Refractive Surgery. *J. Clin. Med.* 2025, *14*, 4406, doi:10.3390/JCM14134406/S1.

102. Ryan, D.S.; Bower, K.S.; Sia, R.K.; Shatos, M.A.; Howard, R.S.; Mines, M.J.; Stutzman, R.D.; Dartt, D.A. Goblet Cell Response after Photorefractive Keratectomy and Laser in Situ Keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2016, *42*, 1181, doi:10.1016/J.JCRS.2016.05.008.

103. Shumway, C.L.; Motlagh, M.; Wade, M. Anatomy, Head and Neck, Eye Conjunctiva. *StatPearls* 2023.

104. Torricelli, A.A.M.; Singh, V.; Santhiago, M.R.; Wilson, S.E. The Corneal Epithelial Basement Membrane: Structure, Function, and Disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013, *54*, 6390, doi:10.1167/IOVS.13-12547.

105. Sridhar, M.S. Anatomy of Cornea and Ocular Surface. *Indian J. Ophthalmol.* 2018, *66*, 190, doi:10.4103/IJO.IJO_646_17.

106. Singh, R.; Joseph, A.; Umapathy, T.; Tint, N.L.; Dua, H.S. Impression Cytology of the Ocular Surface. *Br. J. Ophthalmol.* 2005, *89*, 1655, doi:10.1136/BJO.2005.073916.

107. Zhmud, T.M.; Drozhzhyna, G.I.; Demchuk, A. V. Cytological Features of the Bulbar Conjunctiva in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ukrainian Journal of Ophthalmology* 2021, *90*, 24–31, doi:10.31288/OFTALMOLZH202112431.

108. Muralidharan, P.; Subramaniyan, A.V. CONJUNCTIVAL IMPRESSION CYTOLOGY (CIC)-TECHNIQUE AND INTERPRETATION. *Original Research Article J. Evid. Based Med. Healthc* 2017, *4*, doi:10.18410/jebmh/2017/322.

109. Kazancı, B.; İnanç, İ.; Eroğlu, F.Ç.; Sabuncuoğlu, B.; Şen, E. The Effect of Autografts from the Inferior and Superior Bulbar Conjunctiva on the Ocular Surface in Primary Pterygium Surgery: A Cytology Study. *Turk. J. Ophthalmol.* 2023, *53*, 336–342, doi:10.4274/TJO.GALENOS.2023.64494.

110. Hagan, S. Biomarkers of Ocular Surface Disease Using Impression Cytology. *Biomark. Med.* 2017, *11*, 1135–1147, doi:10.2217/BMM-2017-0124,.

111. Doughty, M.J. Multiple Count Sampling of Goblet Cells in Microscope High-Power Fields Using Conjunctival Impression Cytology. *Clin. Exp. Optom.* 2020, *103*, 772–777, doi:10.1111/CXO.13007;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:14440938;JOURNAL:JOURNAL:14440938B;WGROUP:STRING:PUBLICATION.

112. Nelson, J.D.; Havener, V.R.; Cameron, J.D. Cellulose Acetate Impressions of the Ocular Surface. Dry Eye States. *Arch. Ophthalmol.* 1983, *101*, 1869–1872, doi:10.1001/archopht.1983.01040020871007.

113. Thia, Z.Z.; Tong, L. Update on the Role of Impression Cytology in Ocular Surface Disease. *Taiwan J. Ophthalmol.* 2019, *9*, 141, doi:10.4103/TJO.TJO_57_19.

114. Nelson, J.D.; Wright, J.C. Conjunctival Goblet Cell Densities in Ocular Surface Disease. *Archives of Ophthalmology* 1984, *102*, 1049–1051, doi:10.1001/ARCHOPHT.1984.01040030851031,.

115. Wilson, S.E. Biology of Keratorefractive Surgery- PRK, PTK, LASIK, SMILE, Inlays and Other Refractive Procedures. *Exp. Eye Res.* 2020, *198*, 108136, doi:10.1016/J.EXER.2020.108136.

116. Kim, W.J.; Shah, S.; Wilson, S.E. Differences in Keratocyte Apoptosis Following Transepithelial and Laser-Scrape Photorefractive Keratectomy in Rabbits. *J. Refract. Surg.* 1998, *14*, 526–533, doi:10.3928/1081-597X-19980901-10.

117. Marino, G.K.; Santhiago, M.R.; Torricelli, A.A.M.; Santhanam, A.; Wilson, S.E. Corneal Molecular and Cellular Biology for the Refractive Surgeon: The Critical Role of the Epithelial Basement Membrane. *J. Refract. Surg.* 2016, *32*, 118, doi:10.3928/1081597X-20160105-02.

118. Wilson, S.E.; Mohan, R.R.; Hong, J.W.; Lee, J.S.; Choi, R.; Mohan, R.R. The Wound Healing Response after Laser in Situ Keratomileusis and Photorefractive Keratectomy: Elusive Control of Biological Variability and Effect on Custom Laser Vision Correction. *Arch. Ophthalmol.* 2001, *119*, 889–896, doi:10.1001/ARCHOPHT.119.6.889.

119. Li, Z.; Burns, A.R.; Han, L.; Rumbaut, R.E.; Smith, C.W. IL-17 and VEGF Are Necessary for Efficient Corneal Nerve Regeneration. *Am. J. Pathol.* 2011, *178*, 1106, doi:10.1016/J.AJPATH.2010.12.001.

120. Shaheen, B.S.; Bakir, M.; Jain, S. Corneal Nerves in Health and Disease. *Surv. Ophthalmol.* 2014, *59*, 263, doi:10.1016/J.SURVOPHTHAL.2013.09.002.

121. Bigit, B.; Guaiquil, V.H.; Djalilian, A.R.; Rosenblatt, M.I. Mechanisms of Corneal Nerve Regeneration: Examining Molecular Regulators. *Cells 2025, Vol. 14, Page 1322* 2025, *14*, 1322, doi:10.3390/CELLS14171322.

122. Steigleman, W.A.; Rose-Nussbaumer, J.; Al-Mohtaseb, Z.; Santhiago, M.R.; Lin, C.C.; Pantanelli, S.M.; Kim, S.J.; Schallhorn, J.M. Management of Pain after Photorefractive Keratectomy: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2023, *130*, 87–98, doi:10.1016/j.ophtha.2022.07.028.

123. Sakimoto, T.; Kim, T. im; Ellenberg, D.; Fukai, N.; Jain, S.; Azar, D.T.; Chang, J.H. Collagen XVIII and Corneal Reinnervation Following Keratectomy. *FEBS Lett.* 2008, *582*, 3674, doi:10.1016/J.FEBSLET.2008.09.052.

124. Wu, M.; Hill, L.J.; Downie, L.E.; Chinnery, H.R. Neuroimmune Crosstalk in the Cornea: The Role of Immune Cells in Corneal Nerve Maintenance during Homeostasis and Inflammation. *Prog. Retin. Eye Res.* 2022, *91*, doi:10.1016/j.preteyeres.2022.101105.

125. Kumar, A.; Yun, H.; Funderburgh, M.L.; Du, Y. Regenerative Therapy for the Cornea. *Prog. Retin. Eye Res.* 2021, *87*, 101011, doi:10.1016/J.PRETEYERES.2021.101011.

