



3246558388779049

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах
рукопису

НЕДІЛЬКА ТАРАС ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 617.7-007.681-074-085(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ КРИТЕРІЇ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ПРИ
ПЕРВИННІЙ ВІДКРИТОКУТОВІЙ ГЛАУКОМІ ТА ШЛЯХИ ЇЇ
ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Т. В. Неділька

Науковий керівник – Луценко Ніна Степанівна, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2026



3246558388779049

АНОТАЦІЯ

Неділька Т.В. Клініко-біохімічні критерії нейродегенерації при первинній відкритокутовій глаукомі та шляхи її фармакологічної корекції. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Робота виконана на базі Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, що є клінічною базою кафедри хірургії 1 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету протягом 2020-2026 років.

Дисертаційне дослідження присвячене підвищенню ефективності лікування та удосконаленню тактики ведення пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою шляхом визначення клінічних та біохімічних маркерів прогресування глаукомної нейрооптикопатії і розробки методу фармакологічного впливу на її перебіг.

В основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень, клінічних та інструментальних методів дослідження. Для вирішення поставлених завдань та досягнення поставленої мети проведено когортне, нерандомізоване, порівняльне клінічне дослідження, в якому використані стандартні методи офтальмологічного обстеження, інструментальні дослідження морфології та гемодинаміки сітківки (оптична когерентна томографія, оптична когерентна томографія-ангіографія), дослідження рівнів HSP70 та GRIN2B сироватки крові та методи статистики.

Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) залишається однією з провідних медико-соціальних проблем сучасної офтальмології, що зумовлено її високою поширеністю, тривалим безсимптомним перебігом на ранніх стадіях і



незворотним характером втрати зору. Глаукома належить до основних причин сліпоти у світі, а прогнозоване зростання кількості пацієнтів із ПВКГ пов'язане зі старінням населення та демографічними змінами (Flaxman S.R. et al., 2017; Shan S et al., 2024). Особливе клінічне значення має те, що захворювання не лише призводить до прогресуючого зниження зорових функцій, але й суттєво погіршує якість життя пацієнтів, підвищує ризик травматизму, обмежує працездатність і формує значне навантаження на систему охорони здоров'я (Jonas J.V. et al., 2017). Ключовим модифікованим фактором ризику розвитку та прогресування ПВКГ є внутрішньоочний тиск (ВОТ), а його зниження достовірно сповільнює втрату поля зору та структурне ушкодження зорового нерва (Heijji A. 2002). Водночас дедалі більше уваги приділяється не лише абсолютному рівню ВОТ, але й його короткостроковим і добовим коливанням, які можуть залишатися непоміченими при стандартних одноразових вимірюваннях і потенційно асоціюватися з прогресуванням глаукомної оптикопатії (Bengtsson B. et al., 2007; De Moraes C.G. et al., 2016). Разом із тим клінічне значення варіабельності ВОТ залишається дискусійним, що обґрунтовує потребу в подальшому вивченні цього показника (Rabiolo A. et al., 2024; Liu T. et al., 2025). Сучасні уявлення розглядають ПВКГ не лише як наслідок підвищеного ВОТ, а як хронічне мультифакторне нейродегенеративне захворювання, в основі якого лежить прогресуюча загибель гангліозних клітин сітківки та їх аксонів (Calkins D.J. 2012; Weinreb R.N. et al., 2016). У патогенезі глаукомного ушкодження важливу роль відіграють біомеханічна деформація ламінарної пластинки, порушення аксонального транспорту, судинна дисрегуляція, нейроваскулярна дисфункція, оксидативний стрес, мітохондріальна недостатність і глутаматна ексайтотоксичність (Si Z. et al., 2025; Burgoyne C.F. et al., 2005; Wereham L.K. et al., 2020; Buonfiglio F. et al., 2023; Evangelho K. et al., 2019). У цьому контексті особливого значення набувають методи об'єктивного моніторингу, зокрема ОКТ та ОКТ-А, які дозволяють кількісно оцінювати товщину ШНВС, гангліозного комплексу, морфометричні параметри диска зорового нерва та стан ретинальної й перипапільярної мікроциркуляції (Hood D.C. et al., 2014; WuDunn D. et al., 2021). З огляду на



багатофакторність ПВКГ актуальним є також пошук нейропротекторних підходів, зокрема вивчення ролі HSP70 як маркера клітинного стресу, GRIN2B як молекулярного показника, пов'язаного з глутамат-опосередкованою ексайтотоксичністю, а також відновленого глутатіону та цитиколіну як потенційних компонентів патогенетично обґрунтованої терапії (Yanna Cao Y.C. et al., 2017; Vou Graham G.O. et al., 2024; Prinz J. et al., 2023). Саме тому дослідження, спрямоване на комплексну оцінку структурних, мікроциркуляторних, біохімічних показників і ролі варіабельності ВОТ при ПВКГ, є науково та практично обґрунтованим.

У зв'язку з цими факторами виникла потреба провести це дослідження. І саме це визначає, чому дана робота є корисною для науки та офтальмологічної практики.

У дослідження було включено 49 осіб (88 очей), які після проведення первинного клінічного обстеження були розподілені на дві групи. 1 групу (контрольну) становили 10 практично здорових осіб (20 очей), які не мали офтальмологічної патології та системних захворювань, здатних впливати на стан сітківки. До 2 групи (основної) було віднесено 39 пацієнтів (68 очей) з встановленим діагнозом первинної відкритокутової глаукоми.

