

Полтавський державний медичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Полтавський державний медичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

**Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису**

Іванченко Анна Юріївна

**УДК: 617.735-007.281-089.8:611.01**

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПІДВИЩЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ  
РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ, ШЛЯХОМ ОЦІНКИ  
ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА АНАТОМО-МОРФОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ**

**222 - Медицина**

**22 - Охорона здоров'я**

**Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії**

**Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело Іванченко Анна Юріївна \_\_\_\_\_**

Науковий керівник: Безкоровайна Ірина Миколаївна, доктор медичних наук, професор

## АНОТАЦІЯ

Іванченко А.Ю. Підвищення клінічної ефективності хірургічного лікування регматогенного відшарування сітківки шляхом оцінки імунологічних та анатомо-морфологічних показників. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата філософських наук за спеціальністю 222 «Медицина» (22-Охорона здоров'я). - Полтавський державний медичний університет, Полтава, 2024.

Вищий державний навчальний заклад України «Полтавський державний медичний університет», Полтава, 2024.

Дисертація присвячена проблемі покращення операційних функціональних результатів у пацієнтів із регматогенним відшаруванням сітківки після вітректомії на підставі вивчення змін мікроциркуляторного русла та їх зв'язку з ангіопетином-2 у скловидному тілі.

В основу даної дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень та асистенції оперативних втручань, клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження хворих.

Однією з провідних причин сліпоти та інвалідності в офтальмології є регматогенне відшарування сітківки. Дане захворювання є соціально-економічною проблемою, адже майже 70 % випадків розвивається в осіб працездатного віку [11,46]. Поширеність регматогенного відшарування сітківки (РВС) у світі, за даними деяких авторів, близько 10–18 випадків, інших дослідників — 6,9–18,2 випадку на 100 000 населення на рік [72,120]. У країнах Європи цей показник становить 6–10 випадків на 100 000 населення на рік [128,138]. Поширеність регматогенного відшарування сітківки (РВС) у дорослій популяції України - 3 випадки на 10 тис. чоловік [1].

Завдяки розвитку нових технологій в офтальмохірургії, хірургія регматогенного відшарування сітківки в даний час є атравматичним мікроінвазивним втручанням, яке виконується переважно методом вітректомії «pars plana» [150,166,174].

Сучасні методи лікування відшарування сітківки дозволяють домогтися анатомічного прилягання в 93-99% випадків, при цьому лише в 40% пацієнтів гострота зору становить після операції від 0,5 до 1,0, а у 60% залишається на тому ж рівні, що і до операції, або підвищується незначно [44,45,63,88].

Оптична когерентна томографія-ангіографія (ОКТ-ангіографія) останнім часом набуває дедалі більшого значення для оцінки кровотоку сітківки. Точна оцінка змін мікроциркуляторного русла макулярної ділянки за допомогою ОКТ-а може дати більш точне прогнозування відновлення зору в пацієнтів. Виявлені порушення мікроциркуляторного русла в післяопераційному періоді можуть більш точно спрогнозувати відновлення функціональних результатів.

Ангіопетини (Ang) є одними з важливих медіаторів ангіогенезу, оскільки шлях Ang/Tie контролює ріст, виживання та дозрівання ендотеліальних клітин судин. [5]. Кілька досліджень сітківки ока мишей підкреслили роль білків Ang/Tie в розвитку та підтримці судин сітківки [78,85]. Тому необхідно підкреслити роль Ang/Tie в судинних патологіях сітківки.

У зв'язку з тим, що роль ангіопетину-2 вивчалася при різних судинних розладах сітківки [68,78,86,88,89], окрім РВС, нами було вирішено дослідити інтравітреальний рівень саме даного судинно-дестабілізуючого фактора і його зв'язок зі змінами мікроциркуляторного русла після оперативного лікування РВС.

Отже, на сьогоднішній день, здебільшого, ефективність хірургічного лікування РВС оцінюють, беручи за основу анатомічне прилягання сітківки, без урахування морфологічних та післяопераційних функціональних результатів. Також відсутні єдині дані про зміни мікроциркуляторного русла макулярної ділянки після хірургічного лікування відшарування сітківки. Виявлення нових науково обґрунтованих причин неповного відновлення функціональних результатів із урахуванням мікроциркуляторних змін сітківки за даними ОКТ, ОКТ-а та пошук нових інтравітреальних судинно-дестабілізуючих факторів з метою подальшого

підвищення клінічної ефективності хірургічного лікування РВС є важливим і актуальним завданням сучасної офтальмології.

Дослідження проводилося з вересня 2020 року по січень 2023 року. Під спостереженням знаходилося 118 хворих (118 очей) з первинним РВС, що були розділені на 2 групи. Середній вік пацієнтів I групи склав  $40,3 \pm 7,59$  років, II групи -  $56,88 \pm 10,94$  років. Тривалість відшарування сітківки від появи симптомів до проведення оперативного втручання у всіх хворих складала не більше 3 днів. Пацієнтам проводили комплексне загальне та офтальмологічне обстеження (візометрія, периметрія, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, В-сканування, ОКТ та ОКТ-ангіографію парного ока та по можливості ОКТ та ОКТ-ангіографію ока з відшаруванням сітківки). Далі виконувалося оперативне лікування – закрита субтотальна вітректомія (ЗСВ) з газовою тампонадою вітреальної порожнини.

Усім пацієнтам був проведений аналіз порушень мікроциркуляторно русла у термінах 1, 3, 6 та 12 місяців після хірургічного лікування. Пацієнтам I групи ОКТ та ОКТ-а проводили перед операцією, на відміну від пацієнтів II групи, у котрих результати даного дослідження в цей період не були інформативними через відшарування макулярної ділянки.

Першу групу склали 61 пацієнт (61 око) з РВС macula-on, їм виконано вітреоретинальне втручання з газовою тампонадою вітреальної порожнини сумішшю СЗФ8. У цих пацієнтів проведений аналіз функціональних результатів, морфологічних та мікроциркуляторних змін макулярної ділянки в післяопераційному періоді. У ході операції у 46 хворих (46 очей) здійснено забір скловидного тіла для дослідження наявності та рівня ангіопоетину-2.

Другу групу спостереження склали 57 хворих (57 очей) з РВС macula-off, яким виконано вітреоретинальне втручання з газовою тампонадою вітреальної порожнини сумішшю СЗФ8. У цих пацієнтів проведений аналіз функціональних результатів, морфологічних та мікроциркуляторних змін макулярної ділянки в післяопераційному

періоді. У ході операції у 41 хворого (41 око) взято забір скловидного тіла для дослідження наявності та рівня ангіопоетину-2.

В обох групах (І група - у 46 пацієнтів, ІІ група - у 41 пацієнта) вивчено вплив рівня ангіопоетину-2 на характер змін мікроциркуляторного русла в найближчі та віддалені терміни спостереження після хірургічного лікування.

На першому етапі дослідження визначені зміни архітекtonіки та кровопостачання шарів сітківки за результатами ОКТ та ОКТ-а: площа фовеальної аваскулярної зони (ФАЗ), щільність поверхневого капілярного сплетіння (ПКС), щільність глибокого капілярного сплетіння (ГКС) фовеальної та парафовеальної зон, товщину сітківки в макулярній зоні. В обох групах спостерігали повне анатомічне прилягання сітківки у всіх пацієнтів.

Ефективність операції оцінювали за даними візометрії, використовуючи таблиці ETDRS - найкраще корегована гострота зору (НКГЗ). В обох групах НКГЗ показала статистично значущу лінійну прогресію зі значним покращенням порівняно з вихідним рівнем ( $p < 0,0001$ ). НКГЗ до лікування в І групі склала  $1,2 \pm 0,51 \log \text{MAR}$ , через 12 місяців становила  $-0,08 \pm 0,07 \log \text{MAR}$ . У ІІ групі НКГЗ у доопераційному періоді була  $2,61 \pm 0,95 \log \text{MAR}$ , через 12 місяців становила  $-0,21 \pm 0,19 \log \text{MAR}$  ( $p < 0,05$ ).

Так, у І групі за результатами проведення ОКТ-а виявлено тенденцію до покращення щільності судин ПКС вже у терміні 1 місяць ( $p < 0,05$ ). Парафовеальна щільність ГКС (ПФЦГКС) від передопераційного періоду до 1 місяця погіршилася, а у термінах 3, 6 та 12 місяців демонструвала тенденцію до покращення; при порівнянні з відповідним показником парних очей відмічалася статистично достовірною різниця ( $p < 0,05$ ) на всьому терміні спостереження. Площа фовеальної аваскулярної зони (ФАЗ) у доопераційному періоді становила  $0,329 \pm 0,04 \text{ мм}^2$ , у терміні 12 місяців -  $0,249 \pm 0,02 \text{ мм}^2$  та при порівнянні з парними очима різниця була статистично недостовірною.

Також встановлено кореляційний зв'язок між парафовеальною щільністю (ПФЩПКС) та НКГЗ до операції ( $p < 0,05$ ); з 1 по 12 місяць спостереження ПФЩГКС мала негативну кореляцію з післяопераційною НКГЗ ( $p < 0,05$ ).

У II групі при порівнянні показників парних очей ОКТ-а на кожному терміні спостереження виявлено, що статистично достовірна різниця ФЩПКС прослідковувалася лише на 1 та 3 місяці огляду, далі показник був однаковими у порівнянні з відповідними показниками парних очей. ПФЩПКС, ФЩГКС, ПФЩГКС, площа ФАЗ мали тенденцію до покращення та статистично достовірну різницю з відповідними показниками на всьому терміні спостереження.

Також встановлено кореляційний зв'язок через рік: НКГЗ корелювала з площею ФАЗ ( $p < 0,05$ ) та з ПФЩПКС, також НКГЗ корелювала з ПФЩГКС ( $p < 0,05$ ).

На другому етапі дослідження, враховуючи виявлені судинні порушення, проведено пошук біохімічних факторів впливу на їх розвиток. Для виконання другого завдання ми провели аналіз маркерів – імуноферментний аналіз (ІФА) рівня ангіопоетину-2 у скловидному тілі в обох групах.

Результати дослідження виявили рівень ангіопоетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС, що коливався у I групі від 84,50 пг/мл до 268,3 пг/мл і склав у середньому  $129,7 \pm 51,99$  пг/мл, у II групі від 103,7 пг/мл до 2065 пг/мл і склав у середньому  $693,8 \pm 334,7$  пг/мл. При порівнянні середнього рівня концентрації вітреального ангіопоетину-2 між I та II групами виявлено значиму статистичну різницю ( $p < 0.0001$ ).

Для порівняння даних у кожній досліджуваній групі нами було проаналізовано результати ІФА та виявлено пацієнтів із найбільшим та найменшим рівнем ангіопоетину-2. Підтверджено, що коливання рівня ангіопоетину-2 в межах однієї групи пацієнтів, незважаючи на доопераційний стан макули, має значення для відновлення мікроциркуляторного русла в післяопераційному періоді. Більший рівень ангіопоетину-2 веде до повільнішого відновлення кровотоку в макулі.

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

Уперше встановлено рівень ангіопоетину-2 у хворих з РВС та його вплив на ФАЗ, ПФЦПКС та ПФЦГКС макулярної ділянки. У пацієнтів без відшарування макулярної ділянки даний показник коливався від 84,50 пг/мл до 268,3 пг/мл і склав у середньому  $129,7 \pm 51,99$  пг/мл, у пацієнтів із відшаруванням макулярної ділянки від 103,7 пг/мл до 2065 пг/мл і становив у середньому  $693,8 \pm 334,7$  пг/мл.

Доповнено знання про морфологію та судинну архітектуру сітківки в пацієнтів після оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки з відшаруванням макулярної ділянки та без відшарування.

Підтверджено наукові дані про наявність зв'язку між змінами мікроциркуляторного русла та функціональними результатами в післяопераційному періоді.

Поглиблено знання про можливі причини неповного відновлення гостроти зору в пацієнтів після оперативного лікування з приводу регматогенного відшарування сітківки.

Отримані дані розширюють розуміння неповного відновлення гостроти зору у пацієнтів, прооперованих з приводу РВС.

Виявлені результати проведеного дослідження дозволяють спрогнозувати можливу гостроту зору пацієнтів після оперативного лікування та дають змогу лікарю покращити функціональні результати після РВС.

Рівні ангіопоетину-2 можуть розглядатися в якості критерію прогнозування результату оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки та необхідності додаткової медикаментозної корекції виявлених судинних порушень.

**Практичне значення отриманих результатів.** Теоретичні положення та практичні рекомендації роботи включені в програму лекцій і практичних занять кафедри оториноларингології з офтальмологією ВДНЗУ «Полтавського державного медичного університету» та впроваджені в роботу офтальмологічного відділення

Полтавської обласної клінічної лікарні, медичного центру «Світогляд», медичного центру «ІРМЕД» та підтверджено «Актами впровадження».

*Ключові слова:* регматогенне відшарування сітківки, оптична когерентна томографія-ангіографія, ОКТ, газова тампонада, відшарування макулярної зони, макула, macula-on, macula-off, вітреоретинальні втручання, хірургічне лікування, ангіопоедин-2, гострота зору, функціональні результати.

### ANNOTATION

Ivanchenko A.Y. Improving the clinical effectiveness of surgical treatment of regmatogenic retinal detachment by assessing immunological and anatomical morphological parameters. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Philosophical Sciences in the specialty 222 "Medicine" (22 Health Care). - Higher State Educational Institution of Ukraine "Poltava State Medical University", Poltava, 2024.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Poltava State Medical University", Poltava, 2024.

The dissertation is dedicated to the problem of improving surgical functional outcomes in patients with regmatogenic retinal detachment after vitrectomy by studying changes in the microcirculatory bed and their relationship with angiopoietin-2 in the vitreous.

This dissertation is based on the results of my own observations and assistance in surgical interventions, clinical, instrumental and laboratory methods of patient examination.

One of the leading causes of blindness and disability in ophthalmology is regmatogenous retinal detachment. This disease is a socioeconomic problem, as almost 70% of cases develop in people of working age [11,46]. The prevalence of regmatogenic retinal detachment (RRD) in the world, according to some authors, is about 10-18 cases,



and other researchers - 6.9-18.2 cases per 100,000 people per year [72,138]. In European countries, this figure is 6-10 cases per 100,000 people per year [128,138]. The prevalence of regmatogenic retinal detachment (RRD) in the adult population of Ukraine is 3 cases per 10 thousand people [1].

Due to the development of new technologies in ophthalmic surgery, surgery of regmatogenic retinal detachment is currently an atraumatic microinvasive intervention performed mainly by the pars plana vitrectomy method.

Modern methods of treatment of retinal detachment allow to achieve anatomical adhesion in 93-99% of cases while only 40% of patients have visual acuity after surgery from 0.5 to 1.0, and 60% remain at the same level as before surgery or increase slightly [44,45,63,88].

Optical coherence tomography angiography (OCT angiography) has recently become increasingly important for assessing retinal blood flow. An accurate assessment of changes in the macular microcirculatory bed using OCT can provide a more accurate prediction of vision recovery in patients. Detected microcirculatory disorders in the postoperative period can more accurately predict the recovery of functional outcomes.

Angiopoietins (Ang) are one of the most important mediators of angiogenesis, as the Ang/Tie pathway controls the growth, survival, and maturation of vascular endothelial cells. [5]. Several studies of the mouse retina have emphasized the role of Ang/Tie proteins in the development and maintenance of retinal vessels [78,85]. Therefore, it is necessary to emphasize the role of the Ang/Tie pathway in retinal vascular pathologies.

Due to the fact that the role of angiopoietin-2 has been studied in various retinal vascular disorders [68,78,86,88,89], except for RRD, we decided to investigate the intravitreal level of this particular vascular destabilizing factor and its relationship with changes in the microcirculatory bed after surgical treatment of RRD.

Thus, to date, the effectiveness of surgical treatment of RRD is mostly assessed based on the anatomical fit of the retina, without taking into account morphological and postoperative functional outcomes. There are also no unified data on changes in the

macular microcirculatory bed after surgical treatment of retinal detachment. Identification of new scientifically based reasons for incomplete recovery of functional outcomes, taking into account retinal microcirculatory changes according to OCT, OCT-a and the search for new intravitreal vascular destabilizing factors in order to further improve the clinical effectiveness of surgical treatment of RRD is an important and urgent task of modern ophthalmology.

The study was conducted from September 2020 to January 2023. The study included 118 patients (118 eyes) with primary RRD, who were divided into 2 groups. The average age of patients in group I was  $40.3 \pm 7.59$  years, and in group II -  $56.88 \pm 10.94$  years. The duration of retinal detachment from the onset of symptoms to surgical intervention in all patients was no more than 3 days. Patients underwent a comprehensive general and ophthalmologic examination (visometry, perimetry, tonometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, B-scan, OCT and OCT angiography of the paired eye and, if possible, OCT and OCT angiography of the eye with retinal detachment). Further, surgical treatment was performed - closed subtotal vitrectomy (CSV) with gas tamponade of the vitreous cavity.

All patients underwent an analysis of microcirculatory disorders in 1, 3, 6 and 12 months after surgical treatment. Patients of group I underwent OCT and OCT-a before surgery, unlike patients of group II, in whom the results of this study during this period were not informative due to macular detachment.

The first group consisted of 61 patients (61 eyes) with macula-on RRD, who underwent vitreoretinal intervention with gas tamponade of the vitreous cavity with C3F8 mixture. These patients were analyzed for functional outcomes, morphological and microcirculatory changes in the macular area in the postoperative period. During the operation, vitreous was sampled in 46 patients (46 eyes) to study the presence and level of angiopoietin-2.

The second observation group consisted of 57 patients (57 eyes) with macula-off RRD who underwent vitreoretinal intervention with gas tamponade of the vitreous cavity

with C3F8 mixture. These patients were analyzed for functional outcomes, morphological and microcirculatory changes in the macular area in the postoperative period. During the operation, vitreous was sampled in 41 patients (41 eyes) to study the presence and level of angiopoietin-2.

In both groups (group I - in 46 patients, group II - in 41 patients), the effect of angiopoietin-2 level on the nature of changes in the microcirculatory bed in the immediate and long-term follow-up after surgical treatment was studied.

At the first stage of the study, changes in the architecture and blood supply to the retinal layers were determined by OCT and OCT-a: foveal avascular zone (FAZ) area, superficial capillary plexus (SCP) density, deep capillary plexus (DCP) density of the foveal and parafoveal zones, and retinal thickness in the macular zone. In both groups, complete anatomical adherence of the retina was observed in all patients.

The effectiveness of the operation was assessed by visometry using the ETDRS tables - best corrected visual acuity (BCVA). In both groups, BCVA showed a statistically significant linear progression with a significant improvement from baseline ( $p < 0.0001$ ). The pretreatment BCVA in group I was  $1.2 \pm 0.51$  log MAR, after 12 months it was  $0.08 \pm 0.07$  log MAR. In group II, the preoperative BCVA was  $2.61 \pm 0.95$  log MAR, after 12 months it was  $0.21 \pm 0.19$  log MAR ( $p < 0.05$ ).

Thus, in group I, according to the results of OCT, a tendency to improve the density of SCP vessels was revealed at 1 month ( $p < 0.05$ ). The parafoveal density of deep capillary plexus deteriorated from the preoperative period to 1 month, and at 3, 6 and 12 months showed a tendency to improve; when compared with the corresponding indicator of paired eyes, a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) was noted throughout the entire observation period. The area of the foveal avascular zone (FAZ) in the preoperative period was  $0.329 \pm 0.04$  mm<sup>2</sup>, at 12 months -  $0.249 \pm 0.02$  mm<sup>2</sup>, and when compared with paired eyes, the difference was statistically insignificant.

A correlation was also found between parafoveal density superficial capillary plexus and BCVA before surgery ( $p < 0.05$ ); from 1 to 12 months of follow-up, parafoveal density of deep capillary plexus had a negative correlation with postoperative BCVA ( $p < 0.05$ ).

In group II, when comparing the values of paired eyes by OCT-a at each follow-up period, it was found that a statistically significant difference in, foveal density of superficial capillary plexus was observed only at 1 and 3 months of examination, then the index was the same in comparison with the corresponding values of paired eyes. The parafoveal density of superficial capillary plexus, foveal density of deep capillary plexus, parafoveal density of deep capillary plexus and FAZ area tended to improve and showed a statistically significant difference with the corresponding values throughout the entire follow-up period.

A correlation was also established one year later: BCVA correlated with the area of the FAZ ( $p < 0.05$ ) and with the parafoveal density of superficial capillary plexus and BCVA correlated with the parafoveal density of deep capillary plexus ( $p < 0.05$ ).

At the second stage of the study, taking into account the identified vascular disorders, we searched for biochemical factors influencing their development. To accomplish the second task, we analyzed markers - enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of angiotensin-2 levels in the vitreous in both groups.

The results of the study revealed the level of angiotensin-2 in the vitreous of patients with RVS, which ranged from 84.50 pg/mL to 268.3 pg/mL in group I and averaged  $129.7 \pm 51.99$  pg/mL, and from 103.7 pg/mL to 2065 pg/mL in group II and averaged  $693.8 \pm 334.7$  pg/mL. When comparing the mean level of vitreal angiotensin-2 concentration between groups I and II, a significant statistical difference was found ( $p < 0.0001$ ).

To compare the data in each study group, we analyzed the results of ELISA and identified patients with the highest and lowest levels of angiotensin-2. It has been confirmed that fluctuations in the level of angiotensin-2 within one group of patients, despite the preoperative condition of the macula, are important for the restoration of the

microcirculatory bed in the postoperative period. A higher level of angiopoietin-2 leads to a slower recovery of blood flow in the macula.

### **Scientific novelty of the results.**

For the first time, the level of angiopoietin-2 in patients with RRD and its effect on the macular area FAZ, parafoveal density of superficial capillary plexus and parafoveal density of deep capillary plexus were determined. In patients without macular detachment, this indicator ranged from 84.50 pg/ml to 268.3 pg/ml and averaged  $129.7 \pm 51.99$  pg/ml, in patients with macular detachment from 103.7 pg/ml to 2065 pg/ml and averaged  $693.8 \pm 334.7$  pg/ml.

The knowledge about the morphology and vascular architecture of the retina in patients after surgical treatment of regmatogenic retinal detachment with and without macular detachment was supplemented.

The scientific data on the existence of a link between changes in the microcirculatory bed and functional outcomes in the postoperative period were confirmed.

The knowledge about the possible causes of incomplete visual acuity recovery in patients after surgical treatment for regmatogenous retinal detachment has been deepened.

The data obtained expand the understanding of incomplete visual acuity recovery in patients operated for RRD.

The results of this study allow us to predict the possible visual acuity of patients after surgical treatment and allow the doctor to improve functional outcomes after RRD.

Angiopoietin-2 levels can be considered as a criterion for predicting the outcome of surgical treatment of regmatogenous retinal detachment and the need for additional medical correction of the detected vascular disorders.

**Practical significance of the results.** The theoretical provisions and practical recommendations of the work are included in the program of lectures and practical classes of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology of the Poltava State Medical University and implemented in the work of the ophthalmology department of the

Poltava Regional Clinical Hospital, the medical center "Svitoglyad", the medical center "IRMED" and confirmed by the "Acts of Implementation"

Key words: regmatogenic retinal detachment, optical coherence tomography-angiography, OCT, gas tamponade, macular detachment, macula, macula-on, macula-off, vitreoretinal interventions, surgical treatment, angiopoietin-2, visual acuity, functional outcomes.

# СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

## Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. Дослідження змін мікроциркуляції сітківки після регматогенного відшарування сітківки без відшарування макулярної зони та з відшаруванням макулярної зони за даними оптичної когерентної томографії ангіографії: проспективне дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 4 (76): 33-37 (*Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії, відповідь рецензентам*).

2. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. Зміни кровотоку сітківки за даними оптичної когерентної томографії-ангіографії у пацієнтів після регматогенного відшарування сітківки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022; 3-4 (79-80): 58-61 (*Особистий внесок здобувача: відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті*).

3. Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. Кореляційний зв'язок між даними оптичної когерентної томографії - ангіографії та післяопераційною гостротою зору у пацієнтів з регматогенним відшаруванням сітківки без та з відшаруванням в зоні макули. Офтальмологічний журнал. 2023; 3 (512): 42-48 (*Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії, відповідь рецензентам*).

4. Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. Вплив інтравітреального рівня ангіопоетину-2 при регматогенному відшаруванні сітківки на мікроциркуляторне русло ділянки макули. Офтальмологічний журнал. 2024; 1 (516): 32-36 (*Особистий*

*внесок здобувача: відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. Морфофункціональна характеристика макулярної перфузії після вітректомії з приводу регматогенного відшарування сітківки. Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції «Філатовські читання -2023».- Одеса, 2023.-С. 66-68

6. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. Інтравітреальний ангіопоедин-2, як предиктор змін мікроциркуляторного русла макули при регматогенному відшарування сітківки. Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції «Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука -2023».- Полтава, 2023.- С. 7-9.



## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

МКХ - 10 Міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду

РВС - регматогенне відшарування сітківки

ОКТ-А - оптична когерентна томографія-ангіографія

ЗСВ - закрыта субтотальна вітректомія

ФАЗ - фовеальна аваскулярна зона

ГКС - глибоке капілярне сплетіння

ПКС - глибоке капілярне сплетіння

НКГЗ - найкраще корегована гострота зору

Ф ЩПКС- фовеальна щільність поверхневого капілярного сплетіння

ПФ ЩПКС - парафовеальна щільність поверхневого капілярного сплетіння

Ф ЩГКС - фовеальна щільність глибокого капілярного сплетіння

ПФ ЩГКС - парафовеальна щільність глибокого капілярного сплетіння

macula-off - з відшаруванням макулярної ділянки

macula-on - без відшарування макулярної ділянки

ФАГ - флуоресцентна ангіографія

VEGF - vascular endothelial growth factor

SVP (Superior Vessel Plexus) поверхнєве судинне сплетіння

DVP (Deep Vessel Plexus) глибоке судинне сплетіння

FAZ (Foveal Avascular Zone) площа фовеальної аваскулярної зони

Ang - ангіопоедин

Пг/мл – пікограм на мілілітр

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1.....	26
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	26
1.1 Показники захворюваності РВС.....	26
1.2 Роль ОКТ-А в оцінці морфологічних змін сітківки після ендовітреальних операцій з приводу РВС.....	28
1.3 Ангіопоетини та їх роль у судинних захворюваннях сітківки.....	33
РОЗДІЛ 2.....	39
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	39
2.1. Матеріали клінічних досліджень.....	39
2.2 Методика проведення дослідження.....	42
2.3 Методи клінічних досліджень.....	42
2.3 Методи хірургічного лікування хворих з регматогенним відшаруванням сітківки.....	46
2.4 Біологічний матеріал для імуноферментних досліджень.....	48
2.5 Методика імуноферментного дослідження.....	49
2.6 Методи статистичної обробки.....	50
РОЗДІЛ 3.....	52
ХАРАКТЕР ТА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН МОРФОЛОГІЧНОГО СТАНУ СІТКІВКИ ДО ТА ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ.....	52
3.1 Результати візометрії у передопераційному періоді та в динаміці. ...	52

<b>3.2 Зміни судинного статусу центрального відділу сітківки у пацієнтів з регматогенним відшаруванням сітківки.....</b>	<b>56</b>
3.2.1 Аналіз даних ОКТ-А групи з <i>macula-on</i> . .....	56
3.2.2 Аналіз даних ОКТ-А групи з <i>macula-off</i> . .....	69
3.2.3 Порівняння даних ОКТ-А між групами <i>macula-on</i> та <i>macula-off</i> . .....	77
<b>РОЗДІЛ 4.....</b>	<b>80</b>
<b>РІВЕНЬ АНГІОПОЕТИНУ-2 У СКЛОВИДНОМУ ТІЛІ ХВОРИХ З РЕГМАТОГЕННИМ ВІДШАРУВАННЯМ СІТКІВКИ І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК ЗІ ЗМІНАМИ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СІТКІВКИ.....</b>	<b>80</b>
4.1. Рівень ангіопоетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС.....	80
4.2. Порівняння даних ОКТ-А в залежності від рівня ангіопоетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС. ....	83
4.3 Вплив рівня ангіопоетину-2 скловидному тілі хворих з РВС на зміни мікроциркуляторного русла сітківки у післяопераційному періоді. ....	86
<b>РОЗДІЛ 5.....</b>	<b>104</b>
<b>АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>	<b>104</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>112</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>115</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>140</b>

## ВСТУП

### Актуальність теми

Захворювання зорового аналізатору є не тільки медичною проблемою, а й соціальною-економічною. Відшарування сітківки - вкрай важке захворювання очей, що нерідко призводить до повної сліпоти. Згідно даних літератури, інвалідність у країнах Європи з приводу відшарування сітківки становить 30% серед усіх причин інвалідності по зору [11,14,19]. При цьому найбільше клінічних випадків цього захворювання припадає на РВС, причиною якого є наявність розриву сітківки. Середньорічна захворюваність на цю патологію становить 6-10 випадків на 10 000 населення [72,120] і характеризується динамічним зростанням на початку XXI століття [84].

Первинне відшарування нейроепітелію від пігментного шару сітківки веде до кисневого голодування, що зумовлює каскад патологічних реакцій у ретинальній тканині та призводить до загибелі клітин сітківки [32,53,55,67,85,88]. РВС супроводжується гемодинамічними змінами [30,41,72,172,173,168]. Швидкість і ступінь відновлення зорових функцій залежить від ступеня вихідних порушень регіонарної гемодинаміки та пригнічення функціональної активності сітківки [145,149,152].

Єдиним методом лікування РВС є оперативне втручання, основним завданням якого є повне анатомічне прилягання сітківки. Незважаючи на висококваліфіковану хірургічні втручання, післяопераційні результати у більшості випадків не задовольняють пацієнтів [17,25,33,34,36].

Крім того, у літературі описується феномен зниження НКГЗ, при відсутності морфологічних змін ретинальної тканини [88,96,101]. Гіпоксичний стан пр РВС запускає каскад біохімічних процесів. Гіпоксія сітківки спричинена її розривом та відшаруванням індукує синтез ангіопоединів, а також підвищує інтенсивність окислювальних реакцій [102,103,111,201,208,209]. Сімейство ангіопоедин/Tie (Ang/Tie) відіграє значну роль фізіології судин і регулює ангіогенез, проникність

судин і запальні реакції. Використання ангіопоетину-2 для клініцистів і науковців при захворюваннях судин сітківки та судинної оболонки ока залишається актуальним і не до кінця вивченим [28,35,61,64]. Сукупність чинників перфузійних динамічних змін, а також можливого опосередкованого впливу антиангіогенних факторів веде до широкого діапазону варіабельності морфофункціональних результатів оперативного лікування РВС [134-136,156,161].

На даний момент не існує основних причини не повного відновлення НКГЗ у пацієнтів після хірургічного лікування РВС [13,56,154,158]. Їх визначення дозволило б точно прогнозувати післяопераційні функціональні результати. У цьому зв'язку необхідним є проведення аналізу змін морфологічного, мікроциркуляторного та функціонального статусу ретинальної тканини у післяопераційному періоді з приводу РВС з macula-on та macula-off.

Таким чином, розробка нових, ефективних прогностичних, профілактичних і лікувальних методів, що покращують гостроту зору після оперативного лікування сітківки з приводу РВС є актуальною проблемою сучасної офтальмохірургії.

Пошук вирішення цієї проблеми і визначив мету та завдання нашого дослідження.

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

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри «Розробка діагностичних критеріїв змін очної поверхні та гангліозного шару сітківки за даними інтерферометрії та оптичної когерентної томографії» (№ держ. Реєстрації 0119U102848). Термін виконання НДР – 2020 - 2024 рр.

**Мета роботи:** покращення функціональних результатів (гостроти зору) після хірургічного лікування регматогенного відшарування сітківки на підставі вивчення особливостей післяопераційних змін мікроциркуляторного русла сітківки та їх зв'язку з ангіопоетином-2 у скловидному тілі.

#### **Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз показників захворюваності РВС та актуальності обраної теми.

2. Вивчити характер морфології та судинної архітектоніки у хворих з РВС при відшаруванні макулярної зони та без неї.

3. Виявити зв'язок змін мікроциркуляторного русла сітківки з функціональними результатами після вітректомії при РВС.

4. Виявити та оцінити рівень ангіопетину-2 у скловидному тілі хворих на РВС.

5. Вивчити зв'язок рівня ангіопетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС та мікросудинними змінами сітківки.

6. Оцінити вплив порушень мікроциркуляторного русла та рівня ангіопетину-2 на функціональні результати хірургічного лікування хворих з РВС.

**Об'єкт дослідження:** регматогенне відшарування сітківки (МКХ-10: Н 33.0).

**Предмет дослідження:** мікроциркуляторне русло макулярної ділянки у передопераційному та післяопераційному періоді; рівень ангіопетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС і їх вплив на характер на зміни мікроциркуляції сітківки.

**Методи дослідження** включали офтальмологічні (візометрія, тонометрія, біомікроскопія, рефрактометрія, оптична когерентна томографія, оптична когерентна томографія-ангіографія), імуноферментні (вміст ангіопетину-2 у скловидному тілі), клінічні спостереження за пацієнтами до і після виконання хірургічного лікування, методи статистичного аналізу.

Методи лікування включали оперативне лікування (задня субтотальна вітректомія з газовою тампонадою вітреальної порожнини та факоемульсифікацією катаракти та імплантацією інтраокулярної лінзи).

**Наукова новизна отриманих результатів.**

Доповнено знання про морфологію та судинну архітектоніку сітківки у пацієнтів після оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки з відшаруванням макулярної ділянки та без відшарування макулярної ділянки.

Підтверджено наукові дані про наявність зв'язку між змінами мікроциркуляторного русла та функціональними результатами у післяопераційному періоді.

Вперше встановлено рівень ангіопоетину-2 у хворих з РВС та його вплив на ФАЗ, ПФ ЩПКС та ПФ ЩГКС макулярної ділянки. У пацієнтів без відшарування макулярної ділянки даний показник коливався від 84,50 пг/мл до 268,3 пг/мл і склав у середньому  $129,7 \pm 51,99$  пг/мл, у пацієнтів з відшаруванням макулярної ділянки від 103,7 пг/мл до 2065 пг/мл і становив у середньому  $693,8 \pm 334,7$  пг/мл.

Поглиблено знання про можливі причини неповного відновлення гостроти зору у пацієнтів після оперативного лікування з приводу регматогенного відшарування сітківки.

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

Виявлено статистично значимі зміни мікроциркуляторного русла сітківки за даними ОКТ-А та рівні ангіопоетину-2 у скловидному тілі, які впливають на відновлення зорових функцій у післяопераційному періоді.

Виявлені зміни мікроциркуляторного русла макули дають можливість своєчасно і точно спрогнозувати низьку гостроту зору в післяопераційному періоді.

Виявлений зв'язок між змінами мікроциркуляторного русла та ангіопоетином-2 у скловидному тілі дозволяє спрогнозувати можливу гостроту зору пацієнтів навіть через один рік після оперативного втручання та дає змогу лікарю покращити функціональні результати післяопераційного лікування.

**Впровадження в практику.** Теоретичні положення та практичні рекомендації роботи включені в програму лекцій і практичних занять кафедри оториноларингології з офтальмологією ВДНЗУ «Полтавського державного медичного університету» та впроваджені у роботу офтальмологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні, медичного центру «Світогляд», медичного центру «ІРМЕД» та підтверджено «Актами впровадження».

## **Особистий внесок здобувача.**

Автором, разом з науковим керівником д.мед.н., професором Безкоровайною І.М., розглянута і визначена ідея наукового дослідження. У процесі роботи спільно з науковим керівником сформульовані мета і завдання дисертаційної роботи, методологія роботи.

Здобувачем самостійно проведено інформаційний пошук наукової літератури та її аналіз за темою дисертації, збір даних та інтерпретація результатів дослідження. Автором прийнято участь у 118 оперативних втручаннях які проводилися на базі офтальмологічного відділення ПОКЛ ім. М.В. Скліфасовського та МЦ «Світогляд» (м. Полтава). Здобувачем особисто проведені клінічні спостереження за всіма пацієнтами. Аналіз та узагальнення результатів імунологічних та клінічних досліджень, формулювання наукових положень, висновків і практичної значущості результатів дисертації зроблені спільно з науковим керівником дисертації. Імуноферментні дослідження були проведені на базі НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ПДМУ, м. Полтава. Статистична обробка отриманих даних, аналіз побудова та аналіз багачинних логістичних моделей регресії проведена дисертантом самостійно.