126. Foja, S.; Heinzelmann, J.; Hünniger, S.; Viestenz, A.; Rüger, C.; Viestenz, A. Drug-Dependent Inhibitory Effects on Corneal Epithelium Structure, Cell Viability, and Corneal Wound Healing by Local Anesthetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, *25*, doi:10.3390/IJMS252313074.

127. Sarkar, J.; Chaudhary, S.; Namavari, A.; Ozturk, O.; Chang, J.H.; Yco, L.; Sonawane, S.; Khanolkar, V.; Hallak, J.; Jain, S. Corneal Neurotoxicity Due to Topical Benzalkonium Chloride. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012, *53*, 1792, doi:10.1167/IOVS.11-8775.

128. Almeida, J.; Costa, T.R.; Vivas, M.; Monteiro, C.; Vaz, F.T.; Silva, D.; Vendrell, C.; Prieto, I. Long-Term Results of Topical Insulin Treatment for Persistent Corneal Epithelial Defects. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2024, *19*, 397, doi:10.18502/JOVR.V19I4.13977.

129. Das, S.; Garg, P.; Mullick, R.; Annavajjhala, S. Keratitis Following Laser Refractive Surgery: Clinical Spectrum, Prevention and Management. *Indian J. Ophthalmol.* 2020, *68*, 2813, doi:10.4103/IJO.IJO_2479_20.

130. Luger, M.H.A.; Ewering, T.; Arba-Mosquera, S. Consecutive Myopia Correction with Transepithelial versus Alcohol-Assisted Photorefractive Keratectomy in Contralateral Eyes: One-Year Results. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012, *38*, 1414–1423, doi:10.1016/J.JCRS.2012.03.028.

131. Ripa, M.; Betts, B.; Dhaliwal, S.; Wang, K.; Pouly, S.; Chen, D.; Mifflin, M. Survey of Postoperative Pain in Photorefractive Keratectomy Using Topical versus Oral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin. Ophthalmol.* 2020, *14*, 1459, doi:10.2147/OPTH.S255441.

132. Hreben, N.K.; Havryliak, I. V. Application of an Integral Scoring of the Anterior Surface of the Eye in Corneal Diseases. *Archive of Ukrainian Ophthalmology* 2025, *13*, 79–84, doi:10.22141/2309-8147.13.2.2025.407.

133. Романчук, К.Ю.; Андросова, О.С.; Комаровська, І.В. УРАЖЕННЯ ОЧЕЙ ПРИ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗІ В ІМУНОКОМПЕТЕНТНОЇ ОСОБИ. *Інфекційні хвороби* 2024, 66–69, doi:10.11603/1681-2727.2024.1.14416.

134. Marfurt, C.F.; Cox, J.; Deek, S.; Dvorscak, L. Anatomy of the Human Corneal Innervation. *Exp. Eye Res.* 2010, *90*, 478–492, doi:10.1016/J.EXER.2009.12.010.

135. Fogla, R.; Luthra, G.; Chhabra, A.; Gupta, K.; Dalal, R.; Khamar, P. Preferred Practice Patterns for Photorefractive Keratectomy Surgery. *Indian J. Ophthalmol.* 2020, *68*, 2847, doi:10.4103/IJO.IJO_2178_20.

136. Shetty, R.; Dalal, R.; Nair, A.P.; Khamar, P.; D'Souza, S.; Vaishnav, R. Pain Management after Photorefractive Keratectomy. *J. Cataract Refract. Surg.* 2019, *45*, 972–976, doi:10.1016/J.JCRS.2019.01.032.

137. Yan, C.; Jin, L.; Zhang, Q.; Liu, X.; Yu, T.; Zhao, F.; Mu, Y.; Xu, J.; Zhang, L. Management of Delayed Corneal Epithelial Healing after Refractive Surgery: Five Case Reports. *Front. Med. (Lausanne).* 2025, *12*, 1517403, doi:10.3389/FMED.2025.1517403/BIBTEX.

138. Moshirfar, M.; West, W.B.; Milner, D.C.; McCabe, S.E.; Ronquillo, Y.C.; Hoopes, P.C. Delayed Epithelial Healing with Corneal Edema and Haze After Photorefractive Keratectomy Using Intraoperative Mitomycin C. *Int. Med. Case Rep. J.* 2021, *14*, 863–870, doi:10.2147/IMCRJ.S342774.

139. Jadczyk-Sorek, K.; Garczorz, W.; Bubała-Stachowicz, B.; Francuz, T.; Mrukwa-Kominek, E. Matrix Metalloproteinases and the Pathogenesis of Recurrent Corneal Erosions and Epithelial Basement Membrane Dystrophy. *Biology (Basel).* 2023, *12*, 1263, doi:10.3390/BIOLOGY12091263.

140. Gavrylyak, I. V.; Greben, N.K.; Bilous, V.L.; Korsa, V. V.; Zhaboiedov, D.G.; Ağca, C.A.; Tykhomyrov, A.O. The Levels of Hypoxia- and Angiogenesis-Related Regulators and Matrix Metalloproteinase 9 Activity in Tear Fluid of Patients with Non-Penetrating Ocular Traumas. *Medicni Perspektivi* 2022, *27*, 168–176, doi:10.26641/2307-0404.2022.4.271217.

141. Lent-Schochet, D.; Akbar, M.; Hou, J.H.; Farooq, A. V. Diagnostic Approach to Limbal Stem Cell Deficiency. *Frontiers in Ophthalmology* 2024, *4*, 1524595, doi:10.3389/FOPHT.2024.1524595/BIBTEX.

142. Prusek, A.; Sikora, B.; Skubis-Sikora, A.; Czekaj, P. Assessment of the Toxic Effect of Benzalkonium Chloride on Human Limbal Stem Cells. *Scientific Reports 2025 15:1* 2025, *15*, 12295-, doi:10.1038/s41598-025-96919-2.

143. Goldstein, M.H.; Silva, F.Q.; Blender, N.; Tran, T.; Vantipalli, S. Ocular Benzalkonium Chloride Exposure: Problems and Solutions. *Eye* 2021, *36*, 361, doi:10.1038/S41433-021-01668-X.

144. Jhanji, V.; Billig, I.; Yam, G.H.F. Cell-Free Biological Approach for Corneal Stromal Wound Healing. *Front. Pharmacol.* 2021, *12*, 671405, doi:10.3389/FPHAR.2021.671405/FULL.

145. Jester, J. V.; Moller-Pedersen, T.; Huang, J.; Sax, C.M.; Kays, W.T.; Cavangh, H.D.; Petroll, W.M.; Piatigorsky, J. The Cellular Basis of Corneal Transparency: Evidence for “Corneal Crystallins.” *J. Cell Sci.* 1999, *112 (Pt 5)*, 613–622, doi:10.1242/JCS.112.5.613.

146. Buratto, L.; Slade, S.G.; Serrao, S.; Lombardo, M. Photorefractive Keratectomy. *PRK: the Past, Present, and Future of Surface Ablation* 2023, 25–48, doi:10.1201/9781003525950-4.

147. Kundu, G.; D’Souza, S.; Lalgudi, V.G.; Arora, V.; Chhabra, A.; Deshpande, K.; Shetty, R. Photorefractive Keratectomy (PRK) Prediction, Examination, tReatment, Follow-up, Evaluation, Chronic Treatment (PERFECT) Protocol - A New Algorithmic Approach for Managing Post PRK Haze. *Indian J. Ophthalmol.* 2020, *68*, 2950–2955, doi:10.4103/IJO.IJO_2623_20.