Критерії включення до групи пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою: встановлений діагноз первинної відкритокутової глаукоми, підтверджений на підставі клінічних, функціональних та структурних змін органа зору; наявність характерних змін диска зорового нерва та шару нервових волокон сітківки за даними офтальмоскопії та ОКТ; наявність характерних дефектів поля зору, підтверджених результатами стандартної автоматизованої периметрії (відхилення MD поля зору від -6,01 до -12,00 дБ при 24-2 стандартному ахроматичному дослідженні); можливість проведення повного офтальмологічного обстеження відповідно до протоколу дослідження; якість отриманих ОКТ-сканів, достатня для подальшого аналізу; наявність компенсованого ВОТ, досягнутого шляхом медикаментозної гіпотензивної терапії.



Критеріями виключення були: наявність інших офтальмологічних захворювань, що можуть впливати на морфометричні показники сітківки або диска зорового нерва (вікова макулярна дегенерація, діабетична ретинопатія, судинні оклюзії сітківки, запальні захворювання ока тощо); перенесені раніше офтальмологічні операції, окрім факоемульсифікації катаракти; значні помутніння оптичних середовищ ока (катаракта, помутніння рогівки, скловидного тіла), які ускладнювали отримання якісних зображень під час проведення ОКТ; супутні системні захворювання, що можуть суттєво впливати на стан мікроциркуляції (декомпенсований цукровий діабет, тяжкі серцево-судинні захворювання, системні васкуліти тощо); неможливість проведення повного комплексу обстежень відповідно до протоколу дослідження; низька якість отриманих ОКТ-зображень або наявність виражених артефактів, що унеможлилювали коректний аналіз морфометричних показників; відмова пацієнта від участі у дослідженні на будь-якому етапі.

Всім досліджуваним було проведено стандартне офтальмологічне обстеження, оптичну когерентну томографію-ангіографію. Біохімічне дослідження рівнів HSP70 та GRIN2B в сироватці крові проведено у 49 досліджуваних.

В ході дослідження пацієнтів було розподілено на групи.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові уявлення стосовно стану морфофункціональних показників та мікросудинних порушень сітківки та зорового нерву у пацієнтів на ПВКГ. Доведено, що зниження щільності РПКС має нерівномірний характер і найбільш виражене у нижніх та назальних секторах перипаплярної зони, які продемонстрували найвищу діагностичну інформативність (чутливість становила 83,3%, специфічність — 89,5%), що підтверджує доцільність використання секторальних показників щільності РПКС як додаткових структурно-мікросудинних біомаркерів глаукомного ураження.

Визначено, що збільшення SD внутрішньоочного тиску більше 3 мм.рт.ст при добовій тонометрії має достовірний зв'язок з прогресуванням структурних



змін сітківки, а саме зі зміною товщини ШНВС ($r = 0,5161$, $p=0,02$), GLV ($r=0,6258$, $p=0,03$), FLV ($r=0,7146$, $p=0,01$). Мікросудинні зміни не мають достовірної залежності від коливань ВОР, що свідчить про наявність інших механізмів розвитку глаукомної оптичної нейропатії окрім ВОР.

Вперше встановлено, що підвищення базового рівня HSP70 $\geq 8,73$ нг/мл у пацієнтів на ПВКГ характеризується високою специфічністю та прогностичною цінністю, щодо наявності захворювання, що дозволяє розглядати його як потенційний біомаркер глаукомного процесу.

Вперше встановлено, що застосування нейропротекторної терапії (цитиколін 500 мг/добу + відновлений глутатіон 250 мг/добу) протягом 10 діб супроводжується підвищенням рівня HSP70 в 1,2 раза та зниженням рівня GRIN2B в 1,6 раза ($p<0,05$), що доводить активацію клітинних механізмів клітинного захисту та зменшення активності глутамат-опосередкованих механізмів ексайтотоксичності, що розширює сучасні уявлення про молекулярні механізми нейропротекції.

Доведено, що збільшення рівня HSP70 на $\geq 4,61$ нг/мл та зменшення GRIN2B менш 0,135 нг/мл після лікування дозволяло прогнозувати стабілізацію процесу (чутливість становила відповідно 77,78% та 72,73%, специфічність 100%).

Встановлено достовірний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем HSP70 та структурно-васкулярними параметрами у пацієнтів на ПВКГ: негативний зв'язок із товщиною ШНВС у верхньо-назальному секторі ($r=-0,48$), парафовеолярною товщиною сітківки ($r=-0,45$) та товщиною у темпоральному секторі ($r=-0,54$), а також позитивний зв'язок із щільністю РПКС в межах ДЗН ($r=0,44$) і глибокого судинного сплетіння ($r=0,48$), що свідчить про наявність структурних змін та перебудову мікроциркуляції при ПВКГ та поглиблює уявлення про роль клітинного стресу в патогенезі глаукоми.

Покращено підходи до оцінки ефективності лікування шляхом використання комплексних критеріїв, що включають структурні, судинні та біохімічні показники.



Практичне значення отриманих результатів. Розроблено комплексний підхід до моніторингу пацієнтів на ПВКГ, який полягає у застосування окрім автоматичної периметрії, ОКТ та ангіо ОКТ також визначення SD BOT та біомаркерів нейродегенерації в сироватці крові.