Аналіз і підсумки результатів клінічних досліджень та імуноферментних аналізів, формулювання наукових висновків і практичної значимості результатів дисертації зроблені спільно з науковим керівником дисертації д.мед.н., професором Безкоровайною І.М.

У друкованих роботах, опублікованих у співавторстві, використані дані огляду літератури, імунологічних, клінічних і статистичних досліджень автора дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи були заслухані на: науково-практичній конференції «Оптометрія в Україні: нові стандарти обстежень» (Полтава, 28 квітня 2023 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова



(Полтава, 19 травня 2023 р.); Всеукраїнській науковій конференції молодих вчених «Медична наука-2022» (Полтава, 2 грудня 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука-2023» (Полтава, 1 грудня 2023 р.).

**Публікації результатів дослідження.** За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць, зокрема 4 статті: 2 статті надруковано у фахових журналах рекомендованих ВАК України, 2 статті – у виданні, що входить до наукометричної бази даних SCOPUS; 2 - в тезах доповідей наукових конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, практичних рекомендацій, висновків, списку використаних джерел. Обсяг дисертації викладено на 140 сторінках машинописного тексту українською мовою. Робота дисертації ілюстровано 26 таблицями і 18 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 223 найменувань з них: 8 кирилицею, 115 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### *1.1 Показники захворюваності РВС*

Регматогенне відшарування сітківки є тяжким захворюванням органу зору, що призводить до сліпоти, якщо його не лікувати. Термін «регматогенний» походить від грецького слова rhegma, що означає розрив. Етіологічним фактором, що призводить до регматогенного відшарування сітківки, є утворення розриву сітківки та надходження внутрішньоочної рідини в субретинальний простір, що відшаровує нейросенсорні шари сітківки від пігментного епітелію [148,150,165,170,210,217]

Відшарування сітківки є одним із поширених і серйозних захворювань органів зору, патологічний процес якого зачіпає практично всі структури очного яблука, що призводить до різноманітних зорових дисфункцій [44,45,63,88,103,131,157,164,180].

Відшарування сітківки є провідною причиною сліпоти й інвалідності, при цьому 70 % випадків цієї патології розвивається в осіб працездатного віку, що є соціально-економічною проблемою [11,46]. РВС характеризується динамічним зростанням на початку XXI століття [84]. Поширеність РВС у світі за даними деяких авторів, близько 10–18 випадків, інші дослідники — 6,9–18,2 випадку на 100 000 населення на рік [72,120]. У країнах Європи цей показник становить 6–10 випадків на 100 000 населення на рік [128,138].

У літературі відмічається, що чоловіки частіше хворіють на РВС, ніж жінки. Протягом першого року ризик появи РВС на здоровому оці збільшується на 3,5–5,8 %, наступні чотири роки ймовірність підвищується — на 9–10 % [177].

Повідомляється, що енергетична потреба зорового аналізатора є вкрай високою серед структур нервової системи [92,112,140]. При цьому споживання енергії сітківкою надзвичайно велике навіть у стані спокою і становить приблизно 25 % від витрат при найвищих рівнях освітленості [81, 83].

Основними змінами при РВС є пошкодження гематоретинального бар'єру та ішемія зовнішніх шарів сітківки, це призводить до посилення хемотаксичної та мітогенної активності в порожнині склоподібного тіла, що супроводжується появою прозапальних цитокінів, хемокінів, запальних клітин і факторів росту у вітреальній порожнині [13,113,199].

Сучасні методи лікування відшарування сітківки дозволяють домогтися анатомічного прилягання в 93-99% випадків [18,25,115,196], при цьому лише у 40% пацієнтів гострота зору становить після операції від 0,5 до 1,0, а у 60% залишається на тому ж рівні, що і до операції, або підвищується незначно [20,25,39,95].

Такі низькі функціональні результати зумовлені терміном існування відшарування сітківки, її поширеністю, тяжкістю пролиферативного синдрому, наявністю відшарування сітківки в макулярній області, ускладненнями у післяопераційному періоді [32,103].

Також деякі автори дійшли висновку, що передопераційна тривалість відшарування сітківки менше 7 днів не впливає на післяопераційне відновлення зору [19,20,40].

Відомо, що рівень відновлення гостроти зору залежить від термінів, що пройшли з моменту відшарування сітківки до проведення операції. Однак, навіть при успішній операції, виконаної у відносно ранні терміни, у ряду пацієнтів залишається низька гострота зору і виявляються стійкі дефекти сприйняття кольору [88,103,148,171,210,211]. Гострота зору зазвичай використовується в клінічній практиці для оцінки післяопераційної зорової функції, але це не завжди дозволяє повноцінно оцінити післяопераційні результати операції. Навіть після успішної операції післяопераційна якість зору, стереопсис та зір зблизька можуть бути незадовільними [9,116,117,122,131].

На сьогоднішній день оцінка структурно-функціонального змін після операції з приводу регматогенного відшарування сітківки зазвичай проводиться в терміни від 3 днів до 1 місяця [17-20]. Водночас залишається відкритим питання про механізми та

можливості подальшої адаптації зорової системи до новостворених функціональних умов у віддаленому післяопераційному періоді, оскільки вважається, що протягом періоду спостереження (6 міс.) Основний процес втрати зору у більшості пацієнтів з регматогенним відшаруванням сітківки функціональне відновлення закінчується.

Незворотні патологічні процеси, що розвиваються у сітківці протягом її відшарування, безумовно, є головними у ступені відновлення гостроти зору після її прилягання [3,13,15]. Разом з тим, існує ціла низка післяопераційних факторів та їх сполучень, які можуть впливати на кінцеву гостроту зору і потребують свого вивчення.

Проте не дивлячись на сучасну висококваліфіковану та апробовану технологію операції та досить високий (до 98% випадків) рівень анатомічного відновлення пошкоджених структур ока, кінцевий функціональний результат, на думку низки офтальмохірургів, далеко не завжди задовольняє як лікаря, так і пацієнта [23,44,45,67,89,114]. А отже, для покращення функціональних результатів у післяопераційному періоді треба шукати нові шляхи вирішення цієї проблеми, адже зниження якості життя пацієнтів після операції впливає також і на соціально-економічну сферу суспільства. Отже, необхідний функціональний підхід для підвищення клінічної ефективності ендовітреального лікування РВС на основі оцінки анатомоморфологічних та мікроциркуляторних змін сітківки у після операційному періоді за допомогою ОКТ-ангіографії.

### ***1.2 Роль ОКТ-А в оцінці морфологічних змін сітківки після ендовітреальних операцій з приводу РВС***

З огляду на те, що метаболічна активність сітківки дуже висока, безперервне постачання кисню є ключовим аспектом функціонування ретинальної тканини [12,32]. Живлення сітківки здійснюється з двох різних судинних басейнів: ретинального та увеального [172,173]. Кровопостачання сітківки та, зокрема, її макулярної зони впливає на результати оперативного втручання РВС. Незважаючи на те, що макула займає менше 2% області сітківки, вона містить 30% її гангліозних клітин [212].

Ретинальна судинна мережа знаходиться між внутрішньою межевою мембраною (ВММ) і зовнішнім плесиформним шаром (ЗПШ), тоді як хоріоїдальна розташовується під мембраною Бруха. У нормі простір між ЗПШ і мембраною Бруха є аваскулярним [206]. Хоріоїда є джерелом перфузії для зовнішніх шарів сітківки до ЗПШ включно. У структурі сітківки виокремлюють чотири судинних сплетення, що утворені з центральної артерії сітківки і мають різну локалізацію [142]

Поверхнєве судинне сплетення розташоване в шарі гангліозних клітин сітківки і складається з великих артерій, артеріол, капілярів, венул і вен. Проміжне та глибоке сплетіння розташовуються відповідно вище і нижче внутрішнього ядерного шару (ВЯШ) і анастомозують із поверхневим судинним сплетінням. Четверта мережа представлена судинами, що йдуть у радіальному напрямку паралельно аксонам гангліозних клітин сітківки. За даними Pournaras C, зі співавторами [172] судинна щільність гангліозних клітин сітківки (26,74 %), значно вища, ніж у шарі нервових волокон (13,69 %), проміжному (11,28 %) і глибокому (16,12 %) судинних сплетеннях. Також вказується, що діаметр капілярів у ділянці і внутрішнього плексиформного шару (ВПШ) значно менший, ніж в інших сплетіннях [143,144]. Для всіх ретинальних сплетінь характерна фовеальна аваскулярна зона (ФАЗ), що є зоною з найбільшою щільністю фоторецепторів і метаболічною активністю. Вважається, що площа ФАЗ змінюється при різних захворюваннях сітківки та може корелювати із зоровими функціями [141,146]. Існує декілька методик для оцінки ретинального і хоріоїдального кровотоку в оці: флуоресцентна ангіографія (ФАГ) та ОКТ-ангіографія (ОКТ-А) [17, 26, 27, 203].

У цілому процес відновлення після хірургічного лікування РВС структурно-функціональних взаємовідносин в задньому відрізку ока досить складний, характеристики його перебігу визначаються цілою низкою чинників і потребують подальшого вивчення. На думку більшості дослідників, діагностика РВС з використанням лише стандартних методів обстеження нерідко не дозволяє отримати повну картину патології [10,63,100,169, 194].

ОКТ-А сучасний метод обстеження, що надає можливість якісно та кількісно оцінити сукупність параметрів площі перфузійних і неперфузійних ділянок сітківки, щільність судинних сплетінь [22,39,51,79,80,89,99]. Головною перевагою даного методу є можливість проводити диференційований неінвазивний аналіз у режимі реального часу. ОКТ-а показує судинну анатомію очного дна шляхом виявлення контрасту руху між повторюваними ОКТ-А сканами в тому самому місці. Оскільки єдиними рухомими об'єктами на очному дні є еритроцити, отримані зображення є картою кровотоку [68,104,]. ОКТ-А дозволяє об'єктивно оцінити стан судинних сплетень сітківки та відстежити зміни у динаміці. Зокрема, найбільший інтерес представляє оцінка щільності судин. Наявність програмних можливостей для виявлення змін цього показника дає змогу об'єктивно судити про ступінь ішемії сітківки [94,97,106,124].

Тривалий період оцінку судинного русла проводили за допомогою флуоресцентної ангіографії. Проте це дослідження поступається ОКТ-А за низкою критеріїв, зокрема вимагає введення внутрішньовенного барвника, що може призвести до побічних системних проявів [77,175,176,207].

За даними Руюо L., величина пульсового об'єму крові судинної системи ока при первинному РВС становить  $5,9 \pm 0,24$  мм<sup>3</sup>, а хвилинний об'єм 420 мм<sup>3</sup>/хв, що приблизно на 60% нижче за норму, яка становить  $14,0 \pm 0,5$  мм<sup>3</sup> і 980 мм<sup>3</sup>/хв відповідно [173]. Sampson D. у своїх дослідженнях продемонстрував, що найбільше впливають на швидкість і ступінь відновлення зорових функцій у ранньому післяопераційному періоді, початкові порушення гемодинаміки та пригнічення функціональної активності сітківки. Автор повідомляє, що в післяопераційному періоді відсутність збільшення найкраще корегованої гостроти зору (НКГЗ) асоціюється зі зміною показників кровотоку сітківки, і припускає, що це зумовлено розвитком ішемії після накладення кругової пломби під час операції [182]. Інші дослідники зазначають, що гемодинамічні зміни відбуваються через проведенні вітректомії трансциліарним шляхом без використання силіконової тампонади. Ці

зміни, за даними доплерографії, пов'язані з погіршенням кровотоку у центральній артерії сітківки та задніх коротких цилиарних артеріях і поліпшенні кровотоку в очній артерії та задніх довгих цилиарних артеріях [93,172,173].

Woo J. M. зі співавторами досліджували зміни ФАЗ після вітректомії pars plana з газоповітряною тампонадою С3F8 з приводу РВС з відшаруванням (macula-off) та без відшарування макули (macula-on) у порівнянні зі здоровими очима. Дослідження проводилося після повного розсмоктування газу в терміни до двох місяців. Передопераційна та післяопераційна НКГЗ була достовірно вищою в групі з macula-on. Товщина макулярної зони достовірно не відрізнялася між групами. ФАЗ була більшою як у глибокому капілярному сплетенні (ГКС), так і в поверхневому капілярному сплетенні (ПКС) при РВС macula-off порівняно з групою контролю і групою РВС з macula-on. При цьому ФАЗ у ГКС і ПКС у групі macula-on не відрізнялися від параметрів здорових очей [217].

Hong E.H. зі співавторами [98] порівнювали судинну щільність та центральну товщину сітківки між очима з РВС при macula-on і macula-off. У дослідження взяли участь 11 очей з РВС macula-on і 20 очей з РВС macula-off. Для контролю отриманих даних використовували результати парних очей. Середня тривалість відшарування сітківки становила  $7,2 \pm 6,1$  днів. Доопераційна і післяопераційна НКГЗ (logMAR) була статистично вищою при РВС macula-on ( $1,02 \pm 0,7$ ), ніж при РВС macula-off ( $1,45 \pm 0,57$ ), ( $p < 0,001$ ). ПКС і ГКС достовірно не відрізнялися між групами та від контрольної групи. Wang H. з ін. [213] продемонстрували, що макулярна перфузія поступово відновлюється в динаміці після успішної хірургії РВС з macula-off тривалістю менше семи діб. У дослідження було включено 14 пацієнтів з первинним РВС, яким було виконано вітректомію з повітряною тампонадою. Товщина сітківки не змінилася у післяопераційному періоді до 12 тижнів і не показала достовірної різниці в порівнянні з контрольною групою. Щільність судин у парафовеальній зоні ПКС і ГКС була значно нижчою в досліджуваній групі, ніж у парних очах на всьому терміні спостереження ( $t = -0,671, p = 0,514$ ;  $t = -0,423, p = 0,679$ ). Проте відзначалося

підвищення щільності судин у парафовеальній зоні у динаміці з  $46,06 \pm 4,74$  % через 2 тижні після операції до  $53,72 \pm 4,64$  % на 12-ому тижні після операції для ПКС і з  $53,57 \pm 4,75$  % через 2 тижні після операції до  $59,93 \pm 2,47$  % на 12-ому тижні після операції для ГКС ( $p < 0,001$ ).

У дослідженні Chatziralli I., що проводилося з використанням ФАГ, не було отримано даних про судинні зміни після видалення силіконової олії з приводу РВС macula-off [38]. У роботі Tripathy K. при проведенні ФАГ у пацієнтів, оперованих із приводу РВС із використанням газоповітряної тампонади, не було виявлено будь-яких змін кровотоку. Після використання силіконової тампонади було виявлено ділянки гіпофлуоресценції у ранній хоріоїдальній фазі парапапілярно, гіпофлуоресценцію ДЗН у пізній фазі, які свідчать про більший ступінь ішемії сітківки під час тампонади силіконом [203].

Lee J. зі співавторами [127] на початку 2020 р. досліджували зміни мікроциркуляторного русла сітківки протягом трьох місяців після завершення силіконової тампонади, виконаної з приводу первинної РВС. Площа ФАЗ у ГКС була достовірно більшою ( $p < 0,001$ ), ніж у контрольній групі. Було виявлено зниження судинної щільності ГКС ( $p = 0,022$ ), а тривалість тампонади силіконовою олією мала кореляцію з показником площі ФАЗ і з щільністю судин ГКС.

Cheng K. зі співавторами [42] провели дослідження, спрямоване на оцінку мікроциркуляторних змін сітківки після pars plana вітректомії з тампонадою силіконовою олією, з використанням ОКТ-А. Автори повідомили про динамічне зростання щільності ПКС, ГКС протягом 12 тижнів після первинного втручання з подальшим зменшенням до 16 тижнів спостереження.

Було проведено низку досліджень для виявлення зв'язку змін щільності судин сітківки після РВС з функціональними результатами [42,49,98,127,181,185,217,220]. Sato T., Tsen C. у своїх дослідженнях взагалі не оцінювали можливий зв'язок між щільністю судин та гостротою зору після операції [184,207]. Зокрема, вчені Bonfiglio V., Mihailovic N. виявили позитивну кореляцію між щільністю судин глибокого



капілярного сплетіння та НКГЗ [46,146], а науковці Wang H., Hong E. виявили позитивну кореляцію щільності судин хоріокапілярного сплетіння з функціональними результатами [98,213].

Одним з важливих ланок патогенезу відшарування сітківки є ішемічний синдром, який виникає у відшарованій сітківці і посилюється при виконанні оперативного втручання [34,47,48,54].

Можна висунути багато гіпотез щодо механізмів, що викликають судинну недостатність сітківки ока у пацієнтів з РВС. Неперфузійні ділянки сітківки в цих випадках можуть бути пов'язані зі змінами судин, які прямо чи опосередковано викликані судинними та запальними медіаторами (такими як простагландини, цитокіни). Крім того, механічно викликане пошкодження нейронів може призвести до ішемії сітківки. Іншим потенційним патофізіологічним механізмом локалізованого зменшення потоку, що призводить до гіперперфузії, може бути зворотна вазоконстрикція. Насправді, феномен ауторегуляції внаслідок гіпоксії може захистити тканину сітківки від непостійного кровотоку. Сильне зниження кровотоку може призвести до ішемії, що спричиняє структурні судинні зміни та випадання капілярів у ямці, що призводить до зниження візуальних прогнозів.

Тому пошук нових судинних факторів може не тільки розкрити причину порушень мікроциркуляторного русла, що становить основу відновлення зорових функцій після хірургічного лікування відшарування сітківки, а й скласти основу для розроблення нових маркерів прогнозування функціональних результатів при цьому важкому захворюванні, яке за відсутності своєчасних лікувальних дій закінчується, як правило, незворотною втратою зору.

### ***1.3 Ангіопоетини та їх роль у судинних захворюваннях сітківки***

Ангіогенез - це багатоетапний процес, що включає проростання, дозрівання і ремоделювання судин/ Ангіопоетини (Ang) є білковими факторами росту, що стимулюють ангіогенез. В даний час підтверджено існування 4 типів ангіопоетинів – Ang-1, Ang-2, Ang-3 та Ang-4 [67,133,186].

Ангіопоетини є одними з важливих медіаторів ангіогенезу, оскільки шлях Ang/Tie контролює ріст, виживання та дозрівання ендотеліальних клітин [18,72,73,193,205]. Кілька досліджень сітківки ока мишей підкреслили роль білків Ang/Tie у розвитку та підтримці судин сітківки [112,179,203]. Тому необхідно підкреслити роль шляху Ang/Tie в судинних патологіях сітківки.

Шлях Ang/Tie є ключовим у багатоступінчастому ангіогенному каскаді, складається з двох рецепторів тирозинкінази типу I (Tie1, Tie2) і чотирьох лігандів (Ang-1, Ang-2, Ang-3, Ang-4) [101,137]. Рецепторні компоненти шляху Ang/Tie, Tie1 і Tie2, експресуються переважно в ендотелії, хоча вони також були виявлені на гемопоетичних клітинах [133,139,162], а у випадку з Tie2 і на перицитах [114]. Класично Tie1 описується як рецептор, який модулює поверхневу презентацію та активацію Tie2 Ang-1 і Ang-2. Незалежно від Tie2, Ang-2 також може зв'язуватися з інтегринами, щоб сприяти дестабілізації судин [56,154].

Ang-2 виробляється в основному ендотеліальними клітинами (ЕК) і зберігається в тілах Вейбеля-Паладе. Передача сигналів Ang-2/Tie2 в ЕК призводить до відшарування перицитів, що сенсibiliзує судинну систему сітківки до VEGF та інших прозапальних факторів через активацію цільових генів FOXO1 (включаючи Ang-2, створюючи позитивну петлю зворотного зв'язку), зниження регуляції Tie1 та подальше зменшення Tie2 [74,107].

Надмірна експресія Ang-2 в сітківці під час розвитку судин сітківки інгібувала неоваскуляризацію, а коли його експресія була індукована разом з VEGF, вона антагонізувала активність VEGF, запобігаючи неоваскуляризації та відшаруванню сітківки. Ці спостереження за впливом білків Ang/Tie на судини сітківки чітко вказують на роль ангіопоетину у розвитку судин сітківки і формують основу для подальшого аналізу судинних механізмів Ang/Tie [31]

Система ангіопоетин (Angpt)–Tie2 функціонує як ключовий регулятор дозрівання судин і гомеостазу. Одними з нових цікавих досліджень, які все ще проходять доклінічні оцінки, є Tie2. Система ангіопоетин–Tie2 має важливе значення

для судинної регуляції та гомеостазу, а стабілізація Tie2 шляхом доставки ангіопоетину-1 може пригнічувати неоваскуляризацію, набряк і просякнення у судинах судинної оболонки мишей [112]. Останні роботи показали, що на додаток до цих сприятливих ефектів антитіло, що активує Tie2, також сприяє регенерації хоріокапілярів та полегшує гіпоксію у тваринних моделях сітківки [50,107,218]. Данні дослідження вказують на те, що ангіопоетин та його впливи на судини сітківки при численних захворювання ока недостатньо вивчені.

Результати досліджень показали, що порушення передачі сигналів Angpt-Tie2 перешкоджає підтримці цілісності хоріокапілярів, викликає порушення зору, посилює утворення хоріокапілярної васкуляризації. У зв'язку з цим активація Tie2 може бути фундаментальним терапевтичним підходом шляхом відновлення судинної циркуляції, достатньої для задоволення метаболічних потреб зовнішніх шарів сітківки.

Рівень Ang-2 у сироватці були позитивно пов'язані з біомаркерами запалення, такими як високочутливий С-реактивний білок і кількість лейкоцитів, що призвело до думки, що Ang-2 можна вважати маркером запалення [67,111]

Роль ангіопоетину досліджували при різних судинних розладах сітківки: вікова макулярна дегенерація, діабетична ретинопатія, гіпертонічна ретинопатія та оклюзії судин (оклюзія вени сітківки, оклюзія центральної артерії сітківки, оклюзія гілки сітківки) [52,96103,107,198,200,201]

Шлях Ang/Tie відіграє важливу роль у регуляції стабільності судин, в ангіогенезі за фізіологічних і патологічних умов, а також при запаленні. У фізіологічних умовах ангіопоетин-1 (Ang-1) зв'язується з рецептором Tie2 і фосфорилує його, що призводить до передачі сигналів нижче, що сприяє виживанню клітин і стабільності судин. Ангіопоетин-2 (Ang-2) активізується при патологічних станах і діє як контекст-залежний агоніст/антагоніст Ang-1/Tie2 і викликає дестабілізацію судин і сенсibiliзацію кровоносних судин до впливу фактора росту ендотелію судин-А (VEGF-А). Доклінічні дані свідчать про те, що модуляція шляху Ang/Tie відновлює судинну стабілізацію та зменшує запалення [119,130,147].

Надекспресія Ang-2 за патологічних станів, таких як гіперглікемія, опосередковує опосередковане інтегрином відшарування перицитів і апоптоз [137], що дестабілізує судинну систему сітківки [132,172]. У моделі трансгенної миші з експериментально індукованою цукровим діабетом надекспресія Ang-2 збільшила кількість циркулюючих перицитів у сітківці у 2,3 рази, порівняно з сітківкою не враженою діабетом. Цей ефект не спостерігався, коли Ang-2 був відсутній у моделях мишей [112]. В іншій індукованій мишачій моделі апоптоз астроцитів і, як наслідок, просочування судин сітківки відбулися через активацію Ang-2/інтегрину [159]

Виявлено, що активація Tie2 через Ang-2-зв'язувальне та Tie2-активує антитіло зменшує індукований VEGF витік, полегшує гіпоксію та сприяє підтримці хоріокапіляру, а також зменшує пошкодження пігментного епітелію сітківки та ріст хоріоїдальної неоваскуляризації [187,202].

Подвійне інгібування Ang-2 і VEGF-A значно зменшувало патологічну неоваскуляризацію та щільність судин на >50% (P = 0,04) порівняно з контрольною групою, а також посилювало покриття перицитів на кровоносних судинах. Ці дані свідчать про те, що подвійне націлювання Ang-2 і VEGF-A сприяє більш зрілому фенотипу аномальних новоутворень [178,206,209].

Синергічні ефекти Ang-2 і VEGF-A у стимулюванні судинної дестабілізації та дані доклінічних досліджень свідчать про те, що поєднання блокади Ang-2 з анти-VEGF терапією може ефективно зменшити витік, патологічну неоваскуляризацію та запалення, таким чином потенційно покращуючи результати лікування сітківки та хоріоїдальних захворювань [123,125,126,219,223].

Отже, вивчення антиангіогенних факторів значно підвищили якість лікування судинних патологій. Побічні ефекти сучасних антиангіогенних методів лікування на основі фактора росту ендотелію судин (VEGF) активізували дослідження інших факторів росту. Сімейство ангіопоетин/Tie (Ang/Tie) відіграє значну роль фізіології судин і регулює ангіогенез, проникність судин і запальні реакції. Його актуальність використання для клініцистів і науковців при захворюваннях судин сітківки ока

залишається актуальною і не до кінця вивченою. Тому ми маємо гіпотезу, що рівень ангіопоетину-2 у скловидному тілі при регматогенному відшаруванні сітківки корелює з післяопераційними результатами гостроти зору у пацієнтів. Виявлення даного зв'язку, можливо, дасть відповідь на питання, як покращити кровообіг у судинах сітківки після оперативного лікування РВС, і таким чином опосередковано покращити гостроту зору.

### **Резюме**

Таким чином, огляд літератури показав, що відшарування сітківки (ВС) - одне з найбільш часто діагностуючих офтальмологічних станів, що вимагає оперативного хірургічного втручання. Поєднання належної хірургічної техніки та нових діагностичних маркерів, як клінічних, так і молекулярних, може допомогти поліпшити діагностику та прогноз лікування регматогенного відшарування.

Зміни структурного, перфузійного і функціонального стану ретинальної тканини в післяопераційному періоді після вітректомії з приводу РВС різняться за даними досліджень. Безумовно, існують причини, що призводять до різниці в отриманих даних, зокрема тривалість РВС, тривалість і вид використаної тампонади, методи оцінки функціонального результату, а також терміни обстеження.

Аналіз даних показує, що в значній частині випадків, не дивлячись на повне прилягання відшарованої сітківки, гострота зору відновлюється не у повному обсязі, а фактори, що визначають цей процес, вивчені недостатньо, тому актуальним є вивчення взаємозв'язків між функціональними даними з локальними гемодінамічними параметрами і показниками ОКТ в перед- і післяопераційному періоді. Кількісна оцінка мікроциркуляторного русла сітківки за допомогою ангіографії оптичної когерентної томографії після вітректомії з приводу регматогенного відшарування сітківки може дати нові відповіді про зміни судин та їх потенційного зв'язку з функціональними результатами в післяопераційному періоді.

Отже, обстеження пацієнтів у передопераційному і в динаміці в післяопераційному періоді та зіставлення отриманих результатів з даними ІФА дадуть

змогу визначити вплив цих результатів на швидкість і рівень відновлення судинної архітектоники, що на пряму може впливати на зорові функції. Також, велике значення можуть мати результати порівняльного аналізу даних між хворими, у яких відбулося покращення зорових функцій, з пацієнтами, у яких поліпшення зорових функцій отримати не вдалося. Такий методологічний підхід, на наш погляд, дасть змогу не тільки розкрити цілу низку невідомих раніше патологічних змін, що становлять основу відновлення зорових функцій після хірургічного лікування відшарування сітківки, а й може скласти основу для розробки нових заходів для покращення НКГЗ при цьому важкому захворюванні, яке за відсутності своєчасних лікувальних дій закінчується, як правило, незворотньою втратою зору.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### *2.1. Матеріали клінічних досліджень*

Всі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964р., з подальшим доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р.

Робота проводилася на базі офтальмологічного відділення Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського» ПОР і офтальмологічного центру ТОВ «МЦ«Світогляд»» (договір №8) м. Полтава в період з 2020 по 2023 роки.

Критерії включення:

1. Верифікований об'єктивними методами дослідження діагноз "первинне регматогенне відшарування сітківки".
2. Повне анатомічне прилягання сітківки після проведення трьохпортової 25G pars plana вітректомії з використанням газової тампонади октафторпропаном (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>);
3. Тривалість періоду відшарування сітківки у середньому не більше 3 діб.

Критерії виключення:

1. Пацієнти, хворі на цукровий діабет 1 та 2 типів.
2. Пацієнти, які в анамнезі мали перенесену раніше травму ока.
3. Пацієнти з системним, хронічними або онкологічними захворюваннями.
4. Пацієнти з дегенеративною міопією.
5. Пацієнти з супутніми захворюваннями очей: діабетична ретинопатія, глаукома, вікова макулярна дегенерація сітківки, увеїти, захворювання судин сітківки або наявністю епіретинальної мембрани в будь-якому оці.
6. Пацієнти, які мали в анамнезі оперативні втручання на очному яблуку.

## 7. Пацієнти із захворюваннями крові, з ВІЛ та СНІДом.

Якщо в післяопераційному періоді спостерігалися ускладнення (рецидиви відшарування були виявлені у 3 пацієнтів через 1 місяць після проведення оперативного лікування, крововилив у вітреальну порожнину ока були виявлені у 2 пацієнтів у після операції), то ці пацієнти виключалися з груп спостереження. Таким чином, у дослідженні проаналізовані дані пацієнтів з повним приляганням сітківки після хірургічного втручання, без інтра- та післяопераційних ускладнень.

У це дослідження після розгляду критеріїв включення та виключення ввійшло 118 пацієнтів: 61 пацієнт після регматогенного відшарування сітківки без відшарування макулярної зони і 57 пацієнтів після регматогенного відшарування сітківки з відшаруванням макулярної зони .

У всіх пацієнтів було діагностовано первинне регматогенне відшарування сітківки (тривалість відшарування сітківки від появи симптомів до проведення оперативного втручання не більше 3 днів) та проведено успішне оперативне лікування (вітректомія pars plana з тампонадою газом С3F8 з факоемульсифікацією та імплантацією інтраокулярної лінзи). У ході хірургічного лікування, відразу після встановлення склеральних портів, проведено збір частини скловидного тіла у 46 пацієнтів I групи та 41 пацієнта II групи. У зразках досліджували наявність і рівень ангіопоетину-2. Було вивчено вплив рівня досліджуваного фактора на характер змін мікроциркуляторного русла у найближчі та віддалені терміни післяопераційного лікування.

Хірургічне лікування регматогенного відшарування сітківки проводилося у офтальмологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні м. Полтави. Усі операції виконував один і той же вітреоретинальний хірург вищої категорії.

Першу групу склали 61 пацієнт (61 око) з PBC macula-on, їм виконано вітреоретинальне втручання з газовою тампонадою вітреальної порожнини сумішшю С3F8. У цих пацієнтів проведений аналіз функціональних результатів, морфологічних та мікроциркуляторних змін макулярної ділянки в до та післяопераційному періоді.



Другу групу спостереження склали 57 хворих (57 очей) з PBC macula-off, яким виконано вітреоретинальне втручання з газовою тампонадою вітреальної порожнини сумішшю СЗФ8. У цих пацієнтів проведений аналіз функціональних результатів, морфологічних та мікроциркуляторних змін макулярної ділянки в післяопераційному періоді.

Вимірювання, зроблені в неуразеному оці, використовувалися як контрольні дані. Обстеження парного ока проводилося на 1 та останньому візиті у всіх пацієнтів.

Розподіл пацієнтів за статтю, віком та станом макулярної зони, яким була виконана ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газо-повітряною сумішшю СЗФ8 представлено в таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Розподіл пацієнтів за статтю та віком, яким була виконана ЗСВ з тампонадою вітреальної порожнини газо-повітряною сумішшю СЗФ8 (M ± SD)**

Параметр	Група I	Група II
Кількість очей	61	57
p>0,05		
Вік	56,00 ± 12,24	56,88 ± 10,94
p>0,05		
Стать		
Жіноча	31 (50,8)	29 (50,9)
Чоловіча	30 (49,2)	28 (49,1)
p>0,05		

\*Примітка: - розрахунок рівня значення відмінностей був проведений за допомогою U-критерія Манна-Уїтні ( Mann-Whitney test), (p>0,05).

Як видно з таблиці 2.1, не було виявлено статистично значимої різниці розподілу хворих у двох групах ні за статтю, ні за віковими категоріями (p>0,05), між

групами пацієнтів можна було провести статистичне порівняння. Термін спостереження за пацієнтами склав 1 рік.

## ***2.2 Методика проведення дослідження***

Це дослідження проспективне порівняльне, відкрите. Термін спостереження -12 місяців. Пацієнтам проводили комплексне загальне та офтальмологічне обстеження (візометрія, периметрія, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, В-сканування, ОКТ та ОКТ-ангіографію парного ока, необхідні для проведення хірургічного лікування. Далі виконувалася операція за класичною трипортовою методикою.

У разі повного прилягання сітківки та відсутності будь-яких інтра- та післяопераційних ускладнень, пацієнт продовжував свою участь у дослідженні та здійснював візити для контролю свого стану. У пацієнтів обох груп огляди проводилися через 1, 3, 6 та 12 місяців після операції. ОКТ та ОКТ-ангіографія проводилися перед операцією тільки у I групі. Результати ОКТ-А у пацієнтів II групи з відшарованою макулою перед операцією не бралось до уваги, оскільки сегментація шарів були неналежної якості та дані результати не були достовірними для аналізу. Вимірювання на неураженому оці у тих самих пацієнтів були проведені, щоб знайти потенційні кореляції між різними параметрами напочатку перед операцією та під час спостереження на 12 місяці.

## **2.3 Методи клінічних досліджень.**

### *Загальноклінічне обстеження.*

Всі хворі до операції проходили обстеження стоматолога та оториноларинголога. Усім пацієнтам було зроблено загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограму, дослідження рівня глюкози крові, електрокардіографію, флюорографію та рентгенографію придаткових пазух носа. Терапевт видавав заключення про відсутність протипоказань до хірургічного лікування.

### *Офтальмологічне обстеження.*

При зборі скарг пацієнтів формувалося уявлення про рівень зниження зору, виходячи з суб'єктивної оцінки пацієнта (від появи «пелени» перед оком до світловідчуття), враховувалися метаморфопсії (викривлення прямих) ліній, деформація, зміна у розмірах предметів.

Збір анамнезу включав встановлення терміну від початку зниження зору, терміни виявлення відшарування сітківки, пацієнт вказував з якого боку ока з'явилася пелена, чи були напередодні «спалахи та блискавки» перед оком, травми голови чи ока. Перелік препаратів, що застосовувалися протягом усього часу, чи користувався пацієнт раніше окулярами або лінзами для корекції зору, перенесені очні та загальні захворювання, наявність алергії, захворювань очей у найближчих родичів, перенесені травми.

*Візометрія.* Всім хворим в динаміці визначалася гострота зору вдалину по таблиці ETDRS без корекції і з максимальною оптичною корекцією за допомогою стандартного набору пробних лінз з оправою.

*Тонометрія.* Вимірювання внутрішньоочного тиску проводила за допомогою пневмотонометра Auto Non-Contact Tonometr AT 555 («Reichert», Німеччина) або контактним методом за Маклаковим з використанням тонометра масою 10,0 гр.

*Біомікроскопія.* Проводили біомікроскопію переднього відрізка ока за щілинною лампою SL-1800 (Nidek) у прямому та непрямому прохідному світлі. При дослідженні звертали увагу на стан переднього відрізка ока: оцінювали стан повік, кон'юнктиви, рогівки, райдужки, кришталика, глибину передньої камери та прозорість вологи.

*Офтальмоскопія.* Офтальмоскопію при умові медикаментозного мідріазу (1% тропікамід). Клінічна оцінка стану очного дна проводилася методом непрямої офтальмоскопії за допомогою офтальмологічної лінзи Instruments (США) з оптичною силою 90 діоптрій на щілинній лампі.

*Сонографія.* Ультразвукове В-сканування ока виконували на приладі Compacttouch Quantel medical. За допомогою датчика (10-15) МГц досліджували структуру скловидного тіла за прийнятою методикою. Для кращої взаємодії лінійного датчика та шкіри верхньої повіки використовували гель. Рука дослідника опиралася на крайову частину очниці, для зменшення тиску датчика на око. У середньому глибина сканування становила (5-6) см. Ультразвукова візуалізація проводилася методом п'яти сканів [118], що включають 4 поперечних скани з розміщенням датчика на 3-х, 6-ти, 9-ти та 12-ти годинах і одного сканування через зону макули.