148. Gharieb, H.M.; Allah, M.A.A.A.; Ahmed, A.A.; Othman, I.S. Transepithelial Laser versus Alcohol Assisted Photorefractive Keratectomy

Safety and Efficacy: 1-Year Follow-up of a Contralateral Eye Study. *Korean J. Ophthalmol.* 2021, *35*, 142, doi:10.3341/KJO.2020.0105.

149. Moller-Pedersen, T.; Cavanagh, H.D.; Petroll, W.M.; Jester, J. V. Stromal Wound Healing Explains Refractive Instability and Haze Development after Photorefractive Keratectomy: A 1-Year Confocal Microscopic Study. *Ophthalmology* 2000, *107*, 1235–1245, doi:10.1016/S0161-6420(00)00142-1.

150. Jester, J. V. Corneal Crystallins and the Development of Cellular Transparency. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2007, *19*, 82, doi:10.1016/J.SEMCDB.2007.09.015.

151. Møller-Pedersen, T.; Cavanagh, H.D.; Petroll, W.M.; Jester, J. V. Corneal Haze Development after PRK Is Regulated by Volume of Stromal Tissue Removal. *Cornea* 1998, *17*, 627–639, doi:10.1097/00003226-199811000-00011.

152. Meyer, J.C.; Stulting, R.D.; Thompson, K.P.; Durrie, D.S. Late Onset of Corneal Scar after Excimer Laser Photorefractive Keratectomy. *Am. J. Ophthalmol.* 1996, *121*, 529–539, doi:10.1016/S0002-9394(14)75427-3.

153. Lipshitz, I.; Loewenstein, A.; Varssano, D.; Lazar, M.; Talamo, J.H. Late Onset Corneal Haze after Photorefractive Keratectomy for Moderate and High Myopia. *Ophthalmology* 1997, *104*, 369–374, doi:10.1016/S0161-6420(97)30306-6.

154. Singh, V.; Agrawal, V.; Santhiago, M.R.; Wilson, S.E. Stromal Fibroblast–Bone Marrow-Derived Cell Interactions: Implications for Myofibroblast Development in the Cornea. *Exp. Eye Res.* 2012, *98*, 1, doi:10.1016/J.EXER.2012.03.006.

155. Wilson, S.E. Corneal Myofibroblast Biology and Pathobiology: Generation, Persistence, and Transparency. *Exp. Eye Res.* 2012, *99*, 78, doi:10.1016/J.EXER.2012.03.018.

156. Majmudar, P.A.; Schallhorn, S.C.; Cason, J.B.; Donaldson, K.E.; Kymionis, G.D.; Shtein, R.M.; Verity, S.M.; Farjo, A.A. Mitomycin-C in Corneal Surface Excimer Laser Ablation Techniques: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015, *122*, 1085–1095, doi:10.1016/J.OPHTHA.2015.01.019.

157. Hofmeister, E.M.; Bishop, F.M.; Kaupp, S.E.; Schallhorn, S.C. Randomized Dose-Response Analysis of Mitomycin-C to Prevent Haze after Photorefractive Keratectomy for High Myopia. *J. Cataract Refract. Surg.* 2013, *39*, 1358–1365, doi:10.1016/J.JCRS.2013.03.029.

158. Sy, M.E.; Zhang, L.; Yeroushalmi, A.; Huang, D.; Hamilton, D.R. Effect of Mitomycin-C on the Variance in Refractive Outcomes after Photorefractive Keratectomy. *J. Cataract Refract. Surg.* 2014, *40*, 1980–1984, doi:10.1016/J.JCRS.2014.02.048.

159. Nassiri, N.; Farahangiz, S.; Rahnavardi, M.; Rahmani, L.; Nassiri, N. Corneal Endothelial Cell Injury Induced by Mitomycin-C in Photorefractive Keratectomy: Nonrandomized Controlled Trial. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008, *34*, 902–908, doi:10.1016/J.JCRS.2008.03.007.

160. Chang, Y.M.; Liang, C.M.; Weng, T.H.; Chien, K.H.; Lee, C.H. Mitomycin C for the Prevention of Corneal Haze in Photorefractive Keratectomy: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Acta Ophthalmol.* 2021, *99*, 652–662, doi:10.1111/AOS.14704;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER.

161. Spadea, L.; Giovannetti, F. Main Complications of Photorefractive Keratectomy and Their Management. *Clin. Ophthalmol.* 2019, *13*, 2305, doi:10.2147/OPTH.S233125.

162. Zhang, Z.; Xiang, L. xi; Wu, Y.; Li, Q.; Ke, S. hua; Liu, L. qian Factors Affecting Long-Term Myopic Regression after Corneal Refractive Surgery for Civilian Pilots in Southwest China. *BMC Ophthalmol.* 2024, *24*, 1–12, doi:10.1186/S12886-024-03399-5/TABLES/12.

163. Naderi, M.; Sabour, S.; Khodakarim, S.; Daneshgar, F. Studying the Factors Related to Refractive Error Regression after PRK Surgery. *BMC Ophthalmol.* 2018, *18*, 198, doi:10.1186/S12886-018-0879-Y.

164. Guerrero-Moreno, A.; Baudouin, C.; Melik Parsadaniantz, S.; Réaux-Le Goazigo, A. Morphological and Functional Changes of Corneal Nerves and Their Contribution to Peripheral and Central Sensory Abnormalities. *Front. Cell. Neurosci.* 2020, *14*, doi:10.3389/FNCEL.2020.610342.

165. Yang, L.; Mehta, J.; Liu, Y.C. Corneal Neuromediator Profiles Following Laser Refractive Surgery. *Neural Regen. Res.* 2021, *16*, 2177, doi:10.4103/1673-5374.308666.

166. Dua, H.S.; Said, D.G.; Messmer, E.M.; Rolando, M.; Benitez-del-Castillo, J.M.; Hossain, P.N.; Shortt, A.J.; Geerling, G.; Nubile, M.; Figueiredo, F.C.; et al. Neurotrophic Keratopathy. *Prog. Retin. Eye Res.* 2018, *66*, 107–131, doi:10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.

167. Maher, C.; Chen, Z.; Zhou, Y.; You, J.; Sutton, G.; Wallace, G. Innervation in Corneal Bioengineering. *Acta Biomater.* 2024, *189*, 73–87, doi:10.1016/J.ACTBIO.2024.10.009.

168. Chiang, J.C.B.; Roy, M.; Kim, J.; Markoulli, M.; Krishnan, A. V. In-Vivo Corneal Confocal Microscopy: Imaging Analysis, Biological Insights and Future Directions. *Communications Biology 2023 6:1* 2023, *6*, 652-, doi:10.1038/s42003-023-05005-8.

169. Gong, Q.; Huang, K.; Li, K.; Tong, Y.; Zhao, J.; Wang, H.; Xu, Z.; Lin, M.; Lu, F.; Hu, L. Structural and Functional Changes of Binocular

Corneal Innervation and Ocular Surface Function after Unilateral SMILE and tPRK. *Br. J. Ophthalmol.* 2024, *108*, 1492–1499, doi:10.1136/BJO-2023-324358.

170. Dang, D.H.; Riaz, K.M.; Karamichos, D. Treatment of Non-Infectious Corneal Injury: Review of Diagnostic Agents, Therapeutic Medications, and Future Targets. *Drugs* 2022, *82*, 145, doi:10.1007/S40265-021-01660-5.