Визначено, що збільшення SD внутрішньоочного тиску більше 3 мм.рт.ст при добовій тонометрії є незалежним фактором ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії, що обґрунтовує необхідність динамічного моніторингу BOT у клінічній практиці.

Доведена необхідність включення в курс лікування прогресуючої ГОН комбінованої нейропротекторної терапії (цитиколіном 500 мг/добу та відновленого глутатіону 250 мг/добу протягом 2 місяців з перервою 2 місяця), що дозволяє достовірно зменшити швидке та помірне прогресування ГОН в 1,7 раза та збільшити частку пацієнтів із повільним прогресуванням в 1,3 раза до 74,56% ($p=0,05$).

Запропоновано підхід до персоналізації лікування, що базується на поєднанні структурних, судинних, біохімічних показників і характеристик BOT.

Теоретичне значення отриманих результатів. Розширено уявлення про патогенез первинної відкритокутової глаукоми як складного мультифакторного процесу, що включає нейродегенерацію, судинну дисфункцію та ексайтотоксичність. Поглиблено розуміння ролі глутамат-опосередкованих механізмів та участі GRIN2B у процесах ушкодження гангліозних клітин сітківки. Обґрунтовано участь HSP70 у механізмах ендогенної нейропротекції, що формує теоретичну основу для розвитку нових терапевтичних стратегій. Доведено взаємозв'язок між структурними та мікросудинними змінами, що підтверджує концепцію нейросудинної взаємодії при глаукомі. Поглиблено теоретичні уявлення про роль внутрішньоочного тиску, зокрема його варіабельності, у патогенезі глаукомної оптикопатії як одного з ключових модифікованих факторів, що взаємодіє з нейродегенеративними та судинними механізмами ($p<0,05$). Поглиблено концепцію глаукоми як нейродегенеративного процесу, який виходить за межі органа зору та має системний характер.



3246558388779049

Публікації. Основні аспекти дисертації викладені в 7 публікаціях. З них 3 статті в наукових фахових виданнях України відповідно до Переліку наукових фахових видань України (з них 2 статті що індексуються у міжнародній реферативній базі даних Scopus), 1 стаття у науковому не фаховому виданні, 3 тез у збірниках наукових праць матеріалах і тезах конференцій

Ключові слова. *Первинна відкритокутова глаукома; внутрішньоочний тиск; внутрішньоочна гіпертензія; глаукомна оптична нейропатія; атрофія зорового нерва; шар перипапільярних нервових волокон; комплекс гангліонарних клітин сітківки; оптична когерентна томографія; оптична когерентна томографія-ангіографія, ретинальна мікроциркуляція, нейропротекція; HSP70; GRIN2B; біохімічні маркери.*



ABSTRACT

Nedilka T.V. Clinical and biochemical criteria of neurodegeneration in primary open-angle glaucoma and ways of its pharmacological correction. – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine" (22 Health Care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The work was carried out at the Municipal Non-profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council, which is the clinical base of the Department of Surgery 1 of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University during 2020-2026.

The dissertation research is devoted to increasing the effectiveness of treatment and improving the tactics of managing patients with primary open-angle glaucoma by identifying clinical and biochemical markers of progression of glaucomatous neuroopticopathy and developing a method of pharmacological influence on its course.

The dissertation work is based on the results of own observations, clinical and instrumental research methods. To solve the tasks and achieve the set goal, a cohort, non-randomized, comparative clinical study was conducted, which used standard methods of ophthalmological examination, instrumental studies of retinal morphology and hemodynamics (optical coherence tomography, optical coherence tomography-angiography), studies of serum HSP70 and GRIN2B levels, and statistical methods.

Primary open-angle glaucoma (POAG) remains one of the leading medical and social problems of modern ophthalmology, which is due to its high prevalence, long asymptomatic course in the early stages and irreversible nature of vision loss. Glaucoma is one of the main causes of blindness in the world, and the projected increase in the number of patients with POAG is associated with the aging of the population and demographic changes (Flaxman S.R. et al., 2017; Shan S et al., 2024). Of particular clinical importance is that the disease not only leads to a progressive



decline in visual functions, but also significantly worsens the quality of life of patients, increases the risk of injury, limits work capacity and forms a significant burden on the healthcare system (Jonas J.B. et al., 2017).

A key modifiable risk factor for the development and progression of POAG is intraocular pressure (IOP), and its reduction reliably slows down visual field loss and structural damage to the optic nerve (Heiji A. 2002). At the same time, increasing attention is paid not only to the absolute level of IOP, but also to its short-term and diurnal fluctuations, which may remain undetected by standard single measurements and are potentially associated with the progression of glaucomatous optic pathology (Bengtsson B. et al., 2007; De Moraes C.G. et al., 2016). However, the clinical significance of IOP variability remains debatable, which justifies the need for further study of this indicator (Rabiolo A. et al., 2024; Liu T. et al., 2025).