*Оптична когерентна томографія.* Спектральну оптичну когерентну томографію (ОКТ) проводили на спектральному оптичному когерентному томографі RTVue XR Avanti (Optopol, Inc., Fremont, CA). Користувалися протоколом дослідження макулярної ділянки «Macula: 3D Scan» – (512x128) мм, (6x6) мм.

Пацієнту пояснювалася суть дослідження, після чого, сидячи, він поміщав голову на спеціальну підставку і фіксував погляд на мітці, що з'являється перед досліджуваним оком. У цей час дослідник проводив серію знімків у вибраному протоколі дослідження. На томограмах оцінювали товщину макулярної області, наявність епіретинального фіброзу, кіст, набряку, середню товщину перипапільярного шару нервових волокон, товщину комплексу гангліонарних клітин та внутрішнього плексиформного шару, стан ВММ, шару зовнішніх та внутрішніх сегментів фоторецепторів, шару ПЕС, мембрани Бруха.

Використовувалися такі програми:

- протокол Macular Cube 512x128. Програми Macular Thickness Analysis Ganglion Cell OU Analysis - за їх допомогою автоматично розраховували середню та мінімальну товщину шарів гангліозних клітин та внутрішнього плексиформного, а також товщину цих шарів у шести секторах відповідно до макулярної області.

*Оптична когерентна томографія-ангіографія.* Обстеження проводили на приладі RTVue XR Avanti (Optopol, Inc., Fremont, CA). При дослідженні судинної мікроанатомії сітківки програмне забезпечення Angio Vue (Optopol, Inc., Fremont, CA)

томографа RTVue-XR Avanti дає змогу бачити як пошарову проєкцію судинного малюнка, так і автоматично розділяти об'ємну ОКТ-А-реконструкцію сітківки на шари поверхневого та глибокого сплетіння капілярів.

Крім того, використовуючи функцію пошарового дослідження ОКТ-А-реконструкції в режимі ручного встановлення глибини і товщини зрізу, лікар отримує ширші можливості для дослідження структур сітківки, що доповнює автоматичну сегментацію. Прилад здійснює сканування зі швидкістю 7 000 А-сканів на секунду і дає змогу вивчити щільність мікроциркуляторного кровотоку макулярної зони. Область сканування становила (3x3) мм. Використовувався протокол сканування Angio retina Quick Vue. Вимірювання проводили у фовеальній зоні (в окружності діаметром 1 мм) і в парафовеї - у зоні між межею фовеї та колом діаметром 3 мм навколо центру. У макулярній ділянці проводили дослідження товщини сітківки від ВММ до зовнішньої межі внутрішнього плексиформного шару (IPL) (поверхнєве сплетіння, superficial) і від внутрішньої прикордонної мембрани (ILM) до пігментного епітелію сітківки (ПЕС) (глибоке сплетіння, deep), а також оцінювали відносну щільність судин (Angio Flow Density, AFD) мікроциркуляторного русла сітківки цих самих шарів за зонами (AFD Retina). Angio Flow Density - площа, яку займають судини в досліджуваній зоні, відносно площі цієї зони, вимірюється у відсотках.

Досліджували весь поверхневий парафовеальний, поверхневий фовеальний, весь глибокий парафовеальний і глибокий фовеальний капілярні сплетіння. Крім того, площа фовеальної аваскулярної зони (ФАЗ) була розрахована автоматично.

У всіх випадках правильну автоматичну сегментацію сплетіннь перевіряли перед початком аналізу щільності судин. Ручне коригування сегментації проводили у випадках зміни макулярної цитоархітектури. При проведенні ОКТ-А можуть виникати різні артефакти, такі як артефакти з інтратретинальним/субретинальним крововиливом, проєкційні артефакти поверхневих судин сітківки на глибші шари сітківки та артефакти руху. Проте ці помилки були мінімізовані за допомогою технології "Dual Track": корекція рухів ока пацієнта за допомогою автоматичної

системи наведення - трекінгу та обробки зображення за допомогою МСТ алгоритму (Motion Correction Technology).

### ***2.3 Методи хірургічного лікування хворих з регматогенним відшаруванням сітківки.***

Всі оперативні втручання виконувалися одним хірургом. Всім пацієнтам була проведена вітректомія pars plana. В обох групах речовиною для тампонади було використано газову суміш (С3F8) [189,191]. Ефективність газової тампонади обумовлена високим поверхневим натягом та більш низькою щільністю у порівнянні з водою [8].

У випадку часткового змутніння кришталика першим етапом проводилася факоемульсифікацію з імплантацію інтраокулярної лінзи. У разі артіфакічного ока відразу виконувалася трихпортова вітректомія. Перед встановленням повікорозширювача проводили епібульбарну анестезію 0,5% розчином алкаїну. У нижньому внутрішньому квадранті проводили розріз кон'юнктиви та тенонової оболонки та за допомогою шприца з тупою канюлею у субтеноновий простір вводили 6 мл суміші: ультракоїн (артикаїн, епінефрин) - 2.0 мл, лідокаїн 2.0% -1.0, лонгокаїн (бупівакаїн) 0.5% – 3.0 мл. Далі виконували 2 рогівкові парацентеза на 2 та 10 годинах. Після у передню камеру спочатку вводили адгезивний, а потім когезивний віскоеластик. Наступним етапом був зроблений рогівковий тунельний розріз на 11 годинах. Далі через тунельний розріз вводили капсульний пінцет з зубчиками і виконували капсулорексис за «циркулярною» технікою. Для вільного обертання кришталика в капсульному мішку, проводили гідродиссекцію за допомогою канюлі, яку вводили під край капсулорексису і виконували поділ між капсулою і кортикальними шарама. Далі робили гідроделінеацію, цей етап виконується для від'єднання частини ядра від епінуклеусе, шляхом введення канюлі у шари ядра. Наступним етапом було видалення вільного кортексу за допомогою факоемульсифікаційної голки розміром 0,9 мм, яка вводилася у передню камеру ока.

Ядро кришталіка розломували за допомогою факошпателя Koch. Вмикаючи ультразвук, факоемульсифікаційну голку вводили у центр ядра кришталіка і розділяли його на частини. Далі усі фрагменти захоплювали факоемульсифікаційною голкою та проводили емульсифікацію короткими імпульсами. Наступним етапом виконували аспірацію залишкових мас кришталіка, для цього використовували систему іригації-аспірації. Здійснювали імплантацію інтраокулярної лінзи у капсульний мішок. Після імплантації з передньої камери вимивали залишки віскоеластика та проводили гідротампонаду рогівкових парацентезів.

Далі у 4 мм від лімба встановлювали склеральні клапанні порти 25G на 2, 4 та 8 годинах. Для цього робили проколи троакарком у нижньо-зовнішньому, верхньо-зовнішньому та верхньо-внутрішньому квадрантах. Через верхньо-зовнішній порт проводився забір скловидного тіла стерильним шприцом. Далі підводилася інфузійна канюля до порту в нижньому зовнішньому квадранті для подачі іригаційного розчину BSS ("Alcon Laboratories Inc.", США). Під контролем ширококутної системи BIOM виконувалася центральна вітректомія на вітреоретинальній системі "Constellation Vision System" ("Alcon", США). В один із портів, розташованих у верхній половині, вводився вітреотом для видалення склоподібного тіла, в іншій – прямий зонд-освітлювач, для візуалізації всіх маніпуляцій у вітреальній порожнині. Спочатку проводилася вітректомія в центральних відділах. Після видалення центрального склоподібного тіла було введено триамцінолону ацетонід для візуалізації залишкового заднього гіалоїду, який слід видалити повністю. Потім у центральну відділ вводили тампонуєчу речовину – перфтордекалін, не досягаючи рівня ретинального розриву. При його введенні в одній руці залишався освітлювач, а в іншій – шприц із перфтордекаліном. При цьому, щоб уникнути вираженої гіпертензії у вітреальній порожнині, роз'єднували системи інфузії з портом, для того щоб рідина, що витіснялася, могла витікати назовні. Потім проводили дренажування субретинальної рідини, розрив сітківки коагулювали з формуванням двох-трьох рядів лазеркоагулятив навколо зон розривів. У момент, коли необхідна була вітректомія крайньої периферії

для видалення базису склоподібного тіла або для пошуку розривів, або для ретельної обробки периферичних країв розриву (-ів), проводилася склерокомпресія у місці маніпуляції за допомогою асистента. Також склерокомпресія за допомогою помічника могла проводитися при проведенні ендолазеркоагуляції, тому що хірург в одній руці тримає освітлювач, а в іншій – лазерний наконечник. Після заміни перфтордекаліну на повітряну суміш, при досягненні прилягання сітківки, приймалося рішення про вид тампонуєчого агента – газ 20% C3F8. Після остаточної тампонади порти видалялися. Склеротомічні отвори ушиваються. Субкон'юнктивально вводили 0,3 мл 0,4% розчину дексаметазону, накладали асептичну пов'язку.

Витратні матеріали: фізіологічний розчин: BSS ("Alcon Laboratories Inc.", США); порти One step cannula system DORC (25G); аспіраційна канюля Disponible Backflush instrument, with blunt needle and passive aspiration DORC (25G); перфтордекалін: Oka-line Bausch&Lomb; Газ 20% C2F8 ARCEOLE; лазерний зонд Synergetics; зонд-освітлювач 25 G Awh Chandelier.

Прилади: ширококутної системи ВІОМ, вітреоретинальна системі "Constellation Vision System" ("Alcon", США); лінзи 80 градусів та 120 градусів; ендолазеркоагуляція: Quantel medical; освітлювач SynergeticsPhoton.

*Спостереження і лікування в ранньому післяопераційному періоді.*

Всі хворі оглядалися на 1 і 2 добу після операції: проводили зовнішній огляд, біомікроскопію. Всі пацієнти отримували в інстиляціях очні краплі антибіотику фторхінолонового ряду і дексаметазон по 6 разів на день. При необхідності - інстиляції мідріатиків.

#### ***2.4 Біологічний матеріал для імуноферментних досліджень***

Для проведення імуноферментного дослідження був виконаний забір біологічного матеріалу – скловидного тіла у 87 осіб: 46 пацієнтів із РВС без відшарування макулярної ділянки та 41 особа із РВС з відшарування макулярної ділянки. Забір 0,1 мл скловидного тіла здійснювали під час оперативного втручання з приводу РВС за допомогою стерильного інсулінового шприца, U-100, 0,5 мл (Vecton



Dickinson, США). Голку інсулінового шприца вводили через склеральний порт на початку оперативного втручання відразу після встановлення склеральних портів. Негайно після забору скловидного тіла його переливали зі шприца в поліпропіленову мікропробірку типу Еппендорф об'ємом 1,5 мл (EximLab<sup>®</sup>, Україна), пробірку маркували і зберігали при -20 °С до проведення аналізу.

### ***2.5 Методика імуноферментного дослідження***

Визначення вмісту ангіопоетину-2 у скловидному тілі проводили твердофазним імуноферментним методом із використанням стандартного комерційного набору реактивів Human Angiopoietin-2 ELISA Kit (ThermoFisher Scientific, Австрія). Дослідження проводили чітко відповідно до інструкції, що додається фірмою-виробником до набору.

Безпосередньо перед початком проведення дослідження пробірки були повністю розморожені при кімнатній температурі, їх вміст обережно перемішали, перевертаючи пробірку вверх-вниз 5-7 разів. Зразки скловидного тіла аналізували в чистому вигляді без розведення буфером.

На 1-му етапі виконання дослідження до лунок планшету, внутрішня поверхня яких вкрита людським антитілом до ангіопоетину-2, вносили по 25 мкл інкубаційного буфера, по 100 мкл стандартів, зразків скловидного тіла та контрольних зразків (у відповідні лунки) та додавали по 50 мкл розчину біотинового кон'югату людського ангіопоетину-2 у кожен лунку. Вміст лунок обережно перемішували, виконуючи кругові рухи планшетом по поверхні столу. Потім поверхню планшету накривали кришкою і залишали для інкубації при кімнатній температурі на 2 години для зв'язування антигену. Після завершення інкубації вміст лунок ретельно аспірували і промивали 4 рази 1× буфером для промивання.

На 2-му етапі до усіх лунок планшету вносили по 100 мкл 1× розчину Стрептавідину-HRP, який готували безпосередньо перед використанням із 10× розчину Стрептавідину-HRP. Вміст лунок ретельно перемішували, планшет

накривали кришкою і інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі. Після закінчення інкубації ретельно аспірували вміст лунок і промивали їх 4 рази 1× буфером для промивання.

До промитих лунок на 3-му етапі вносили по 100 мкл стабілізованого хромогену. Планшет накривали кришкою і поміщали для інкубації у темне місце на 30 хвилин при кімнатній температурі. При цьому розчин субстрату змінював колір на синій, інтенсивність якого була прямопропорційна концентрації ангіопоетину-2 у скловидному тілі. Після завершення інкубації до усіх лунок планшету вносили по 100 мкл стоп-розчину. Щоб перемішати вміст лунок виконували обертальні рухи планшетом по поверхні столу. Розчин у лунках змінював колір з синього на жовтий.

Для отримання результатів досліджування використовували мікропланшетний фотометр для імуноферментного аналізу LabLine-026 (LabLine, Австрія). Зчитування проводили при довжині хвилі 450 нм.

## ***2.6 Методи статистичної обробки.***

Статистичні розрахунки даних проводилися за допомогою програми GraphPad prism (версія 8.0.1(244) для Windows, GraphPad Prism, Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Для подання кількісних показників розраховувалося середнє значення змінної (M), стандартне відхилення ( $\pm SD$ ) або помилка середнього ( $\pm m$ ). Для порівняння середніх значень в двох незалежних групах використовували Укритерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney test), який є найбільш потужною непараметричної альтернативою t-критерія Стьюдента. Т-критерій Вілкоксона (Wilcoxon test) для двох залежних (пов'язаних) вибірок.

Нульову гіпотезу про рівність значень ознак відкидали і відмінності між порівнюваними показниками вважали статистично достовірними при рівні значимості  $p < 0,05$ .

Дослідження багатфакторної лінійної моделі розраховували за допомогою парних коефіцієнтів кореляції з використанням вбудованої статистичної функції

CORREL електронних таблиць Microsoft Excel [59]. Для виявлення показників застосовувався багатофакторний аналіз із покроковим включенням змінних і канонічних величин. Багатофакторний регресійний аналіз дав змогу визначити коефіцієнт множинної детермінації ( $R^2$ ) і з'ясувати взаємозв'язки між наявними наборами ознак у досліджуваних групах [43].

Перевірка рівності генеральних дисперсій здійснювалася за допомогою критерію Фішера (F-test).

Проведення розрахунків та порівняння коефіцієнтів рівняння, коефіцієнта детермінації, F- критерію Фішера, значення стандартної помилки даних та кількість спостережень проводилось з використанням стандартних статистичних формул, за допомогою вбудованої статистичної функції LINEST електронних таблиць Microsoft Excel та надбудови Аналіз даних електронних таблиць Microsoft Excel.

Для розрахунку лінійних залежностей використовували електронні таблиці Microsoft Excel та вбудовані функції Microsoft Excel: TINV; FINV.

## РОЗДІЛ 3

### ХАРАКТЕР ТА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН МОРФОЛОГІЧНОГО СТАНУ СІТКІВКИ ДО ТА ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ

У цьому розділі наводяться функціональні результати, дані ОКТ та ОКТ-А після хірургічного лікування хворих з РВС, що розділені на дві групи macula-on (І група пацієнтів) і macula-off (ІІ група). Лікування проведено 118 пацієнтам (118 очей). Розподіл хворих за статтю, віком і станом макулярної ділянки представлено в розділі 2, у таблиці 2.1.

Ефективність оперативного лікування оцінювали за результатами візометрії за таблицями ETDRS (гострота зору НКГЗ), ОКТ (товщина сітківки у макулярній зоні). При проведенні порівняльного аналізу судинного статусу (ОКТ-А) макулярної зони оцінювалися такі параметри: площа фовеальної аваскулярної зони (ФАЗ), щільність поверхневого капілярного сплетіння (ПКС), щільність глибокого капілярного сплетіння (ГКС) фовеальної та парафовеальної зони, товщу макулярної зони). При офтальмоскопії картина очного дна була стабільною. В обох групах спостерігали повне анатомічне прилягання сітківки, периферичні розриви та вітреохореоретинальні дистрофії були блоковані пігментованими лазерними коагулятами.

#### **3.1 Результати візометрії у передопераційному періоді та в динаміці.**

НКГЗ до лікування в І групі склала  $1,2 \pm 0,51 \log \text{MAR}$ , у ІІ групі -  $2,61 \pm 0,95 \log \text{MAR}$ , у парних очах І групи -  $0,11 \pm 0,23 \log \text{MAR}$ , у парних очах ІІ групи -  $0,13 \pm 0,29 \log \text{MAR}$ .

Внаслідок прилягання сітківки спостерігалось поступове підвищення гостроти зору протягом усього періоду спостереження у всіх досліджуваних групах. Достовірне підвищення НКГЗ, порівняно зі значенням до лікування, відбулося вже на 1 місяці після операції. У групі macula-on НКГЗ показала статистично значущу лінійну

прогресію зі значним покращенням, порівняно з вихідним рівнем ( $p < 0,0001$ ); аналогічно - у групі mascla-off було виявлено значне покращення НКГЗ, порівняно з вихідним рівнем ( $p < 0,0001$ ). Динаміки ГЗ I групи представлена у таблиці 3.1.

*Таблиця 3.1*

**Динаміка найкраще корегованої гостроти зору I групи, log MAR**

	До лікування	1 місяць	3 місяці	6 місяць	12 місяців
M	1,20	0,24	0,14	0,1	0,08
± SD	0,51	0,17	0,07	0,06	0,07
min	2,0	1,0	0,3	0,3	0,4
max	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
K <sub>0</sub>		5,0	8,5	12	15
P <sub>0</sub>		<0,0001	<0,0001	<0,0001	< 0,0001
P <sub>1</sub>			0,2563	0,9350	0,9991

Примітка:

1. M - середнє значення вибірки;
2. ± SD - стандартна похибка середнього значення;
3. min (max)-мінімальне (максимальне) значення вибірки;
4. k<sub>0</sub> – різниця із середнім значенням до лікування (у разях);
5. p<sub>0</sub> – статистична значимість різниці з показником до лікування; p<sub>1</sub>- статистична значимість різниці між показниками I групи протягом лікування.

Динаміка НКГЗ II групи представлена у таблиці 3.2.

## Динаміка найкраще корегованої гостроти зору II групи, log MAR

	До операції	1 місяць	3 місяць	6 місяць	12 місяців
M	2,61	0,57	0,30	0,23	0,21
± SD	0,95	0,45	0,16	0,12	0,19
min	4.7	3.0	0,7	0,52	0,4
max	1,0	0,04	0,04	0,04	0,04
k		4,5	8,6	11,3	12,3
P <sub>0</sub>		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
P <sub>2</sub>			0,0243*	0,9997	0,9999

Примітка: p<sub>0</sub> – статистична значимість різниці з показником до лікування; p<sub>2</sub> – статистична значимість різниці між показниками I групи протягом лікування; \* – статистично значима різниця показників у порівнянні між часом спостереження (p<0,05).

Аналізуючи данні таблиці 3.2, виявлено також достовірне підвищення ГЗ між 1 та 3 місяцем спостереження (p< 0,0243) у II групі, на відміну від I групи, де достовірне підвищення ГЗ відбулося лише між доопераційним періодом та 1 місяцем.

У таблиці 3.3 представлено різницю ГЗ між групами протягом усього терміну спостереження.

**Порівняння динаміки змін НКГЗ за час спостереження  
в обох групах (M ± SD), log MAR**

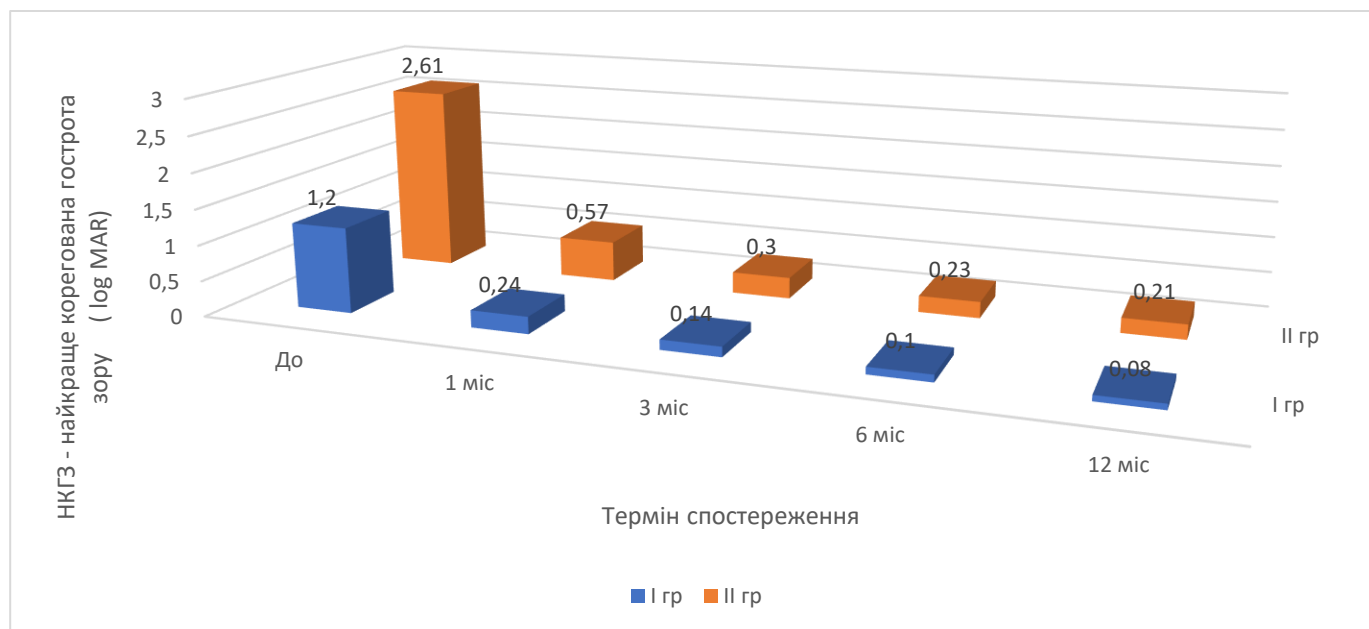
НКГЗ / час огляду	До операції	1 місяць	3 місяць	6 місяць	12 місяць
I група	1,2 ± 0,51	0,24 ± 0,17	0,14 ± 0,07	0,1 ± 0,06	0,08 ± 0,07
II група	2,61 ± 0,95	0,57 ± 0,45	0,30 ± 0,16	0,23 ± 0,12	0,21 ± 0,19
*P	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05

\*Примітка: p (p<0,05) - достовірна різниця між показниками

З даних таблиці 3.3 виявлено достовірну відмінність ГЗ між групами на кожному з візитів.

Прогресивне покращення НКГЗ показало різну тенденцію в двох групах під час спостереження — через 1 місяць пацієнти з macula-on мали кращу ГЗ порівняно з групою macula-off ( p <0,0001). Через три та шість місяців після операції відмінність ГЗ між двома групами зберігалася. При порівнянні показника k наприкінці періоду спостереження, у I групі виявлено дещо більше підвищення гостроти зору – 15, проти 12,3 II групи, що було статистично достовірним (p <0,05) і закономірним, враховуючи не пошкоджену центральну ділянку сітківки (Рис.1).

## Середні значення НКГЗ в обох групах протягом дослідження



На рисунку 1 представлено динаміку НКГЗ за час спостереження в обох групах.

Представлені дані можна порівняти з результатами інших досліджень, що доступні у літературі [23, 26, 28].

Також у нашому дослідженні пацієнти найчастіше мали скарги на метаморфопсії, які зберіглися у 19 (29%) пацієнтів I групи і у 32 (62,7%) пацієнтів II групи на 12 місяці спостереження.

### 3.2 Зміни судинного статусу центрального відділу сітківки у пацієнтів з регматогенним відшаруванням сітківки.

#### 3.2.1 Аналіз даних ОКТ-А групи з *macula-on*.

У таблиці 3.4 представлено порівняння даних парних очей обох груп.



Таблиця 3.4

**Порівняння даних парних очей обох досліджуваних груп, (M ± SD)**

	Парні очі I групи (n =61)	Парні очі II групи(n =57)	P
Площа ФАЗ (мм <sup>2</sup> )	0,252 ±0,03	0,263 ± 0,04	0,263
Фовеальна ЩПКС (%)	23,78 ± 3,6	22,21 ± 3,7	0,071
Парафовеальна ЩПКС (%)	46,98 ± 3,9	45,10 ± 4,4	0,083
Фовеальна ЩГКС (%)	35,11 ± 5,0	36,12 ± 4,2	0,385
Парафовеальна ЩГКС (%)	51,93 ± 3,3	52,61 ± 4,1	0,107
Товщина макулярної зони (мкм)	250,6 ± 14,81	250,2 ± 12,97	0,939

Примітка: n – кількість хворих, РВС – регматогенне відшарування сітківки, ЩПКС-щільність поверхневого капілярного сплетіння, ЩГКС – щільність глибокого капілярного сплетіння, \*рівень значущості відмінностей p.

При порівнянні парних очей обох досліджуваних груп не виявлено достовірних відмінностей у даних ОКТ-А, що свідчить про відсутність паталогії у мікросудинному руслі очей до захворювання.

У передопераційному періоді обстеження ураженого ока за допомогою ОКТ-А проводили лише у I-й групі пацієнтів. Порівняння даних передопераційного періоду з парними очима наведені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Аналіз капілярної сітки макули у пацієнтів I-ої групи без відшарування макули та парних очей у передопераційному періоді, M ± SD.**

	РВС без відшарування макули (n =61)	Парні очі (n = 61)	P
Площа фовеальної аваскулярної зони (мм <sup>2</sup> )	0,329 ± 0,04	0,263 ± 0,04	<0,0001*
Фовеальна ЩПКС (%)	18,86 ± 4,9	22,21 ± 3,7	<0,0001*
Парафовеальна ЩПКС (%)	41,15 ± 4,5	45,10 ± 4,4	<0,0001*
Фовеальна ЩГКС (%)	32,58 ± 5,175	36,12 ± 4,2	0,0072*
Парафовеальна ЩГКС (%)	49,55 ± 2,764	52,61 ± 4,1	<0,0001*

Товщина макулярної зони (мкм)	272,6 ± 12,36	250,2 ± 12,97	<0,0001*
----------------------------------	---------------	---------------	----------

Примітка: n – кількість хворих, PBC – регматогенне відшарування сітківки, ЩПКС – щільність поверхневого капілярного сплетіння, ЩГКС – щільність глибокого капілярного сплетіння, \*рівень значущості відмінностей p.

Згідно даних представлених у таблиці 3.5, у пацієнтів I групи у передопераційному періоді було виявлено статистичне збільшення площі ФАЗ та ТМЗ у порівнянні з даними парних очей. При цьому крайні значення площі ФАЗ були в межах (0,253 - 0,434 мм<sup>2</sup>), середнє значення збільшилося на 0,07 мм<sup>2</sup> від площі ФАЗ парних очей; крайні значення ТМЗ становили від 243,8 до 295,3 мкм та збільшилися у середньому на 22,4 мкм від ТМЗ парних очей (Рис.2).

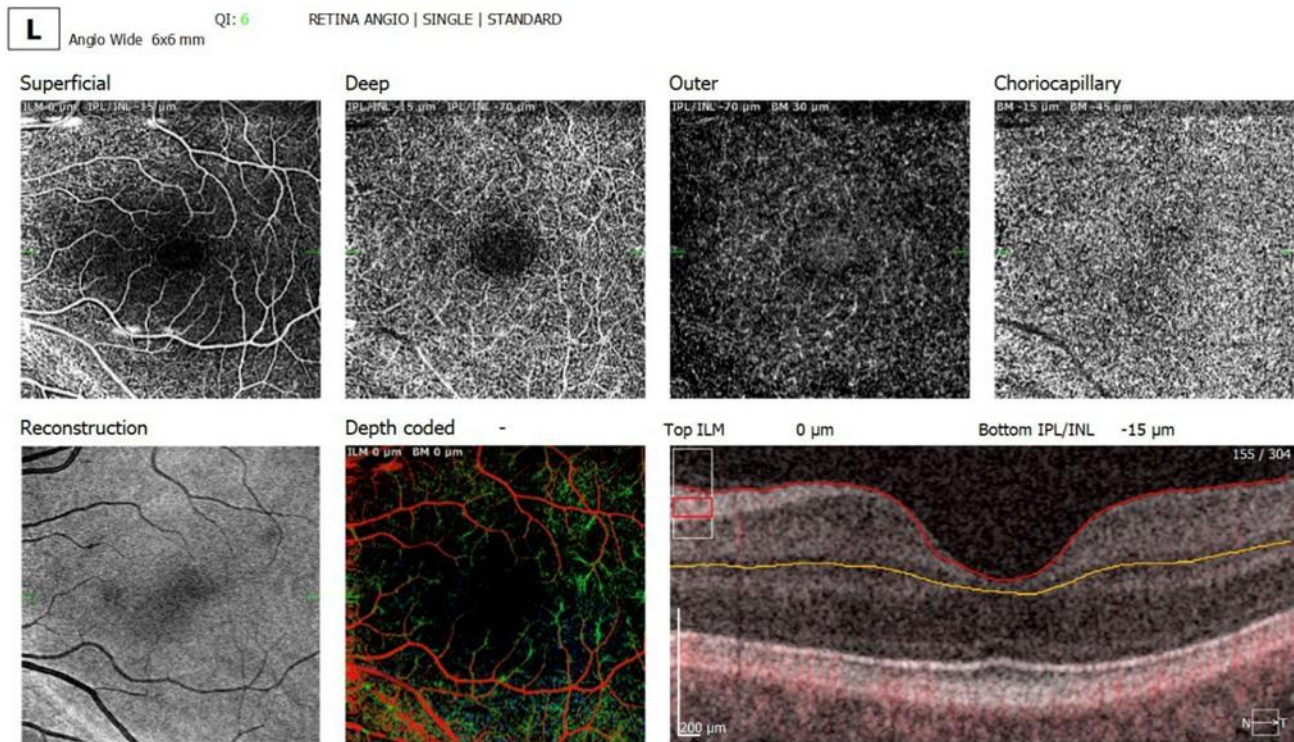


Рисунок 2. Зображення оптичної когерентної томографії ангиографії (ОСТ-А) ураженого ока пацієнта I групи у доопераційному періоді.

Дані Ф ЩПКС, ПФ ЩПКС, Ф ЩГКС, ПФ ЩГКС у передопераційному періоді статистично зменшилися у порівнянні з даними парних очей. Крайні значення Ф

ЩПКС були в межах (11,25- 25,96%), середнє значення зменшилося на 3,35% від даного показника парних очей; ПФ ЩПКС коливалася від 32,80 до 47,55%, зменшилася в середньому на 3,95% від даних парних очей; крайні значення Ф ЩГКС становили від 20,58 до 38,54%, середнє значення зменшилося на 3,54% від даного показника парних очей; дані ПФ ЩГКС коливалася від 44,02 до 56,65%, середнє значення зменшилося на 3,06% від відповідного показника парного ока (Рис.3).

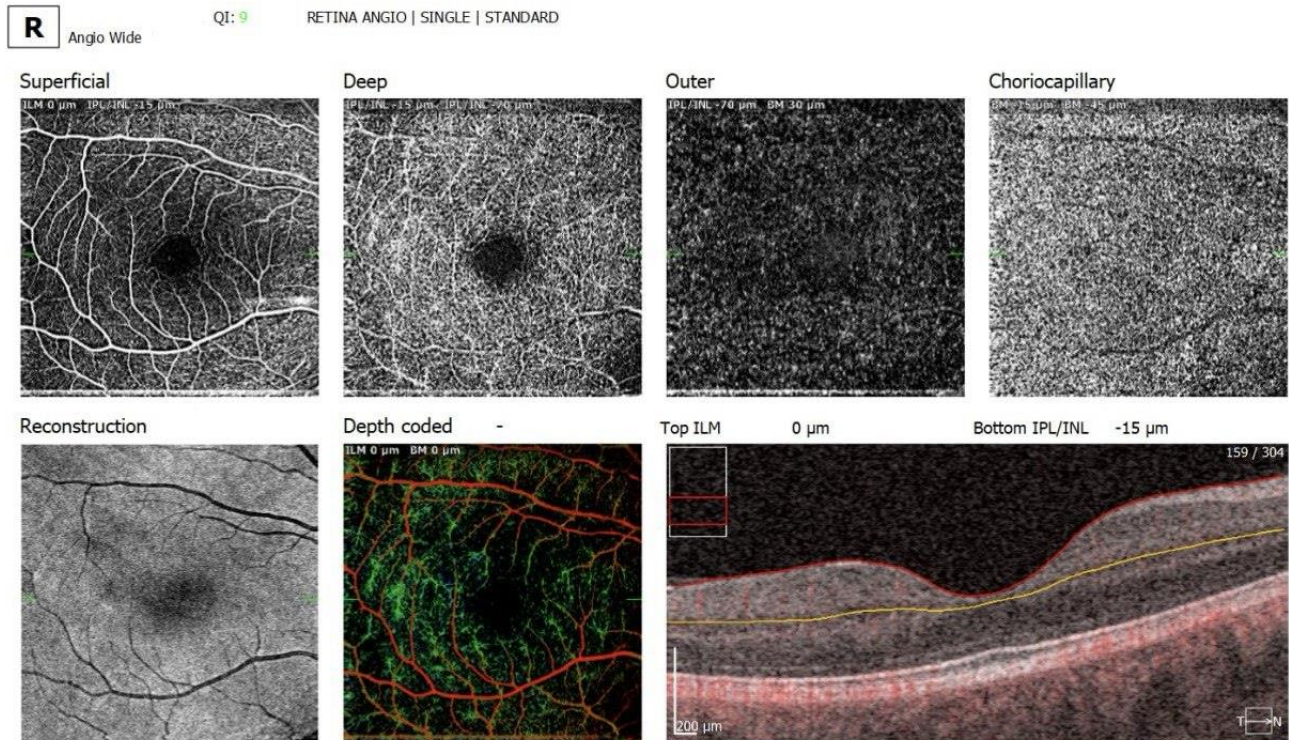


Рисунок 3. Зображення оптичної когерентної томографії ангиографії (ОСТ-А) парного ока пацієнта І групи.

Отже, у доопераційному періоді було відмічене статистично достовірне порушення щільності судин в ПВС і ГКС, та розширення площі ФАЗ у порівнянні з парними очима, що свідчить про порушення перфузії макули навіть без порушення анатомічної структури.

Дані обстеження ОКТ-А пацієнтів І групи у доопераційному періоді та у терміні 1 місяць представлені у таблиці 3.6.

**Аналіз капілярної сітки макули у пацієнтів I-ої групи у доопераційному періоді та у терміні спостереження 1 місяць ,  $M \pm SD$ .**

	Доопераційний період	1 місяць	P
Площа фовеальної аваскулярної зони (мм <sup>2</sup> )	0,329 ± 0,04	0,371 ± 0,05	<0,0001*
Фовеальна ЩПКС (%)	18,86 ± 4,9	21,05 ± 4,0	0,0173*
Парафовеальна ЩПКС (%)	41,15 ± 4,5	42,94 ± 4,2	0,099
Фовеальна ЩГКС (%)	32,58 ± 5,17	33,52 ± 5,17	0,855
Парафовеальна ЩГКС (%)	49,55 ± 2,76	44,76 ± 3,37	<0,0001*
Товщина макулярної зони (мкм)	272,6 ± 12,36	295,6 ± 15,07	<0,0001*

Примітка: n – кількість хворих, PBC – регматогенне відшарування сітківки, ЩПКС – щільність поверхневого капілярного сплетіння, ЩГКС – щільність глибокого капілярного сплетіння, \*рівень значущості відмінностей p.

