

АНАЛІЗ ЧИННИКІВ, ЩО НІВЕЛЮЮТЬ РЕЗУЛЬТАТ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА ГЛАУКОМУ

САС О.С., ШАРГОРОДСЬКА І.В.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

ПОДЯКА: Дякуємо за підтримку в проведенні дослідження Науково-дослідному інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та його директору, д-ру мед. наук, проф. Натрус Л.В. за можливість проведення лабораторних імуноферментних досліджень, а також канд. біол. наук Клись Ю.Г. за допомогу в аналізі результатів.

ВНЕСОК АВТОРІВ:

Шаргородська І.В. – концепція, методологія, редагування тексту;

Сас О.С. – валідація даних, статистична обробка матеріалу, написання тексту.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ: роботу виконано без додаткової фінансової підтримки.

ПІДПИСАННЯ ІНФОРМОВАНОЇ ЗГОДИ ПАЦІЄНТА:

Усі пацієнти були в повному обсязі ознайомлені з характером дослідження та підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженнях (протокол № 4 від 07 червня 2023 року).

*Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest)

*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає жодного конфлікту інтересів).

*No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures

*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації про фінансування.

*Дата подачі рукопису / **Date of submission** – 11.09.2024

*Дата ухвалення / **Date of acceptance** – 19.12.2024

Мета роботи – провести аналіз чинників, які можуть впливати на частоту декомпенсації внутрішньоочного тиску в післяопераційний період при антиглаукомних втручаннях.

Матеріали та методи. У дослідження залучали пацієнтів, які проходили комплексне офтальмологічне обстеження й лікування на клінічних базах кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Пацієнтів розподілили на дві групи: основну групу – 56 пацієнтів (112 очей) із первинною відкритокутовою

глаукомою, яким було проведено малоінвазивне хірургічне втручання – тунельну трабекулопунктуру для зниження внутрішньоочного тиску, серед них було 26 (46,4 %) чоловіків і 30 (53,6 %) жінок віком від 41 до 88 років (середній вік – (61 ± 11) років), та групу порівняння – 32 пацієнти (64 ока) без глаукоми, серед них було 15 (46,9 %) чоловіків і 17 (53,1 %) жінок віком від 49 до 77 років (середній вік – (58 ± 9) років). Отримані дані обробляли статистично з використанням ліцензійного програмного пакета EZR (R-statistics). Рівень значущості відмінностей між групами спостережень розраховано за допомогою критерію Фішера.

Результати. Аналіз результатів виявив, що частота розвитку декомпенсації внутрішньоочного тиску в пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою української популяції після оперативного антиглаукомного втручання становила 50 % і не залежала від статі ($p=0,789$), віку хворих ($p=1,000$), розмірів передньозаднього відрізка ока до операції ($p=0,355$) та наявності в анамнезі фактоморфічного синдрому ($p=1,000$). Установлено залежність декомпенсації внутрішньоочного тиску після антиглаукомного оперативного втручання від низки клінічних і біохімічних чинників: внутрішньоочний тиск ≥ 21 мм рт. ст., тривалість захворювання ≥ 5 років, наявність в анамнезі хвороби «сухого ока» ($p<0,05$), рівень лізилоксидази-1 (LOX1) у плазмі крові до операції $\geq (131,408 \pm 27,800)$ нг/мл ($p<0,05$). Побудовано математичну модель прогнозування декомпенсації внутрішньоочного тиску після оперативного втручання у хворих на первинну відкритокутову глаукому, чутливість якої становила 94,4 %, специфічність – 71,6 %.