Modern concepts consider POAG not only as a consequence of elevated IOP, but as a chronic multifactorial neurodegenerative disease, which is based on the progressive death of retinal ganglion cells and their axons (Calkins D.J. 2012; Weinreb R.N. et al., 2016). Biomechanical deformation of the lamina propria, impaired axonal transport, vascular dysregulation, neurovascular dysfunction, oxidative stress, mitochondrial insufficiency and glutamate excitotoxicity play an important role in the pathogenesis of glaucomatous damage (Si Z. et al., 2025; Burgoyne C.F. et al., 2005; Wereham L.K. et al., 2020; Buonfiglio F. et al., 2023; Evangelho K. et al., 2019).

In this context, objective monitoring methods, in particular OCT and OCT-A, are of particular importance, which allow quantitative assessment of the thickness of the SCNV, ganglion complex, morphometric parameters of the optic disc, and the state of retinal and peripapillary microcirculation (Hood D.C. et al., 2014; WuDunn D. et al., 2021).

Given the multifactorial nature of POAG, the search for neuroprotective approaches is also relevant, particularly the investigation of the role of HSP70 as a marker of cellular stress, GRIN2B as a molecular indicator associated with glutamate-mediated excitotoxicity, as well as reduced glutathione and citicoline as potential components of pathogenetically substantiated therapy (Yanna Cao Y.C. et al., 2017;



Bou Grahem G.O. et al., 2024; Prinz J. et al., 2023). That is why the study aimed at a comprehensive assessment of structural, microcirculatory, biochemical indicators and the role of IOP variability in POAG is scientifically and practically justified.

In connection with these factors, the need to conduct this study arose. And this is what determines why this work is useful for science and ophthalmological practice. The study included 49 people (88 eyes), who after the initial clinical examination were divided into two groups. Group 1 (control) consisted of 10 practically healthy people (20 eyes) who did not have ophthalmological pathology and systemic diseases that could affect the condition of the retina. Group 2 (main) included 39 patients (68 eyes) with an established diagnosis of primary open-angle glaucoma.

Inclusion criteria for the group of patients with primary open-angle glaucoma: a diagnosis of primary open-angle glaucoma has been established, confirmed on the basis of clinical, functional and structural changes in the organ of vision; the presence of characteristic changes in the optic disc and the retinal nerve fiber layer according to ophthalmoscopy and OCT; the presence of characteristic visual field defects confirmed by the results of standard automated perimetry (deviation of the MD visual field from -6.01 to -12.00 dB at 24-2 standard achromatic examination); the possibility of conducting a full ophthalmological examination in accordance with the study protocol; the quality of the obtained OCT scans is sufficient for further analysis; presence of compensated IOP achieved through drug antihypertensive therapy

Exclusion criteria were: presence of other ophthalmological diseases that may affect the morphometric parameters of the retina or optic disc (age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinal vascular occlusions, inflammatory eye diseases, etc.); previous ophthalmological surgeries, except for cataract phacoemulsification; significant opacities of the optical media of the eye (cataract, corneal opacities, vitreous humor), which made it difficult to obtain high-quality images during OCT; concomitant systemic diseases that may significantly affect the state of microcirculation (decompensated diabetes mellitus, severe cardiovascular diseases, systemic vasculitis, etc.); inability to conduct a full range of examinations according to the study protocol; low quality of the obtained OCT images or the



presence of pronounced artifacts that made it impossible to correctly analyze morphometric indicators; patient refusal to participate in the study at any stage.

All subjects underwent a standard ophthalmological examination, optical coherence tomography-angiography. Biochemical study of HSP70 and GRIN2B levels in blood serum was performed in 49 subjects.

During the study, patients were divided into groups.

Scientific novelty of the results obtained. Scientific ideas regarding the state of morphofunctional indicators and microvascular disorders of the retina and optic nerve in patients with POAG have been supplemented. It has been proven that the decrease in the density of RPCS is uneven and most pronounced in the lower and nasal sectors of the peripapillary zone, which demonstrated the highest diagnostic informativeness (sensitivity was 83.3%, specificity — 89.5%), which confirms the feasibility of using sectoral indicators of RPCS density as additional structural and microvascular biomarkers of glaucomatous damage.

It was determined that an increase in SD intraocular pressure of more than 3 mmHg during daily tonometry has a significant relationship with the progression of structural changes in the retina, namely with changes in the thickness of the SHNVS ($r = 0.5161$, $p = 0.02$), GLV ($r = 0.6258$, $p = 0.03$), FLV ($r = 0.7146$, $p = 0.01$). Microvascular changes do not have a significant dependence on IOP fluctuations, which indicates the presence of other mechanisms of development of glaucomatous optic neuropathy in addition to IOP.

It was first established that an increase in the baseline level of HSP70 ≥ 8.73 ng/ml in patients with POAG is characterized by high specificity and prognostic value regarding the presence of the disease, which allows us to consider it as a potential biomarker of the glaucomatous process.

It was first established that the use of neuroprotective therapy (citicoline 500 mg/day + reduced glutathione 250 mg/day) for 10 days is accompanied by an increase in HSP70 levels by 1.2 times and a decrease in GRIN2B levels by 1.6 times ($p < 0.05$), which proves the activation of cellular mechanisms of cellular protection and a



decrease in the activity of glutamate-mediated excitotoxicity mechanisms, which expands modern ideas about the molecular mechanisms of neuroprotection.

It was proven that an increase in HSP70 levels by ≥ 4.61 ng/ml and a decrease in GRIN2B less than 0.135 ng/ml after treatment allowed predicting stabilization of the process (sensitivity was 77.78% and 72.73%, respectively, specificity 100%).