При обстеженні 61 пацієнта (61 око) через 1 місяць після оперативного лікування достовірно змінилися наступні статистичні показники: було виявлено статистично достовірне збільшення площі ФАЗ та ТМЗ, Ф ЩПКС у порівнянні з доопераційними даними. Площа ФАЗ з крайніми значеннями від 0,277 до 0,488 мм<sup>2</sup> та збільшилася на 0,04 мм<sup>2</sup> від доопераційного рівня; крайні значення ТМЗ становили від 269,5 до 334,0 мкм та збільшилася у середньому на 23 мкм від доопераційної ТМЗ; крайні значення Ф ЩПКС були в межах (14,51-27,56%), середнє значення збільшилося на 2,20% від даного доопераційного показника. Дані ПФ ЩГКС коливалася від 38,63 до 51,84%, середнє значення зменшилося на 4,74% від даного доопераційного показника.

При порівнянні показників ПФ ЩПКС, Ф ЩГКС з передопераційними даними було виявлено позитивну динаміку, проте різниця була статистично недостовірною.

Вже через 1 місяць після оперативного лікування відмічалася покращення стану мікроциркуляторного русла за рахунок підвищення щільності судин фовеальної зони ПКС та парафовеальної зони ГКС (p < 0,05). Також зменшилося гіпоксичне враження

макулярної ділянки за рахунок зменшення площі ФАЗ ( $p < 0,05$ ). Хоча товщина сітківки статистично збільшилася, найкраще покращення гостроти зору відбулося саме у терміні обстеження 1 місяць, що може свідчити про вагомий вплив на відновлення функціональних результатів саме покращення кровопостачання макули.

Порівняння даних ОКТ-А пацієнтів I групи між термінами спостереження 1 та 3 місяці представлені у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

**Порівняння капілярної сітки макули у пацієнтів I-ої групи у терміні спостереження 1 та 3 місяці,  $M \pm SD$ .**

	1 місяць	3 місяць	P
Площа фовеальної аваскулярної зони (мм <sup>2</sup> )	0,371 ± 0,05	0,297 ± 0,027	<0,0001*
Фовеальна ЩПКС (%)	21,05 ± 4,0	22,09 ± 3,66	0,585
Парафовеальна ЩПКС (%)	42,94 ± 4,2	45,03 ± 3,9	0,032*
Фовеальна ЩГКС (%)	33,52 ± 5,17	34,25 ± 5,16	0,937
Парафовеальна ЩГКС (%)	44,76 ± 3,37	47,18 ± 3,32	0,0002*
Товщина макулярної зони (мкм)	295,6 ± 15,07	283,1 ± 22,88	<0,0001*

Примітка: n – кількість хворих, PBC – регматогенне відшарування сітківки, ЩПКС – щільність поверхневого капілярного сплетіння, ЩГКС – щільність глибокого капілярного сплетіння, \*рівень значущості відмінностей p.

У терміні 3 місяці спостереження 61 пацієнта (61 око) відмічалася позитивна зміна динаміки показників: було виявлено статистично достовірне підвищення ПФ ЩПКС, ПФ ЩГКС у порівнянні з даними 1 місяця. Площа ФАЗ продемонструвала статистичне зменшення з крайніми значеннями від 0,237 до 0,359 мм<sup>2</sup> та зменшилася на 0,07 мм<sup>2</sup> у порівнянні з даними 1 місяця. ТМЗ мала позитивну динаміку - крайні значення становили від 278,3 до 328,4 мкм та зменшилася у середньому на 12,5 мкм порівняно з даними 1 місяця.

При порівнянні показників Ф ЩПКС, Ф ЩГКС з даними 1 місяця було виявлено позитивну динаміку, проте різниця була статистично недостовірною.

Оцінюючи результати ОКТ-А у терміні спостереження 3-х місяців, спостерігалось подальше відновлення мікроциркуляторно русла внаслідок підвищення щільності судин парафовеальних зон ПКС і ГКС ( $p < 0,05$ ). Щільність судин фовеальної зони в обох капілярних сплетіннях стабілізувалася і повністю відновилася.

Порівняння даних ОКТ-А пацієнтів I групи між термінами спостереження 3 та 6 місяців представлені у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

**Порівняння капілярної сітки макули у пацієнтів I-ої групи у терміні спостереження 3 та 6 місяців,  $M \pm SD$ .**

	3 місяць	6 місяць	P
Площа фовеальної аваскулярної зони (мм <sup>2</sup> )	0,297 ± 0,027	0,264 ± 0,023	<0,0001*
Фовеальна ЩПКС (%)	22,09 ± 3,66	22,86 ± 3,341	0,809
Парафовеальна ЩПКС (%)	45,03 ± 3,9	45,81 ± 3,764	0,820
Фовеальна ЩГКС (%)	34,25 ± 5,16	34,76 ± 5,169	0,982
Парафовеальна ЩГКС (%)	47,18 ± 3,32	48,32 ± 3,031	0,264
Товщина макулярної зони (мкм)	283,1 ± 22,88	268,3 ± 16,46	<0,0001*

Примітка: n – кількість хворих, РВС – регматогенне відшарування сітківки, ЩПКС – щільність поверхневого капілярного сплетіння, ЩГКС – щільність глибокого капілярного сплетіння, \*рівень значущості відмінностей p.

Під час обстеження пацієнтів на 6 місяці після оперативного лікування було виявлено такі зміни показників: статистично достовірне зменшення площі ФАЗ з крайніми значеннями від 0,223 до 0,323 мм<sup>2</sup> та зменшилася на 0,03 мм<sup>2</sup> у порівнянні з даними 3 місяця; ТМЗ мала позитивну динаміку, крайні значення становили від 247,2 до 305,1 мкм та зменшилася у середньому на 25,8 мкм у порівнянні з даними 3 місяця.

При порівнянні показників Ф ЩПКС, ПФ ЩПКС, Ф ЩГКС, ПФ ЩГКС з даними 3 місяця було виявлено позитивну динаміку, проте різниця була статистично недостовірною.

Поступове відновлення щільності судин ГКС після РВС сприяє підвищенню забезпечення киснем фоторецепторів, що у свою чергу сприяє зменшенню площі ФАЗ [44]. Порівняння даних ОКТ-А пацієнтів I групи між 6 та 12 місяцем спостереження представлені у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

**Порівняння капілярної сітки макули у пацієнтів I-ої групи у терміні спостереження 6 та 12 місяці,  $M \pm SD$ .**

	6 місяць	12 місяць	P
Площа фовеальної аваскулярної зони ( $\text{мм}^2$ )	$0,264 \pm 0,023$	$0,249 \pm 0,021$	0,168
Фовеальна ЩПКС (%)	$22,86 \pm 3,341$	$23,18 \pm 3,17$	0,991
Парафовеальна ЩПКС (%)	$45,81 \pm 3,764$	$46,19 \pm 3,36$	0,984
Фовеальна ЩГКС (%)	$34,76 \pm 5,169$	$35,16 \pm 5,237$	0,993
Парафовеальна ЩГКС (%)	$48,32 \pm 3,031$	$49,11 \pm 3,10$	0,550
Товщина макулярної зони (мкм)	$278,3 \pm 16,46$	$249,0 \pm 12,05$	$<0,005^*$

Примітка: n – кількість хворих, РВС – регматогенне відшарування сітківки, ЩПКС – щільність поверхневого капілярного сплетіння, ЩГКС – щільність глибокого капілярного сплетіння, \*рівень значущості відмінностей p.

Під час обстеження пацієнтів на 12 місяці після оперативного лікування була збережена позитивна динаміка зменшення ТМЗ, крайні значення становили від 224,3 до 274,3 мкм та зменшилася у середньому на 29.3 мкм у порівнянні з даними 6 місяця.

При порівнянні даних показників 12 місяця площа ФАЗ, Ф ЩПКС, ПФ ЩПКС, Ф ЩГКС, ПФ ЩГКС з даними 6 місяця спостереження було виявлено позитивну динаміку, проте різниця була статистично не достовірна.

Площа ФАЗ стабілізувалася і повністю відновилася, ТМЗ

У таблиці 3.10 відображено порівняння даних I групи з даними парних очей на всьому терміні спостереження.

Таблиця 3.10

Macula-on	Ф ЩПКС (%)	ПФ ЩПКС (%)	Ф ЩГКС (%)	ПФ ЩГКС (%)	Площа ФАЗ ( $\text{мм}^2$ )
-----------	------------	-------------	------------	-------------	-----------------------------

Доопераційний період	18,86 ± 4,9 ****	41,15 ± 4,5 ****	32,58 ± 5,17 ns	49,55 ± 2,76 ***	0,329 ± 0,04 ****
1-й місяць	21,05 ± 4,0 **	42,94 ± 4,2 ****	33,52 ± 5,17 ns	44,76 ± 3,37 ****	0,371 ± 0,05 ****
3-й місяць	22,09 ± 3,66 ns	45,03 ± 3,9 ns	34,25 ± 5,16 ns	47,18 ± 3,32 ****	0,297 ± 0,02 ****
6-й місяць	22,86 ± 3,34 ns	45,81 ± 3,76 ns	34,76 ± 5,16 ns	48,32 ± 3,03 ****	0,264 ± 0,02 ns
12-й місяць	23,18 ± 3,17 ns	46,19 ± 3,36 ns	35,16 ± 5,23 ns	49,11 ± 3,10 ****	0,249 ± 0,02 ns
Парні очі	23,78 ± 3,6	46,98 ± 3,9	35,11 ± 5,0	51,93 ± 3,3	0,252 ± 0,03

Примітка: Ф ЩПКС – фовеольна щільність поверхневого капілярного сплетіння, ПФ ЩПКС – парафовеольна щільність поверхневого капілярного сплетіння, Ф ЩГКС – фовеольна щільність глибокого капілярного сплетіння, ПФ ГКС – парафовеольна щільність глибокого капілярного сплетіння, ФАЗ – фовеольна аваскулярна зона, ТМ - товщина макули, \*рівень значущості відмінностей р, ns - відсутня достовірна різниця між показниками.

Ф ЩПКС, ПФ ЩПКС, Ф ЩГКС І групи продемонструвала тенденцію до покращення від передопераційного періоду до 12-го місяця. При порівнянні показників групи masula-on парних очей ОКТ- а з отриманими даними на кожному терміні спостереження виявлено, що статистично достовірна різниця Ф ЩПКС, ПФ ЩПКС прослідковувалася лише у доопераційному періоді та на 1 місяці огляду, далі у терміні 6 та 12 місяців різниці між показниками не було (ns) у порівнянні з відповідним показником парних очей. Ф ЩГКС на всьому терміні спостереження немала достовірної різниці (ns) з відповідним показником парних очей. ПФ ЩГКС від передопераційного періоду до 1 місяця погіршився, у терміні 3, 6 та 12 місяців демонстрував тенденцію до покращення, при порівнянні з відповідним показником



парних очей відмічалася статистично достовірною різницею ( $p < 0,05$ ) на усьому терміні спостереження. ФАЗ мали тенденцію до покращення, статистично достовірною різницею була відмічена у доопераційному періоді, 1 місяць та 3 місяці з відповідними показниками парних очей.

Отже, при оцінці результатів даних ОКТ-А виявлено поступове відновлення щільності судин у ПКС вже на 6 місяці після успішного оперативного лікування. Крім того, у групі *macula-on* ми виявили, що пацієнти з гіршою передопераційною гостротою зору мали нижчу щільність судин у парафовеальній зоні ПКС. Ми можемо припустити, що підвищений периферичний судинний опір, викликаний відшаруванням сітківки, може спричинити уповільнення крові в ПКС [153]. У роботах [184,190] із використанням флюоресцеїнової ангіографії повідомлялося про знижений і уповільнений кровотік сітківки у пацієнтів із регматогенним відшаруванням через підвищення периферичного опору. Щільність судини ГКС знизилася, починаючи від передопераційного періоду, та демонструвала покращення на всьому терміні спостереження, хоча відновлення не було таким стрімким як щільність судин ПКС. Проте у терміні 12 місяців щільність судин ГКС була статистично меншою від даного показника парних очей. Ми можемо припустити, що ПКС швидше реагує на патофізіологічні зміни при РВС. Судини ПКС можуть сильніше та швидше скорочуватися, порівняно з судинами ГКС, завдяки більшій щільності в артеріолах та гладких м'язах [21,145]. Ми можемо припустити, що ГКС більш вразливе до гіпоксичного пошкодження і внаслідок цього довше та гірше відновлюється після РВС.

У I групі у терміні 1 та 3 місяці спостерігалася тенденція до збільшення товщини макулярної ділянки. На 6 місяці було відмічено стабілізацію ТМЗ та втрату статистично достовірної різниці, що продовжилася і на 12 місяці між I групою та парними очима, дані результати підтверджуються дослідженнями інших науковців [4] (Рис.4).

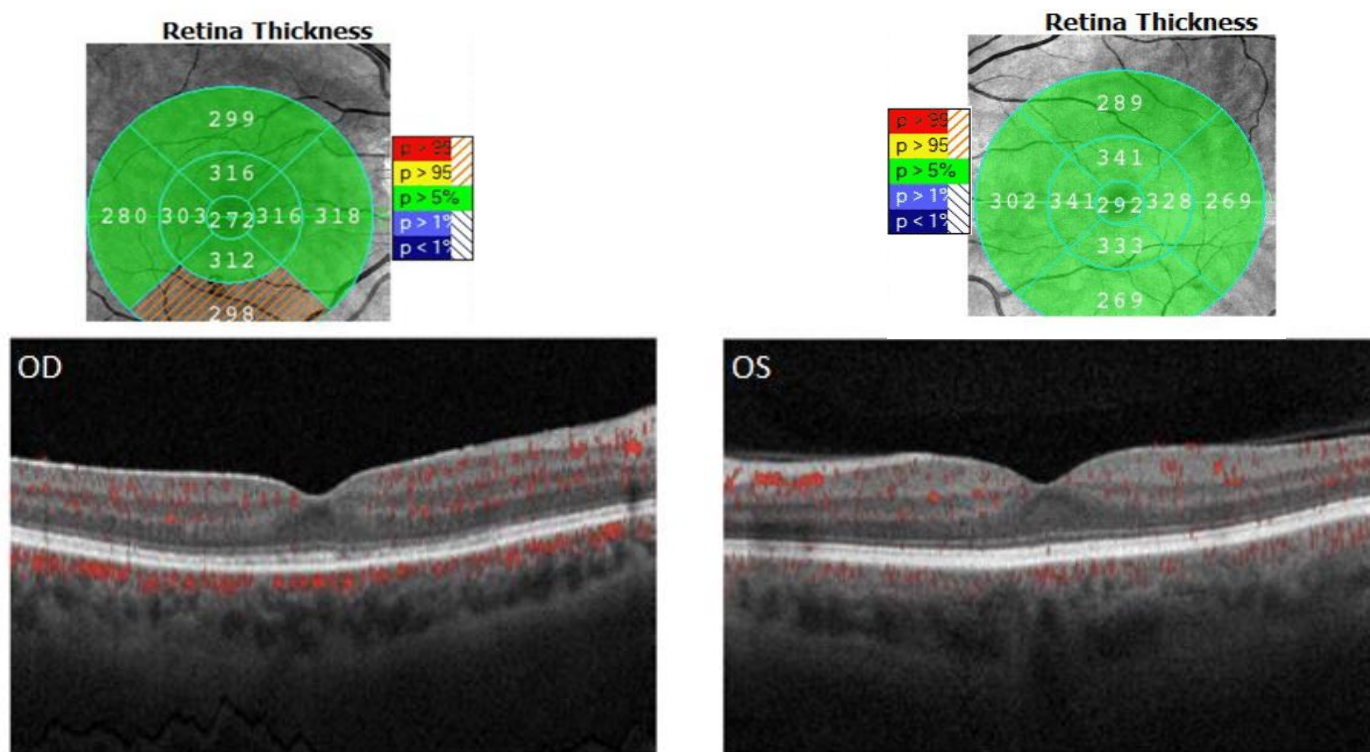
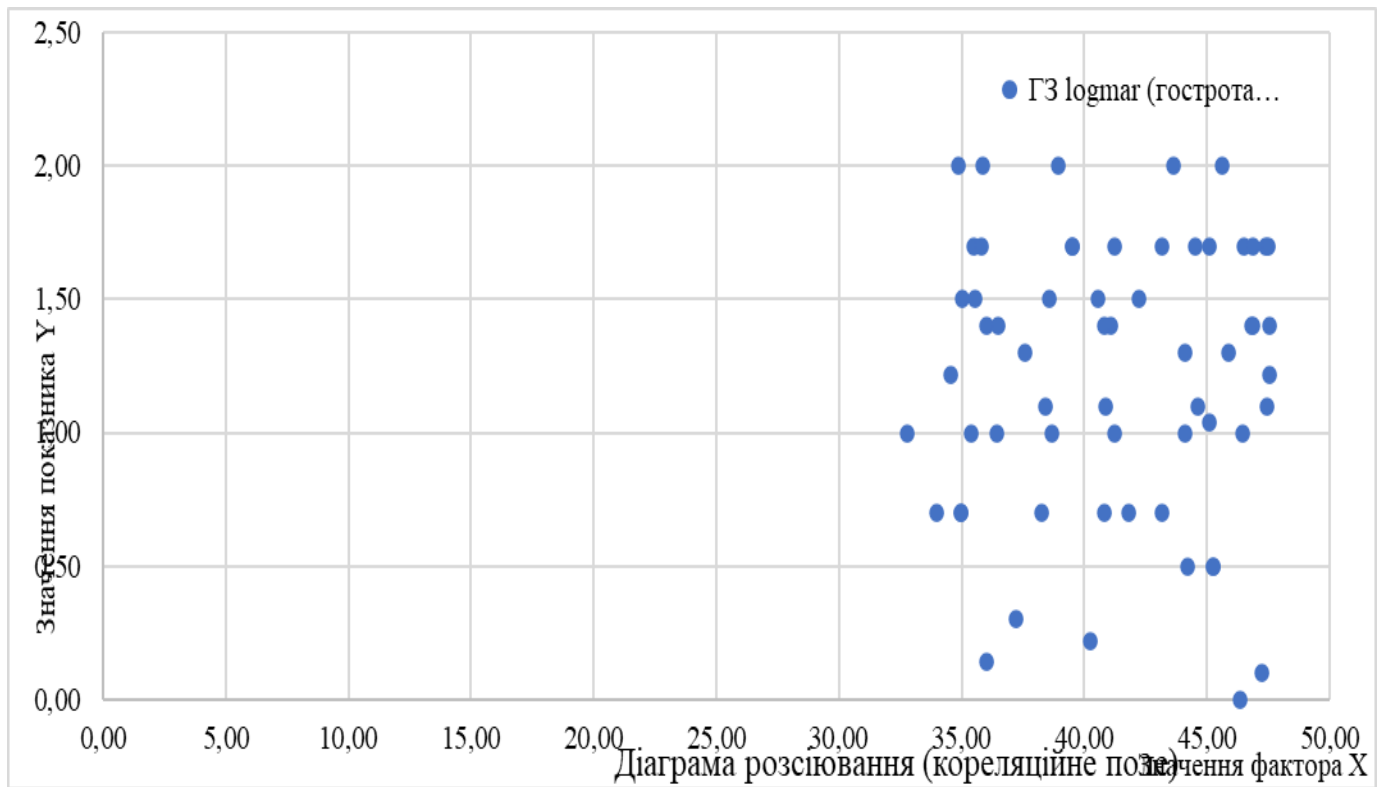


Рисунок 4. ОКТ пацієнта I групи та парного ока у терміні 12 місяців. Шари сітківки чітко диферинціюються. Товщина макулярної ділянки в обох очах у межах норми.

При проведенні кореляційного аналізу між даними I групи було виявлено: лінійну кореляцію між щільністю судин парафовеального ПКС та НКГЗ до операції ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,05$ ), (Рис. 5) з 1 по 12 місяць спостереження щільність парафовеального ГКС мала кореляцію із післяопераційною НКГЗ ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,73$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ), (Рис.6), через 1 рік спостережень виявлена кореляція між площею ФАЗ та товщиною макули ( $r = - 0,03$ ,  $p = 0,025$ ), що свідчить про збереження в цих очах анатомічної структури сітківки і відповідає даним Bonfiglio V. та інші [26].

**Кореляційний аналіз I групи без відшарування макули:  
між НКГЗ і парафовеальною щільністю ПКС у доопераційному періоді.**



На рисунку 5 зображено діаграму розсіювання, що відображає кореляційний зв'язок між НКГЗ і парафовеальною щільністю ПКС у терміні спостереження 12 місяців.



### 3.2.2 Аналіз даних ОКТ-А групи з macula-off.

При обстеженні II-ї групи, показники ОКТ-А парних очей склали: площа ФАЗ становила у середньому  $0,263 \pm 0,04$  мм<sup>2</sup>, Ф ЩПКС у середньому дорівнювала  $22,21 \pm 3,7\%$ ; ПФ ЩПКС у середньому дорівнювала  $45,10 \pm 4,4\%$ , ТМЗ склала  $250,2 \pm 12,97$  мкм; Ф ЩГКС склала у середньому  $36,12 \pm 4,2\%$ ; ПФ ЩГКС у середньому  $52,61 \pm 4,1\%$ . Відшарування макулярної зони сітківки унеможливило оцінити початкові дані уражених очей.

Дані обстеження ОКТ-А пацієнтів II групи між термінами спостереження 1 та 3 місяці представлені у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

#### Порівняння капілярної сітки макули у пацієнтів II-ї групи у терміні спостереження 1 та 3 місяці, $M \pm SD$ .

	1 місяць	3 місяць	P
Площа фовеальної аваскулярної зони (мм <sup>2</sup> )	$0,596 \pm 0,129$	$0,477 \pm 0,102$	$<0,0001^*$
Фовеальна ЩПКС (%)	$18,36 \pm 3,01$	$19,59 \pm 2,82$	0,2409
Парафовеальна ЩПКС (%)	$36,56 \pm 4,40$	$39,62 \pm 3,51$	$0,0003^*$
Фовеальна ЩГКС (%)	$27,31 \pm 4,91$	$29,75 \pm 4,91$	$0,0438^*$
Парафовеальна ЩГКС (%)	$43,08 \pm 3,77$	$45,14 \pm 4,15$	0,071
Товщина макулярної зони (мкм)	$349,7 \pm 29,35$	$306,0 \pm 18,72$	$<0,0001^{**}$

Примітка: n – кількість хворих, PBC – регматогенне відшарування сітківки, ЩПКС – щільність поверхневого капілярного сплетіння, ЩГКС – щільність глибокого капілярного сплетіння, \*рівень значущості відмінностей p.

Аналіз даних ОКТ-А уражених очей II-ї групи показав, що через 3 місяці після проведення оперативного втручання дані в порівнянні з показниками 1 місяця продемонстрували достовірні зміни: статистично достовірне зменшення площі ФАЗ з крайніми значеннями від  $0,275$  до  $0,714$  мм<sup>2</sup> та зменшилася на  $0,119$  мм<sup>2</sup>; ТМЗ мала позитивну динаміку, крайні значення становили від  $241,6$  до  $341,5$  мкм та зменшилася у середньому на  $43,7$  мкм. Статистично достовірне збільшення відбулося у ПФ ЩПКС та Ф ЩГКС. Дані ПФ ЩГКС коливалася від  $30,54$  до  $46,69$  %, середнє значення

збільшилося на 3,06% (Рис.7). Крайні значення Ф ЩГКС коливалися від 19,36 до 37,21%.

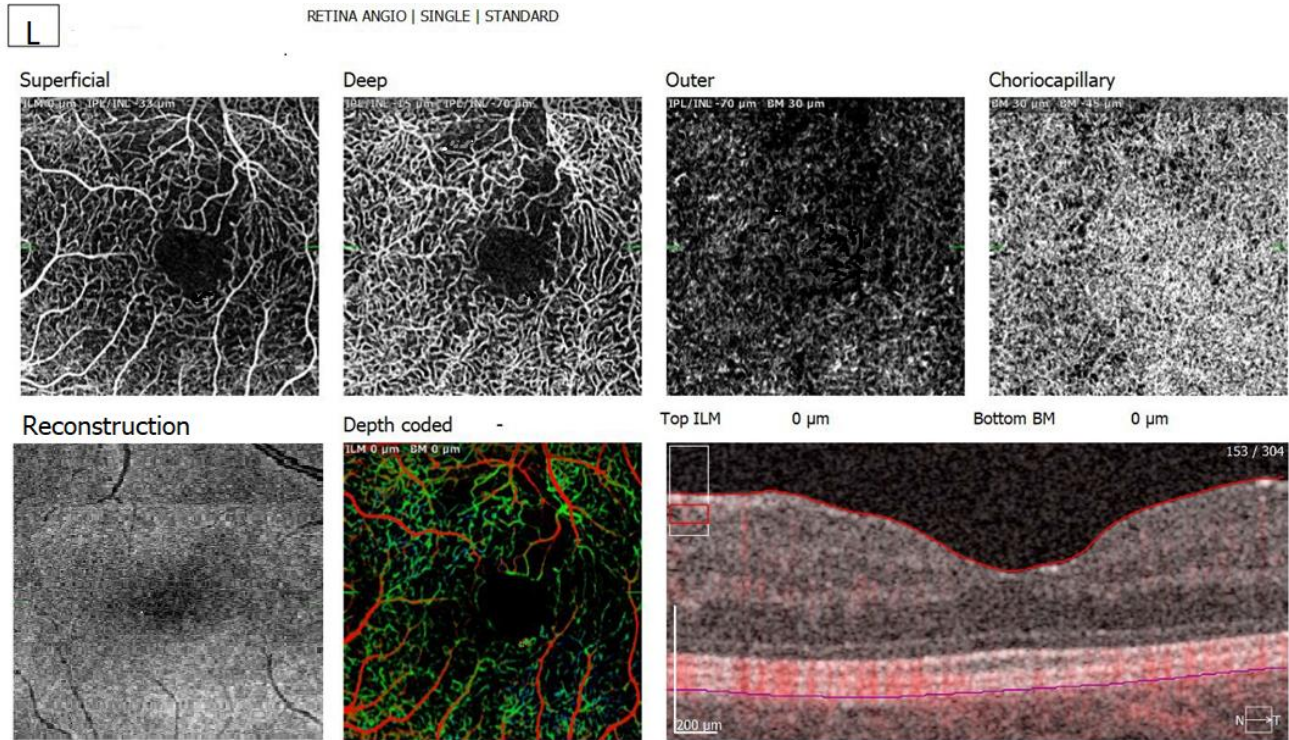


Рисунок 7. Зображення оптичної когерентної томографії ангіографії (ОСТ-А) ураженого ока пацієнта II групи у терміні спостереження 3 місяці.

При порівнянні показників Ф ЩГКС, ПФ ЩГКС з даними 1 місяця було виявлено позитивну динаміку, проте різниця була статистично недостовірною.

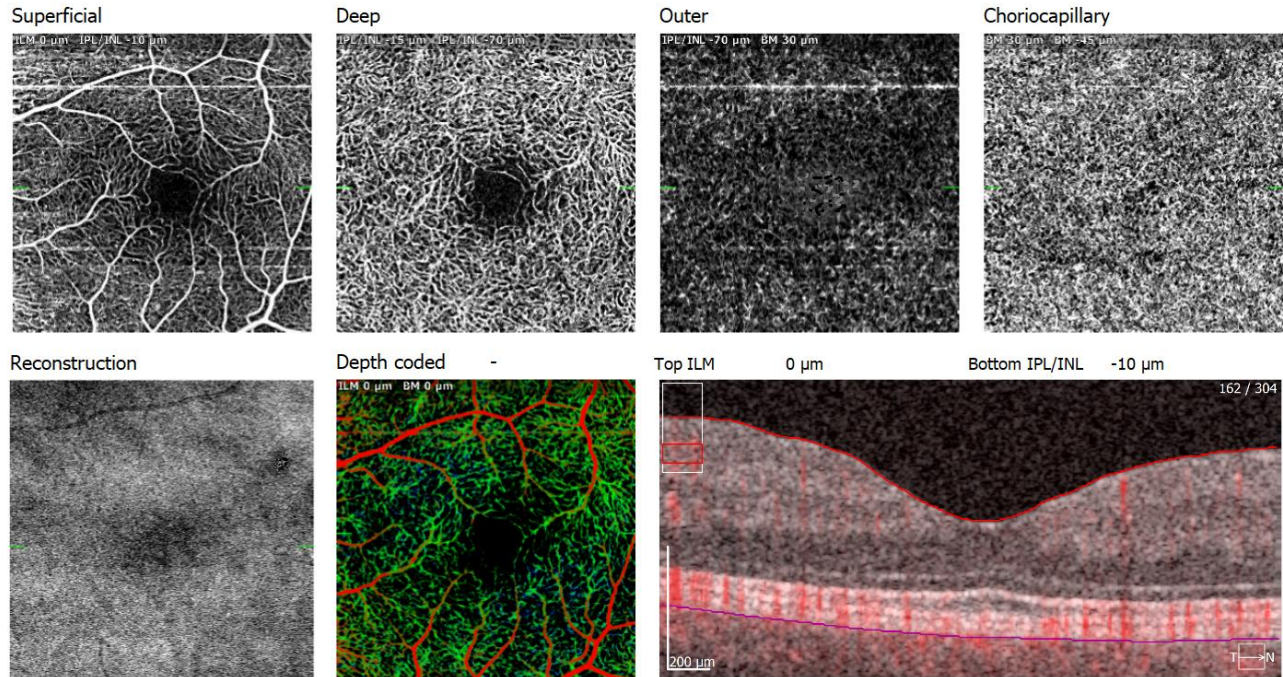


Рисунок 8. Зображення оптичної когерентної томографії ангіографії (ОСТ-А) парного ока пацієнта II групи.

Дані обстеження ОСТ-А пацієнтів II групи між термінами спостереження 3 та 6 місяці представлені у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

**Порівняння капілярної сітки макули у пацієнтів II-ої групи у терміні спостереження 3 та 6 місяці ,  $M \pm SD$ .**

	3 місяць	6 місяць	P
Площа фовеальної аваскулярної зони (мм <sup>2</sup> )	0,477 ± 0,102	0,394 ± 0,074	<0,0001*
Фовеальна ЩПКС (%)	19,59 ± 2,82	20,98 ± 3,112	0,137
Парафовеальна ЩПКС (%)	39,62 ± 3,51	41,05 ± 3,36	0,288
Фовеальна ЩГКС (%)	29,75 ± 4,91	30,97 ± 4,75	0,634
Парафовеальна ЩГКС (%)	45,14 ± 4,15	46,78 ± 4,44	0,229
Товщина макулярної зони (мкм)	306,0 ± 18,72	263,2 ± 17,19	<0,0001*

Примітка: n – кількість хворих, PBC – регматогенне відшарування сітківки, ЩПКС– щільність поверхневого капілярного сплетіння, ЩГКС – щільність глибокого капілярного сплетіння, \*рівень значущості відмінностей p.

У терміні 6 місяців спостереження відмічена достовірна позитивна динаміка зміни таких показників у порівнянні з даними 3 місяця: зменшення площі ФАЗ на 0,08 мм<sup>2</sup>, найнижче значення – 0,274 мм<sup>2</sup>, найвищий показник – 0,578 мм<sup>2</sup>; ТМЗ зменшилася у середньому на 42,8 мкм, з крайніми значеннями від 220,9 до 301,1 мкм.

При порівнянні показників Ф ЩПКС, ПФ ЩПКС, Ф ЩГКС, ПФ ЩГКС з даними 3 місяця було виявлено позитивну динаміку, проте різниця була статистично недостовірна.

Дані обстеження ОКТ-А пацієнтів II групи між термінами спостереження 6 та 12 місяцями представлені у таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

**Порівняння капілярної сітки макули у пацієнтів II-ої групи у терміні спостереження 6 та 12 місяців, M ± SD.**

	6 місяць	12 місяць	P
Площа фовеальної аваскулярної зони (мм <sup>2</sup> )	0,394 ± 0,074	0,355 ± 0,059	0,126
Фовеальна ЩПКС (%)	20,98 ± 3,112	22,05 ± 3,15	0,373
Парафовеальна ЩПКС (%)	41,05 ± 3,36	42,03 ± 3,49	0,662
Фовеальна ЩГКС (%)	30,97 ± 4,75	31,86 ± 4,46	0,843
Парафовеальна ЩГКС (%)	46,78 ± 4,44	47,72 ± 4,40	0,753
Товщина макулярної зони (мкм)	263,2 ± 17,19	231,5 ± 13,81	<0,0001

Примітка: n – кількість хворих, PBC – регматогенне відшарування сітківки, ЩПКС– щільність поверхневого капілярного сплетіння, ЩГКС – щільність глибокого капілярного сплетіння, \*рівень значущості відмінностей p.

Через рік спостереження ми виявили показники з достовірною позитивною динамікою: ТМЗ зменшилася на 32,3 мкм, найнижче значення – 198,6 мкм, найвищий показник 261,3 мкм у порівнянні з даними 6 місяця.



При порівнянні показників площа ФАЗ, Ф ЩПКС, ПФ ЩПКС, Ф ЩГКС, ПФ ЩГКС з даними 6 місяця було виявлено позитивну динаміку, проте різниця була статистично недостовірною.

У таблиці 3.14 представлено дані ОКТ-А II групи у порівнянні з показниками парних очей на всьому терміні спостереження.

Таблиця 3.14

Macula-off	Ф ЩПКС (%)	ПФ ЩПКС (%)	Ф ЩГКС (%)	ПФ ЩГКС (%)	Площа ФАЗ (мм <sup>2</sup> )
Доопераційний період	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
1-й місяць	18,36 ± 3,01 ****	36,56 ± 4,40 ****	27,31 ± 4,91 ****	43,08 ± 3,77 ****	0,596 ± 0,129 ****
3-й місяць	19,59 ± 2,82 ***	39,62 ± 3,51 ****	29,75 ± 4,91 ****	45,14 ± 4,15 ****	0,477 ± 0,102 ****
6-й місяць	20,98 ± 3,11 ns	41,05 ± 3,36 ****	30,97 ± 4,75 ****	46,78 ± 4,44 ****	0,394 ± 0,074 ****
12-й місяць	22,05 ± 3,15 ns	42,03 ± 3,49 ***	31,86 ± 4,46 ****	47,72 ± 4,40 ****	0,355 ± 0,059 ****
Парні очі	22,21 ± 3,7	45,10 ± 4,4	36,12 ± 4,2	52,61 ± 4,1	0,263 ± 0,04

Примітка: Ф ЩПКС – фовеольна щільність поверхневого капілярного сплетіння, ПФ ЩПКС – парафовеальна щільність поверхневого капілярного сплетіння, Ф ЩГКС – фовеольна щільність глибокого капілярного сплетіння, ПФ ГКС – парафовеальна щільність глибокого капілярного сплетіння, ФАЗ – фовеальна аваскулярна зона\*: було виявлено достовірну різницю з  $p < 0,05$  порівняно з показниками парних очей.

При порівнянні показників парних очей ОКТ-А з даними на кожному терміні спостереження виявлено, що статистично достовірною різницею Ф ЩПКС прослідковувалася лише на 1 та 3 місяці огляду, далі показник був однаковим у порівнянні з відповідними показниками парних очей. ПФ ЩПКС, Ф ЩГКС, ПФ ЩГКС, ФАЗ мали тенденцію до покращення та статистично достовірною різницею з відповідними показниками на всьому терміні спостереження.

У II групі збільшення ТМЗ відбулося також у терміні 1 та 3 місяці та була меншою, проте істотної різниці між двома групами не виявлено. Через 6 місяців ТМЗ продемонструвала статистично достовірну тенденцію до зменшення, що відмічалася і на 12 місяці спостереження між II групою та парними очима (Рис.9).