Висновки. Отримані дані дають змогу краще зрозуміти причини нестабільності післяопераційного результату. Визначальним є рівень LOX1 у плазмі крові пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою. Показник, який перевищує $(131,408 \pm 27,800)$ нг/мл, є свідченням хронічного запального процесу, що може призвести до зарощування сформованих каналів під час операції. Математична модель прогнозування декомпенсації внутрішньоочного тиску після оперативного втручання у хворих на первинну відкритокутову глаукому може бути використана для персонального менеджменту й вибору оптимальної тактики лікування таких хворих, що підвищить ефективність лікування, якість життя хворих і уповільнить можливе прогресування глаукомної оптичної нейропатії в майбутньому.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома; внутрішньоочний тиск; LOX1; трабекулярна сітка; антиглаукомна операція.

Перелік скорочень

AUC	Площа під ROC-кривою
LOX1, LOX2	Ферменти сімейства лізилоксидаз
ВОТ	Внутрішньоочний тиск
ДІ	Довірчий інтервал
ПВКГ	Первинна відкритокутова глаукома
ТС	Трабекулярна сітка

САС Ольга Сергіївна
асистент кафедри офтальмології та оптометрії
післядипломної освіти Інституту післядипломної
освіти Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця
Адреса: Україна, 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3,
корпус 3Г, 5 поверх, 533 кабінет
Тел: +38 (044) 521 07 57
e-mail: kvolha30@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-7056-0877

Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) – багатофакторне хронічне нейродегенеративне захворювання, пов'язане з характерним структурним пошкодженням зорового нерва та відповідною зоровою дисфункцією, ключовим чинником якої є внутрішньоочний тиск (ВОТ). Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури виявив, що підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на ПВКГ є

актуальним завданням сучасної офтальмології, оскільки глаукома є однією з основних причин первинної інвалідності та сліпоти. Тяжкість перебігу й результати лікування хворих на глаукому значною мірою залежать від швидкості діагностики, якості та ефективності патогенетичного лікування [1, 2].

Установлено, що в пацієнтів із ПВКГ будова (структура) та еластичність (функція) трабекулярної сітки (ТС) знижуються, що призводить до дисфункції та блокування основного шляху відтоку внутрішньоочної рідини й може спричинити підвищений опір відтоку, відповідно, збільшення ВОТ і зрештою розвиток глаукоми [3].

Результати деяких досліджень свідчать про те, що рівень лізілоксидази-1 (LOX1) зростає у водянистій волозі очей хворих на ПВКГ. Як наслідок, ТС зазнає клітинних та молекулярних змін, які призводять до декомпенсації ВОТ і швидкого прогресування захворювання [4, 5]. Однак у доступній вітчизняній та зарубіжній літературі відсутні дані щодо біохімічних маркерів, а саме LOX1, у плазмі крові хворих на ПВКГ і пацієнтів без глаукоми, а також щодо їхнього впливу на ймовірність та частоту декомпенсації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання.

Мета роботи – провести аналіз чинників, які можуть впливати на частоту декомпенсації внутрішньоочного тиску в післяопераційний період при антиглаукомних втручаннях.

Матеріали та методи

У дослідження залучали пацієнтів, які проходили комплексне офтальмологічне обстеження й лікування на клінічних базах кафедри офтальмології та оптометрії Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. із доповненнями) і нормативно-правових

актів України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про захист персональних даних» (2010). Пацієнти були поінформовані про характер дослідження. Від усіх пацієнтів отримано письмову згоду на проведення діагностичного обстеження.

Пацієнтів розподілили на дві групи: основну групу – 56 пацієнтів (112 очей) із первинною відкритокутовою глаукомою, яким було проведено малоінвазивне хірургічне втручання – тунельну трабекулопунктуру для зниження внутрішньоочного тиску, серед них було 26 (46,4 %) чоловіків і 30 (53,6 %) жінок віком від 41 до 88 років (середній вік – (61 ± 11) років), та групу порівняння – 32 пацієнти (64 ока) без глаукоми, серед них було 15 (46,9 %) чоловіків і 17 (53,1 %) жінок віком від 49 до 77 років (середній вік – (58 ± 9) років).

Отримані результати обробляли статистично з використанням ліцензійного програмного пакета EZR (R-statistics). Рівень значущості відмінностей між групами спостережень розраховували за допомогою критерію Фішера.