A significant correlation of medium strength was established between the level of HSP70 and structural vascular parameters in patients with POAG: a negative relationship with the thickness of the SNIV in the superior nasal sector ($r=-0.48$), parafoveal retinal thickness ($r=-0.45$) and thickness in the temporal sector ($r=-0.54$), as well as a positive relationship with the density of RPCS within the DZN ($r=0.44$) and deep choroid plexus ($r=0.48$), which indicates the presence of structural changes and microcirculation reorganization in POAG and deepens the understanding of the role of cellular stress in the pathogenesis of glaucoma.

The approaches to assessing the effectiveness of treatment have been improved by using complex criteria that include structural, vascular and biochemical indicators.

Practical significance of the results obtained. A comprehensive approach to monitoring patients with POAG has been developed, which consists in using, in addition to automatic perimetry, OCT and angio OCT, also the determination of SD IOP and biomarkers of neurodegeneration in blood serum.

It has been determined that an increase in SD intraocular pressure of more than 3 mmHg during diurnal tonometry is an independent risk factor for the progression of glaucomatous optic neuropathy, which justifies the need for dynamic IOP monitoring in clinical practice.

The need to include in the treatment course of progressive GON combined neuroprotective therapy (citicoline 500 mg/day and reduced glutathione 250 mg/day for 2 months with a break of 2 months) has been proven, which allows to significantly reduce the rapid and moderate progression of GON by 1.7 times and increase the proportion of patients with slow progression by 1.3 times to 74.56% ($p=0.05$).

An approach to personalizing treatment based on a combination of structural, vascular, biochemical indicators and IOP characteristics has been proposed.



Theoretical significance of the results obtained. The understanding of the pathogenesis of primary open-angle glaucoma as a complex multifactorial process including neurodegeneration, vascular dysfunction and excitotoxicity has been expanded. The understanding of the role of glutamate-mediated mechanisms and the participation of GRIN2B in the processes of retinal ganglion cell damage has been deepened. The participation of HSP70 in the mechanisms of endogenous neuroprotection has been substantiated, which forms the theoretical basis for the development of new therapeutic strategies. The relationship between structural and microvascular changes has been proven, which confirms the concept of neurovascular interaction in glaucoma. The theoretical ideas about the role of intraocular pressure, in particular its variability, in the pathogenesis of glaucomatous opticopathy as one of the key modified factors interacting with neurodegenerative and vascular mechanisms ($p < 0.05$) have been deepened. The concept of glaucoma as a neurodegenerative process that goes beyond the organ of vision and is systemic in nature has been deepened.

Publications. The main aspects of the dissertation are presented in 7 publications. Of these, 3 articles in scientific professional publications of Ukraine according to the List of Scientific Professional Publications of Ukraine (of which 2 articles are indexed in the international abstract database Scopus), 1 article in a scientific non-professional publication, 3 abstracts in collections of scientific works, materials and abstracts of conferences.

Keywords. *Primary open-angle glaucoma; intraocular pressure; intraocular hypertension; glaucomatous optic neuropathy; optic nerve atrophy; peripapillary nerve fiber layer; retinal ganglion cell complex; optical coherence tomography; optical coherence tomography-angiography, retinal microcirculation, neuroprotection; HSP70; GRIN2B; biochemical markers.*



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Nedilka TV, Lutsenko NS. Diagnostic and Prognostic Potential of Circulating HSP70 and GRIN2B in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ukr Sci Med Youth J.* 2025;158(4):27-34. doi:10.32345/USMYJ.4(158).2025.27-34 (Дисертант провів відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, виконав забір біоматеріалу, виконав ОКТ/ОКТ-А, провів статистичний аналіз отриманих результатів. Оформив і написав статтю; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

2. Луценко НС, Неділька ТВ. Діагностичні можливості оптичної когерентної томографії та ангиографії у діагностиці первинної відкритокутової глаукоми. *Mod Med Technol.* 2022;(1):14-21. doi:10.34287/ММТ.1(52).2022.3 (Дисертант провів відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, виконав ОКТ/ОКТ-А, провів статистичний аналіз отриманих результатів. Оформив і написав статтю; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

3. Луценко НС, Неділька ТВ. Оцінка впливу короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску на прогресування первинної відкритокутової глаукоми. *Oftalmol Zh.* 2024;108(1):3-7. doi:10.31288/oftalmolzh2024137 (Дисертант провів відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, виконав ОКТ/ОКТ-А, провів статистичний аналіз отриманих результатів. Оформив і написав статтю; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

4. Луценко НС, Неділька ТВ. Роль білків теплового шоку в нейродегенерації та нейропротекції при первинній глаукомі: огляд літератури. *Int Sci-Pract J Ophthalmol.* 2021;(1 (12)):122-131. doi:10.30702/Ophthalmology31032021-12.1.122-131/112.5 (Дисертант провів огляд і аналіз літературних джерел. Оформив і написав статтю; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).