171. Huang, T.; Wang, Y.; Zhu, Z.; Wu, Q.; Chen, D.; Li, Y. Moisture Chamber Goggles for the Treatment of Postoperative Dry Eye in Patients Receiving SMILE and FS-LASIK Surgery. *BMC Ophthalmol.* 2023, *23*, doi:10.1186/S12886-023-03241-4.

172. Dupps, W.J.; Kohnen, T.; Mamalis, N.; Rosen, E.S.; Koch, D.D.; Obstbaum, S.A.; Waring, G.O.; Reinstein, D.Z.; Stulting, R.D. Standardized Graphs and Terms for Refractive Surgery Results. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011, *37*, 1–3, doi:10.1016/J.JCRS.2010.11.010.

173. Hashemi, H.; Alvani, A.; Aghamirsalim, M.; Miraftab, M.; Asgari, S. Comparison of Transepithelial and Conventional Photorefractive Keratectomy in Myopic and Myopic Astigmatism Patients: A Randomized Contralateral Trial. *BMC Ophthalmol.* 2022, *22*, 68, doi:10.1186/S12886-022-02293-2.

174. Giral, J.B.; Bloch, F.; Sot, M.; Zevering, Y.; Nar, A. El; Vermion, J.C.; Goetz, C.; Lhuillier, L.; Perone, J.M. Efficacy and Safety of Single-Step Transepithelial Photorefractive Keratectomy with the All-Surface Laser Ablation SCHWIND Platform without Mitomycin-C for High Myopia: A Retrospective Study of 69 Eyes. *PLoS One* 2021, *16*, e0259993, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0259993.

175. Hamed, A.M.; Wang, L.; Misra, M.; Koch, D.D. A Comparative Analysis of Five Methods of Determining Corneal Refractive Power in Eyes

That Have Undergone Myopic Laser in Situ Keratomileusis. *Ophthalmology* 2002, *109*, 651–658, doi:10.1016/S0161-6420(01)01001-6.

176. Weng, T.H.; Chang, Y.M.; Lin, F.H.; Weng, Z.X.; Wang, T.W.; Chen, Y.H.; Tai, M.C.; Chen, J.T.; Liang, C.M.; Lin, T.Y. Investigation of Corneal Epithelial Thickness and Irregularity by Optical Coherence Tomography after Transepithelial Photorefractive Keratectomy. *Clin. Exp. Optom.* 2024, *107*, 23–31, doi:10.1080/08164622.2023.2197107.

177. Akram, S.; Moazzum, W.; Abid, K. Efficacy of Single-Step Transepithelial Photorefractive Keratectomy in Myopia, Hyperopia and Astigmatism-a Systematic Review. *BMC Ophthalmol.* 2025, *25*, doi:10.1186/S12886-024-03830-X.

178. Curcă, P.F.; Tătaru, C.I.; Sima, G.; Burcea, M.; Schmitzer, S.; Tătaru, C.P. Transepithelial Photorefractive Keratectomy for Myopia and Myopic Astigmatism. *Rom. J. Ophthalmol.* 2025, *69*, 401, doi:10.22336/RJO.2025.63.

179. Doan, T.; Akileswaran, L.; Andersen, D.; Johnson, B.; Ko, N.; Shrestha, A.; Shestopalov, V.; Lee, C.S.; Lee, A.Y.; Van Gelder, R.N. Paucibacterial Microbiome and Resident DNA Virome of the Healthy Conjunctiva. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016, *57*, 5116, doi:10.1167/IOVS.16-19803.

180. Willcox, M.D.P. Characterization of the Normal Microbiota of the Ocular Surface. *Exp. Eye Res.* 2013, *117*, 99–105, doi:10.1016/J.EXER.2013.06.003.

181. Gomes, J.Á.P.; Frizon, L.; Demeda, V.F. Ocular Surface Microbiome in Health and Disease. *Asia. Pac. J. Ophthalmol. (Phila).* 2020, *9*, 505–511, doi:10.1097/APO.0000000000000330.

182. Huang, Y.; Yang, B.; Li, W. Defining the Normal Core Microbiome of Conjunctival Microbial Communities. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016, *22*, 643.e7-643.e12, doi:10.1016/J.CMI.2016.04.008.

183. Galdiero, M.; Petrillo, F.; Pignataro, D.; Lavano, M.A.; Santella, B.; Folliero, V.; Zannella, C.; Astarita, C.; Gagliano, C.; Franci, G.; et al. Current Evidence on the Ocular Surface Microbiota and Related Diseases. *Microorganisms* 2020, *8*, 1033, doi:10.3390/MICROORGANISMS8071033.

184. Ozkan, J.; Willcox, M.D. The Ocular Microbiome: Molecular Characterisation of a Unique and Low Microbial Environment. *Curr. Eye Res.* 2019, *44*, 685–694, doi:10.1080/02713683.2019.1570526,.

185. Lai, J.; Rigas, Y.; Kantor, N.B.; Cohen, N.K.; Tomlinson, A.; St Leger, A.J.; Galor, A. Living with Your Biome: How the Bacterial Microbiome Impacts Ocular Surface Health and Disease. *Expert Rev. Ophthalmol.* 2024, *19*, 89, doi:10.1080/17469899.2024.2306582.

186. Rizzuto, V.; Settino, M.; Stroffolini, G.; Covello, G.; Vanags, J.; Naccarato, M.; Montanari, R.; de Lossada, C.R.; Mazzotta, C.; Forestiero, A.; et al. Ocular Surface Microbiome: Influences of Physiological, Environmental, and Lifestyle Factors. *Comput. Biol. Med.* 2025, *190*, 110046, doi:10.1016/J.COMPBIOMED.2025.110046.

187. Chowdhary, A.; Van Gelder, R.N.; Sundararajan, M. Methodologic Considerations for Studying the Ocular Surface Microbiome. *Ophthalmology Science* 2023, *3*, 100408, doi:10.1016/J.XOPS.2023.100408.

188. Zhou, D. Ocular Microbiome. *Journal of the Foundations of Ophthalmology* 2025, doi:10.48089/JFO7688276.

189. Konovalova, N. V.; Zborovska, O. V.; Bushuieva, N.M.; Goranskyi, Y.I.; Guzun, O. V.; Zhuravok, Y.O.; Serebrina, T.M. Порушення Зорових Функцій При Синдромі Арно́льда — Кіа́рі (Аналіз Клінічних

Випадків). *Ukrainian Journal of Ophthalmology* 2025, *2025*, 60–66, doi:10.31288/OFTALMOLZH202566066.

190. Kang, Y.; Tian, L.; Gu, X.; Chen, Y.; Ma, X.; Lin, S.; Li, Z.; Lou, Y.; Zheng, M. Characterization of the Ocular Surface Microbiome in Keratitis Patients after Repeated Ophthalmic Antibiotic Exposure. *Microbiol. Spectr.* 2022, *10*, doi:10.1128/SPECTRUM.02162-21/SUPPL_FILE/SPECTRUM02162-21_SUPP_1_SEQ14.PDF.

191. McDermott, A.M. Antimicrobial Compounds in Tears. *Exp. Eye Res.* 2013, *117*, 10.1016/j.exer.2013.07.014, doi:10.1016/J.EXER.2013.07.014.

192. Mudgil, P. Antimicrobial Tear Lipids in the Ocular Surface Defense. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022, *12*, 866900, doi:10.3389/FCIMB.2022.866900/FULL.