Результати

Аналіз клінічних чинників ризику декомпенсації ВОТ виявив, що в основній групі частота декомпенсації ВОТ становила 50,0 % і не залежала від статі ($p=0,789$). Крім того, не встановлено залежності виникнення декомпенсації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання від віку ($p=1,000$).

Проте частота відсутності стабілізації ВОТ зростала залежно від тривалості ПВКГ. Вона була вищою у групі із тривалістю хвороби понад 5 років ($p<0,05$).

Не виявлено залежності виникнення декомпенсації ВОТ від розмірів передньозаднього відрізка ока та наявності в анамнезі фактоморфічного синдрому ($p>0,05$).

Статистично значуще збільшення частоти декомпенсації ВОТ зареєстрували у хворих на ПВКГ із хворобою «сухого ока» в анамнезі ($p<0,05$).

При зіставленні частоти виникнення декомпенсації ВОТ із рівнем очного тиску до операції встановлено статистично значущу кореляцію. Пацієнти з рівнем ВОТ до операції ≥ 21 мм рт. ст. мали більший

ризик декомпенсації ВОТ після оперативного втручання ($p<0,05$).

Наступним етапом нашого дослідження було визначення залежності частоти декомпенсації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання від рівня LOX1 у плазмі хворих на ПВКГ.

Проведено ROC-аналіз для визначення оптимальних значень порогу відсутності стабілізації ВОТ після оперативного втручання.

Проаналізовано залежність відсутності стабілізації ВОТ у хворих на ПВКГ після оперативного втручання від показника LOX1 у плазмі крові до оперативного втручання (рис. 1).

У пацієнтів із відсутньою стабілізацією ВОТ показник cut-off (величина, яку використовують для поділу ряду величин на дві частини) $\geq (131,408 \pm 27,800)$ пг/мл, чутливість – 96,4 %, специфічність – 35,7 % (див. рис. 1). Площа під ROC-кривою (AUC) – 0,662 (95 % довірчий інтервал (ДІ) – 0,518–0,806; $p<0,05$), що свідчить про високу якість тесту.

Таким чином, результати аналізу свідчать про статистично значущий ($p<0,05$) вплив показника LOX1 у плазмі крові пацієнтів із ПВКГ на частоту декомпенсації ВОТ після оперативного втручання.

Дослідження рівня LOX1 у плазмі крові пацієнтів без ПВКГ виявило значення показника cut-off $\geq (63,634 \pm 20,300)$ пг/мл, чутливість – 84,4 %, специфічність – 41,7 %. AUC – 0,634 (95 % ДІ – 0,510–0,758; $p<0,05$), що свідчило про високу якість тесту.

Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних із вихідною

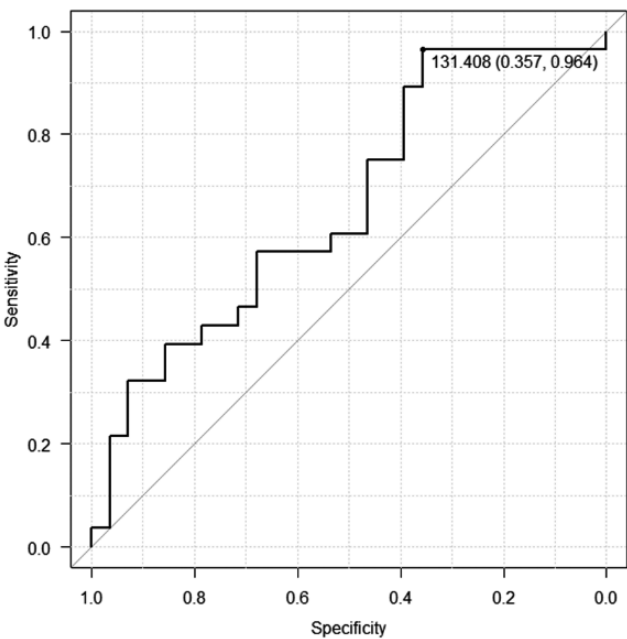


Рис. 1. ROC-крива логістичної моделі прогнозування ризику декомпенсації ВОТ у пацієнтів із ПВКГ після оперативного втручання від значення LOX1

змінною, використано метод покрокового відкидання/включення змінних (Stepwise).