5. Неділька ТВ. Білки теплового шоку та їх роль в механізмах нейродегенерації і нейропротекції при первинній глаукомі. *Тези за матеріалами: XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»*. 2021;194-195. (Дисертант провів огляд і аналіз літературних джерел. Оформив і написав тези; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

6. Неділька ТВ, Луценко НС. Оцінка комбінованого впливу l-глутатіону та цитіколіну на прогресування глаукоми за даними оптичної когерентної томографії. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Лютневі зустрічі з офтальмології-2024»*. 2024;22-23 (Дисертант провів відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, виконав забір біоматеріалу, виконав ОКТ/ОКТ-А, провів статистичний аналіз отриманих результатів. Оформив і написав тези; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

7. Луценко НС, Неділька ТВ. Критерії оптичної когерентної томографії та оптичної когерентної томографії ангіографії для оцінки прогресування первинної відкритокутової глаукоми. *Актуальні питання медичної науки та практики: Збірка наукових праць ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»*. 2021; 88:101-102. (Дисертант провів відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, виконав ОКТ/ОКТ-А, провів статистичний аналіз отриманих результатів. Оформив і написав статтю; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).



3246558388779049

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ПЕРЕБІГ ТА ДІАГНОСТИКУ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ, ЯК СИСТЕМНОГО НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1 Первинна відкритокутова глаукома як системна нейродегенерація	31
1.2 ОКТ та ОКТ-А в оцінці перебігу глаукомної оптикопатії	34
1.3 Коливання внутрішньоочного тиску та їх вплив на перебіг первинної відкритокутової глаукоми	41
1.4 Системні механізми нейрональної загибелі	44
1.5 Лікувальні стратегії та потенційна роль цитиколіну в модулюванні каскаду глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності	51
1.6 Білки теплового шоку та їх роль у нейропротекції	56
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	60
2.1 Клінічна характеристика обстежуваних та дизайн дослідження	60
2.2 Методи обстеження	65
2.3 Статистичні методи дослідження	71
РОЗДІЛ 3 ОЦІНКА МОРФОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СІТКІВКИ ТА ДИСКУ ЗОРОВОГО НЕРВУ У ХВОРИХ НА ПВКГ ТА ЗДОРОВИХ ОСІБ ЗА ДАНИМИ ОКТ ТА АНГІО ОКТ	73
3.1 Структурні характеристики перипапільярного шару нервових волокон та морфометричних показників ДЗН у хворих на глаукому та здорових осіб з визначенням найбільш інформативних маркерів глаукомного ураження	73



3.2 Структурні характеристики ГК та товщини сітківки у хворих на глаукому та здорових осіб та визначення найбільш інформативних маркерів глаукомного ураження	79
3.3 Мікрovasкулярні зміни сітківки та ДЗН у пацієнтів на глаукому та здорових осіб за даними ангіо-ОКТ та визначення найбільш інформативних маркерів глаукомного ураження	85
РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ ДОБОВИХ КОЛИВАНЬ ВОТ НА ПРОГРЕСУВАННЯ СТРУКТУРНИХ ТА МІКРОВАСКУЛЯРНИХ ЗМІН ПРИ ПВКГ	97
4.1 Клінічна характеристика груп з різним рівнем добової варіабельності ВОТ	97
4.2 Порівняльна оцінка змін ГК, ШНВС та щільності судинних сплетінь сітківки та зорового нерва у пацієнтів із різною варіабельністю ВОТ за 12 місяців	99
РОЗДІЛ 5 РІВНІ GRIN2B ТА HSP70 В КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ХВОРИХ НА ПВКГ, МЕТОДИ ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ТА ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ НЕЙРООПТИКОПАТІЇ	106
5.1 Порівняльна характеристика рівнів HSP70 та GRIN2B і їх діагностична цінність при ПВКГ	106
5.2 Кореляційний аналіз між базовими рівнями HSP70 та GRIN2B та морфологічними параметрами сітківки у здорових осіб та у хворих на ПВКГ	109
5.3 Динаміка змін за весь період спостережень та відгук на лікування.....	118
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	133
ВИСНОВКИ.....	144
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	148
ДОДАТОК А	163



3246558388779049

ДОДАТОК Б.....	169
ДОДАТОК В.....	171



3246558388779049

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- **GRIN2B** — ген / субодиниця NR2B NMDA-рецептора
- **HSF1** — Heat Shock Factor 1 (фактор теплового шоку 1)
- **HSP70** — Heat Shock Protein 70 (білок теплового шоку 70)
- **MD** — mean deviation (середнє відхилення)
- **NMDA** — N-methyl-D-aspartate receptor (N-метил-D-аспаратний рецептор)
- **SD** — standard deviation (стандартне відхилення)
- **ВОТ** — внутрішньоочний тиск
- **ГКС** — гангліонарний комплекс сітківки
- **ГСС** — глибоке судинне сплетення
- **ДЗН** — диск зорового нерва
- **ОКТ** — оптична когерентна томографія
- **ОКТ-А** — оптична когерентна томографія-ангіографія
- **ПВКГ** — первинна відкритокутова глаукома
- **ПСС** — поверхнєве судинне сплетення
- **РПКС** — радіальне перипапілярне капілярне сплетення
- **ШНВС** — шар нервових волокон сітківки



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) була і залишається однією з основних медико-соціальних проблем сучасної офтальмології. Це зумовлено її високою поширеністю, тривалим та безсимптомним перебігом на ранніх стадіях і незворотнім характером змін зорових функцій. Глаукома входить до числа основних причин сліпоти у світі, а в майбутньому прогнозується лише зростання загальної кількості пацієнтів [1-3].