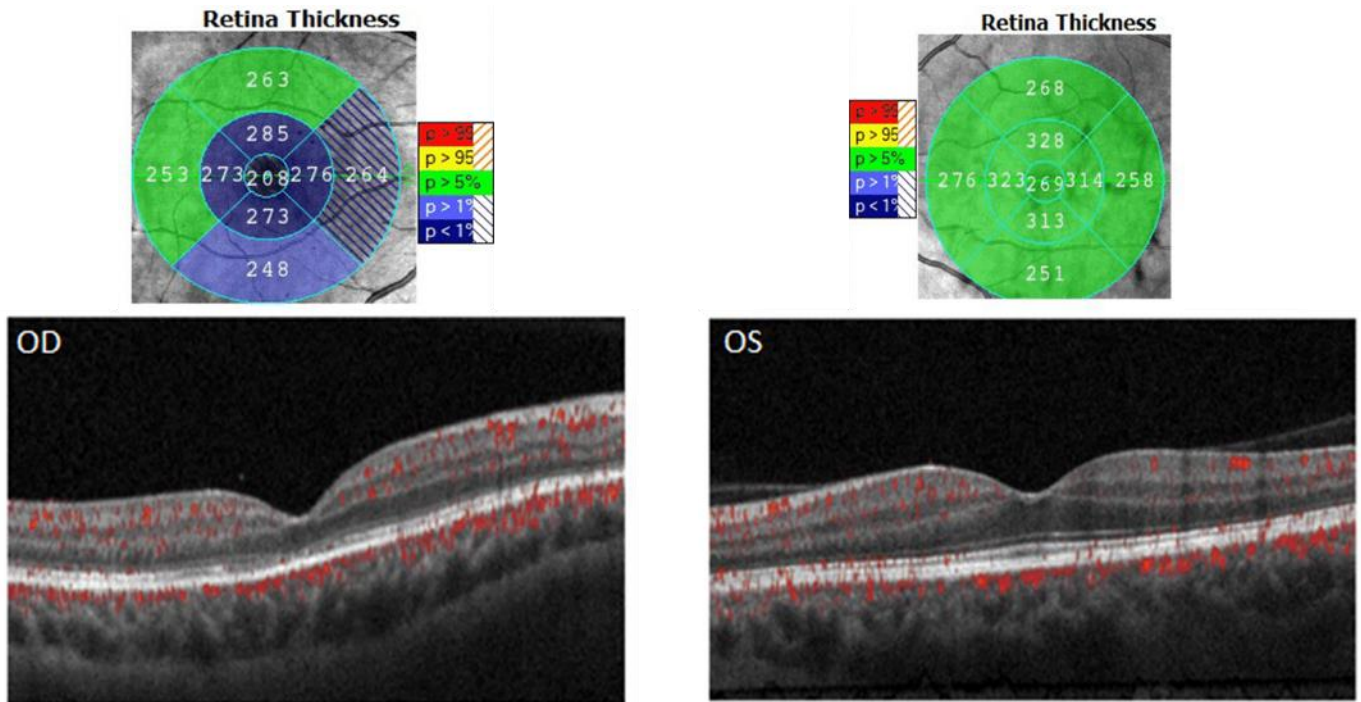
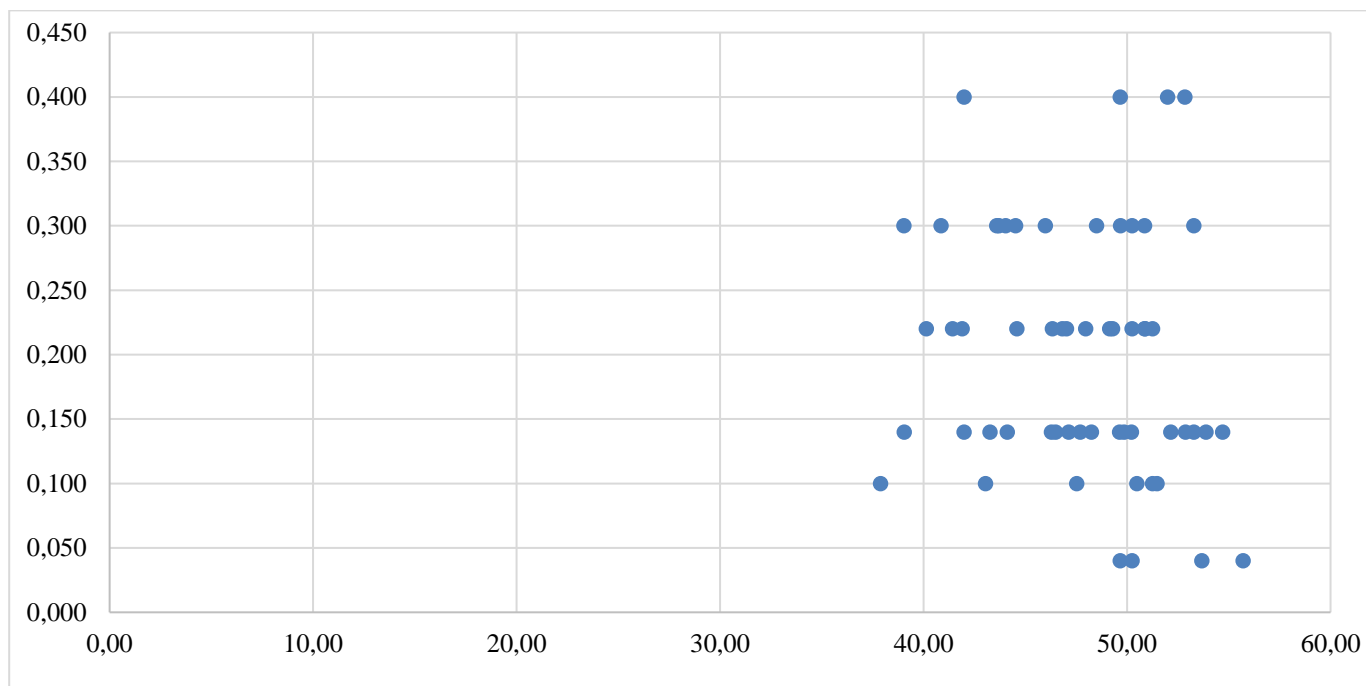


Рис. 9. ОКТ пацієнта II групи та парного ока у терміні 12 місяців. Шари сітківки чітко диференціюються. Товщина макулярної ділянки в досліджуваному оці зменшена у порівнянні зі здоровим оком.

При проведенні кореляційного аналізу між даними II групи було виявлено: кореляція між площею ФАЗ і товщиною центральної макули на 1-му та 3-му місяцях спостереження (1 місяць:  $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ; 3 місяць:  $r = 0,88$ ,  $p < 0,05$ ). Більше того, було виявлено, що площа ФАЗ корелює з фовеальною ЩПКС та фовеальною ЩГКС до третього місяця (Ф ЩПКС: 1 місяць:  $r = 0,75$ ,  $p < 0,05$ ; 3 місяць:  $r = 0,83$ ,  $p < 0,05$ ; Ф ЩГКС: 1 місяць:  $r = 0,17$ ,  $p < 0,05$ ; 3 місяць:  $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ).

У II групі через 1 рік НКГЗ корелювала з площею ФАЗ ( $r = 0,69$ ,  $p = 0,05$ ) та з парафовеальною щільністю судин ПКС ( $r = 0,03$ ,  $p < 0,05$ ). (Рис.10)

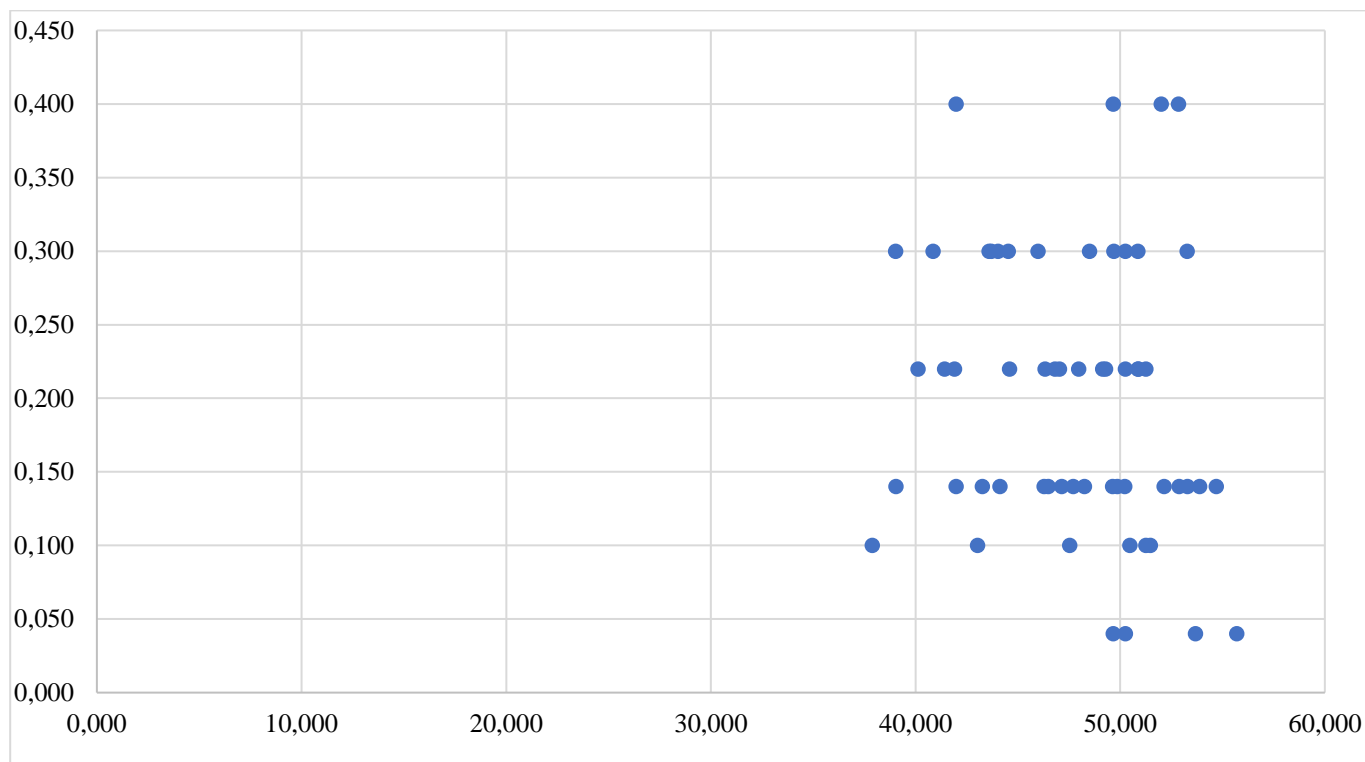
**Кореляційний аналіз II групи з відшарованою макулою: між НКГЗ з парафовеальна щільність ПКС у терміні спостереження 12 місяців.**



На рисунку 10 зображено діаграму розсіювання, що відображає кореляційний зв'язок між НКГЗ з парафовеальна щільність ПКС у терміні спостереження 12 місяців у II групі.

Також НКГЗ корелювала з парафовеальною щільність судин ГКС ( $r = 0,17$ ,  $p < 0,05$ ). (Рис.11). Кореляція між площею ФАЗ та товщиною макули була відсутня ( $r = - 0,03$ ,  $p = 0,080$ ).

**Кореляційний аналіз II групи з відшарованою макулою: між НКГЗ та парафовеальна щільність ГКС у терміні спостереження 12 місяців.**



На рисунку 11 зображено діаграму розсіювання, що відображає кореляційний зв'язок між НКГЗ та парафовеальна щільність ГКС у терміні спостереження 12 місяців у II групі.

Таким чином, результати нашого дослідження показали помітне збільшення ТМЗ в обох групах, але не на всьому терміні спостереження. У I групі у терміні 1 та 3 місяці спостерігалася тенденція до збільшення товщини макулярної ділянки. На 6 місяці було відмічено стабілізацію ТМЗ та втрату статистично достовірної різниці, що продовжилася і на 12 місяці між I групою та парними очима. У II групі збільшення ТМЗ відбулося також у терміні 1 та 3 місяці та була меншою, проте істотної різниці між двома групами не виявлено. Через 6 місяців ТМЗ продемонструвала статистично достовірну тенденцію до зменшення, що відмічалася і на 12 місяці спостереження між II групою та парними очима.

### 3.2.3 Порівняння даних ОКТ-А між групами *macula-on* та *macula-off*.

У таблиці 3.15 наведено порівняння змін морфометричних даних ОКТ-А між досліджуваними групами

Таблиця 3.15

#### Порівняння післяопераційних середніх значень у терміні спостереження 12 місяців між I та II групами

	РВС без відшарування макули ( $n = 61$ )	РВС з відшарування макули ( $n = 57$ )	P
Площа фовеальної аваскулярної зони ( $\text{мм}^2$ )	$0,249 \pm 0,021$	$0,355 \pm 0,05$	$<0,0001^*$
Фовеальна ЩПКС (%)	$23,18 \pm 3,17$	$22,05 \pm 3,15$	0,521
Парафовеальна ЩПКС (%)	$46,19 \pm 3,36$	$42,03 \pm 3,49$	$<0,005^*$
Фовеальна ЩГКС (%)	$35,16 \pm 5,23$	$31,86 \pm 4,46$	$<0,0001^*$
Парафовеальна ЩГКС (%)	$49,11 \pm 3,10$	$47,72 \pm 4,40$	$<0,05^*$
Товщина макули (мкм)	$249,0 \pm 12,05$	$231,5 \pm 13,81$	$<0,0001^*$

Примітка:  $n$  – кількість хворих, РВС – регматогенне відшарування сітківки, ЩПКС – щільність поверхневого капілярного сплетіння, ЩГКС – щільність глибокого капілярного сплетіння, \*рівень значущості відмінностей  $p$ .

При порівнянні результатів обстеження обох груп через 1 рік (Таб. 4.4) виявлено, що очі *macula-off* мали нижчу парафовеальну ЩПКС та фовеальну та парафовеальну ЩГКС, а площа ФАЗ була більша. Відбулося помітне збільшення ТМЗ в обох групах, але не на всьому терміні спостереження.

Перший етап нашої роботи переконливо продемонстрував наявність порушень мікроциркуляторного русла сітківки при РВС у післяопераційному періоді, що супроводжується значним зниженням функціональної активності рецепторного апарату сітківки. Було виявлено, що обстеження пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді (1 місяць з моменту операції) і через 3, 6 та 12 місяців (пізній післяопераційний період) з моменту операції, а також зіставлення отриманих результатів з офтальмологічним статусом пацієнтів до операції, дають змогу

визначити значення і вплив стану судин сітківки на швидкість і рівень відновлення зорових функцій.

Таким чином, у результатах дослідження морфологічного стану макули у пацієнтів з анатомічним приляганням сітківки після оперативного лікування РВС виявлено наявність мікросудинних змін, що корелюють з функціональними результатами.

Зміни мікроциркуляторного русла і функціонального статусу ретинальної тканини в післяопераційному періоді варіюють відповідно до динаміки спостереження.

Загалом виявлені зміни мікросудинного русла сітківки можуть свідчити про явища судинної дисрегуляції, що, безумовно, є однією з ключових причин погіршення функціональних даних після РВС. Тому проведення подальших біохімічних досліджень для виявлення предикторів порушення судин сітківки є актуальним.

#### **Даний розділ висвітлений в матеріалах наступних публікацій.**

1. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. Дослідження змін мікроциркуляції сітківки після регматогенного відшарування сітківки без відшарування макулярної зони та з відшаруванням макулярної зони за даними оптичної когерентної томографії ангіографії: проспективне дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 4 (76): 33-37

2. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. Зміни кровотоку сітківки за даними оптичної когерентної томографії-ангіографії у пацієнтів після регматогенного відшарування сітківки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022; 3-4 (79-80): 58-61

3. Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. Кореляційний зв'язок між даними оптичної когерентної томографії - ангіографії та післяопераційною гостротою зору у пацієнтів з регматогенним відшаруванням сітківки без та з відшаруванням в зоні макули. Офтальмологічний журнал. 2023; 3 (512): 42-48

4. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. Морфофункціональна характеристика макулярної перфузії після вітректомії з приводу регматогенного відшарування сітківки. Матеріали науково-практичної конференції «Філатовські читання -2023».- Одеса, 2023.- С. 66-68

## РОЗДІЛ 4

### **РІВЕНЬ АНГІОПОЕТИНУ-2 У СКЛОВИДНОМУ ТІЛІ ХВОРИХ З РЕГМАТОГЕННИМ ВІДШАРУВАННЯМ СІТКІВКИ І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК ЗІ ЗМІНАМИ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СІТКІВКИ**

У цьому розділі представлені результати дослідження рівня ангіопоетину-2 у скловидному тілі. У дослідженні взяли участь 87 пацієнтів (87 очей), яким проводили закрити субтотальну вітректомію з ендотампонадою газом. Методика дослідження ангіопоетину-2 у скловидному тілі описана у главі 2. Додатково наведено дані про вплив цього показника на зміни мікроциркуляторного русла сітківки у післяопераційному періоді. Розподіл пацієнтів за статтю, віком представлені у 2-му розділі, у таблиці 2.1.

#### **4.1. Рівень ангіопоетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС.**

Провівши статистичні розрахунки отриманих результатів лабораторного обстеження виявлено закономірності.

У таблиці 4.1 представлена залежність рівня ангіопоетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС, яким проводилося ендовітреальне оперативне лікування, від статі і віку пацієнтів.



**Залежність рівня ангіопоетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС яким проводилося ендовітреальне оперативне лікування від статі та віку пацієнтів, n = 87**

Ангіопоетин-2, ( M ± SD)			Рівень значення відмінностей, p*
Вік	30-60 (46)	387,3 ± 222,1	0,988
	61 і більше (41)	404,8 ± 321,0	
Стать	Чоловіча (39)	338,5 ± 200,6	0,68
	Жіноча (48)	442,4 ± 397,6	

\*Примітка: - розрахунок рівня значення відмінностей був проведений за допомогою U-критерія Манна-Уїтні ( Mann-Whitney test), (p>0,05).

З таблиці 4.1 видно, що рівень ангіопоетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС не залежав від статі і віку пацієнтів (p>0,05).

При порівнянні результатів нашого дослідження з літературними даними, то вони частково узгоджуються [15,16,33,62,110,155].

При дослідженні рівня ангіопоетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС було встановлено, що він коливався у I групі від 84,50 пг/мл до 268,3 пг/мл і склав у середньому  $129,7 \pm 51,99$  пг/мл, у II групі від 103,7 пг/мл до 2065 пг/мл і склав у середньому  $693,8 \pm 334,7$  пг/мл. При порівнянні середнього рівня концентрації вітреального ангіопоетину-2 між I та II групами було виявлено значиму статистичну різницю (p < 0.0001). При цьому мінімальні значення в обох групах мають не велику різницю, а ось максимальне значення у II групі у 8 разів більше ніж у I групі [2]. Це свідчить про наявність пацієнтів з високими показниками концентрації ангіопоетину-2, що впливають у свою чергу на значення (SD).

У таблиці 4.2 представлена порівняльна характеристика рівня ангіопоетину-2 в у скловидному тілі хворих з PBC macula-on та PBC macula-off, яким проводилося ендовітреальне оперативне лікування.

Таблиця 4.2

**Порівняння рівня ангіопоетину-2 (в пг/мл) у групі macula-on і macula-off,  
n= 87**

	К/к хворих	М	± SD	min	max	P
Ангіопоетин-2 I групи	46	129,7	51,99	84,50	268,3	p <0,0001
Ангіопоетин-2 2 групи	41	693,8	334,7	103,7	2065	p <0,0001

\*Примітка: (p<0,05) - достовірна різниця між показниками: p – між показниками рівня ангіопоетину-2 пацієнтів I та II груп.

Аналізуючи результати рівня ангіопоетину-2 в у скловидному тілі хворих з PBC macula-on та PBC macula-off при даному обсязі досліджень було встановлено зв'язок між станом макулярної ділянки у передопераційному періоді (p<0,0001).

При порівнянні результатів нашого дослідження з літературними даними, вивлено підвищення рівня ангіопоетину-2 при тракційно-регматогенному вішарування сітківки [17,31,56,76,109,223].

Отже, беручи до уваги післяопераційні результати ОКТ-А, описані у 3 розділі, отримані дані свідчать, що більші зміни мікроциркуляторного русла центральної ділянки сітківки ведуть до підвищення рівня судинодестабілізуючого фактора у скловидному тілі.

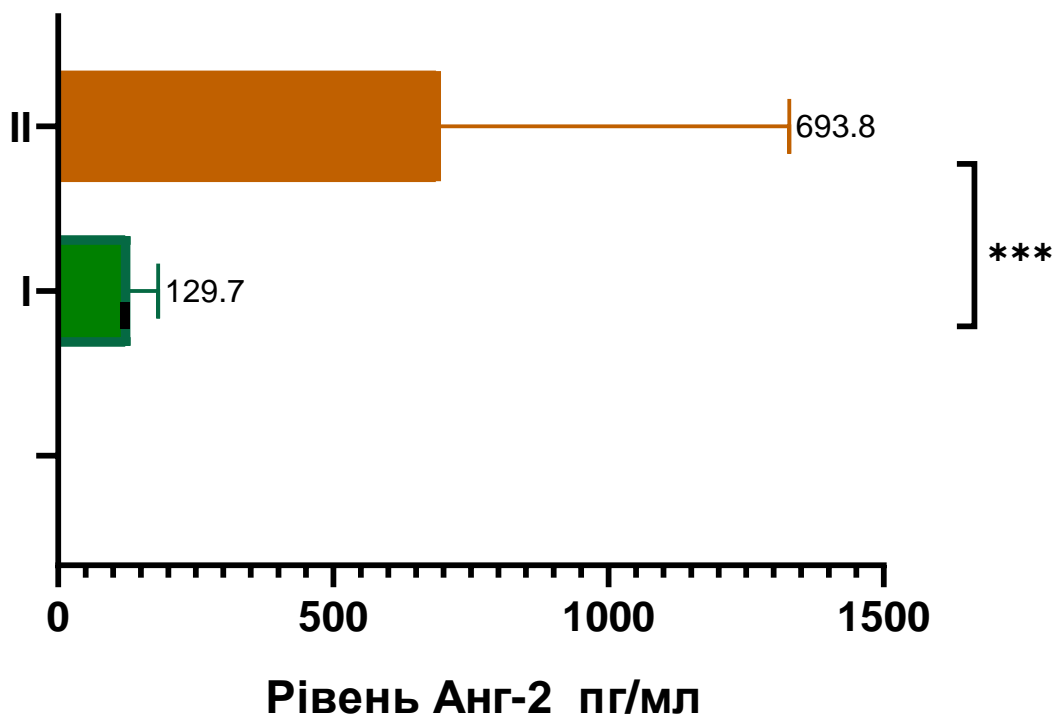


Рисунок 12. Середній рівень експресії ангіопоетину-2 (пг/мл) у зразку склоподібного тіла, взятому в обох групах macula-on і macula-off. Дані показані як середнє  $\pm$  стандартне відхилення, \* означає ( $p < 0,05$ ).

На рисунку 12 відображено середні рівні концентрації ангіопоетину-2 в обох групах та прослідковується значима різниця між концентраціями показника у скловидному тілі.

#### 4.2. Порівняння даних ОКТ-А в залежності від рівня ангіопоетину-2 у скловидному тілі хворих з РВС.

Для порівняння даних у кожній досліджуваній групі нами було проведено аналіз результатів ІФА, і виявлено пацієнтів з найбільшим та найменшим рівнем ангіопоетину-2.

У першій клінічній групі в 13 (28 %) обстежуваних найбільший середній рівень ангіопоетину-2 становив у середньому  $205,8 \pm 27,07$  пг/мл і коливався у межах від 174,3 пг/мл до 268,3 пг/мл. У 13 (28 %) обстежуваних найменший середній рівень

ангіопоетину-2 становив у середньому  $86,78 \pm 1,75$  пг/мл і коливався у межах від 84,50 пг/мл до 89,73 пг/мл.

У другій групі виявлено 11 (26,8 %) пацієнтів з найбільшим середнім показником ангіопоетину-2  $1657,0 \pm 269,9$  пг/мл, що коливався у межах від 2065,0 пг/мл до 1345,0 пг/мл. В 11 (28 %) обстежуваних найменший середній рівень ангіопоетину 2 становив у середньому  $164,6 \pm 42,61$  пг/мл і коливався у межах від 103,7 пг/мл до 221,9 пг/мл.

У І-й групі у пацієнтів з рівнем ангіопоетину-2 ( $205,8 \pm 27,07$  пг/мл) у терміні 12 місяців гострота зору була нижчою від пацієнтів з рівнем ангіопоетину-2 ( $86,78 \pm 1,75$  пг/мл) та статистично достовірною і становила відповідно  $0,11 \pm 0,11$  logMAR та  $0,07 \pm 0,04$  logMAR ( $p < 0,05$ ).

Дані ОКТ-А між пацієнтами І групи у терміні спостереження 12 місяців представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

**Порівняння післяопераційних даних ОКТ-А у терміні спостереження 12 місяців між пацієнтами І групи з різним рівнем ангіопоетину-2**

	$205,8 \pm 27,07$ пг/мл ( $n = 13$ )	$86,78 \pm 1,75$ пг/мл ( $n = 13$ )	P
Площа ФАЗ (мм <sup>2</sup> )	$0,265 \pm 0,024$	$0,244 \pm 0,018$	0,016*
Фовеальна ЩПКС (%)	$23,53 \pm 3,92$	$21,89 \pm 3,26$	0,222
Парафовеальна ЩПКС (%)	$45,62 \pm 2,69$	$46,82 \pm 3,52$	0,338
Фовеальна ЩГКС (%)	$34,32 \pm 5,25$	$36,03 \pm 5,05$	0,329
Парафовеальна ЩГКС (%)	$47,14 \pm 1,78$	$49,70 \pm 2,475$	0,003*
ТМЗ (мкм)	$253,5 \pm 13,38$	$252,1 \pm 11,89$	0,771

Примітка: n – кількість хворих, \*рівень значущості відмінностей p.

У терміні спостереження 12 місяців при порівнянні даних ОКТ-А І групи між вибраними когортами виявлено: у пацієнтів з рівнем ангіопоетину-2 ( $205,8 \pm 27,07$  пг/мл) ФАЗ, ПФ ЩГКС були статистично меншими ніж у пацієнтів з рівнем

ангіопоетину-2 ( $86,78 \pm 1,75$  пг/мл). Різниця між Ф ЩГКС, Ф ЩПКС, ПФ ЩПКС, ТМЗ не була достовірною ( $p > 0,05$ ).

У II-й групі у пацієнтів з рівнем ангіопоетину-2 ( $1657,0 \pm 269,9$  пг/мл) у терміні 12 місяців гострота зору була статистично нижчою від пацієнтів з рівнем ангіопоетину-2 ( $164,6 \pm 42,61$  пг/мл) і становила відповідно  $0,27 \pm 0,08$  logMAR та  $0,18 \pm 0,10$  logMAR ( $p < 0,03$ ).

Дані ОКТ-А між пацієнтами II групи у терміні спостереження 12 місяців представлені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

**Порівняння післяопераційних даних ОКТ -А у терміні спостереження 12 місяців між пацієнтами I групи з різним рівнем ангіопоетину-2**

	1657,0 ± 269,9 пг/мл (n =11)	164,6 ± 42,61 пг/мл (n =11)	P
Площа ФАЗ (мм <sup>2</sup> )	0,399 ± 0,05	0,339 ± 0,05	0,024*
Фовеальна ЩПКС (%)	21,02 ± 2,91	21,27 ± 3,03	0,573
Парафовеальна ЩПКС (%)	39,27 ± 2,66	42,50 ± 3,62	0,022*
Фовеальна ЩГКС (%)	29,00 ± 3,96	33,71 ± 4,75	0,018*
Парафовеальна ЩГКС (%)	44,42 ± 3,02	49,60 ± 4,87	0,005*
ТМЗ (мкм)	235,3 ± 13,83	231,7 ± 18,65	0,783

Примітка: n – кількість хворих, \*рівень значущості відмінностей p.

У терміні спостереження 12 місяців при порівнянні даних ОКТ-А II групи між вибраними когортами виявлено: у пацієнтів з рівнем ангіопоетину-2 ( $1657,0 \pm 269,9$  пг/мл) ФАЗ, Ф ЩГКС, ПФ ЩПКС та ПФ ЩГКС були статистично меншими, ніж у пацієнтів з рівнем ангіопоетину-2 ( $164,6 \pm 42,61$  пг/мл). Різниця між Ф ЩПКС, ТМЗ не була достовірною ( $p > 0,05$ ).

У I групі відсутня статистична різниця між показниками щільності ПКС, що говорить про можливе швидше відновлення мікроциркуляторного русла у зовнішніх шарах сітківки. Проте збільшена площа ФАЗ і щільність судин ГКС у когорті саме з підвищеним рівнем ангіопоетину-2 I групи вказує на залежність регенерації судин

сітківки від концентрації досліджуваного показника у скловидному тілі у передопераційному періоді.

Аналізуючи дані, представлені у таблицях 4.3 та 4.4 можна дійти висновку, що навіть коливання рівня ангіопоетину-2 в межах однієї групи пацієнтів, незважаючи на доопераційний стан макули, має значення для відновлення мікроциркуляторного русла у післяопераційному періоді. Більший рівень ангіопоетину-2 веде до повільнішого відновлення кровотоку в макулі.

#### **4.3 Вплив рівня ангіопоетину-2 скловидному тілі хворих з РВС на зміни мікроциркуляторного русла сітківки у післяопераційному періоді.**

Для виявлення невивчених аспектів проблеми, тобто для подальшого з'ясування закономірностей і механізмів, що мають вплив на відновлення зорових функцій через 12 місяців після операції, проводилося зіставлення результатів офтальмологічних досліджень пацієнтів з відшаруванням сітківки у віддаленому післяопераційному періоді з вихідним доопераційним офтальмологічним статусом цих хворих і рівнем ангіопоетину-2 у скловидному тілі.

Згідно даних Kim M., ангіопоетин-2 здатний опосередковано впливати на зміни мікроциркуляторного русла сітківки у пацієнтів з ДРП, неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією, а також коефіцієнт їх співвідношення у післяопераційному періоді впливає на характер, тривалість цих змін [114].

Тому нами було вирішено дослідити вплив ангіопоетин-2 на мікроциркуляторне русло сітківки у пацієнтів з РВС. Було проведено багатофакторний кореляційно-регресійний аналіз для оцінки міри впливу ангіопоетину-2 пацієнтів I та II досліджуваних груп на морфологічний стан сітківки, визначений за даними ОКТ-А, шляхом аналізу показників (ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПФ ЩГКС, ГЗ) протягом всього терміну спостереження. Для цього було використано багатофакторну лінійну функцію типу  $\hat{Y} = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_n X_n$ .

Факторами в даній моделі представлено: ПФ ЩПКС ( $X_1$ ), ФАЗ ( $X_2$ ), ПФ ЩГКС ( $X_3$ ), ГЗ ( $X_4$ ). Результативним показником у функції виступає ангіопоетин-2,  $Y$ .

Достовірність досліджуваних багатфакторних лінійних моделей визначали із застосуванням F-критерія Фішера.

Коефіцієнт детермінації  $R^2$  свідчить про якість регресійних моделей.

Як відомо, одержані залежності оцінюють за рівнем показників тісноти зв'язку. Якщо їх абсолютна величина менша 0,30 – зв'язок слабкий; коли вона в межах 0,30-0,70 – середній, якщо більше 0,70 – тісний і коли абсолютна величина дорівнює 1,00 – то це вказує на практично-функціональний зв'язок. Характеризуючи парні коефіцієнти кореляції, слід зазначити, що ангіопоетин-2 суттєво впливає на кожен із факторів. У таблиці 4.5 представлений кореляційний зв'язок між рівнем ангіопоетину-2 I групи з ГЗ, ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПФ ЩГКС пацієнтів

Таблиця 4.5

**Дослідження впливу рівня ангіопоетину-2 на ГЗ, площу ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПФ ЩГКС I групи на всьому терміні спостереження за допомогою парних коефіцієнтів кореляції**

Вплив ангіопоетину-2 (Y) на фактори	Умовне позначення	r
ПФ ЩПКС до операції, X <sub>1</sub>	$r_{YX_1}$	0,98*
ПФ ЩПКС 1 місяць, X <sub>1</sub>	$r_{YX_2}$	0,84*
ПФ ЩПКС 3 місяці, X <sub>1</sub>	$r_{YX_3}$	0,87
ПФ ЩПКС 6 місяців, X <sub>1</sub>	$r_{YX_4}$	0,81
ПФ ЩПКС 12 місяців, X <sub>1</sub>	$r_{YX_5}$	0,86
Площа ФАЗ до операції, X <sub>2</sub>	$r_{YX_1}$	0,94*
Площа ФАЗ 1 місяць, X <sub>2</sub>	$r_{YX_2}$	0,82*
Площа ФАЗ 3 місяці, X <sub>2</sub>	$r_{YX_3}$	0,79*
Площа ФАЗ 6 місяців, X <sub>2</sub>	$r_{YX_4}$	0,88

Площа ФАЗ 12 місяців, X <sub>2</sub>	$r_{YX_5}$	0,74
ПФ ЩГКС до операції, X <sub>3</sub>	$r_{YX_1}$	0,99*
ПФ ЩГКС 1 місяць, X <sub>3</sub>	$r_{YX_2}$	0,83*
ПФ ЩГКС 3 місяці, X <sub>3</sub>	$r_{YX_3}$	0,93*
ПФ ЩГКС 6 місяців, X <sub>3</sub>	$r_{YX_4}$	0,94*
ПФ ЩГКС 12 місяців, X <sub>3</sub>	$r_{YX_5}$	0,88*
НКГЗ до операції, X <sub>4</sub>	$r_{YX_1}$	0,88*
НКГЗ 1 місяць, X <sub>4</sub>	$r_{YX_2}$	0,75*
НКГЗ 3 місяці, X <sub>4</sub>	$r_{YX_3}$	0,93*
НКГЗ 6 місяців, X <sub>4</sub>	$r_{YX_4}$	0,92*
НКГЗ 12 місяців, X <sub>4</sub>	$r_{YX_5}$	0,83*

Примітка:  $r$  - коефіцієнт кореляції, \* $p$  – рівень значущості різниці  $< 0,05$ ; ПФ ЩГКС – парафовеальна щільність глибокого капілярного сплетіння, ФАЗ – фовеальна аваскулярна зона, ПФ ЩГКС – парафовеальна щільність глибокого капілярного сплетіння, НКГЗ – найкраще корегована гострота зору.

Аналізуючи дані таблиці 4.5, очевидно, що зв'язок у I групі ГЗ, площі ФАЗ, ПФ ЩГКС, ПФ ЩГКС з рівнем ангіопетину-2, як результативного показника суттєвий, парні коефіцієнти кореляції досить високі, якісні, статистично достовірні.

Дані результати у I групі вказують на сильний вплив ангіопетину-2 на мікроциркуляторні показники. Досліджуваний судинодестабілізуючий фактор зменшує щільність судин зовнішніх шарів сітківки та збільшує розміри площі ФАЗ, а отже, погіршує відновлення кровопостачання макули. У терміні 3 місяці кореляційний зв'язок між ПФ ЩГКС та рівнем ангіопетину-2 втрачається, на відміну від II групи, де зв'язок зберігається до 12 місяця спостереження, що може свідчити про поступове



відновлення внутрішніх шарів сітківки у I групі. У терміні спостереження 6 місяців кореляційний зв'язок втрачається між площею ФАЗ та рівнем ангіопоетину-2.

У таблиці 4.6 представлений кореляційний зв'язок між рівнем ангіопоетину-2 II групи з ГЗ, площею ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПФ ЩГКС пацієнтів.

Таблиця 4.6

**Дослідження впливу рівня ангіопоетину-2 на ГЗ, площу ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПФ ЩГКС II групи на всьому терміні спостереження за допомогою парних коефіцієнтів кореляції**

Вплив ангіопоетину-2 (Y) на фактори	Умовне позначення	r
ПФ ЩПКС 1 місяць, X <sub>1</sub>	$r_{YX_1}$	0,94*
ПФ ЩПКС 3 місяці, X <sub>1</sub>	$r_{YX_2}$	0,99*
ПФ ЩПКС 6 місяців, X <sub>1</sub>	$r_{YX_3}$	0,80*
ПФ ЩПКС 12 місяців, X <sub>1</sub>	$r_{YX_4}$	0,89*
Площа ФАЗ 1 місяць, X <sub>2</sub>	$r_{YX_1}$	0,98*
Площа ФАЗ 3 місяці, X <sub>2</sub>	$r_{YX_2}$	0,89*
Площа ФАЗ 6 місяців, X <sub>2</sub>	$r_{YX_3}$	0,85*
Площа ФАЗ 12 місяців, X <sub>2</sub>	$r_{YX_4}$	0,84*
ПФ ЩГКС 1 місяць, X <sub>3</sub>	$r_{YX_1}$	0,83*
ПФ ЩГКС 3 місяці, X <sub>3</sub>	$r_{YX_2}$	0,54*
ПФ ЩГКС 6 місяців, X <sub>3</sub>	$r_{YX_3}$	0,69*
ПФ ЩГКС 12 місяців, X <sub>3</sub>	$r_{YX_4}$	0,71*
НКГЗ 1 місяць, X <sub>4</sub>	$r_{YX_1}$	0,95*

НКГЗ 3 місяці, $X_4$	$r_{YX_2}$	0,85*
НКГЗ 6 місяців, $X_4$	$r_{YX_3}$	0,81*
НКГЗ 12 місяців,, $X_4$	$r_{YX_4}$	0,87*

Примітка:  $r$  - коефіцієнт кореляції, \* $p$  – рівень значущості різниці  $< 0,05$ ; ПФ ЩГКС – парафовеальна щільність глибокого капілярного сплетіння, ФАЗ – фовеальна аваскулярна зона, ПФ ЩГКС – парафовеальна щільність глибокого капілярного сплетіння, НКГЗ – найкраще корегована гострота зору.