193. Allansmith, M.R.; Gudmundsson, O.G.; Hann, L.E.; Keys, C.; Bloch, K.J.; Taubman, M.A.; Sullivan, D.A. The Immune Response of the Lacrimal Gland to Antigenic Exposure. *Curr. Eye Res.* 1987, *6*, 921–927, doi:10.3109/02713688709034860.

194. Ng, K.M.; Ferreyra, J.A.; Higginbottom, S.K.; Lynch, J.B.; Kashyap, P.C.; Gopinath, S.; Naidu, N.; Choudhury, B.; Weimer, B.C.; Monack, D.M.; et al. Microbiota-Liberated Host Sugars Facilitate Post-Antibiotic Expansion of Enteric Pathogens. *Nature* 2013, *502*, 96, doi:10.1038/NATURE12503.

195. Zaidi, T.; Zaidi, T.; Cywes-Bentley, C.; Lu, R.; Priebe, G.P.; Pier, G.B. Microbiota-Driven Immune Cellular Maturation Is Essential for Antibody-Mediated Adaptive Immunity to Staphylococcus Aureus Infection in the Eye. *Infect. Immun.* 2014, *82*, 3483, doi:10.1128/IAI.01951-14.

196. St. Leger, A.J.; Desai, J. V.; Drummond, R.A.; Kugadas, A.; Almaghrabi, F.; Silver, P.; Raychaudhuri, K.; Gadjeva, M.; Iwakura, Y.;

Lionakis, M.S.; et al. An Ocular Commensal Protects against Corneal Infection by Driving an Interleukin-17 Response from Mucosal Γδ T Cells. *Immunity* 2017, *47*, 148-158.e5, doi:10.1016/J.IMMUNI.2017.06.014/ATTACHMENT/9BCBDC97-ECC3-4116-A9C9-936F4C1BD2E1/MMC2.PDF.

197. Zhao, Y.; Qiu, P.; Shen, T. Gut Microbiota and Eye Diseases: A Review. *Medicine* 2024, *103*, e39866, doi:10.1097/MD.0000000000039866.

198. Bobyr, V. V.; Nazarchuk, O.A.; Paliy, V.G.; Kryzhanovska, A. V.; Bobyr, N.A.; Vlasenko, I.G.; Zhemera, N.A. The Human Microbiome and Modern Approaches to Its Preservation (Analytical Review). *Reports of Vinnytsia National Medical University* 2023, *27*, 495–500, doi:10.31393/REPORTS-VNMEDICAL-2023-27(3)-23.

199. Kryzhanovska, A. V.; Kolodii, S.A.; Zhorniak, O.I.; Burkot, V.M.; Zhorniak, P. V.; Rymsha, O. V.; Paliy, V.G. The Role of Biofilm-Forming Microorganisms in the Occurrence of Gastrointestinal Diseases (Literature Review). *Reports of Vinnytsia National Medical University* 2026, *30*, 165–171, doi:10.31393/REPORTS-VNMEDICAL-2026-30(1)-27.

200. Bahniuk, N.; Faustova, M.; Riesbeck, K.; Prokopchuk, Z.; Paliy, V.; Nazarchuk, O.; Loban, G. THE CORRESPONDENCE OF THE CARBAPENEMASE GENOTYPE AND PHENOTYPIC ANTIMICROBIAL PROFILES OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA. *The Medical and Ecological Problems* 2023, *27*, 45–50, doi:10.31718/MEP.2023.27.5-6.06.

201. Sati, H.; Carrara, E.; Savoldi, A.; Hansen, P.; Garlasco, J.; Campagnaro, E.; Boccia, S.; Castillo-Polo, J.A.; Magrini, E.; Garcia-Vello, P.; et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: A Prioritisation Study to Guide Research, Development, and Public Health Strategies against Antimicrobial Resistance. *Lancet Infect. Dis.* 2025, *25*, 1033–1043, doi:10.1016/S1473-3099(25)00118-5.

202. Faustova, M.O.; Nazarchuk, O.A.; Loban, G.A.; Chumak, Yu.V.; Ananieva, M.M.; Bondarenko, V.V. RETROSPECTIVE SENSITIVITY ANALYSIS OF KOCURIA SPP. TO ANTIBIOTICS. *The Medical and Ecological Problems* 2022, *26*, 16–19, doi:10.31718/MEP.2022.26.5-6.04.

203. Ting, D.S.J.; Ho, C.S.; Deshmukh, R.; Said, D.G.; Dua, H.S. Infectious Keratitis: An Update on Epidemiology, Causative Microorganisms, Risk Factors, and Antimicrobial Resistance. *Eye 2021 35:4* 2021, *35*, 1084–1101, doi:10.1038/s41433-020-01339-3.

204. Elmesseri, R.A.; Saleh, S.E.; Elsherif, H.M.; Yahia, I.S.; Aboshanab, K.M. Staphyloxanthin as a Potential Novel Target for Deciphering Promising Anti- Staphylococcus Aureus Agents. *Antibiotics (Basel)* 2022, *11*, doi:10.3390/ANTIBIOTICS11030298.

205. Kavanagh, K.T. Control of MSSA and MRSA in the United States: Protocols, Policies, Risk Adjustment and Excuses. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2019, *8*, doi:10.1186/S13756-019-0550-2.

206. Thomas, R.K.; Melton, R.; Asbell, P.A. Antibiotic Resistance among Ocular Pathogens: Current Trends from the ARMOR Surveillance Study (2009-2016). *Clin. Optom. (Auckl).* 2019, *11*, 15–26, doi:10.2147/OPTO.S189115.

207. Fantes, F.E.; Hanna, K.D.; Waring, G.O.; Pouliquen, Y.; Thompson, K.P.; Savoldelli, M. Wound Healing After Excimer Laser Keratomileusis (Photorefractive Keratectomy) in Monkeys. *Archives of Ophthalmology* 1990, *108*, 665–675, doi:10.1001/ARCHOPHT.1990.01070070051034,.

208. Technical Data.

209. Шелковая Н.Г.; Прокопець В.П. *Методика Кількісного Дослідження Вмісту Бактерій у Клінічних Матеріалах, Що Відібрані За*

Допомогою Ватного Тампону; Збірник наукових праць співробітників КМАПО: Київ, 2008;

210. Про Затвердження Методичних Вказівок “Визначення Чутливості Мікроорганізмів До Антибактеріальних Препаратів. : Наказ Від 05.04.2007 № 167.

211. Сандурський, С.О. Мікробіологічний Вміст Кон’юнктиви Пацієнтів Рефракційного Хірурга. In Proceedings of the «Рефракційний пленер’23»: збірник праць науково-практичної конференції з міжнародною участю (10–11 листопада 2023 р., м. Київ); НМУ імені О. О. Богомольця: Київ, 2023; pp. 84–85.

212. Kovalchuk, V.P.; Hrizhymalska, K.Y.; Sandurskyi, S.O.; Skrypka, A.S. ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCI ISOLATED FROM CONJUNCTIVAL CONTENTS. *Clinical and Preventive Medicine* 2025, *2025*, 59–64, doi:10.31612/2616-4868.1.2025.07.

213. Сандурський, С.О. Прогностичне Значення Цитологічних Змін Кон’юнктиви Для Результатів Трансепітеліальної Фоторефракційної Кератектомії. In Proceedings of the Modern Perspectives on Science and Economic Progress: Collection of Scientific Papers with Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Conference (June 4–6, 2025, Vilnius, Lithuania); International Scientific Unity: Vilnius, Lithuania, June 4 2025; pp. 328–329.