При побудові трифакторної моделі аналізу причин дестабілізації ВОТ виявлено залежність ризику дестабілізації від найбільш значущих факторних ознак (табл. 1, рис. 2). AUC – 0,83 (95 % ДІ – 0,716–0,944). Чутливість запропонованої моделі прогнозу декомпенсації ВОТ становить 94,4 %, специфічність – 71,6 %.

На підставі отриманої залежності була розрахована математична модель прогнозування дестабілізації ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання в пацієнтів із ПВКГ:

$K = -2,9 + (4,04 \cdot A) + (0,03 \cdot B) + (-0,16 \cdot C)$, де K – ризик розвитку дестабілізації ВОТ

Таблиця 1

Результати оцінки коефіцієнтів моделі

Показник	Значення коефіцієнта моделі	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0 (p)	Відношення шансів (95 % ДІ)
Const	$-2,9 \pm 1,03$	0,004	–
Рівень ВОТ до операції (A)	$4,04 \pm 1,1$	0,0002	57,0 (6,7–488,0)
Тривалість захворювання (B)	$0,03 \pm 0,8$	За тривалості захворювання >5 років частота декомпенсації ВОТ зростала	
Рівень LOX1 у плазмі крові (C)	$-0,16 \pm 0,82$	При рівні LOX1 у плазмі крові >131, 408 пг/мл частота декомпенсації ВОТ зростала	

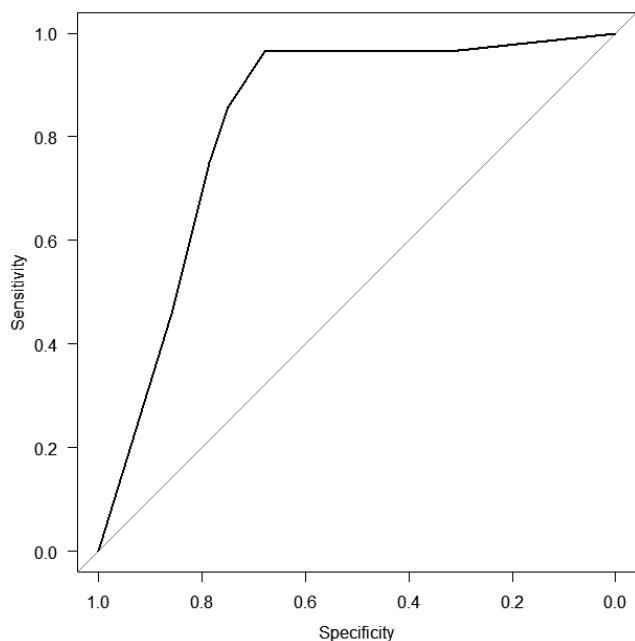


Рис. 2. ROC-крива логістичної трифакторної моделі аналізу причин дестабілізації ВОТ

після операції; А – рівень ВОТ до операції (0,001 – <20 мм рт. ст.; 1 – ≥ 21 мм рт. ст.); В – тривалість захворювання (0,001 – <5 років; 1 – ≥ 5 років); С – рівень LOX1 у плазмі крові (0,001 – <131,4081 пг/мл; 1 – $\geq 131,408$ пг/мл).