Аналізуючи дані таблиці 4.6, очевидно, що зв'язок у II групі ГЗ, площі ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПФ ЩГКС з рівнем ангіопетину-2, як результативного показника суттєвий, парні коефіцієнти кореляції досить високі, якісні та статистично достовірні.

Наслідком впливу ангіопетину-2 на мікроциркуляцію сітківки є розширення ФАЗ та зменшення щільності ГКС, що підтверджується сильним кореляційним зв'язком. Таким чином, судинно дестабілізуючий фактор опосередковано впливає на післяопераційні функціональні результати.

У таблиці 4.7 представлено результати впливу площі ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПФ ЩГКС на рівень ангіопетину-2 протягом усього терміну спостереження I групи.

*Таблиця 4.7*

**Результати багатфакторної лінійної регресії впливу ангіопетину-2 на площу ФАЗ, ПФ ЩПКС та ПФ ЩГКС у I групі**

Статистичні показники	$R^2$	F розрахункове	F табличне
Доопераційний період	0,92	3,15*	2,53
1 місяць	0,94	3,09*	2,53
3 місяць	0,90	3,39*	2,53
6 місяць	0,95	3,96*	2,53

12 місяць	0,98	3,97*	2,53
-----------	------	-------	------

Примітка:  $R^2$  – коефіцієнт детермінації; F - критерію Фішера; \* - рівень значущості різниці -  $p < 0,05$ .

У I групі коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ) впродовж усього терміну дослідження наближається до 1, що свідчить про суттєвий вплив рівня ангіопетину-2 на вибрані фактори. Про адекватність та статистичну достовірність досліджуваних багатфакторних лінійних моделей свідчить F-критерій Фішера протягом усього терміну дослідження, розрахункове значення якого більше табличного.

У таблиці 4.8 представлено результати впливу площі ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПК ЩГКС на рівень ангіопетину-2 протягом усього терміну спостереження II групи.

*Таблиця 4.8*

**Результати багатфакторної лінійної регресії впливу ангіопетину-2 на площу ФАЗ, ПФ ЩПКС та ПФ ЩГКС у II групі**

Статистичні показники	$R^2$	F розр	F табл
1 місяць	0,83	2,60	2,55
3 місяць	0,87	3,38*	2,55
6 місяць	0,88	3,49*	2,55
12 місяць	0,92	3,59*	2,55

Примітка:  $R^2$  – коефіцієнт детермінації; F - критерію Фішера; \* - рівень значущості різниці -  $p < 0,05$ .

У II групі коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ) під час усього терміну дослідження наближається до 1, що свідчить про суттєвий вплив рівня ангіопетину-2 на вибрані фактори (площа ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПК ЩГКС). Про адекватність та статистичну достовірність досліджуваних багатфакторних лінійних моделей свідчить високий F-критерій Фішера на всьому терміні дослідження, окрім 1 місяця спостереження.

Нами було проведено статистичні розрахунки для прогнозу можливого рівня ангіопоетину-2 в когортах з підвищеним рівнем досліджуваного фактора обох досліджуваних груп у термінах 1,3,6 та 12 місяців. Дані розрахунки базувалися на виявленому рівні ангіопоетину-2 у сковидному тілі та результатах ОКТ-А у кожному досліджуваному терміні [2].

На рисунку 13 відображено виявлені та статистично достовірні прогностичні зміни рівня ангіопоетину-2 I групи у пацієнтів зі збільшеною концентрацією даного показника.

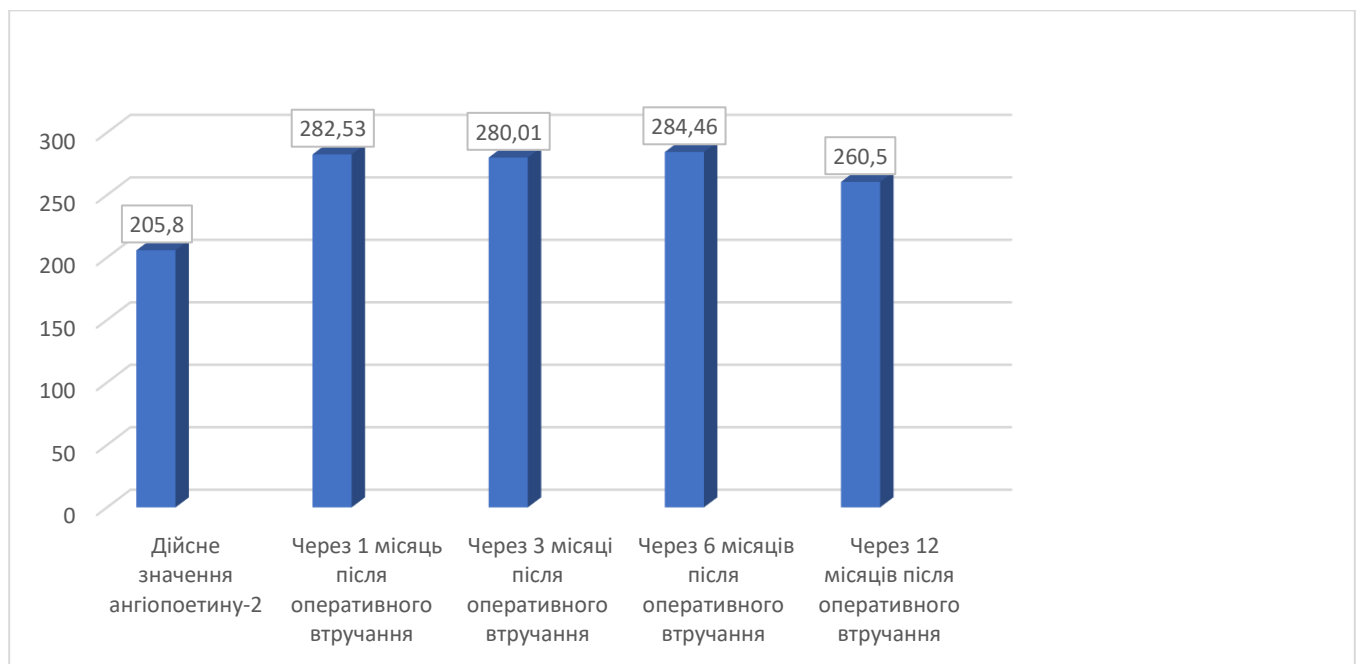


Рисунок 13. Виявлені та статистично достовірні прогностичні значення ангіопоетину-2, розраховані за допомогою багатofакторної виробничої функції у I групі у пацієнтів зі збільшеним рівнем досліджуваного показника.

Результати багатofакторних моделей регресії, що відображені на рисунку 13, у I групі пацієнтів зі збільшеним рівнем досліджуваного фактора ( $205,8 \pm 27,07$  пг/мл), свідчать про можливе прогностичне підвищення ангіопоетину-2 у терміні 1 місяць у 1,4 рази, порівняно з виявленим, і збереження сталого рівня до 12 місяця після оперативного лікування PBC macula-on.

На рисунку 14 відображено виявлені та статистично достовірні прогностичні зміни рівня ангіопоетину-2 II групи у пацієнтів зі збільшеною концентрацією даного показника.

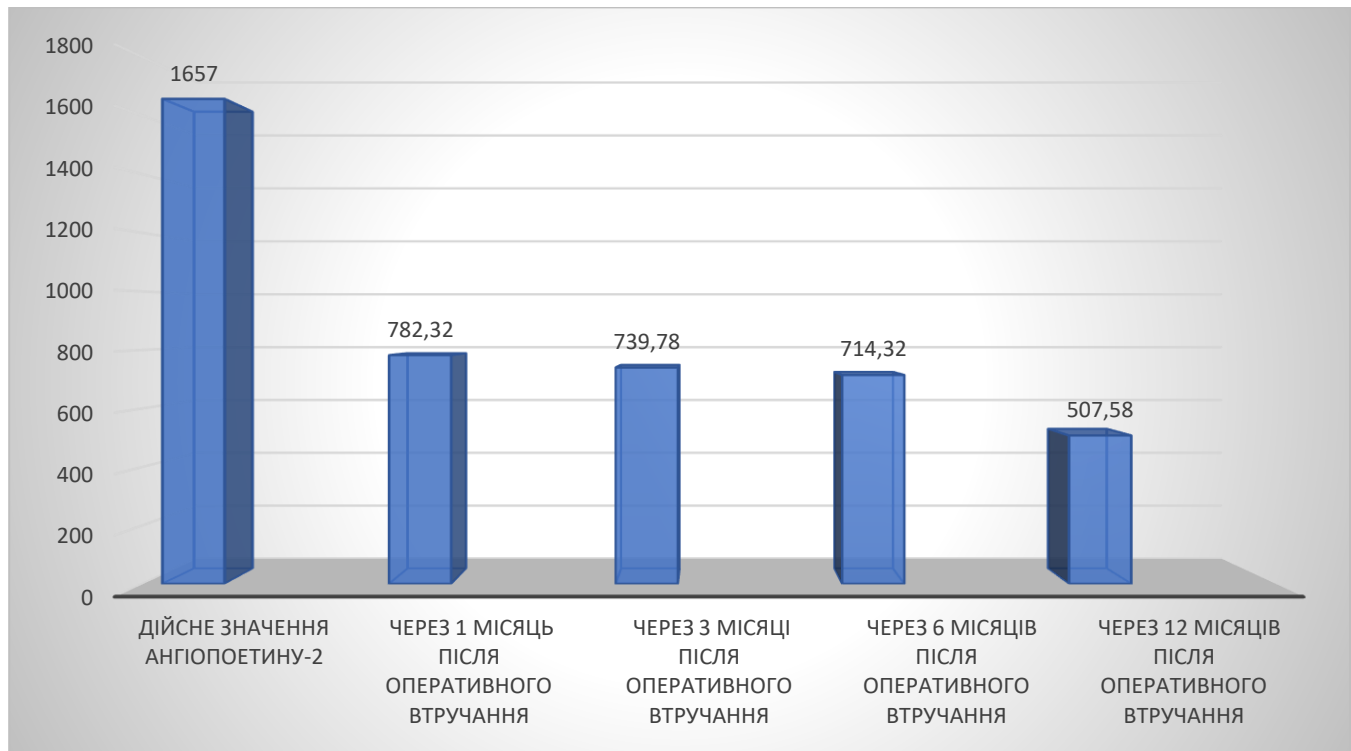


Рисунок 14. Виявлені та статистично достовірні прогностичні значення рівня ангіопоетину-2, розраховані за допомогою багатофакторної моделі регресії у II групі у пацієнтів з підвищеним рівнем досліджуваного показника.

Результати багатофакторних моделей регресії II групи у пацієнтів з підвищеним рівнем досліджуваного показника ( $1657,0 \pm 269,9$  пг/мл), що відображені на рис. 14, свідчать про прогностичне зменшення рівня ангіопоетину-2 у терміні 1 місяць у 2 рази, порівняно з виявленим. Через 3, 6 місяців рівень прогнозовано зберігається незмінним, у 12 місяців зменшується 1.4 рази після оперативного лікування PBC macula-off.

Проведене нами дослідження підтверджує факт наявності впливу рівня ангіопоетину-2 на порушення мікроциркуляції сітківки у хворих з PBC.

## Резюме.

Встановлено, що рівень ангіопоетину-2 у скловидному тілі ока у групі з macula-on коливався від 84,50 пг/мл до 268,3 пг/мл і склав  $129,7 \pm 51,99$  пг/мл, у групі RBC macula-off від 103,7 пг/мл до 2065 пг/мл і склав  $693,8 \pm 334,7$  пг/мл.

У обох групах звертала на себе увагу когорта пацієнтів з найбільшим і найменшим середнім рівнем ангіопоетину-2: I група -  $205,8 \pm 27,07$  пг/мл та  $86,78 \pm 1,75$  пг/мл відповідно; II група -  $1657,0 \pm 269,9$  пг/мл та  $164,6 \pm 42,61$  пг/мл відповідно.

Результати порівняння даних ОКТ-А між когортами з найбільшими і найменшими концентраціями ангіогенного фактора (Ang-2) у I та II групі виявили статистично достовірну різницю між показниками мікроциркуляторного русла. Це свідчить, що коливання ангіопоетину-2 в межах однієї групи пацієнтів має значення для відновлення мікроциркуляторного русла у післяопераційному періоді.

Нами проведена кореляція ( $p < 0,05$ ) між мікроциркуляторними показниками (площа ФАЗ, Ф ЩГКС, ПФ ЩГКС) макулярної ділянки у післяопераційному періоді і рівнем ангіопоетину-2. Дані результати свідчать про сильний вплив досліджуваного фактора на щільність судин у ГКС, що у свою чергу веде до погіршення кровопостачання зовнішніх шарів сітківки і пізнішому відновленню площі ФАЗ. Наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між рівнем досліджуваного судино дестабілізуючого фактору та показниками ОКТ-А в обох обстежуваних групах може свідчити у першу чергу, що остаточні функціональні результати залежать не від стану макулярної зони у передопераційному періоді, а від швидкості відновлення мікроциркуляторного русла макули, на який має вплив рівень ангіопоетину-2. Ми можемо припустити, що зменшення рівня ангіопоетину-2 у скловидному тілі може швидше покращити регенерацію кровопостачання макули і тим самим вплинути на функціональні результати.

Порівнюючи результати даних ОКТ-А і рівня ангіопоетину-2 між обома групами, можемо стверджувати, що вищий рівень ангіопоетину-2 вказує на більші

пошкодження мікроциркуляторного русла сітківки і триваліший період їх відновлення у пацієнтів з РВС.

Отже, зменшення впливу ангіопетину-2 на мікроциркуляторне русло макули при РВС шляхом блокади ангіопетину-2 або його рецепторів, може прискорити регенерацію кровопостачання макулярної ділянки і тим самим опосередковано мати вплив на відновлення гостроти зору пацієнтів у післяопераційному періоді.

### **Даний розділ висвітлений в матеріалах наступних публікацій.**

1. Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. Вплив інтравітреального рівня ангіопетину-2 при регматогенному відшаруванні сітківки на мікроциркуляторне русло ділянки макули. Офтальмологічний журнал. 2024; 1 (516): 32-36

2. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. Інтравітреальний ангіопетин-2, як предиктор змін мікроциркуляторного русла макули при регматогенному відшаруванні сітківки. Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції «Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука -2023».- Полтава, 2023.- С. 7-9.

### ***Клінічний приклад 1 (пацієнтка з групи I)***

*Медична карта № 015115. Пацієнт М. 55 років.*

Vis OD = 0,02 н/к не корегує      Vis OS = 1.0;

ВОТ (пневмотонометрія) = 16,0 мм рт.ст.

*Біомікроскопія:* рогівка гладка, прозора, передня камера середньої глибини, рівномірна, райдужна оболонка без змін, зіниця округла по центру, реагує на світло жваво, кришталик частково змутнівший. Скловидне тіло без грубої патології. Очне дно: наявний пухир відшарованої сітківки з клапанним розривом на 9 годинах, в макулярній зоні та в нижніх відділах сітківка прилежить, ДЗН блідо-рожевий, границі чіткі.



Рисунок 15. Фото очного дна пацієнта з РВС без відшарування макулярної зони

Дані ОКТ- а макулярної ділянки в доопераційному періоді:

ТМЗ – 257,1 мкм, ФАЗ – 0,256 мм<sup>2</sup>, Ф ЩПКС - 15,65%, ПФ ЩПКС - 39,52%, Ф ЩГКС- 23,58%, ПФ ЩГКС- 49,14%

*Діагноз:* Регматогенне відшарування сітківки, початкова катаракта лівого ока.

*Лікування:* задня закрыта вітректомія, лазеркоагуляція сітківки, ендотампонада газом С3F8 20%, факоемульсифікація кришталика з імплантацією ІОЛ лівого ока.

У ході операції взято частину скловидного тіла для дослідження рівня ангіопоетину-2.

У післяопераційному періоді було досягнуто повного анатомічного прилягання сітківки. Післяопераційний період протікав без ускладнень. У пацієнта вдалося



досягти значного підвищення гостроти зору. Так, на 1 місяці після операції НКГЗ підвищилася з 0,02 н/к до 0,7 на 3 місяці спостерігалось збереження ГЗ на колишньому рівні - 0,7, на 6 місяці ГЗ підвищилася до 0,8 і залишилася на такому рівні до 12 місяця спостереження.

Дані лабораторного дослідження: визначення концентрації ангіопоетина-2 у скловидному тілі методом твердофазного імуноферментного аналізу виявили 96,37 пг/мл

При вимірюванні ВОТ отримано такі результати: початково ВОТ становив 8 мм рт.ст., через 1 місяць - 14 мм рт.ст., через 3 місяці - 13 мм рт.ст., через 6 місяців - 12 мм рт.ст., через 12 місяців - 14 мм рт.ст.

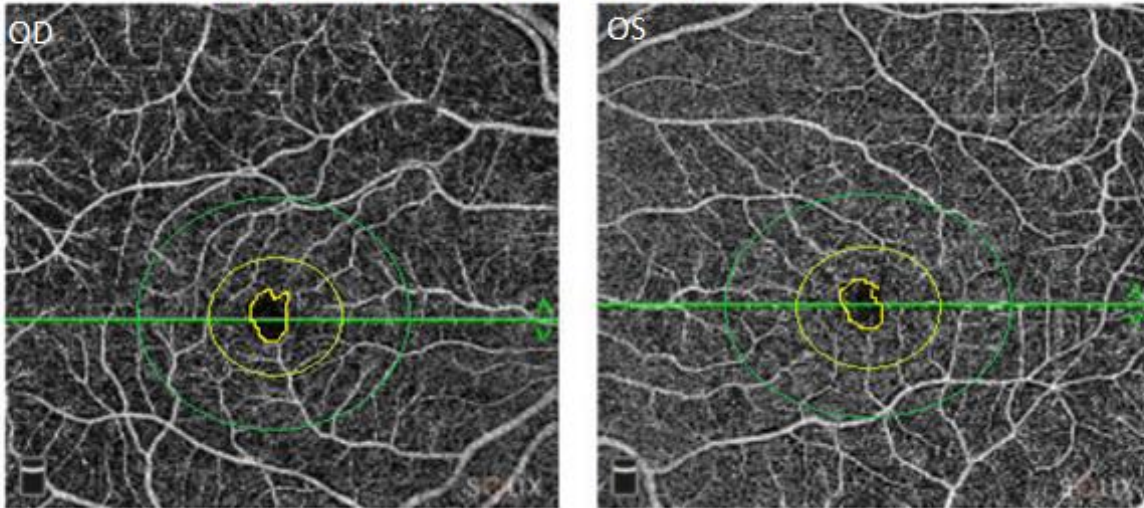
ОКТ-А виконувалася пацієнту 4 рази - через 1, 3, 6 і 12 місяців після операції. Результати ОКТ представлені в таблиці 4.9

*Таблиця 4.9*

***Результати ОКТ-А у пацієнта І групи М.***

Показники/ місяці спостереження	1 місяць	3 місяць	6 місяць	12 місяць	Парне око
Товщина макулярної зони, мкм	279,6	302,7	277,1	243,2	254,3
Фовеальна щільність поверхневого капілярного сплетення, %	16,74	17,84	18,24	18,36	19,21
Парафовеальна щільність поверхневого капілярного сплетення, %	40,66	42,58	42,63	43,15	43,85
Фовеальна щільність глибокого капілярного сплетення, %	24,01	24,52	25,68	26,13	25,69
Парафовеальна щільність глибокого капілярного сплетення, %	44,12	47,52	48,94	49,84	52,35
Фовеальна авсакулярна зона, мм <sup>2</sup>	0,281	0,258	0,258	0,249	0,246

### Superficial (ILM - IPL)



### Deep (IPL - OPL)

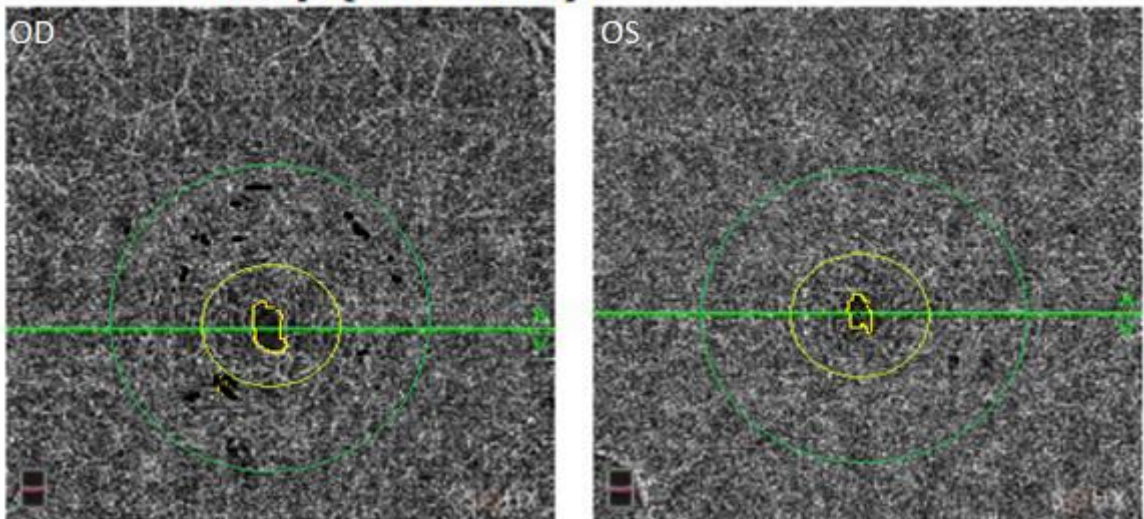


Рисунок 16. Зображення ангиографії оптичної когерентної томографії (ОСТ-А) пацієнта І групи ураженого ока (OD) та парного (OS) у терміні спостереження 12 місяців. Поверхнєве капілярне сплетення сітківки (Superficial capillary plexus). Глибоке капілярне сплетення сітківки (Deep capillary plexus). Зеленим кольором виділено зони фовеальна та парафовеальна в досліджувалася щільність судин обох сплетінь; жовим кольором виділено площу ФАЗ.

*Через 12 місяців* після оперативного лікування біомікроскопічна картина очного дна особливо не відрізняється від нормальної, оскільки є повне анатомічне прилягання сітківки, у макулярній ділянці офтальмоскопічно видимих змін немає. На

крайній периферії краї розриву блоковані трьома рядами пігментованих лазеркоагулятів.

Отже, при доопераційному інтравітреальному рівні ангіопоетину-2 (96,37 пг/мл) через 12 місяців виявлено зміни даних ОКТ-А зниження ПФ ЩГКС у порівнянні з парними очима. НКГЗ становила 0.8 н/к

### ***Клінічний приклад 2 (пацієнтка з групи II)***

*Медична карта № 6689. Пацієнт М. 49 років.*

Vis OD = 0,01 н/к (2 log mar) не корегує    Vis OS = 1.0 (0 log mar)

ВОТ (пневмотонометрія) = 18,0 мм рт.ст.

*Біомікроскопія:* рогівка гладка, прозора, передня камера середньої глибини, рівномірна, райдужна оболонка без змін, зіниця округла по центру, реагує на світло жваво, кришталік часково змутнівший. Скловидне тіло без грубої патології. Очне дно: у верхньо-темпоральних сегментах наявні множинні розриви, пухир відшарованої сітківки, що захвачує макулярну зону, у нижніх відділах сітківка прилежить, ДЗН блідо-рожевий, границі чіткі.

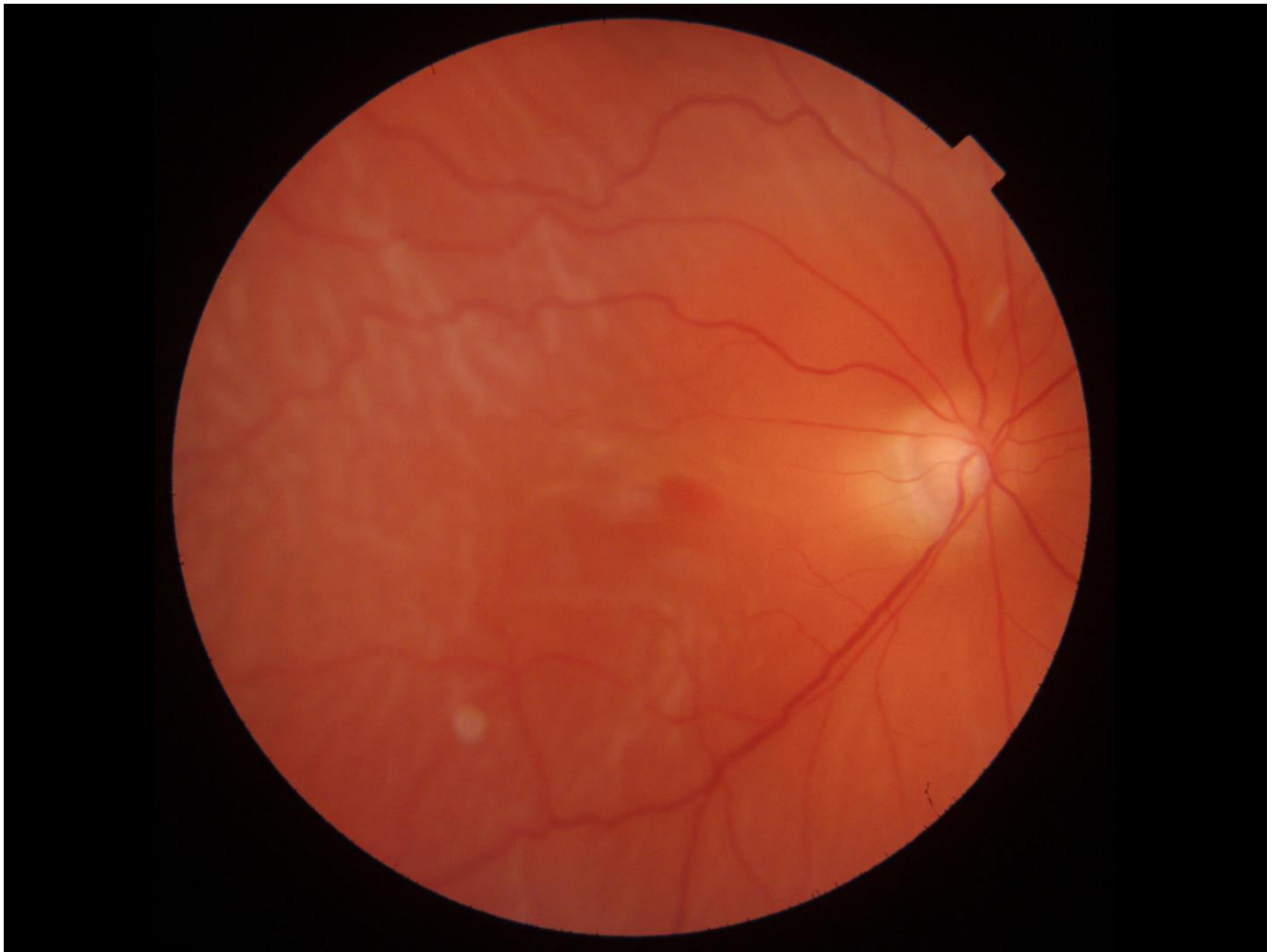


Рисунок 17. Фото очного дна пацієнта з РВС та макулярної зони.

ОКТ- а макулярної ділянки в доопераційному періоді не виконувалася через недостовірність отриманих результатів внаслідок відшарування макули:

*Діагноз:* Регматогенне відшарування сітківки, початкова катаракта лівого ока.

*Лікування:* задня закрыта вітректомія, лазеркоагуляція сітківки, ендотампонада газом С3F8 20%, факоемульсифікація кришталика з імплантацією ІОЛ лівого ока.

У ході операції взято частину скловидного тіла для дослідження рівня ангіопоетину-2.

У післяопераційному періоді було досягнуто повного анатомічного прилягання сітківки. Післяопераційний період протікав без ускладнень. У пацієнта вдалося досягти значного підвищення гостроти зору. Так, на 1 місяці після операції НКГЗ

підвищилася з 0,01 н/к (2 log mar) до 0,09 (1,04 log mar) на 3 місяці спостерігалася підвищення ГЗ - 0,4 (0,4 log mar), на 6 місяці ГЗ зростає до 0,6 (0,22 log mar), і залишилася на такому рівні до 12 місяця спостереження.

Дані лабораторного дослідження: визначення концентрації ангіопоетина-2 у скловидному тілі методом твердофазного імуноферментного аналізу виявили 1344,52 пг/мл

При вимірюванні ВОТ отримано такі результати: початково ВОТ становив 10 мм рт.ст., через 1 місяць - 12 мм рт.ст., через 3 місяці - 13 мм рт.ст., через 6 місяців - 15 мм рт.ст., через 12 місяців – 14 мм рт.ст.

ОКТ-А виконувалася пацієнту 4 рази - через 1, 3, 6 і 12 місяців після операції. Результати ОКТ-А представлені в таблиці 4.10

*Таблиця 4.10*

***Результати ОКТ-А пацієнта II групи.***

Показники/ місяці спостереження	1 місяць	3 місяць	6 місяць	12 місяць	Парне око
Товщина макулярної зони, мкм	307,2	294,3	278,1	223,5	258,3
Фовеальна щільність поверхневого капілярного сплетення, %	14,36	15,64	17,65	19,65	22,68
Парафовеальна щільність поверхневого капілярного сплетення, %	37,58	41,02	41,36	42,14	46,96
Фовеальна щільність глибокого капілярного сплетення, %	30,47	31,52	32,69	33,58	35,68
Парафовеальна щільність глибокого капілярного сплетення, %	37,21	38,12	39,61	40,12	50,69
Фовеальна аваскулярна зона, мм <sup>2</sup>	0,678	0,589	0,487	0,402	0,298

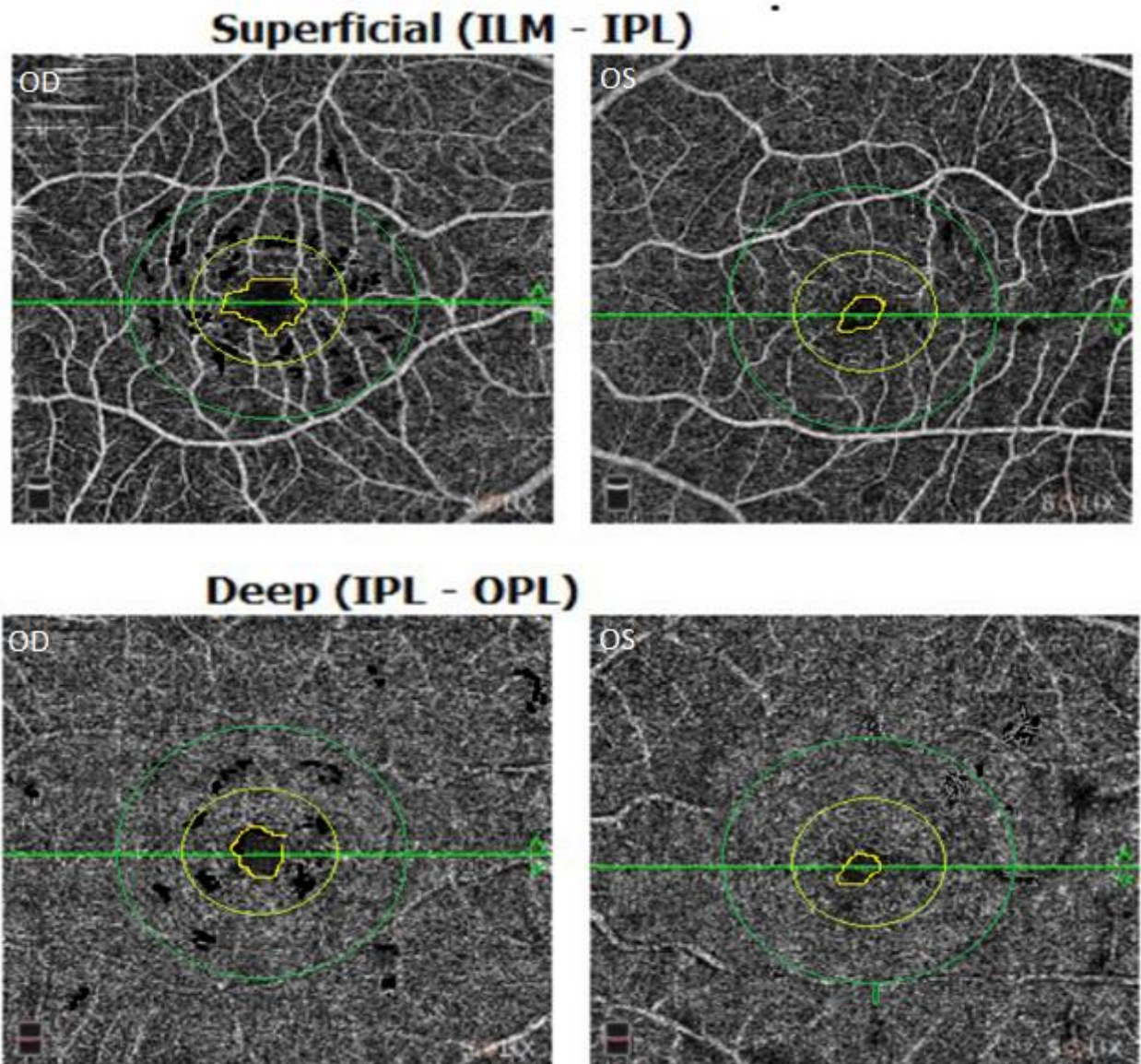


Рисунок 18. Зображення ангиографії оптичної когерентної томографії (ОСТ-А) пацієнта I групи ураженого ока (OD) та парного (OS) у терміні спостереження 12 місяців. Поверхнєве капілярне сплетення сітківки (Superficial capillary plexus). Глибоке капілярне сплетення сітківки (Deep capillary plexus). Зеленим кольором виділено зони фовеальна та парафовеальна в досліджувалася щільність судин обох сплетінь; жовим кольором виділено площу ФАЗ.

*Через 12 місяців* після оперативного лікування біомікроскопічна картина очного дна: краї розривів повністю блоковані трьома рядами пігментованих лазеркоагулятів,

досягнуто повного анатомічного прилягання сітківки, у макулярній ділянці немає видимих змін.

Отже, при доопераційному інтравітреальному рівні ангіопоетину-2 (1344,52 пг/мл) через 12 місяців виявлено зміни даних ОКТ-А: зменшення ТМЗ, розширення ФАЗ, зниження ПФ ЩГКС у порівнянні з парними очима, НКГЗ становила 0.6 н/к

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Первинне регматогенне відшарування сітківки є одним з найскладніших захворювань ока, що може призвести до значного зниження зорових функцій та інвалідизації пацієнтів [44,45,63,88,103,148,171,210,211].

Сучасне лікування РВС є мікроінвазивним, майже атравматичним оперативним втручанням. Вітректомія pars plana є ефективним хірургічним методом лікування РВС [7,65,78,108,129,223]. Не дивлячись на значні успіхи офтальмохірургії та повне анатомічне прилягання сітківки, частина хворих не задоволені одержаними функціональними результатами – гостротою зору в післяопераційному періоді. У більшості пацієнтів відновлення зору не є повним, з'являються дефекти кольорового зору або стійкі метаморфопсії [9,116,117,122,131,157,164,180,183,192].

У сучасній офтальмохірургії до теперішнього часу не існує єдиної думки про причини відсутності повного відновлення НКГЗ у пацієнтів з РВС [11,19,24,25,81,87,151,160,163,165,188].