214. Гріжимальська, К.Ю.; Назарчук, Г.Г.; Скрипка, А.С.; Сандурський, С.О. Чутливість До Протимікробних Засобів Коагулазонегативних Стафілококів, Виділених Із Кон’юнктивального Вмісту. In Proceedings of the Тези доповідей XVI з’їзду Товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (2–6 червня 2025 р., м. Тернопіль); Київ, 2025; p. 166.

215. Sandurskyi S; Hrizhymalska K Вплив Носіння Контактних Лінз На Цитологічний Статус Очної Поверхні Та Загоєння Рогівки Після Трансепітеліальної Фоторефракційної Кератектомії. *Ukrainian Journal of Ophthalmology* 2026, *2026*, 35–41, doi:10.31288/UKR.J.OPHTHALMOL.202623541.

216. Гріжимальська, К.Ю.; Сандурський, С.О. Точність Та Передбачуваність Трансепітеліальної Фоторефракційної Кератектомії: Порівняльний Аналіз у Пацієнтів з Різним Анамнезом Носіння Контактних Лінз. *Перспективи та інновації науки* 2025, doi:10.52058/2786-4952-2025-9(55)-1923-1932.

217. Сандурський, С.; Гріжимальська, К. Вплив Предопераційного Носіння м'яких Контактних Лінз На Суб'єктивні Скарги Пацієнтів у Ранньому Післяопераційному Періоді Після Т-ФРК. *Перспективи та інновації науки* 2025, doi:10.52058/2786-4952-2025-12(58)-2789-2798.

218. Holden, B.; Sankaridurg, P.; Smith, E.; Aller, T.; Jong, M.; He, M. Myopia, an Underrated Global Challenge to Vision: Where the Current Data Takes Us on Myopia Control. *Eye* 2013, *28*, 142, doi:10.1038/EYE.2013.256.

219. Chotaliya, R.; Mishra, N.; Buch, A.; Prasad, N. A Review of Ocular Surface Impression Cytology Along with the Recommended Methodology. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth* 2025, *18*, 187–193, doi:10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu_265_24.

220. Oltulu, P.; Turan, M.; Oltulu, R.; Turan, G. The Use of Impression Cytology in Ocular Surface Diseases. *Selcuk Tip Dergisi* 2019, *1*, 43–46, doi:10.30733/std.2019.01241.

221. Wakamatsu, T.H.; Dogru, M.; Matsumoto, Y.; Kojima, T.; Kaido, M.; Ibrahim, O.M.A.; Sato, E.A.; Igarashi, A.; Ichihashi, Y.; Satake, Y.;

et al. Evaluation of Lipid Oxidative Stress Status in Sjögren Syndrome Patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013, *54*, 201–210, doi:10.1167/iovs.12-10325.

222. Dogru, M.; Katakami, C.; Miyashita, M.; Hida, E.; Uenishi, M.; Tetsumoto, K.; Kanno, S.; Nishida, T.; Yamanaka, A. Ocular Surface Changes after Excimer Laser Phototherapeutic Keratectomy. *Ophthalmology* 2000, *107*, 1144–1152, doi:10.1016/S0161-6420(00)00113-5.

223. Li, Y.; Ge, L.; Ren, B.; Zhang, X.; Yin, Z.; Liu, H.; Yang, Y.; Liu, Y.; Xu, H. De-Differentiation of Corneal Epithelial Cells Into Functional Limbal Epithelial Stem Cells After the Ablation of Innate Stem Cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2024, *65*, 32, doi:10.1167/iovs.65.13.32.

224. Miller, D.; Iovieno, A. The Role of Microbial Flora on the Ocular Surface. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009, *9*, 466–470, doi:10.1097/ACI.0b013e3283303e1b.

225. Chang, V.S.; Dhaliwal, D.K.; Raju, L.; Kowalski, R.P. Antibiotic Resistance in the Treatment of Staphylococcus Aureus Keratitis: A 20-Year Review. *Cornea* 2015, *34*, 698–703, doi:10.1097/ICO.0000000000000431.

226. Marangon, F.B.; Miller, D.; Muallem, M.S.; Romano, A.C.; Alfonso, E.C. Ciprofloxacin and Levofloxacin Resistance among Methicillin-Sensitive Staphylococcus Aureus Isolates from Keratitis and Conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2004, *137*, 453–458, doi:10.1016/j.ajo.2003.10.026.

227. Lin, L.; Duan, F.; Yang, Y.; Lou, B.; Liang, L.; Lin, X. Nine-Year Analysis of Isolated Pathogens and Antibiotic Susceptibilities of Microbial Keratitis from a Large Referral Eye Center in Southern China. *Infect. Drug Resist.* 2019, *12*, 1295–1302, doi:10.2147/IDR.S206831.

228. Jin, H.; Parker, W.T.; Law, N.W.; Clarke, C.L.; Gisseman, J.D.; Pflugfelder, S.C.; Wang, L.; Al-Mohtaseb, Z.N. Evolving Risk Factors and

Antibiotic Sensitivity Patterns for Microbial Keratitis at a Large County Hospital. *Br. J. Ophthalmol.* 2017, *101*, 1483–1487, doi:10.1136/bjophthalmol-2016-310026.

229. Carmona-Ribeiro, A.M.; de Melo Carrasco, L.D. Cationic Antimicrobial Polymers and Their Assemblies. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, *14*, 9906–9946, doi:10.3390/ijms14059906.

230. Nazarchuk, O.; Denysko, T. Evaluation of Antimicrobial Activity of Biomaterials Based on Alginate and Decametoxin against Staphylococus Aureus and Escherichia Coli. *ScienceRise: Biological Science* 2023, *4*, 11–18, doi:10.15587/2519-8025.2023.298594.

231. Шапринський, В.О.; Назарчук, О.А.; Кривецький, В.Ф.; Сулейманова, В.Г.; Мітюк, Б.О.; Верба, М.А. Гнійний Медіастиніт: Мікробіологічна Структура Збудників Та Вибір Оптимального Антисептичного Засобу Для Санації Гнійно-Запального Процесу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»* 2026, 17–23, doi:10.32782/2415-8127.2026.73.3.

232. Osmanov, A.; Farooq, Z.; Richardson, M.D.; Denning, D.W. The Antiseptic Miramistin: A Review of Its Comparative in Vitro and Clinical Activity. *FEMS Microbiol. Rev.* 2020, *44*, 399–417, doi:10.1093/femsre/fuaa012.

233. Arita, R.; Itoh, K.; Inoue, K.; Kuchiba, A.; Yamaguchi, T.; Amano, S. Contact Lens Wear Is Associated with Decrease of Meibomian Glands. *Ophthalmology* 2009, *116*, 379–384, doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.012.

234. Khattak, A.; An-Nakhli, F. Incidence and Quantification of Corneal Haze by Pentacam Scheimpflug Densitometry Following Photorefractive Keratectomy for Myopia in Virgin and Post Corneal Transplant Eyes with Dark Irides. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2020, *34*, 8, doi:10.4103/1319-4534.301295.

235. Torricelli, A.A.M.; Wilson, S.E. Cellular and Extracellular Matrix Modulation of Corneal Stromal Opacity. *Exp. Eye Res.* 2014, *0*, 151, doi:10.1016/J.EXER.2014.09.013.