Обговорення

Глаукома – це хронічна нейропатія зорового нерва, що постійно прогресує та пов'язана з підвищенням ВОТ через підвищений опір відтоку водянистої вологи в ТС. Очевидно, що збільшене відкладення позаклітинного матриксу в трабекулярній сітці призводить до підвищення ВОТ [6]. Позаклітинний матрикс являє собою гетерогенну групу макромолекул (колаген, неколагенові глікопротеїни, еластичні волокна та протеоглікани). Він зазнає безперервної модернізації через синтез компонентів матриці з різною швидкістю обертання навколо його осі. Структурна цілісність позаклітинного матриксу залежить від поперечних зв'язків колагену та еластину [7].

Лізилоксидаза-1 належить до сімейства ферментів лізилоксидази, які каталізують ковалентне перехресне зшивання колагену та еластину в сполучних тканинах шляхом окисного дезамінування бічних ланцюгів лізину або гідроксилізину. Утворення колагенових або еластинових

поперечних зв'язків збільшує міцність і структурну цілісність сполучної тканини, що має важливе значення для нормального функціонування [4].

Попередні дослідження свідчать про збільшення експресії та локалізації LOX, LOX1 та LOX2 у тканинах пацієнтів із ПВКГ. Також виявлено, що LOX1 є основним компонентом фібрилярних агрегатів позаклітинного матриксу разом із різними компонентами еластичних волокон. Це є доказом участі LOX1 у початкових стадіях аномального фіброгенезу в тканинах пацієнтів із глаукомою. Зміни активації, обробки та/або субстратної специфічності LOX1 можуть спричинити аномальну агрегацію компонентів еластичних волокон у фібрили тканин ока [8].

З огляду на дані літератури та результати власних досліджень, що свідчать про гістологічну зміну перилімбальних тканин у хворих на ПВКГ [9], яка призводить до збільшення частоти утворення фіброзу тканин після оперативного антиглаукомного втручання та, як наслідок, до нестабільності ефекту хірургічного лікування, ми провели аналіз клінічних і біохімічних чинників та визначили, які з них можуть впливати на декомпенсацію ВОТ після оперативного антиглаукомного втручання у хворих на ПВКГ.

Установлено, що ризик розвитку декомпенсації ВОТ зростає зі збільшенням рівня ВОТ до операції (≥ 21 мм рт. ст.), у разі тривалості захворювання до операції >5 років і вмісту LOX1 у плазмі крові до операції $\geq (131,408 \pm 27,800)$ пг/мл.

Висновки

Установлено, що частота декомпенсації ВОТ у хворих після оперативного втручання залежала від рівня ВОТ до операції, тривалості захворювання та вмісту LOX1 у плазмі крові. Чутливість методу становить 84,4 %, специфічність – 41,7 % ($p < 0,05$).

Розроблено математичну модель і алгоритм розрахунку ризиків можливого нівелювання результату оперативного антиглаукомного втручання у хворих на ПВКГ.

Обмеження методу: немає.

Перспективи подальших досліджень: оскільки отримані попередні результати,

що є свідченням участі LOX1 у початкових стадіях аномального фіброгенезу, доцільно провести подальше дослідження рівня LOX1 у плазмі крові хворих з іншими типами глаукоми, наприклад вторинній ексfolіативній, неоваскулярній тощо.

Це дозволило би визначити можливі критерії ризику розвитку місцевого запального процесу та скласти персоніфікований план оперативного втручання і менеджмент ведення післяопераційного періоду у даної категорії хворих.