Проведений огляд літератури став основою для проведення цієї роботи, виконаної з метою підвищення клінічної ефективності лікування пацієнтів із РВС на підставі дослідження анатомо-морфологічних, мікроциркуляторних і функціональних показників зорової системи після виконання субтотальної вітректомії.

Незважаючи на наявність досліджень, присвячених аспектам неповного відновлення функціональних результатів після РВС, ряд питань, пов'язаних з механізмом їх порушень, залишаються не до кінця висвітленими, зокрема, роль мікросудинних і морфометричних змін у погіршенні післяопераційних зорових функцій.

Вивчення даних питань може стати основою для прогнозування ризику гірших функціональних операційних результатів.

Відомо, що довше відновлення структури макулярної ділянки при РВС у післяопераційному періоді призводить до незворотних змін пігментного епітелію і



фоторецепторів сітківки, і, як наслідок, до необоротного зниження зорових функцій [36,60,75].

У зв'язку з цим стає актуальним формування групи високого ризику зниження гостроти зору після вітректомії при РВС. Це буде сприяти ранньому запобіганню гірших функціональних результатів шляхом активного динамічного спостереження даних пацієнтів в післяопераційному періоді.

Для більш детального вивчення проблеми гіршого зору після РВС ми проаналізували результати ефективності хірургічного лікування (наявність повного анатомічного прилягання сітківки), підвищення максимальної некрогової гостроти зору, морфофункціональні зміни сітківки за даними ОКТ та ОКТ-А.

Усього під наглядом перебувало 118 пацієнтів (118 очей) зі встановленим діагнозом РВС. Пацієнти були розділені на дві групи в залежності від стану макулярної ділянки: I група з macula-on та II група з macula-off. Першим етапом нашого дослідження був аналіз результатів НКГЗ, ОКТ та ОКТ-А у доопераційному періоді, 1, 3, 6 та 12 місяців після оперативного втручання.

Порівняльна оцінка результатів оперативного лікування РВС з macula-on і macula-off демонструє позитивний анатомічний результат у вигляді прилягання сітківки в незалежності від вихідного стану макули [29,37,57,71,102,167].

Відмінним результатом проведеного хірургічного лікування у всіх пацієнтів був повний анатомо-реконструктивний ефект, що полягав у зіставленні ретинальної тканини і пігментного епітелію, що забезпечує прилягання сітківки. Таким чином, у результаті проведеного лікування всім хворим було створено однакові умови для відновлення зорових функцій.

У зв'язку з тим, що основним показником стану зорової системи є центральна гострота зору, саме цей критерій був основним у нашому дослідженні для оцінки результатів оперативного лікування. Деякі автори повідомляли, що після операції не відбулося підвищення гостроти зору або навіть спостерігалось його погіршення [157,195,197,216,221].

Наш аналіз функціональних результатів показав поступове підвищення гостроти зору протягом усього періоду спостереження у обох досліджуваних групах (у I групі -  $0,08 \pm 0,07 \log \text{MAR}$ , у II групі -  $0,21 \pm 0,19 \log \text{MAR}$  у терміні спостереження 12 місяців). Достовірне підвищення НКГЗ порівняно зі значенням до лікування відбулося вже на 1 місяці після операції. У групі macula-on НКГЗ показала статистично значущу лінійну прогресію зі значним покращенням порівняно з вихідним рівнем ( $p < 0,0001$ ); аналогічно, у групі macula-off було виявлено значне покращення НКГЗ порівняно з вихідним рівнем ( $p < 0,001$ ).

Також у нашому дослідженні пацієнти найчастіше мали скарги на метаморфопсії, які зберіглися у 19 (29%) пацієнтів I групи і у 32 (62,7%) пацієнтів II групи на 12 місяці спостереження. При порівнянні результатів нашого дослідження з літературними даними, то вони частково узгоджуються. [33,40,96].

Аналіз даних ОКТ-А I групи виявив такі зміни: Ф ЩПКС, ПФ ЩПКС, Ф ЩГКС продемонстрували тенденцію до покращення від доопераційного періоду до 12 місяця. При порівнянні показників групи macula-on парних очей ОКТ-а з отриманими даними на кожному терміні спостереження виявлено, що статистично достовірні різниці Ф ЩПКС, ПФ ЩПКС прослідковувалися лише у доопераційному періоді та на 1 місяці огляду, далі у терміні 6 та 12 місяців різниці між показниками не було (ns) у порівнянні з відповідними показником парних очей. Ф ЩГКС на усьому терміні спостереження не мала достовірної різниці (ns) з відповідним показником парних очей. ПФ ЩГКС від передопераційного періоду до 1 місяця погіршився, у терміні 3, 6 та 12 місяців демонстрував тенденцію до покращення, при порівнянні з відповідним показником парних очей відмічалася статистично достовірні різниці ( $p < 0,05$ ) на усьому терміні спостереження. ФАЗ мали тенденцію до покращення, статистично достовірні різниці була відмічена у доопераційному періоді, 1 місяць та 3 місяці з відповідними показниками парних очей.

Отже, при оцінці результатів даних ОКТ-А виявлено поступове відновлення щільності судин у ПКС вже на 6 місяці після успішного оперативного лікування. Крім

того, у групі macula-on ми виявили, що пацієнти з гіршою передопераційною гостротою зору мали нижчу щільність судину парафовеальній зоні ПКС. Ми можемо припустити, що підвищений периферичний судинний опір, викликаний відшаруванням сітківки, може спричинити уповільнення крові в ПКС [153]. У роботах [184,190] із використанням флюоресцеїнової ангіографії повідомлялося про знижений і уповільнений кровотік сітківки у пацієнтів із регматогенним відшаруванням через підвищення периферичного опору. Щільність судини ГКС знизилася, починаючи від передопераційного періоду, та демонструвала покращення на усьому терміні спостереження, хоча відновлення не було таким стрімким як щільність судин ПКС. Проте у терміні 12 місяців щільність судин ГКС була статистично меншою від даного показника парних очей. Ми можемо припустити, що ПКС швидше реагує на патофізіологічні зміни при РВС. Судини ПКС можуть сильніше та швидше скорочуватися, порівняно з судинами ГКС, завдяки більшій щільності в артеріолах та гладких м'язах [21]. Ми можемо припустити, що ГКС більш вразливе до гіпоксичного пошкодження, і внаслідок цього довше гірше відновлюється після РВС.

У I групі у терміні 1 та 3 місяці спостерігалася тенденція до збільшення товщини макулярної ділянки. На 6 місяці було відмічено стабілізацію ТМЗ та втрату статистично достовірної різниці, що продовжилася і на 12 місяці між I групою та парними очима.

Аналіз даних ОКТ-А II групи виявив такі зміни: статистично достовірні різниці Ф ЩПКС прослідковувалася лише на 1 та 3 місяці огляду, далі показник був однаковими у порівнянні з відповідними показниками парних очей. ПФ ЩПКС, Ф ЩГКС, ПФ ЩГКС, ФАЗ мали тенденцію до покращення та статистично достовірну різницю з відповідними показниками на всьому терміні спостереження.

У II групі збільшення ТМЗ відбулося також у терміні 1 та 3 місяці та була меншою, проте істотної різниці між двома групами не виявлено. Через 6 місяців ТМЗ продемонструвала статистично достовірну тенденцію до зменшення, що відмічалася і на 12 місяці спостереження між II групою та парними очима.

Проведений кореляційний аналіз виявив у I групі лінійну кореляцію між щільністю судин парафовеального ПКС та НКГЗ до операції ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ); з 1 по 12 місяць спостереження щільність парафовеального ГКС мала кореляцію із післяопераційною НКГЗ (1 місяць:  $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ; 3 місяць:  $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ; 6 місяць:  $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ; 12 місяць:  $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ) [6], через 1 рік спостережень виявлена кореляція між площею ФАЗ та товщиною макули ( $r = - 0,03$ ,  $p = 0,025$ ), що свідчить про збереження в цих очах анатомічної структури сітківки і відповідає даним Vonfiglio V. та інші [26].

У II групі кореляційний аналіз показав, що через 1 рік НКГЗ корелювала з площею ФАЗ ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ) та з парафовеальною щільністю судин ПКС ( $r = 0,03$ ,  $p < 0,05$ ). Також НКГЗ корелювала з парафовеальною щільністю судин ГКС ( $r = 0,17$ ,  $p < 0,05$ ). Кореляція між площею ФАЗ та товщиною макули була відсутня ( $r = - 0,03$ ,  $p = 0,080$ ) [5].

Неповне відновлення зору у післяопераційному періоді та виявлення змін кровотоку макулярної ділянки після хірургічного лікування РВС наштовхнуло на пошук нових причин цих порушень. У зв'язку з цим було проведено дослідження рівня ангіопоетину-2 у скловидному тілі пацієнтів з РВС і його вплив на характер змін мікроциркуляторного русла сітківки.

Ми вивчили вміст і рівень у склоподібному тілі ангіопоетину-2. При виборі ангіогених факторів ми враховували той факт, що ангіопоетини є одними з важливих медіаторів ангіогенезу, оскільки шлях Ang/Tie контролює ріст, виживання та дозрівання ендотеліальних клітин [50,91]. Кілька досліджень сітківки ока мишей підкреслили роль білків Ang/Tie у розвитку та підтримці судин сітківки [90,96,107]. Тому необхідно підкреслити роль шляху Ang/Tie в судинних патологіях сітківки.

Імуноферментний аналіз виявив середню концентрація ангіопоетину-2 у скловидному тілі пацієнтів I групи  $129,7 \pm 51,99$  пг/мл (у межах від 84,50 пг/мл до 268,3 пг/мл) та II групи  $693,8 \pm 334,7$  пг/мл (у межах від 103,7 пг/мл до 2065 пг/мл).

Рівень ангіопоетину-2 був значно вищим в очах з macula-off порівняно з очима з macula-on ( $p < 0.001$ ).

Для дослідження впливу ангіопоетин-2 на мікרוциркуляторне русло сітківки (площу ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПФ ЩГКС, ГЗ) у пацієнтів з РВС нами було проведено багатофакторний кореляційно-регресійний аналіз. Для статистичних підрахунків використано багатофакторну лінійну функцію типу  $\hat{Y} = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_n X_n$ . Факторами в даній моделі були представлені: ПФ ЩПКС ( $X_1$ ), ФАЗ ( $X_2$ ), ПФ ЩГКС ( $X_3$ ), ГЗ ( $X_4$ ). Результативним показником у функції виступав ангіопоетин-2,  $Y$ .

Аналізуючи дані кореляції очевидно, що зв'язок у I групі ГЗ, ФАЗ, ПФ ЩПКС, ПФ ЩГКС з рівнем ангіопоетину-2, як результативного показника суттєвий, парні коефіцієнти кореляції досить високі, якісні статистично достовірні.

Ми можемо зробити припущення, що досліджуваний судинодестабілізуючий фактор зменшує щільність судин зовнішніх шарів сітківки та збільшує розміри площі ФАЗ, а отже, погіршує відновлення кровопостачання макули. У терміні 3 місяці кореляційний зв'язок між ПФ ЩПКС та рівнем ангіопоетину-2 втрачається, на відміну від II групи, де зв'язок зберігається до 12 місяця спостереження, що може свідчити про поступове відновлення внутрішніх шарів сітківки у I групі. У терміні спостереження 6 місяців кореляційний зв'язок втрачається між площею ФАЗ та рівнем ангіопоетину-2.

Аналізуючи дані кореляції очевидно, що зв'язок у II групі ГЗ, ФАЗ, Ф ЩГКС, ПФ ЩГКС з рівнем ангіопоетину-2, як результативного показника суттєвий, парні коефіцієнти кореляції досить високі, якісні та статистично достовірні. Наслідком впливу ангіопоетину-2 на мікроциркуляцію сітківки у II групі є розширення ФАЗ та зменшення щільності ГКС, що підтверджується сильним кореляційним зв'язком на всьому терміні спостереження, на відміну від I групи. Таким чином, судинно дестабілізуючий фактор опосередковано впливає на післяопераційні функціональні результати.

В обох групах було додатково розраховано коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ) для підтвердження впливу рівня ангіопоетину-2 на вибрані фактори ( ФАЗ, ПФ ЩГКС, ПК ЩГКС). Даний показник під час усього терміну дослідження наближається до 1, що свідчить про суттєвий вплив. Про адекватність та статистичну достовірність досліджуваних багатофакторних лінійних моделей також свідчить високий F-критерій Фішера на всьому терміні дослідження.

У групі без відшарування макулярної ділянки було виявлено 13 пацієнтів з статистично гіршими функціональним результатами  $0,11 \pm 0,11 \log\text{MAR}$ , ніж в основній групі у терміні 12 місяців. Проаналізувавши дані ОКТ-А цих пацієнтів встановлено, що площа ФАЗ збільшена  $0,265 \pm 0,024 \text{ мм}^2$ , а парафовеальна ЩГКС зменшена  $47,14 \pm 1,78\%$ , до того ж рівень ангіопоетину-2 був статистично більшим  $205,8 \pm 27,07 \text{ пг/мл}$ , ніж в основній групі.

У групі з відшарування макулярної ділянки було виявлено 11 пацієнтів з статистично гіршими функціональним результатами  $0,27 \pm 0,08 \log\text{MAR}$ , ніж в основній групі у терміні 12 місяців. Проаналізувавши дані ОКТ-А цих пацієнтів встановлено, що площа ФАЗ збільшена  $0,399 \pm 0,05 \text{ мм}^2$ , а парафовеальна ЩГКС  $39,27 \pm 2,66\%$ , фовеальна ЩГКС  $29,00 \pm 3,96\%$  та парафовеальна ЩГКС  $44,42 \pm 3,02\%$  зменшені, до того ж рівень ангіопоетину-2 був статистично більшим  $1657,0 \pm 269,9 \text{ пг/мл}$ , ніж в основній групі.

Результати багатофакторних моделей регресії свідчать про прогностичне збереження високого рівня ангіопоетину-2 протягом усього терміну спостереження в обох групах.

Таким чином, проведені нами імуноферментні дослідження встановили, що ангіопоетин-2 є фактором впливу на мікросудинні зміни макулярної ділянки після хірургічного лікування хворих на РВС.

Більш повне відновлення регіонарного кровотоку сітківки є необхідним компонентом успішного відновлення зорових функцій.

Отже, нами доведено, що саме гірша мікроциркуляція є причиною нижчої гостроти зору у пацієнтів з РВС, а підвищення рівня ангіопоетину-2 виступає як маркер даних змін .

## ВИСНОВКИ

1. Регматогенне відшарування сітківки є провідною причиною сліпоти та інвалідності, поширеність в Україні - 68 випадків на 100 тис. населення. При цьому 70% випадків цієї патології розвивається в осіб працездатного віку що є соціальнозначимою проблемою. Хірургічне лікування, не дивлячись на малоінвазивність, не дає повноцінних функціональних результатів у 45% випадків, що обумовлює актуальність подальшого пошуку шляхів оптимізації хірургічних результатів оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки.

2. Виявлено зміни мікроциркуляторного русла у пацієнтів після оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки, а саме: у хворих без відшарування макулярної ділянки парафовеальної щільності глибокого капілярного сплетіння ( $49,11 \pm 3,10\%$ ), у хворих з відшаруванням макулярної ділянки площі фовеальної аваскулярної зони ( $0,355 \pm 0,05 \text{ мм}^2$ ), парафовеальної щільності поверхневого капілярного сплетіння ( $42,03 \pm 3,49\%$ ), фовеальної ( $31,86 \pm 4,46\%$ ) та парафовеальної щільності глибокого капілярного сплетіння ( $47,72 \pm 4,40\%$ ).

3. Встановлено, що у пацієнтів з регматогенним відшаруванням сітківки без відшарування макули середній рівень ангіопоетину-2 у скловидному тілі становив  $129,7 \pm 51,99 \text{ пг/мл}$ , у пацієнтів з регматогенним відшаруванням сітківки -  $693,8 \pm 334,7 \text{ пг/мл}$ .

4. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками мікроциркуляторного русла та рівнем ангіопоетину-2: при не відшарованій макулі з площею фовеальної аваскулярної зони ( $r=0,79$ ,  $p<0,05$ ), з парафовеальною щільністю поверхневого капілярного сплетіння ( $r=0,84$ ,  $p<0,05$ ), з парафовеальною щільністю глибокого капілярного сплетіння ( $r=0,88$ ,  $p<0,05$ ); при відшарованій макулі з площею фовеальної аваскулярної зони ( $r=0,84$ ,  $p<0,05$ ), з парафовеальною щільністю поверхневого капілярного сплетіння ( $r=0,89$ ,  $p<0,05$ ), з парафовеальною щільністю глибокого капілярного сплетіння ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ ), що свідчить про вплив судино дестабілізуючого фактора на мікроциркуляторне русло макулярної зони.



5. Виявлено, можливе збереження високого рівня ангіопоетину-2 у вітrealній порожнині протягом 12 місяців після операції, що негативно впливатиме на відновлення мікроциркуляції сітківки.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Рекомендується для впровадження у практику роботи очних відділень, а також відділень мікрохірургії ока, виявлення судинодестабілізуючого маркера для прогнозування змін та швидкості відновлення мікроциркуляторного русла після вітректомії при РВС і ризику отримання низької гостроти зору, що полягає у дослідженні рівня ангіопоетину-2 у скловидному тілі, який дозволить спрогнозувати швидкість відновлення кровообігу макули і підвищити функціональні результати пацієнтів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. Кореляційний зв'язок між даними оптичної когерентної томографії - ангиографії та післяопераційною гостротою зору у пацієнтів з регматогенним відшаруванням сітківки без та з відшаруванням в зоні макули. Офтальмологічний журнал. 2023; 3 (512): 42-48
2. Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. Вплив інтравітреального рівня ангиопоетину-2 при регматогенному відшаруванні сітківки на мікроциркуляторне русло ділянки макули. Офтальмологічний журнал. 2024; 1 (516): 32-36
3. Жабоедов ДГ, Жук АМ. Фактори ризику та прогноз оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки. Архів офтальмології України. 2023; 11(2): 6-12.
4. Жабоедов ДГ, Жук АМ. Морфологічні зміни сітківки після комбінованого хірургічного лікування регматогенного відшарування сітківки у поєднанні з катарактою. Вісник проблем біології і медицини. 2022;3(166):174-184.
5. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. Зміни кровотоку сітківки за даними оптичної когерентної томографії-ангиографії у пацієнтів після регматогенного відшарування сітківки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022; 3-4 (79-80): 58-61
6. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. Дослідження змін мікроциркуляції сітківки після регматогенного відшарування сітківки без відшарування макулярної зони та з відшаруванням макулярної зони за даними оптичної когерентної томографії ангиографії: проспективне дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 4 (76): 33-37
7. Путієнко О.О., Панченко Ю.О., Могілевський С.Ю. Оцінка функціональних результатів, стану сітківки й зорового нерва після вітреоретинальних втручань із застосуванням газової тампонади у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. Архів офтальмології України.. 2023; 4;11(2):81–5.

8. Путієнко О.О., Погорілий Д.М., Путієнко В.О. Результати застосування афліберсепту для лікування гемофтальма після вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. *Офтальмологічний журнал*. 2021; 4;92(3):10–4.
9. Achour H, Thomseth VM, Kvaløy JT, Krohn J, Utheim TP, Forsaa VA. Substantial increase in the incidence of rhegmatogenous retinal detachment in Western Norway over 20 years. *Acta Ophthalmologica*. 2022 Nov;100(7):763–8.
10. Acosta C, Gloria JM, Lavaque A, García V, Torres E, Agüero C, et al. Relationship of Geographic Altitude with Foveal Avascular Zone Metrics and Vascular Density Values Assessed by OCT Angiography. *Ophthalmology Retina*. 2020 Apr;4(4):394–402.
11. Adelman RA, Parnes AJ, Ducournau D. Strategy for the Management of Uncomplicated Retinal Detachments. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1804–8.
12. Agarwal A, Aggarwal K, Akella M, Agrawal R. Fractal dimension and optical coherence tomography angiography features of the central macula after repair of rhegmatogenous retinal detachments. *Retina*. 2019 Nov;39(11):2167–77.
13. Ahmad MT, Zhang P, Dufresne C, Ferrucci L, Semba RD. The human eye proteome project: updates on an emerging proteome. *Proteomics*. 2018 Mar;18(5–6):1700394.
14. Akhlaghi M, Zarei M. Sensitivity, specificity and accuracy of color doppler ultrasonography for diagnosis of retinal detachment. *JOVR [Internet]*. 2020 Apr 6 [cited 2023 Dec 27];
15. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology. *Cells*. 2019 May 17;8(5):471.
16. Akwii RG, Mikelis CM. Targeting the angiopoietin/tie pathway: prospects for treatment of retinal and respiratory disorders. *Drugs*. 2021 Oct;81(15):1731–49.

17. Al-Latayfeh M, Silva PS, Sun JK, Aiello LP. Antiangiogenic Therapy for Ischemic Retinopathies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012 Jun 1;2(6):a006411–a006411.
18. Alovisi C, Panico C, Sanctis UD, Eandi CM. Vitreous substitutes: old and new materials in vitreoretinal surgery. *Journal of Ophthalmology*. 2017;2017:1–6.
19. Angermann R, Bechrakis NE, Rauchegger T, Casazza M, Nowosielski Y, Zehetner C. Effect of timing on visual outcomes in fovea-involving retinal detachments verified by sd-oct. *Journal of Ophthalmology*. 2020 Feb 22;2020:1–5.
20. Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina: Role of hypoxia-inducible factors. *Experimental Eye Research*. 2006 Sep;83(3):473–83.
21. Augustin HG, Koh GY. Organotypic vasculature: From descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. *Science*. 2017 Aug 25;357(6353):eaal2379.
22. Barca F, Bacherini D, Dragotto F, Tartaro R, Lenzetti C, Finocchio L, et al. Oct angiography findings in macula-on and macula-off rhegmatogenous retinal detachment: a prospective study. *JCM*. 2020 Dec 9;9(12):3982.
23. Bartolomé-Sesé I, Díaz-Barreda MD, Orduna-Hospital E, Boned-Murillo A, Ascaso FJ, Pinilla I. Long-term follow-up of macular perfusion evaluated by optical coherence tomography angiography after rhegmatogenous retinal detachment surgery. *JCM*. 2022 Nov 14;11(22):6725.
24. Bechrakis NE, Dimmer A. Rhegmatogene netzhautablösung: epidemiologie und risikofaktoren. *Ophthalmologe*. 2018 Feb;115(2):163–78.
25. Bomdica PR, MacCumber MW, Abdel-Hadi S, Parker M, Minaker S. Surgical Outcomes of Rhegmatogenous Retinal Detachment and Fellow Eye Involvement in Adolescent and Young Adult Patients. *Ophthalmology Retina*. 2024 Feb;8(2):148–54.
26. Bonfiglio V, Ortisi E, Scollo D, Reibaldi M, Russo A, Pizzo A, et al. Vascular changes after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: optical coherence tomography angiography study. *Acta Ophthalmologica* [Internet]. 2020 Aug [cited 2023 Dec 27];98(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14315>

27. Brand CS. Management of retinal vascular diseases: a patient-centric approach. *Eye*. 2012 Apr;26(S2):S1–16.
28. Cabral T, Mello LGM, Lima LH, Polido J, Regatieri CV, Belfort R, et al. Retinal and choroidal angiogenesis: a review of new targets. *Int J Retin Vitre*. 2017 Dec;3(1):31.
29. Callizo J, Pfeiffer S, Lahme E, Van Oterendorp C, Khattab M, Bemme S, et al. Risk of progression in macula-on rhegmatogenous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Aug;255(8):1559–64.
30. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2017 Feb 10;7(1):42201.
31. Campochiaro PA. Ocular neovascularization. *J Mol Med*. 2013 Mar;91(3):311–21.
32. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2015 Nov;49:67–81.
33. Carbone C, Piro G, Merz V, Simionato F, Santoro R, Zecchetto C, et al. Angiopoietin-like proteins in angiogenesis, inflammation and cancer. *IJMS*. 2018 Feb 1;19(2):431.
34. Çetinkaya Yaprak A, Küçük MF, Yaprak L, Erol MK. Change in retinal and choroidal microvascular structures after rhegmatogenous retinal detachment surgery and effects on visual recovery. *Journal Français d’Ophtalmologie*. 2021 Jun;44(6):804–12.
35. Chakravarthy U, Bailey C, Brown D, Campochiaro P, Chittum M, Csaky K, et al. Phase I trial of anti-vascular endothelial growth factor/anti-angiopoietin 2 bispecific antibody rg7716 for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2017 Nov;1(6):474–85.
36. Chandra A, Banerjee P, Davis D, Charteris D. Ethnic variation in rhegmatogenous retinal detachments. *Eye*. 2015 Jun;29(6):803–7.

37. Chatziralli I, Chatzirallis A, Kazantzis D, Dimitriou E, Machairoudia G, Theodossiadis G, et al. Predictive factors for long-term postoperative visual outcome in patients with macula-off rhegmatogenous retinal detachment treated with vitrectomy. *Ophthalmologica*. 2021;244(3):213–7.
38. Chatziralli I, Theodossiadis G, Parikakis E, Chatzirallis A, Dimitriou E, Theodossiadis P. Inner retinal layers' alterations and microvasculature changes after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Int Ophthalmol*. 2020 Dec;40(12):3349–56.
39. Chen FK, Menghini M, Hansen A, Mackey DA, Constable IJ, Sampson DM. Intrasession repeatability and interocular symmetry of foveal avascular zone and retinal vessel density in oct angiography. *Trans Vis Sci Tech*. 2018 Jan 19;7(1):6.
40. Chen X, Li W, Jin X, Zhang Y, Li R, Liu T. Macular microcirculation changes after repair of rhegmatogenous retinal detachment assessed with optical coherence tomography angiography: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol*. 2022 Dec 14;13:995353.
41. Cheng J, Zhao H, Jiang C, Kong X, Sun X. Change of retinal vessels in different sectors of the parapapillary area in primary open-angle glaucoma. *Front Med*. 2021 Jul 8;8:705829.
42. Cheng K, Cheng K, Cheng K, Chen K, Chen C, Wu W. Using optical coherence tomography to evaluate macular changes after surgical management for rhegmatogenous retinal detachment. *The Kaohsiung J of Med Scie*. 2016 May;32(5):248–54.
43. Chicco D, Warrens MJ, Jurman G. The coefficient of determination R-squared is more informative than SMAPE, MAE, MAPE, MSE and RMSE in regression analysis evaluation. *PeerJ Computer Science*. 2021 Jul 5;7:e623.
44. Christou EE, Stavrakas P, Batsos G, Christodoulou E, Stefaniotou M. Association of OCT-A characteristics with postoperative visual acuity after rhegmatogenous retinal detachment surgery: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2021 Jun;41(6):2283–92.

45. Colucciello M. Rhegmatogenous retinal detachment. *The Physician and Sportsmedicine*. 2009 Jun;37(2):59–65.
46. Coppé AM, Lapucci G. Posterior vitreous detachment and retinal detachment following cataract extraction. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2008 May;19(3):239–42.
47. Courtie E, Veenith T, Logan A, Denniston AK, Blanch RJ. Retinal blood flow in critical illness and systemic disease: a review. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec;10(1):152.
48. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, Kutsyr O, Albertos-Arranz H, Fernández-Sánchez L, et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2020 Jul;77:100828.
49. D’Aloisio R, Gironi M, Verdina T, Vivarelli C, Leonelli R, Mariotti C, et al. Early structural and vascular changes after within-24 hours vitrectomy for recent onset rhegmatogenous retinal detachment treatment: a pilot study comparing bisected macula and not bisected macula. *JCM*. 2022 Jun 17;11(12):3498.
50. Dai Y, Dai C, Sun T. Inflammatory mediators of proliferative vitreoretinopathy: hypothesis and review. *Int Ophthalmol*. 2020 Jun;40(6):1587–601.
51. Danese C, Lanzetta P. Optical coherence tomography findings in rhegmatogenous retinal detachment: a systematic review. *JCM*. 2022 Sep 30;11(19):5819.
52. Das A, Rangasamy S, McGuire P. Diabetic retinopathy and inflammation: Novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(1):52.
53. De Jong JH, Viguera-Guillén JP, Simon TC, Timman R, Peto T, Vermeer KA, et al. Preoperative posturing of patients with macula-on retinal detachment reduces progression toward the fovea. *Ophthalmology*. 2017 Oct;124(10):1510–22.
54. De Jong JH, Viguera-Guillén JP, Wubbels RJ, Timman R, Vermeer KA, Van Meurs JC. The Influence of Prolongation of Interruptions of Preoperative Posturing and Other Clinical Factors on the Progress of Macula-On Retinal Detachment. *Ophthalmology Retina*. 2019 Nov;3(11):938–46.



55. De Jong JH, De Koning K, Ouden TD, Van Meurs JC, Vermeer KA. The effect of compliance with preoperative posturing advice and head movements on the progression of macula-on retinal detachment. *Trans Vis Sci Tech.* 2019 Mar 26;8(2):4.
56. Dekker NAM, Van Meurs M, Van Leeuwen ALI, Hofland HM, Van Slyke P, Vonk ABA, et al. Vasculotide, an angiopoietin-1 mimetic, reduces pulmonary vascular leakage and preserves microcirculatory perfusion during cardiopulmonary bypass in rats. *British Journal of Anaesthesia.* 2018 Nov;121(5):1041–51.
57. dell’Omo R, Viggiano D, Giorgio D, Filippelli M, Di Iorio R, Calo’ R, et al. Restoration of foveal thickness and architecture after macula-off retinal detachment repair. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2015 Feb 11;56(2):1040–50.
58. Delolme MP, Dugas B, Nicot F, Muselier A, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Anatomical and functional macular changes after rhegmatogenous retinal detachment with macula off. *American Journal of Ophthalmology.* 2012 Jan;153(1):128–36.
59. Divisi D, Di Leonardo G, Zaccagna G, Crisci R. Basic statistics with Microsoft Excel: a review. *J Thorac Dis.* 2017 Jun;9(6):1734–40.
60. Du Y, Mo XH, Li XL, Zeng J, Luo W, Huang ML. Vision-related quality of life and depression in rhegmatogenous retinal detachment patients. *Medicine.* 2019 Jan;98(4):e14225.
61. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. Hawk and harrier: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2020 Jan;127(1):72–84.
62. Eelen G, Treppe L, Li X, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated. *Circ Res.* 2020 Jul 3;127(2):310–29.
63. Eijk ESV, Busschbach JJV, Timman R, Monteban HC, Vissers JMH, Van Meurs JC. What made you wait so long? Delays in presentation of retinal detachment: knowledge is related to an attached macula. *Acta Ophthalmologica.* 2016 Aug;94(5):434–40.

64. Eklund L, Saharinen P. Angiopoietin signaling in the vasculature. *Experimental Cell Research*. 2013 May;319(9):1271–80.
65. Elghawy O, Duong R, Nigussie A, Bogaard JD, Patrie J, Shildkrot Y. Effect of surgical timing in 23-g pars plana vitrectomy for primary repair of macula-off rhegmatogenous retinal detachment, a retrospective study. *BMC Ophthalmol*. 2022 Dec;22(1):136.
66. Evita Evangelia Christou. Macular Microcirculation after Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair Evaluated by OCT-Angiography. *Archives of Clinical Ophthalmology* [Internet]. 2021 Dec 31 [cited 2023 Dec 27];1(1). Available from: <https://www.scientificarchives.com/article/macular-microcirculation-after-rhegmatogenous-retinal-detachment-repair-evaluated-by-oct-angiography>
67. Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Letters*. 2013 Jan;328(1):18–26.
68. Fayzrakhmanov RR, Sukhanova AV, Larina EA, Pavlovsky OA. The role of OCT angiography in a study of retinal perfusion after endovitreous intervention due to rhegmatogenous retinal detachment. *Journal of Clinical Practice* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2023 Dec 27]; Available from: <https://journals.eco-vector.com/clinpractice/article/view/33960>
69. Feibel RM, Blodi CF. Paul a. cibus, md: a pioneer of modern vitreoretinal surgery. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Aug 1;131(8):1077.
70. Feltgen N, Callizo J, Hattenbach LO, Hoerauf H. The urgency of surgical treatment for rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmologe*. 2021 Jul;118(S2):160–5.
71. Feltgen N, Walter P. Rhegmatogenous retinal detachment. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 2014 Jan 6 [cited 2024 Feb 17]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2014.0012>
72. Feng H, Adelman R. Cataract formation following vitreoretinal procedures. *OPHTH*. 2014 Sep;1957.

73. Ferro Desideri L, Traverso CE, Nicolò M. The emerging role of the Angiopoietin-Tie pathway as therapeutic target for treating retinal diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2022 Feb 1;26(2):145–54.
74. Foxton RH, Uhles S, Grüner S, Revelant F, Ullmer C. Efficacy of simultaneous VEGF -A/ ANG -2 neutralization in suppressing spontaneous choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med*. 2019 May;11(5):e10204.
75. Frings A, Markau N, Katz T, Stemplewitz B, Skevas C, Druchkiv V, et al. Visual recovery after retinal detachment with macula-off: is surgery within the first 72 h better than after? *Br J Ophthalmol*. 2016 Nov;100(11):1466–9.
76. Fruttiger M. Development of the retinal vasculature. *Angiogenesis*. 2007 Mar 19;10(2):77–88.
77. Fujimoto J, Swanson E. The development, commercialization, and impact of optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 13;57(9):OCT1.
78. Funatsu R, Terasaki H, Sakamoto T, the Japan Retinal Detachment Registry study group, Yamamoto S, Baba T, et al. Regional and sex differences in retinal detachment surgery: Japan-retinal detachment registry report. *Sci Rep*. 2021 Oct 18;11(1):20611.
79. Gahn G, Khanani A. New Therapies of Neovascular AMD beyond Anti-VEGF Injections. *Vision*. 2018 Mar 19;2(1):15.
80. Garrity ST, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Quantitative analysis of three distinct retinal capillary plexuses in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Oct 26;58(12):5548.
81. Geiger M, Smith JM, Lynch A, Patnaik JL, Oliver SCN, Dixon JA, et al. Predictors for recovery of macular function after surgery for primary macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Int Ophthalmol*. 2020 Mar;40(3):609–16.
82. Gerding H, Hersener A. Anatomical and functional results of primary pars plana vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2013 Apr 29;230(04):409–12.

83. Ghassemi F, Karkhaneh R, Rezaei M, Nili-Ahmadabadi M, Ebrahimiadib N, Roohipoor R, et al. Foveal structure in macula-off rhegmatogenous retinal detachment after scleral buckling or vitrectomy. *J Ophthalmic Vis Res.* 2015;10(2):172.
84. Gómez-Ulla F, Cutrin P, Santos P, Fernandez M, Abraldes M, Abalo-Lojo JM, et al. Age and gender influence on foveal avascular zone in healthy eyes. *Experimental Eye Research.* 2019 Dec;189:107856.
85. Gopal A, Starr M, Obeid A, Ryan E, Ryan C, Ammar M, et al. Predictors of Vision Loss after Surgery for Macula-Sparing Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Current Eye Research.* 2022 Aug 3;47(8):1209–17.
86. Grabowska A, Neffendorf JE, Yorston D, Williamson TH. Urgency of retinal detachment repair: is it time to re-think our priorities? *Eye.* 2021 Apr;35(4):1035–6.
87. Greven MA, Leng T, Silva RA, Leung LSB, Karth PA, Moshfeghi DM, et al. Reductions in final visual acuity occur even within the first 3 days after a macula-off retinal detachment. *Br J Ophthalmol.* 2019 Oct;103(10):1503–6.
88. Guan I, Gupta MP, Papakostas T, Wu A, Nadelmann J, D’Amico DJ, et al. Role of optical coherence tomography for predicting postoperative visual outcomes after repair of macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Retina.* 2021 Oct;41(10):2017–25.
89. Gurevich IB, Budzinskaya MV, Yashina VV, Nedzved AM, Tleubaev AT, Pavlov VG, et al. A new method for automating the diagnostic analysis of human fundus images obtained using optical coherent tomography angiography. *Pattern Recognit Image Anal.* 2021 Jul;31(3):513–28.
90. Gurnik S, Devraj K, Macas J, Yamaji M, Starke J, Scholz A, et al. Angiotensin-2-induced blood–brain barrier compromise and increased stroke size are rescued by VE-PTP-dependent restoration of Tie2 signaling. *Acta Neuropathol.* 2016 May;131(5):753–73.
91. Han S, Lee SJ, Kim KE, Lee HS, Oh N, Park I, et al. Amelioration of sepsis by TIE2 activation–induced vascular protection. *Sci Transl Med [Internet].* 2016 Apr 20 [cited 2024 Jan 8];8(335).