236. Frutos-rincón, L.; Gómez-sánchez, J.A.; Íñigo-portugués, A.; Carmen Acosta, M.; Gallar, J. An Experimental Model of Neuro–Immune Interactions in the Eye: Corneal Sensory Nerves and Resident Dendritic Cells. *International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol. 23, Page 2997* 2022, *23*, 2997, doi:10.3390/IJMS23062997.

237. Zarei-Ghanavati, S.; Sadeghi, J.; Hassanzadeh, S.; Shayan Far, M.; Heravian Shandiz, J.; Jamali, J.; Abbasi Mehrabadi, A.; Irandoost, N.; Aryanmanesh, S.; Gharouni, A.; et al. Dry Eye after Photorefractive Keratectomy (PRK) and Transepithelial Photorefractive Keratectomy (T-PRK): A Comparative Clinical Study. *International Ophthalmology 2025 45:1* 2025, *45*, 251-, doi:10.1007/S10792-025-03626-Y.

238. Soundarya, B.; Sachdev, G.S.; Ramamurthy, S.; Dandapani, R. Ectasia after Keratorefractive Surgery: Analysis of Risk Factors and Treatment Outcomes in the Indian Population. *Indian J. Ophthalmol.* 2020, *68*, 1028, doi:10.4103/ijo.IJO_1580_19.

ДОДАТОК А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Kovalchuk, V. P., Hrizhymalska, K. Y., Sandurskyi, S. O., & Skrypka, A. S. (2025). Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from conjunctival contents. *Clinical and Preventive Medicine,* (1), 59–64. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus Q4)**

Kovalchuk V. P. – Приймав участь у розробці концепції та методології дослідження, а також написання початкового варіанту рукопису, його перегляд і редагування.

Hrizhymalska K. Y. – приймала участь у проведенні дослідження, зборі даних, а також перегляді і редагуванні тексту рукопису.

Skrypka A. S. – приймав участь у розробці концепції та методології, формальному аналізі даних, а також перегляді і редагуванні тексту.

2. Гріжимальська, К., & Сандурський, С. (2025). Точність та передбачуваність трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії: порівняльний аналіз у пацієнтів з різним анамнезом носіння контактних лінз. *Перспективи та інновації науки,* (9(55)). **(Фахове видання України. Категорія Б)**

Гріжимальська, К. – приймала участь в концептуалізації дослідження, в організації дослідження, в формальному аналізі і перевірці даних дослідження.

3. Сандурський, С., & Гріжимальська, К. (2025). Вплив предопераційного носіння м'яких контактних лінз на суб’єктивні скарги пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді після Т-ФРК. *Перспективи та інновації науки,* (12(58)). **(Фахове видання України. Категорія Б)**

Гріжимальська К. – приймала участь в концептуалізації дослідження, в формальному аналізі і перевірці даних дослідження.

4. Сандурський, С. О., & Гріжимальська, К. Ю. (2026). Вплив носіння контактних лінз на цитологічний статус очної поверхні та загоєння рогівки після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії. *Ukrainian Journal of Ophthalmology,* (2), 35–41. (**Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus Q4)**

Гріжимальська К. Ю. – приймала участь у розробці концепції, проєктуванні, аналізі та інтерпретації даних, рецензуванні та редагуванні.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

5. Сандурський, С. О. (2023). Мікробіологічний вміст кон’юнктиви пацієнтів рефракційного хірурга. В *Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю* «Рефракційний пленер’23» (с. 84–85). Київ. **(Тези)**

6. Гріжимальська, К. Ю., Назарчук, Г. Г., Скрипка, А. С., & Сандурський, С. О. (2025). Чутливість до протимікробних засобів коагулазонегативних стафілококів, виділених із кон’юнктивального вмісту. У *Матеріали конференції* (с. 166). Тернопіль. **(Тези)**

7. Сандурський, С. О. (2025). Прогностичне значення цитологічних змін кон’юнктиви для результатів трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії. У *Modern Perspectives on Science and Economic Progress: Тези 1st International Scientific and Practical Conference* (с. 328-329). Вільнюс, Литва. **(Тези)**

ДОДАТОК Б-1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

перший проректор з науково-
педагогічної роботи та післядипломної
освіти Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця
МОЗ України
академік НАМН та НАПН України
д.мед.н., професор Науменко О.М.

«____» _____ 20___ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Оптимізація схем емпіричної антибіотикотерапії та профілактики в офтальмохірургії на основі сучасного профілю антибіотикорезистентності коагулазонегативних стафілококів кон'юнктиви. Алгоритм мікробіологічного моніторингу стану очної поверхні та раціонального вибору антибактеріальних препаратів для ерадикації умовно-патогенної флори. Критерії прогнозування рефракційного результату (точності та передбачуваності) трансепітеліальної ФРК у пацієнтів залежно від тривалості анамнезу носіння м'яких контактних лінз.

Установа – розробник, автор: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, (вулиця Пирогова, 56, Вінниця, Вінницька область, 21018), Сандурський Святослав Олексійович.

Джерело інформації:

Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from conjunctival contents / V. P. Kovalchuk et al. *Clinical and Preventive Medicine*. 2025. No. 1. P. 59–64. URL: https://doi.org/10.31612/2616-4868.1.2025.07.

Гріжимальська К., Сандурський С. Точність та передбачуваність трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії: порівняльний аналіз у пацієнтів з різним анамнезом носіння контактних лінз. *Перспективи та інновації науки*. 2025. № 9(55). URL: https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-9(55)-1923-1932.

Базова установа, яка проводить впровадження: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України» .

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: 2025-2026 рік.

Зауваження та пропозиції: Рекомендовано для подальшого впровадження в закладах вищої медичної та післядипломної освіти.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри офтальмології
та оптометрії післядипломної освіти
д.мед.н., професор Сергій РИКОВ

ДОДАТОК Б-2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету, д.мед.н., доцент
_____ ВОЛОДИМИР ХОЛОРОВСЬКИЙ
«__» _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Клініко-патогенетичні аспекти стану поверхні ока у пацієнтів з міопією до та після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії».

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра очних хвороб, автор – аспірант Сандурський С.О.

Джерела інформації:

1. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from conjunctival contents/ V.P. Kovalchuk et al. *Clinical and Preventive Medicine.* 2025. No. 1.P. 59-64. URL: https://doi.org/10.31612/2616-4868.1.2025.07.
2. Гріжимальська К., Сандурський С. Точність та передбачуваність трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії: порівняльний аналіз у пацієнтів з різним анамнезом носіння контактних лінз. *Перспективи та інновації науки.* 2025. № 9(55). URL: https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-9(55)-1923-1932

Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету.
Термін впровадження: від жовтня 2025 р.
Форма впровадження: Включення отриманих науково-практичних даних у лекційний курс та матеріали практичних занять з дисципліни «Офтальмологія» для студентів та лікарів-інтернів.
Відповідальний за впровадження: професор кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету, д.мед.н., професор Ярослав ПЕНІШКЕВИЧ.