References

1. Tang Y, Pan Y, Chen Y, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor and plasma in primary open angle glaucoma patients points towards novel diagnostic and therapeutic strategy. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:621146. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.621146>
2. Laczko R, Csiszar K. Lysyl Oxidase (LOX): Functional contributions to signaling pathways. *Biomolecules*. 2020;10(8):1093. <https://doi.org/10.3390/biom10081093>
3. Karimi A, Crouch DJ, Razaghi R, et al. Morphological and biomechanical analyses of the human healthy and glaucomatous aqueous outflow pathway: Imaging-to-modeling. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2023;236:107485. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107485>
4. Kumari S, Panda TK, Pradhan T. Lysyl oxidase: its diversity in health and diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2017;32(2):134-41. <https://doi.org/10.1007/s12291-016-0576-7>
5. Sethi A, Wordinger RJ, Clark AF. Gremlin utilizes canonical and non-canonical TGFβ signaling to induce lysyl oxidase (LOX) genes in human trabecular meshwork cells. *Experimental Eye Research*. 2013;113:117-27. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.05.011>
6. Vranka JA, Kelley MJ, Acott TS, Keller KE. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Experimental Eye Research*. 2015;133:112-25. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.07.014>
7. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *Journal of Cell Science*. 2010;123(Pt 24):4195-200. <https://doi.org/10.1242/jcs.023820>
8. van Bergen T, Marshall D, van de Veire S, et al. The role of LOX and LOXL2 in scar formation after glaucoma surgery. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(8):5788-96. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11696>
9. Sas OS, Shargorodskaya IV. Features of the condition of the perilimbal tissues of the eye during the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2014;(4):89-95. [https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(150\).2024.89-95](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(150).2024.89-95)

ANALYSIS OF FACTORS THAT AFFECT THE OUTCOME OF SURGICAL INTERVENTION IN GLAUCOMA PATIENTS

SAS O.S., SHARGORODSKA I.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Objective – to analyze risk factors that may affect the frequency of intraocular pressure decompensation in the postoperative period during antiglaucoma interventions.

Materials and methods. The study involved patients who underwent a comprehensive ophthalmological examination and treatment at the clinical bases of the Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education of the Institute of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University. Patients were divided into two groups: the main group – 56 patients (112 eyes) with primary open-angle glaucoma, who underwent minimally invasive glaucoma surgery – tunnel trabeculopuncture to reduce intraocular pressure, among them there were 26 (46.4%) men and 30 (53.6%) women aged from 41 to 88 years (mean age – (61±11) years), and the comparison group – 32 patients (64 eyes) without glaucoma, among them there were 15 (46.9%) men and 17 (53.1%) women aged from 49 to 77 years (mean age – (58±9) years). The results obtained were statistically processed using the licensed software package EZR (R-statistics). The level of significance of differences between observation groups was calculated using the Fisher criterion.

Results. Analysis of the results showed that the frequency of intraocular pressure decompensation in patients with primary open-angle glaucoma of the Ukrainian population after surgical antiglaucoma intervention was 50 % and did not differ from gender ($p=0.789$), age of patients ($p=1.000$), anterior-posterior size of the eye before surgery ($p=0.355$) and the presence of a history of phacomorphic syndrome ($p=1.000$). The dependence of intraocular pressure decompensation after antiglaucoma surgery on a number of clinical and biochemical factors was established: intraocular pressure ≥ 21 mm Hg, disease duration ≥ 5 years, history of dry eye disease ($p<0.05$), LOX1 level in blood plasma before surgery $\geq 131.408 \pm 27.8$ pg/ml ($p<0.05$). Based on this, a mathematical model for predicting intraocular pressure decompensation after surgical antiglaucoma intervention in primary open-angle glaucoma patients has been calculated, the sensitivity of which was 94.4 % and the specificity was 71.6 %.

Conclusions. The materials obtained during the study will open new ways of understanding the instability of the postoperative outcome. The decisive factor is the level of LOX1 in the blood plasma of patients with primary open-angle glaucoma. The statistically significant result of the LOX1 level was $> 131.408 \pm 27.8$ pg/ml, which is evidence of a chronic inflammatory process and can lead to overgrowth of the channels formed during surgery. The obtained mathematical model for predicting intraocular pressure decompensation after surgical antiglaucoma intervention in primary open-angle glaucoma patients can be taken into account for personal management and choosing the optimal treatment tactics for such patients, which will increase the effectiveness of treatment, the quality of life of patients and slow down the possible progression of glaucomatous optic neuropathy in the future.

Key words: primary open-angle glaucoma; intraocular pressure; LOX1; trabecular meshwork; antiglaucoma surgery.