92. Hasanpour H, Kenney MC, Kuppermann BD, Esfahani MR, Kanavi MR, Singh MK, et al. Vitreal Concentrations of Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Rhegmatogenous Retinal Detachment. *JCM*. 2023 Feb 5;12(4):1259.
93. Hasegawa T, Ueda T, Okamoto M, Ogata N. Relationship between presence of foveal bulge in optical coherence tomographic images and visual acuity after rhegmatogenous retinal detachment repair. *Retina*. 2014 Sep;34(9):1848–53.
94. Hassanpoor N, Milani A, Kordestani A, Niyousha M. Analysis of retinal layers' thickness and vascular density after successful scleral buckle surgery. *J Curr Ophthalmol*. 2021;33(3):304.
95. Haugstad M, Moosmayer S, Bragadóttir R. Primary rhegmatogenous retinal detachment – surgical methods and anatomical outcome. *Acta Ophthalmologica*. 2017 May;95(3):247–51.
96. Higgins SJ, De Ceunynck K, Kellum JA, Chen X, Gu X, Chaudhry SA, et al. Tie2 protects the vasculature against thrombus formation in systemic inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 2018 Apr 2;128(4):1471–84.
97. Hirata N, Iwase T, Kobayashi M, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Correlation between preoperative factors and final visual acuity after successful rhegmatogenous retinal reattachment. *Sci Rep*. 2019 Mar 1;9(1):3217.
98. Hong EH, Cho H, Kim DR, Kang MH, Shin YU, Seong M. Changes in retinal vessel and retinal layer thickness after vitrectomy in retinal detachment via swept-source oct angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Feb 21;61(2):35.
99. Hormel TT, Jia Y. OCT angiography and its retinal biomarkers [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2023 Sep 1;14(9):4542.
100. Hormel TT, Jia Y, Jian Y, Hwang TS, Bailey ST, Pennesi ME, et al. Plexus-specific retinal vascular anatomy and pathologies as seen by projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021 Jan;80:100878.

101. Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V, Harris A, Ciulla TA. Tie-2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2019 Oct 3;28(10):861–9.
102. Huvard MJ, Patnaik JL, Kleinman DM, Preston M, Zacks DN, Kocab AJ, et al. An evaluation of the repeatability of visual function following surgical repair of macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Trans Vis Sci Tech*. 2023 Nov 29;12(11):35.
103. Idrees S, Sridhar J, Kuriyan AE. Proliferative vitreoretinopathy: a review. *International Ophthalmology Clinics*. 2019;59(1):221–40.
104. Inan S, Polat O, Ozcan S, Inan UU. Comparison of long-term automated retinal layer segmentation analysis of the macula between silicone oil and gas tamponade after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmic Res*. 2020;63(6):524–32.
105. Jaggi D, Solberg Y, Dysli C, Ebnetter A, Wolf S, Zinkernagel MS. Fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy: findings after surgical reattachment of macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2020 Oct;40(10):1929–37.
106. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, McClintic SM, Gao SS, Pennesi ME, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2015 May 5 [cited 2024 Jan 8];112(18). Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1500185112>
107. Jousseaume AM, Ricci F, Paris LP, Korn C, Quezada-Ruiz C, Zarbin M. Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. *Eye*. 2021 May;35(5):1305–16.
108. Kawamura H, Fujikawa M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Ohji M. Contrast sensitivity after pars plana vitrectomy: comparison between macula-on and macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmic Res*. 2016;56(2):74–8.
109. Khan M, Aziz AA, Shafi NA, Abbas T, Khanani AM. Targeting angiopoietin in retinal vascular diseases: a literature review and summary of clinical trials involving faricimab. *Cells*. 2020 Aug 10;9(8):1869.

110. Khanani AM, Russell MW, Aziz AA, Danzig CJ, Weng CY, Eichenbaum DA, et al. Angiopoietins as Potential Targets in Management of Retinal Disease. *OPHTH*. 2021 Sep;Volume 15:3747–55.
111. Khanzada MA. Repair of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment with Macula Off. *Pak J Med Sci [Internet]*. 1969 Dec 31 [cited 2024 Feb 17];30(3). Available from: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/4744>
112. Kim J, Park JR, Choi J, Park I, Hwang Y, Bae H, et al. Tie2 activation promotes choriocapillary regeneration for alleviating neovascular age-related macular degeneration. *Sci Adv*. 2019 Feb;5(2):eaau6732.
113. Kim JM, Lee EJ, Cho GE, Kang SW. Delayed Absorption of Subretinal Fluid after Retinal Reattachment Surgery and Associated Choroidal Features. *Korean J Ophthalmol*. 2017;31(5):402.
114. Kim M, Allen B, Korhonen EA, Nitschké M, Yang HW, Baluk P, et al. Opposing actions of angiopoietin-2 on Tie2 signaling and FOXO1 activation. *Journal of Clinical Investigation*. 2016 Aug 22;126(9):3511–25.
115. Klaas JE, Siedlecki J, Steel DH, Laidlaw DAH, Priglinger S. How should we report the foveal status in eyes with “macula-off” retinal detachment? *Eye*. 2023 Feb;37(2):228–34.
116. Kobayashi M, Iwase T, Yamamoto K, Ra E, Murotani K, Matsui S, et al. Association between photoreceptor regeneration and visual acuity following surgery for rhegmatogenous retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Mar 4;57(3):889.
117. Konstantinidis L, Stappler T, Potic J, Roquelaure D, El Wardani M, Wolfensberger TJ. Characteristics of patients with complete visual acuity recovery after vitrectomy for macula-off retinal detachment. *Eye*. 2021 Oct;35(10):2834–9.
118. Kontos A, Williamson TH. Rate and risk factors for the conversion of fovea-on to fovea-off rhegmatogenous retinal detachment while awaiting surgery. *Br J Ophthalmol*. 2017 Aug;101(8):1011–5.

119. Korhonen EA, Lampinen A, Giri H, Anisimov A, Kim M, Allen B, et al. Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 2016 Aug 22;126(9):3495–510.
120. Kreissig I. Primary retinal detachment: A review of the development of techniques for repair in the past 80 years. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2016 Dec;6(4):161–9.
121. Kröger H, Donner I, Skiello G. Influence of a new virostatic compound on the induction of enzymes in rat liver. *Arzneimittelforschung*. 1975 Sep;25(9):1426–9.
122. Kunikata H, Abe T, Nakazawa T. Historical, current and future approaches to surgery for rhegmatogenous retinal detachment. *Tohoku J Exp Med*. 2019;248(3):159–68.
123. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012 Sep;31(5):377–406.
124. Le HG, Shakoor A. Diabetic and Retinal Vascular Eye Disease. *Medical Clinics of North America*. 2021 May;105(3):455–72.
125. Lee CS, Shaver K, Yun SH, Kim D, Wen S, Ghorayeb G. Comparison of the visual outcome between macula-on and macula-off rhegmatogenous retinal detachment based on the duration of macular detachment. *BMJ Open Opth*. 2021 Mar;6(1):e000615.
126. Lee IT, Lampen SIR, Wong TP, Major JC, Wykoff CC. Fovea-sparing rhegmatogenous retinal detachments: impact of clinical factors including time to surgery on visual and anatomic outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 May;257(5):883–9.
127. Lee JY, Kim JY, Lee SY, Jeong JH, Lee EK. Foveal microvascular structures in eyes with silicone oil tamponade for rhegmatogenous retinal detachment: a swept-source optical coherence tomography angiography study. *Sci Rep*. 2020 Feb 13;10(1):2555.
128. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Holz FG, Finger RP. Incidence of rhegmatogenous retinal detachment in europe – a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmologica*. 2019;242(2):81–6.



129. Li Liao, Xiao-Hua Zhu LL Xiao Hua Zhu. Advances in the treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2019 Apr 18 [cited 2023 Dec 27];11(4).
130. Li W, Zhang W, Zhang C, Zhu C, Yi X, Zhou Y, et al. Soluble Tie2 fusion protein inhibits retinopathy of prematurity occurrence via regulation of the Ang/Tie2 pathway. *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 May 24 [cited 2024 Feb 15]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7608>
131. Lina G, Xuemin Q, Qinmei W, Lijun S. Vision-related quality of life, metamorphopsia, and stereopsis after successful surgery for rhegmatogenous retinal detachment. *Eye*. 2016 Jan;30(1):40–5.
132. Liu Y, Lei B, Jiang R, Huang X, Zhou M, Xu G. Changes of macular vessel density and thickness in gas and silicone oil tamponades after vitrectomy for macula-on rhegmatogenous retinal detachment. *BMC Ophthalmol*. 2021 Dec;21(1):392.
133. Loukovaara S, Robciuc A, Holopainen JM, Lehti K, Pessi T, Liinamaa J, et al. Ang-2 upregulation correlates with increased levels of MMP-9, VEGF, EPO and TGF $\beta$ 1 in diabetic eyes undergoing vitrectomy. *Acta Ophthalmologica*. 2013 Sep;91(6):531–9.
134. Lu B, Zhang P, Liu H, Jia H, Yu Y, Wang F, et al. Peripapillary vessel density in eyes with rhegmatogenous retinal detachment after pars plana vitrectomy. Contreras IS, editor. *Journal of Ophthalmology*. 2021 Mar 23;2021:1–7.
135. Lumi X, Lužnik Z, Petrovski G, Petrovski BÉ, Hawlina M. Anatomical success rate of pars plana vitrectomy for treatment of complex rhegmatogenous retinal detachment. *BMC Ophthalmol*. 2016 Dec;16(1):216.
136. Luo X, Shen Y meng, Jiang M nan, Lou X feng, Shen Y. Ocular blood flow autoregulation mechanisms and methods. *Journal of Ophthalmology*. 2015;2015:1–7.
137. Ma L, Brelen ME, Tsujikawa M, Chen H, Chu WK, Lai TYY, et al. Identification of *angpt2* as a new gene for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the chinese and japanese populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Feb 13;58(2):1076.

138. Machairoudia G, Kazantzis D, Chatziralli I, Theodossiadis G, Georgalas I, Theodossiadis P. Vision-related quality of life in patients with rhegmatogenous retinal detachment treated with pars-plana vitrectomy: impact of gas tamponade. *Cureus* [Internet]. 2023 May 13 [cited 2024 Feb 17]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/153665-vision-related-quality-of-life-in-patients-with-rhegmatogenous-retinal-detachment-treated-with-pars-plana-vitrectomy-impact-of-gas-tamponade>
139. Maguire MG, Martin DF, Ying G shuang, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016 Aug;123(8):1751–61.
140. Malosse L, Rousseau H, Baumann C, Angioi K, Leroy B, Sennlaub F, et al. Prevalence and risk factors for outer retinal layer damage after macula-off retinal detachment. *Br J Ophthalmol*. 2020 May;104(5):660–5.
141. Maqsood S, Elalfy M, Abdou Hannon A, Hegazy SM, Elborgy ES. Functional and structural outcomes at the foveal avascular zone with optical coherence tomography following macula off retinal detachment repair. *OPHTH*. 2020 Oct;Volume 14:3261–70.
142. Martins Melo I, Bansal A, Naidu S, Oquendo PL, Hamli H, Lee WW, et al. Morphologic Stages of Rhegmatogenous Retinal Detachment Assessed Using Swept-Source OCT. *Ophthalmology Retina*. 2023 May;7(5):398–405.
143. Mateo-Montoya A, De Smet MD. Air as tamponade for retinal detachments. *European Journal of Ophthalmology*. 2014 Mar;24(2):242–6.
144. Melo IM, Naidu S, Pecaku A, Zajner C, Bansal A, Oquendo PL, et al. Impact of Baseline Morphologic Stage of Rhegmatogenous Retinal Detachment on Post-operative Visual Acuity. *Ophthalmology Retina*. 2024 Jan;S2468653024000150.
145. Mete M, Maggio E, Ramanzini F, Guerriero M, Airaghi G, Pertile G. Microstructural macular changes after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmologica*. 2021;244(6):551–9.

146. Mihailovic N, Eter N, Alnawaiseh M. Foveale avaskuläre zone und oct-angiographie. eine übersicht aktueller erkenntnisse. *Ophthalmologe*. 2019 Jul;116(7):610–6.
147. Miranda AC, Shen J, Silva RLE, Chu Z, Sass NC, Lorenc VE, et al. A collagen IV-derived peptide disrupts  $\alpha 5\beta 1$  integrin and potentiates Ang2/Tie2 signaling. *JCI Insight*. 2019 Feb 21;4(4):e122043.
148. Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh J. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *British Journal of Ophthalmology*. 2010 Jun 1;94(6):678–84.
149. Mitry D, Fleck BW, Wright AF, Campbell H, Charteris DG. Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment: predisposing anatomy and cell biology. *Retina*. 2010 Nov;30(10):1561–72.
150. Morais FB. Jules Gonin and the Nobel Prize: pioneer of retinal detachment surgery who almost received a Nobel Prize in medicine. *Int J Retin Vitreol*. 2018 Dec;4(1):2.
151. Moussa G, Tadros M, Ch'ng SW, Ferrara M, Kalogeropoulos D, Sharma A, et al. Unexplained visual loss in retinal detachment repair: comparing gas, silicone oil and heavy silicone oil by multivariable regression. *Int J Retin Vitreol*. 2023 Apr 29;9(1):30.
152. Murakami T, Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Changes in aniseikonia and influencing-factors following successful macula-off retinal detachment surgery. *Sci Rep*. 2019 Aug 12;9(1):11588.
153. Nam SH, Kim K, Kim ES, Kim DG, Yu SY. Longitudinal microvascular changes on optical coherence tomographic angiography after macula-off rhegmatogenous retinal detachment repair surgery. *Ophthalmologica*. 2021;244(1):34–41.
154. Narala R, Scarinci F, Shaarawy A, Simonett JM, Flaxel CJ, Fawzi AA. Longitudinal quantitative evaluation of photoreceptor volume following repair of macula-off retinal detachment. *Retina*. 2016 Aug;36(8):1432–8.

155. Ng DS, Yip YW, Bakthavatsalam M, Chen LJ, Ng TK, Lai TY, et al. Elevated angiopoietin 2 in aqueous of patients with neovascular age related macular degeneration correlates with disease severity at presentation. *Sci Rep.* 2017 Mar 27;7(1):45081.

156. Ng H, La Heij EC, Andrinopoulou ER, Van Meurs JC, Vermeer KA. Smaller foveal avascular zone in deep capillary plexus is associated with better visual acuity in patients after macula-off retinal detachment surgery. *Trans Vis Sci Tech.* 2020 Sep 24;9(10):25.

157. Ng H, Vermeer KA, Van Meurs JC, La Heij EC. Visual acuity inadequately reflects vision-related quality of life in patients after macula-off retinal detachment surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Aug 17;61(10):34.

158. Ni Y. Analysis of the causative factors related to earlier emulsification of silicone oil. *Int J Ophthalmol.* 2019 Mar 18;12(3):517–9.

159. Nicolò M, Ferro Desideri L, Vagge A, Traverso CE. Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2021 Mar 4;30(3):193–200.

160. Nielsen BR, Alberti M, Bjerrum SS, La Cour M. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment is increasing. *Acta Ophthalmologica.* 2020 Sep;98(6):603–6.

161. Noda H, Kimura S, Morizane Y, Toshima S, Hosokawa MM, Shiode Y, et al. Relationship between preoperative foveal microstructure and visual acuity in macula-off rhegmatogenous retinal detachment: imaging analysis by swept source optical coherence tomography. *Retina.* 2020 Oct;40(10):1873–80.

162. Öhman T, Gawriyski L, Miettinen S, Varjosalo M, Loukovaara S. Molecular pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment. *Sci Rep.* 2021 Jan 13;11(1):966.

163. Oku K, Tokutsu K, Matsuda S, Kondo H. Epidemiologic study of rhegmatogenous retinal detachment in Japan from the Diagnosis Procedure Combination database over a 2-year period (2014–2015). *Jpn J Ophthalmol.* 2021 Nov;65(6):797–802.

164. Okuda T, Higashide T, Sugiyama K. Metamorphopsia and outer retinal morphologic changes after successful vitrectomy surgery for macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2018 Jan;38(1):148–54.
165. Ong SS, Ahmed I, Gonzales A, Aguwa UT, Beatson B, Dai X, et al. Management of uncomplicated rhegmatogenous retinal detachments: a comparison of practice patterns and clinical outcomes in a real-world setting. *Eye*. 2023 Mar;37(4):684–91.
166. Oshima Y, Wakabayashi T, Sato T, Ohji M, Tano Y. A 27–Gauge Instrument System for Transconjunctival Sutureless Microincision Vitrectomy Surgery. *Ophthalmology*. 2010 Jan;117(1):93-102.e2.
167. Park DH, Choi KS, Sun HJ, Lee SJ. Factors associated with visual outcome after macula-off rhegmatogenous retinal detachment surgery. *Retina*. 2018 Jan;38(1):137–47.
168. Park DY, Lee J, Kim J, Kim K, Hong S, Han S, et al. Plastic roles of pericytes in the blood–retinal barrier. *Nat Commun*. 2017 May 16;8(1):15296.
169. Paulk PB, Eloubeidi D, Johnson M, Swain T, Mason JO, Curcio CA, et al. Visual outcomes of macula-involving rhegmatogenous retinal detachment in patients with and without age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol*. 2022 Dec 6;22(1):471.
170. Potic J, Bergin C, Giacuzzo C, Daruich A, Konstantinidis L, Wolfensberger TJ. Primary rhegmatogenous retinal detachment: risk factors for macular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Mar;256(3):489–94.
171. Poulsen CD, Petersen MP, Green A, Peto T, Grauslund J. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography as predictors for long-term functional outcome in rhegmatogenous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Apr;257(4):715–23.
172. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2008 May;27(3):284–330.

173. Puyo L, Paques M, Fink M, Sahel JA, Atlan M. Waveform analysis of human retinal and choroidal blood flow with laser Doppler holography. *Biomed Opt Express*. 2019 Oct 1;10(10):4942.
174. Quiroz-Reyes MA, Quiroz-Gonzalez EA, Quiroz-Gonzalez MA, Lima-Gomez V. Postoperative choroidal vascularity index after the management of macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Int J Retin Vitre*. 2023 Mar 29;9(1):19.
175. Resch MD, Balogh A, Lászik G, Nagy ZZ, Papp A. Association between retinal vessel density and postoperative time after primary repair of rhegmatogenous retinal detachment. Wedrich A, editor. *PLoS ONE*. 2021 Oct 1;16(10):e0258126.
176. Rezar S, Sacu S, Blum R, Eibenberger K, Schmidt-Erfurth U, Georgopoulos M. Macula-on versus macula-off pseudophakic rhegmatogenous retinal detachment following primary 23-gauge vitrectomy plus endotamponade. *Current Eye Research*. 2015 Jun 17;1–8.
177. Saber EE, Bayoumy ASM, Elmohamady MN, Faramawi HM. Macular microstructure and visual acuity after macula-off retinal detachment repair by 23-gauge vitrectomy plus silicone endotamponade. *OPHTH*. 2018 Oct;Volume 12:2005–13.
178. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiotensin–TIE pathway. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Sep;16(9):635–61.
179. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, Khanani AM, Jhaveri CD, Wykoff CC, et al. Simultaneous Inhibition of Angiotensin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2019 Aug;126(8):1155–70.
180. Sakamoto T, Kawano S, Kawasaki R, Hirakata A, Yamashita H, Yamamoto S, et al. Japan-retinal detachment registry report i: preoperative findings in eyes with primary retinal detachment. *Jpn J Ophthalmol*. 2020 Jan;64(1):1–12.
181. Samara WA, Say EAT, Khoo CTL. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2188–95.

182. Sampson DM, Dubis AM, Chen FK, Zawadzki RJ, Sampson DD. Towards standardizing retinal optical coherence tomography angiography: a review. *Light Sci Appl*. 2022 Mar 18;11(1):63.
183. Santos F, Gaspar L, Ciordia S, Rocha A, Castro E Sousa J, Paradela A, et al. Itraq quantitative proteomic analysis of vitreous from patients with retinal detachment. *IJMS*. 2018 Apr 11;19(4):1157.
184. Sato EA, Shinoda K, Kimura I, Ohtake Y, Inoue M. Microcirculation in Eyes After Rhegmatogenous Retinal Detachment Surgery. *Current Eye Research*. 2007 Jan;32(9):773–9.
185. Sato M, Iwase T. Differences in vascular density between detached and nondetached areas in eyes with rhegmatogenous retinal detachment. *JCM*. 2022 May 19;11(10):2881.
186. Scholz A, Plate KH, Reiss Y. Angiopoietin-2: a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015 Jul;1347(1):45–51.
187. Schuldt EA, Lieb W, Dörr M, Lerch MM, Völzke H, Nauck M, et al. Circulating angiopoietin-2 and its soluble receptor Tie-2 concentrations are related to inflammatory markers in the general population. *Cytokine*. 2018 May;105:1–7.
188. Schwartz SG, Flynn HW, Mieler WF. Update on retinal detachment surgery: *Current Opinion in Ophthalmology*. 2013 May;24(3):255–61.
189. Schwartz S, Vaziri K, Kishor K, Flynn H. Tamponade in the surgical management of retinal detachment. *OPHTH*. 2016 Mar;471.
190. Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018 Mar;63:1–19.
191. Sodipo JO, Lee DC, Morris LE. Cardiac output response to altered acid-base status during diethyl ether anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*. 1975 Nov;22(6):673–9.
192. Sothivannan A, Eshtiaghi A, Dhoot AS, Popovic MM, Garg SJ, Kertes PJ, et al. Impact of the Time to Surgery on Visual Outcomes for Rhegmatogenous Retinal

Detachment Repair: A Meta-Analysis. *American Journal of Ophthalmology*. 2022 Dec;244:19–29.

193. Soto I, Krebs MP, Reagan AM, Howell GR. Vascular inflammation risk factors in retinal disease. *Annu Rev Vis Sci*. 2019 Sep 15;5(1):99–122.

194. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018 May;64:1–55.

195. Sultan ZN, Agorogiannis EI, Iannetta D, Steel D, Sandinha T. Rhegmatogenous retinal detachment: a review of current practice in diagnosis and management. *BMJ Open Ophthalm*. 2020 Oct;5(1):e000474.

196. Sultan ZN. Correction: Rhegmatogenous retinal detachment: a review of current practice in diagnosis and management. *BMJ Open Ophthalm*. 2021 Mar;6(1):e000474corr1.

197. Suzuki N, Kunikata H, Aizawa N, Abe T, Nakazawa T. Predicting Visual Outcomes for Macula-Off Rhegmatogenous Retinal Detachment with Optical Coherence Tomography. *Journal of Ophthalmology*. 2014;2014:1–7.

198. Takahashi S, Adachi K, Suzuki Y, Maeno A, Nakazawa M. Profiles of inflammatory cytokines in the vitreous fluid from patients with rhegmatogenous retinal detachment and their correlations with clinical features. *BioMed Research International*. 2016;2016:1–9.

199. Tamhane M, Cabrera-Ghayouri S, Abelian G, Viswanath V. Review of biomarkers in ocular matrices: challenges and opportunities. *Pharm Res*. 2019 Mar;36(3):40.

200. Tanaka Y, Toyoda F, Shimmura-Tomita M, Kinoshita N, Takano H, Dobashi Y, et al. Clinicopathological features of epiretinal membranes in eyes filled with silicone oil. *OPHTH*. 2018 Oct;Volume 12:1949–57.

201. Teichert M, Milde L, Holm A, Stanicek L, Gengenbacher N, Savant S, et al. Pericyte-expressed Tie2 controls angiogenesis and vessel maturation. *Nat Commun*. 2017 Jul 18;8(1):16106.



202. Thurston G, Daly C. The Complex Role of Angiopoietin-2 in the Angiopoietin-Tie Signaling Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012 Sep 1;2(9):a006650–a006650.
203. Tripathy K, Chawla R, Wadekar BR, Venkatesh P, Sharma YR. Evaluation of rhegmatogenous retinal detachments using Optos ultrawide field fundus fluorescein angiography and comparison with ETDRS 7 field overlay. *Journal of Current Ophthalmology*. 2018 Sep;30(3):263–7.
204. Tsai T, Alwees M, Asaad MA, Theile J, Kakkassery V, Dick HB, et al. Increased Angiopoietin-1 and -2 levels in human vitreous are associated with proliferative diabetic retinopathy. Taylor AW, editor. *PLoS ONE*. 2023 Jan 20;18(1):e0280488.
205. Tsai T, Kuehn S, Tsiampalis N, Vu MK, Kakkassery V, Stute G, et al. Anti-inflammatory cytokine and angiogenic factors levels in vitreous samples of diabetic retinopathy patients. Vavvas DG, editor. *PLoS ONE*. 2018 Mar 27;13(3):e0194603.
206. Tsen CL, Sheu SJ, Chen SC, Wu TT. Imaging analysis with optical coherence tomography angiography after primary repair of macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Sep;257(9):1847–55.
207. Tultseva SN, Astakhov YS, Rukhovets AG, Titarenko AI. Diagnostic value OF oct-angiography AND regional hemodynamic assesSment in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology Reports*. 2017 May 15;10(2):40–8.
208. Urias EA, Urias GA, Monickaraj F, McGuire P, Das A. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: Beyond VEGF. *Vision Research*. 2017 Oct;139:221–7.
209. Vail D, Pan C, Pershing S, Mruthyunjaya P. Association of rhegmatogenous retinal detachment and outcomes with the day of the week that patients undergo a repair or receive a diagnosis. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Feb 1;138(2):156.
210. Vail D, Pershing S, Reeves MG, Afshar AR. The relative impact of patient, physician, and geographic factors on variation in primary rhegmatogenous retinal detachment management. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):97–106.

211. Van De Put MAJ, Vehof J, Hooymans JohannaMM, Los LI. Postoperative metamorphopsia in macula-off rhegmatogenous retinal detachment: associations with visual function, vision related quality of life, and optical coherence tomography findings. Stieger K, editor. PLoS ONE. 2015 Apr 8;10(4):e0120543.
212. Walter P, Hellmich M, Baumgarten S, Schiller P, Limburg E, Agostini H, et al. Vitrectomy with and without encircling band for pseudophakic retinal detachment: VIPER Study Report No 2—main results. Br J Ophthalmol. 2017 Jun;101(6):712–8.
213. Wang H, Xu X, Sun X, Ma Y, Sun T. Macular perfusion changes assessed with optical coherence tomography angiography after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 Apr;257(4):733–40.
214. Whitehead M, Osborne A, Widdowson PS, Yu-Wai-Man P, Martin KR. Angiopoietins in diabetic retinopathy: current understanding and therapeutic potential. Journal of Diabetes Research. 2019 Aug 14;2019:1–9.
215. Wickham L, Ho-Yen GO, Bunce C, Wong D, Charteris DG. Surgical failure following primary retinal detachment surgery by vitrectomy: risk factors and functional outcomes. British Journal of Ophthalmology. 2011 Sep 1;95(9):1234–8.
216. Williamson TH, Shunmugam M, Rodrigues I, Dogramaci M, Lee E. Characteristics of rhegmatogenous retinal detachment and their relationship to visual outcome. Eye. 2013 Sep;27(9):1063–9.
217. Woo JM, Yoon YS, Woo JE, Min JK. Foveal avascular zone area changes analyzed using oct angiography after successful rhegmatogenous retinal detachment repair. Current Eye Research. 2018 May 4;43(5):674–8.
218. Xu L, Prentice JR, Velez-Montoya R, Sinha A, Barakat MR, Gupta A, et al. Bispecific vascular endothelial growth factor-a and angiopoietin-2 antagonist ro-101 preclinical efficacy in model of neovascular eye disease. Ophthalmology Science. 2024 Jan;100467.
219. Yorston D, Donachie PHJ, Laidlaw DA, Steel DH, Sparrow JM, Aylward GW, et al. Factors affecting visual recovery after successful repair of macula-off retinal

detachments: findings from a large prospective UK cohort study. *Eye*. 2021 May;35(5):1431–9.

220. Yoshikawa Y, Shoji T, Kanno J, Ibuki H, Ozaki K, Ishii H, et al. Evaluation of microvascular changes in the macular area of eyes with rhegmatogenous retinal detachment without macular involvement using swept-source optical coherence tomography angiography. *OPHTH*. 2018 Oct;Volume 12:2059–67.

221. Zaletel Benda P, Vratana B, Petrovski G, Gavrić AU, Matović K, Gornik A, et al. Prognostic Factor Analysis of Visual Outcome after Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment. *JCM*. 2020 Oct 12;9(10):3251.

222. Ziegler T, Horstkotte J, Schwab C, Pfetsch V, Weinmann K, Dietzel S, et al. Angiopoietin 2 mediates microvascular and hemodynamic alterations in sepsis. *J Clin Invest*. 2013 Aug 1;123(8):3436–45.


223. Znaor L, Medic A, Binder S, Vucinovic A, Marin Lovric J, Puljak L. Pars plana vitrectomy versus scleral buckling for repairing simple rhegmatogenous retinal detachments. Cochrane Eyes and Vision Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 Mar 8 [cited 2024 Jan 30];2019(3). Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009562.pub2>

## ДОДАТКИ

### Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти  
наукової роботи ПДМУ,  
доктор медичних наук, професор  
Ігор КАЙДАШЕВ

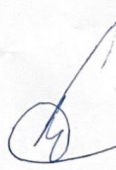
  
2023

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

- 1. Найменування пропозиції для виконання:** Роль рівня ангіопетину 2 у скловидному тілі, як фактора змін мікроциркуляторного русла сітківки після оперативного лікування з приводу регматогенного відшарування сітківки
- 2. Установа розробник:** Кафедра оториноларингології з офтальмологією ВДНЗУ Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36000
- 3. Автор:** д.мед.н., професор І.М. Безкоровайна, А.Ю. Іванченко
- 4. Джерело інформації:** Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. «Вплив інтравітреального рівня ангіопетину 2 при регматогенному відшаруванні сітківки на мікроциркуляторне русло ділянки макули». Офтальмологічний журнал. 5 березня 2024; 1 (516):32-36. doi.org/10.31288/oftalmolzh202413236
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** впроваджено у навчальний процес кафедри при викладанні офтальмології у ВДНЗУ «Полтавському державному медичному університеті»
- 6. Термін впровадження:** 2023 по 2024 рр.
- 7. Примітки і пропозиції:** рекомендовано для подальшого використання в навчальному процесі на кафедрах офтальмології вищих навчальних закладів.
- 8. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри оториноларингології  
з офтальмологією ВДНЗУ  
Полтавський державний медичний університет,  
кандидат медичних наук

  
Михайло БЕЗЕГА  
(відповідальний за впровадження)

## Продовження додатку 1

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Головний лікар КН «ПОКЛ ім.  
М.В. Скліфосовського ПОР»  
Григорій ОКСАК  
2024.3

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження рівня ангіопоетину 2 у скловидному тілі, як фактора змін мікроциркуляторного русла сітківки після оперативного лікування з приводу регматогенного відшарування сітківки
- 2. Установа розробник:** Кафедра оториноларингології з офтальмологією ВДНЗУ Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36000
- 3. Автор:** д.мед.н., професор І.М. Безкоровайна, А.Ю. Іванченко
- 4. Джерело інформації:** Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. «Вплив інтравітреального рівня ангіопоетину 2 при регматогенному відшаруванні сітківки на мікроциркуляторне русло ділянки макули». Офтальмологічний журнал. 5 березня 2024; 1 (516):32-36
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** офтальмологічне відділення ПОКЛ
- 6. Термін впровадження:** з 2023 по 2024 р.
- 7. Примітки і пропозиції:** рекомендовано для подальшого застосування в умовах офтальмологічного відділення.
- 8. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Завідуюча офтальмологічним  
відділенням ПОКЛ

Олена ЗАЛУДЯК  
(відповідальний за впровадження)

## Продовження додатку 1



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Головний лікар МЦ «ІРМЕД»  
Сергій МЕДВЕДЧУК

«17» листопада 2023

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для виконання:** Дослідження рівня ангіопетину-2 у скловидному тілі для прогнозування функціональних результатів після оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки.
- 2. Установа розробник:** Кафедра оториноларингології з офтальмологією ВДНЗУ Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36000
- 3. Автори:** д.мед.н., професор Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю.
- 4. Джерело інформації:** Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. «Вплив інтравітреального рівня ангіопетину 2 при регматогенному відшаруванні сітківки на мікроциркуляторне русло ділянки макули». Офтальмологічний журнал. 5 березня 2024; 1 (516):32-36. doi.org/10.31288/oftalmolzh202413236
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «МЦ «ІРМЕД», м. Черкаси, вул. Небесної Сотні, 31/1
- 6. Термін впровадження:** 2023 - 2024 рр.
- 7. Примітки і пропозиції:** рекомендовано для подальшого застосування в умовах медичного центру
- 8. Зауваження:** зауважень немає.

Головний лікар МЦ ІРМЕД,

кандидат медичних наук



Сергій МЕДВЕДЧУК  
(відповідальний за впровадження)

## Продовження додатку 1



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Головний лікар  
ТОВ «МЦ «Світогляд»  
Андрій ШАТКУН  
*Андрій Шаткун* 2023

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для виконання:** Дослідження рівня ангіопоетину 2 у скловидному тілі для прогнозування функціональних результатів після оперативного лікування регматогенного відшарування сітківки у післяопераційному періоді.
- 2. Установа розробник:** Кафедра оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету
- 3. Автор:** к.мед.н., І.М. Безкоровайна, А.Ю. Іванченко
- 4. Джерело інформації:** Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. «Вплив інтравітреального рівня ангіопоетину 2 при регматогенному відшаруванні сітківки на мікроциркуляторне русло ділянки макули». Офтальмологічний журнал. 5 березня 2024; 1 (516):32-36. doi.org/10.31288/oftalmolzh202413236
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «МЦ «Світогляд», м. Полтава, вул. В. Андрієвського 29 Б
- 6. Термін впровадження:** з 2023 по 2024 рр.
- 7. Примітки і пропозиції:** рекомендовано для подальшого застосування в умовах медичного центру.
- 8. Зауваження:** зауважень немає.

Головний лікар  
ТОВ «МЦ «Світогляд»



Андрій ШАТКУН  
(відповідальний за впровадження)

## Додаток № 2. Список публікацій здобувача.

1. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. «Дослідження змін мікроциркуляції сітківки після регматогенного відшарування сітківки без відшарування макулярної зони та з відшаруванням макулярної зони за даними оптичної когерентної томографії ангіографії: проспективне дослідження». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 4 (76), 33-37

2. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. «Зміни кровотоку сітківки за даними оптичної когерентної томографії-ангіографії у пацієнтів після регматогенного відшарування сітківки». Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022; 3-4 (79-80); 58-61

3. Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. «Кореляційний зв'язок між даними оптичної когерентної томографії-ангіографії та післяопераційною гостротою зору у пацієнтів з регматогенним відшаруванням сітківки без та з відшаруванням в зоні макули». Офтальмологічний журнал. 2023; 3 (512): 42-48

4. Безкоровайна І.М., Іванченко А.Ю. «Вплив інтравітреального рівня ангіопоетину-2 при регматогенному відшаруванні сітківки на мікроциркуляторне русло ділянки макули». Офтальмологічний журнал. 5 березня 2024; 1 (516):32-36

5. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. «Морфофункціональна характеристика макулярної перфузії після вітректомії з приводу регматогенного відшарування сітківки». Тези доповідей науково-практичної конференції «Філатовські читання - 2023».- Одеса, 2023.-С. 66-68.

6. Іванченко А.Ю., Безкоровайна І.М. «Інтравітреальний ангіопоетин-2, як предиктор змін мікроциркуляторного русла макули при регматогенному відшарування сітківки». Тези доповідей науково-практичної конференції «Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука - 2023».- Полтава, 2023.- С. 7-9.



### **Додаток № 3. Апробація результатів дисертації**

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука-2022», 2 грудня 2022, Полтава, Україна
2. Науково-практична конференція «Оптометрія в Україні: нові стандарти обстежень», 28 квітня 2023 року, Полтава
3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті проф.О.В. Катрушова, 19 травня 2023 р.
4. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука-2023», 1 грудня 2023 Полтава, Україна