Професор кафедри дитячої хірургії,
отоларингології та офтальмології
Буковинського державного
медичного університету _____ Я.І.ПЕНІШКЕВИЧ

ДОДАТОК Б-3

МОЗ УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М.І. ПИРОГОВА
(ВНМУ ІМ. М.І. ПИРОГОВА)

«Університетська клініка» Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (лікувально-навчально-науковий центр)

вул. Хмельницьке шосе, 104, м. Вінниця, Україна, 21029, тел. (0432)51 12 66, тел./факс: (0432) 43 80 45; e -mail: reab@ukr.net
код ЄДРПОУ 02010669

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
«Університетської клініки»
ВНМУ ім. М. І. Пирогова
(лікувально-навчально-наукового центру)
Адрій ВЕРБА
«19» 10 2026 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження

«Клініко-патогенетичні аспекти стану поверхні ока у пацієнтів з міопією до та після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії»
Сандурського Святослава Олексійовича
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Пропозиції для впровадження:
- Спосіб прогнозування вираженості суб'єктивного рогівкового синдрому в ранньому післяопераційному періоді після ТФРК у користувачів м'яких контактних лінз;
- Критерії оцінки цитологічного статусу кон'юнктиви як фактора ризику порушення регенерації рогівки після рефракційних операцій.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра очних хвороб.
3. Автори: аспірант Сандурський Святослав Олексійович.
4. Джерело інформації: статті у фаховому журналі.

ДОДАТОК Б-3

Сандурський С., Гріжимальська К. Вплив предопераційного носіння м'яких контактних лінз на суб'єктивні скарги пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді після Т-ФРК. Перспективи та інновації науки. 2026. № 12(58). URL: https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-2789-2798

Сандурський С. О., Гріжимальська К. Ю. Вплив носіння контактних лінз на цитологічний статус очної поверхні та загоєння рогівки після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії. Ukrainian Journal of Ophthalmology. 2026. № 2. С. 35–41.
URL: https://doi.org/10.31288/ukr.j.ophthalmol.202623541.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: Університетська клініка ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
6. Форми впровадження: матеріали використовуються в клінічній практиці закладу.
7. Термін впровадження: з травня 2026 року.
8. Ефективність: Впровадження результатів роботи сприяли:

Удосконаленню тактики передопераційного ведення пацієнтів, які тривалий час користувалися м'якими контактними лінзами, перед проведенням ТФРК, що дозволяє заздалегідь попередити пацієнта про можливий рівень дискомфорту та обґрунтувати необхідність суворого дотримання рекомендацій.

Підвищенню точності відбору пацієнтів на рефракційні втручання, можливість виявлення субклінічних ознак хвороби сухого ока, індукованої носінням контактних лінз.

Мінімізації ризику розвитку транзиторного рогівкового синдрому та сповільненої епітелізації.

9. Зауваження та пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано до застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження
Завідувачка кафедри очних хвороб
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
к. мед. н., доцент Катерина ГРІЖИМАЛЬСЬКА

ДОДАТОК Б-4

Товариство з обмеженою відповідальністю
медичний центр
«Офтальмологічна клініка професора Сергієнка»
м. Вінниця, вул. Пирогова, 47А тел.: (0432) 55-75-75, (067) 430-59-59 сайт: sergienko.com.ua, e-mail: ochi.vinnici(5)gmail.com

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ Медичний центр
«Офтальмологічна клініка професора
Сергієнка»
_____ Ольга МОРОЗОВА
"02" 10 2026 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження

«Клініко-патогенетичні аспекти стану поверхні ока у пацієнтів з міопією до та після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії»
Сандурського Святослава Олексійовича
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 222 «Медицина»

1. **Назва роботи**: «Клініко-патогенетичні аспекти стану поверхні ока у пацієнтів з міопією до та після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії».
2. **Пропозиція для впровадження**:
   Спосіб прогнозування вираженості суб'єктивного рогівкового синдрому в ранньому післяопераційному періоді після ТФРК у користувачів м'яких контактних лінз;
   Критерії оцінки цитологічного статусу кон'юнктиви як фактора ризику порушення регенерації рогівки після рефракційних операцій.
3. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра очних хвороб, автор – аспірант Сандурський С.О.
4. **Джерело інформації:**

ДОДАТОК Б-4

- Стаття Сандурський С., Гріжимальська К. Вплив предопераційного носіння м'яких контактних лінз на суб'єктивні скарги пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді після Т-ФРК. Перспективи та інновації науки. 2026. № 12(58). URL: https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-2789-2798
- Сандурський С. О., Гріжимальська К. Ю. Вплив носіння контактних лінз на цитологічний статус очної поверхні та загоєння рогівки після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії. Ukrainian Journal of Ophthalmology. 2026. № 2. С. 35–41. URL: https://doi.org/10.31288/ukr.j.ophthalmol.202623541.

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ МЦ «ОКПС»
6. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в клінічній практиці закладу.
7. **Термін впровадження:** з травня 2026 року.
8. **Ефективність:** Впровадження результатів дослідження дозволило оптимізувати алгоритм відбору та передопераційної підготовки пацієнтів до т-ФРК. Оптимізація підходу з урахуванням цитологічного статусу очної поверхні після носіння МКЛ сприяла прискоренню темпів реепітелізації рогівки та загальному скороченню періоду зорової і соціальної реабілітації пацієнтів.
9. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано застосування в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження
Медичний директор
ТОВ МЦ «ОКПС» Сергієнко — В.В.

ДОДАТОК Б-5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, професор
_____ Олександр НАЗАРЧУК
"20" 05 2026 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження

«Клініко-патогенетичні аспекти стану поверхні ока у пацієнтів з міопією до та після трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії»
Сандурського Святослава Олексійовича
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 222 «Медицина»

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**
   Оптимізація схем емпіричної антибіотикотерапії та профілактики в офтальмохірургії на основі сучасного профілю антибіотикорезистентності коагулазонегативних стафілококів кон'юнктиви. Алгоритм мікробіологічного моніторингу стану очної поверхні та раціонального вибору антибактеріальних препаратів для ерадикації умовно-патогенної флори.
   Критерії прогнозування рефракційного результату (точності та передбачуваності) трансепітеліальної ФРК у пацієнтів залежно від тривалості анамнезу носіння м'яких контактних лінз

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра очних хвороб, автор – аспірант Сандурський С.О.

3. Джерело інформації:

1. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from conjunctival contents / V. P. Kovalchuk et al. *Clinical and Preventive Medicine*. 2025. No. 1. P. 59–64. URL: https://doi.org/10.31612/2616-4868.1.2025.07.
2. Гріжимальська К., Сандурський С. Точність та передбачуваність трансепітеліальної фоторефракційної кератектомії: порівняльний аналіз у пацієнтів з різним анамнезом носіння контактних лінз. *Перспективи та інновації науки*. 2025. № 9(55). URL: https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-9(55)-1923-1932.

ДОДАТОК Б-5

4. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:** Заклад вищої освіти Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра очних хвороб (протокол засідання № 9 від 20 травня 2026 р.).
5. **Початок впровадження:** від жовтня 2025 р.
6. **Форма впровадження пропозиції**: у навчальний процес – матеріали дослідження використовуються у лекційних курсах та матеріалах практичних занять з дисципліни «Офтальмологія» для студентів, лікарів-інтернів та аспірантів.
7. **Зауваження та пропозиції:** Результати комплексного дисертаційного дослідження мають високу академічну та клінічну цінність, рекомендовані для подальшого використання в освітньому процесі.
8. **Соціально-економічний ефект:** Підвищення якості теоретичної та практичної підготовки майбутніх лікарів, формування у них навичок прогнозування та профілактики інфекційних і репаративних ускладнень в офтальмохірургії на основі індивідуального анамнезу пацієнта.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри очних хвороб ЗВО
Вінницький національний медичний
університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України,
к.мед.н., доцент **Катерина ГРІЖИМАЛЬСЬКА**