Основним фактором розвитку та прогресування ПВКГ був і залишається внутрішньоочний тиск (ВОТ), з огляду на достовірне сповільнення швидкості втрат поля зору та структурних ушкоджень зорового нерва, на фоні зниження рівню ВОТ [4–6]. Останніми роками значну увагу серед факторів ризику розвитку та прогресування глаукоми стали приділяти не просто рівню внутрішньоочного тиску, а його добовій варіабельності [7–10]. Причиною такого зацікавлення є гіпотези, що спричинена коливаннями ВОТ нестабільність очної перфузії, може викликати короточасні епізоди ішемії та відповідно додаткове навантаження на гангліозні клітини сітківки. Отримані доволі суперечливі результати клінічних досліджень щодо впливу цього показника на прогресування глаукомного ураження є приводом для подальшого поглиблення знань в цьому напрямку [11–14].

Первинна відкритокутова глаукома наразі розглядається як хронічне, невинно прогресуюче захворювання, вплив якого виходить за межі суто органу зору. Встановлення участі в патогенетичному процесі нейродегенеративних, судинних, імунологічних і метаболічних механізмів призвело до розширення уявлення про глаукому як патологію, зумовлену лиш підвищення внутрішньоочного тиску, а дозволило трактувати її як системний нейродегенеративний процес [15-18].

Центральною ланкою глаукомної нейродегенерації є прогресуюча загибель гангліозних клітин сітківки з наступним витонченням шару нервових волокон, перебудовою диска зорового нерва і формуванням відповідних дефектів поля



зору. Але патологічний процес при глаукомі не обмежується лише сітківкою і зоровим нервом, зміни поширюються і на центральні структури зорового шляху, захоплюючи латеральне колінчасте тіло і ділянки кори головного мозку. Окрім зниження зорових функцій, виявлено зв'язок і з розвитком когнітивних порушень та асоціація з деменцією [15].

Чималий вплив спричинює хронічна ішемія нейронів, що розвивається внаслідок впливу судинних факторів, таких як: порушення мікроциркуляції, ендотеліальна дисфункція та зниження перфузійного тиску. Водночас нейрозапалення, активація мікроглії та аутоімунні процеси підсилюють дегенеративні зміни. Разом, ці зміни відображають універсальні механізми нейродегенерації, включаючи оксидативний стрес, мітохондріальну дисфункцію, порушення протеостазу, нейрозапалення та активацію апоптозу [18-25].

Сучасні методи візуалізації, зокрема оптична когерентна томографія, дозволяють виявляти структурні зміни на ранніх етапах. Одним із найбільш чутливих маркерів цього методу дослідження є витончення шару нервових волокон, і воно часто передує функціональним порушенням. Характерним діагностичним критерієм для шару нервових волокон є секторальність ураження з переважним залученням верхньо- та нижньо-скроневих ділянок. Та не зважаючи на доведений патерн цих перипапілярних змін на пізніх стадіях виникає ефект «підлоги», що починає обмежувати подальші можливості оцінки цього параметра. В таких випадках цінним може стати аналіз макулярного гангліонарного комплексу, що дозволяє ще раніше виявляти локальні зміни [26]. Серед параметрів гангліонарного комплексу особливо цікавим і інформативним є показник фокальних втрат. Доповнити уявлення про морфологічні зміни глаукомного характеру допомагає морфометрія диска зорового нерва, відображаючи втрату аксонів і біомеханічні зміни, зокрема деформацію решітчастої пластинки. Важливим доповненням до вищезазначених показників є оцінка мікросудинного русла за допомогою ОКТ-ангіографії, так як відомо про відповідне структурним змінам зниження щільності перипапілярного та



макулярного капілярного сплетення [27]. Таким чином, судинні та нейродегенеративні процеси формують єдиний патогенетичний ланцюг [26-28].

В протизагу широкому спектру механізмів нейродегенерації, в організмі вирують і процеси нейропротекції. Важливим компонентом ендогенної нейропротекції є білок теплового шоку HSP70, який в сучасних уявленнях забезпечує підтримання протеостазу, запобігає агрегації пошкоджених білків і призводить до пригнічення апоптозу. Процеси клітинного стресу мають властивості сприяти його експресії. Існує немало наукових даних щодо можливостей HSP70 підвищувати стійкість гангліозних клітин до ішемії та ексайтотоксичності. HSP70 також має властивості модулювання нейрозапалення та кальцієвого гомеостазу, впливаючи таким чином на ключові ланки нейродегенерації [29,30].

Із функціонуванням HSP70 в тому числі пов'язаний рівень відновленого глутатіону. Цей антиоксидант може виступати непрямим індуктором підвищення рівнів HSP70. Це в свою чергу здатне викликати активацію захисних клітинних механізмів та підсилити ендогенну нейропротекцію. Сам глутатіон є важливим антиоксидантом, який підтримує баланс між утворенням активних форм кисню та активних форм азоту, має захисні клітинні властивості від окисного впливу, призводить до стабілізації мітохондріальної функції та має властивості до зниження нейронами чутливості до ексайтотоксичного ушкодження [31-32].

Порочне коло нейродегенерації при глаукомі формується не лише завдяки окисдатовному стресу, запаленню нервових клітин та порушенню транспорту по аксонам. В цьому процесі не менш важливу роль відіграє глутамат-опосередкована ексайтотоксичність [32]. Вона призводить до кальцієвого перевантаження та подальшої ферментної активації, що спричиняє ушкодження мембран і мітохондрій. Тому пошук можливих шляхів впливу на цей компонент може стати цінним доповненням сучасних терапевтичних стратегій лікування глаукомного нейроураження. Одним із перспективних засобів в цьому напрямку є цитиколін, який має властивості стабілізувати клітинні мембрани, знижувати рівень глутамату, а таким чином обмежувати кальцієве перевантаження та



підтримує мітохондріальну функцію, що може сприяти уповільненню нейродегенерації [32-34].

Таким чином, сучасне розуміння первинної відкритокутової глаукоми базується на об'єднанні в одну систему структурних, судинних і молекулярних механізмів ушкодження. Поєднання методів візуалізації з аналізом біохімічних маркерів і впливом на ключові ланки нейродегенеративних процесів дозволить розширити перспективи більш ранньої діагностики та допоможе у розробці ефективних комбінованих методів терапевтичного впливу.

З огляду на зазначене, визначення клінічних та біохімічних маркерів прогресування глаукомної нейрооптикопатії і розробки методу фармакологічного впливу на її перебіг постає доцільним і актуальним. Отримані результати можуть мати важливе значення для вдосконалення стандартів лікування пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою.

Зв'язок дослідження з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідницької роботи кафедри хірургії 1 «Оптимізація діагностики, лікування та моніторингу захворювань органу зору за допомогою оптичної когерентної томографії та ангиографії» (№ держреєстрації НДР: 0119U101932, термін виконання 2020-2024 р.р.). Автором дисертаційної роботи проведено комплексне обстеження включених у дослідження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних.

Мета дослідження: Підвищення ефективності діагностики, моніторингу та лікування хворих на первинну відкритокутову глаукому на основі комплексного дослідження структурних та мікросудинних змін сітківки і диска зорового нерва за допомогою оптичної когерентної томографії та оптичної когерентної томографії-ангиографії, а також визначення біохімічних маркерів нейродегенерації (HSP70, GRIN2B), встановлення їх взаємозв'язку з прогресуванням глаукомної оптикопатії та обґрунтування застосування нейропротекторної терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити діагностичну інформативність структурних, морфометричних та мікросудинних параметрів сітківки і диска зорового нерва у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою за даними ОКТ та ОКТ-А, зокрема середньої товщини ШНВС, показників FLV, GLV, параметрів екскавації диска зорового нерва та щільності судинних сплетень сітківки.

2. Оцінити роль середнього рівня внутрішньоочного тиску та його добової варіабельності у прогресуванні первинної відкритокутової глаукоми шляхом аналізу зв'язку коливань ВОР із динамікою структурно-функціональних показників: товщини ШНВС, гангліонарного комплексу, GLV та FLV.

3. Дослідити діагностичне значення сироваткового рівня HSP70 у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою та визначити його оптимальне порогове значення для ідентифікації глаукомного ураження.

4. Дослідити діагностичну та прогностичну значущість сироваткового рівня GRIN2B у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою, визначити його динаміку на фоні комбінованої нейропротекторної терапії та оцінити можливість використання GRIN2B як біомаркера відповіді на лікування і ризику прогресування глаукомної оптикопатії.

5. Встановити взаємозв'язок між рівнем HSP70 та структурно-васкулярними показниками сітківки і диска зорового нерва у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою для оцінки його зв'язку з нейродегенеративними та мікроциркуляторними змінами.

6. Оцінити ефективність комбінованої нейропротекторної терапії із застосуванням цитиколіну та відновленого глутатіону щодо уповільнення прогресування глаукомної оптикопатії за динамікою структурних, функціональних та мікросудинних показників.

7. Обґрунтувати доцільність комплексного підходу до діагностики, моніторингу та індивідуалізації лікування первинної відкритокутової глаукоми на основі поєднаної оцінки даних ОКТ, ОКТ-А та коливань ВОР.

Об'єкт дослідження: Первинна відкритокутова глаукома (МКХ-10: H40.1)



Методи дослідження: клінічні: візометрія, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія; інструментальні: оптична когерентна томографія, оптична когерентна томографія-ангіографія, для визначення структурних та мікросудинних змін сітківки та зорового нерва; імуноферментні: визначення рівнів білка теплового шоку HSP70 та субодиниці GRIN2B рецептора N-метил-D-аспартату у сироватці крові.

Наукова новизна отриманих результатів: Доповнено наукові уявлення стосовно стану морфофункціональних показників та мікросудинних порушень сітківки та зорового нерву у пацієнтів на ПБКГ. Доведено, що зниження щільності РПКС має нерівномірний характер і найбільш виражене у нижніх та назальних секторах перипапільної зони, які продемонстрували найвищу діагностичну інформативність (чутливість становила 83,3%, специфічність — 89,5%), що підтверджує доцільність використання секторальних показників щільності РПКС як додаткових структурно-мікросудинних біомаркерів глаукомного ураження.

Визначено, що збільшення SD внутрішньоочного тиску більше 3 мм.рт.ст при добовій тонометрії має достовірний зв'язок з прогресуванням структурних змін сітківки, а саме зі зміною товщини ШНВС ($r = 0,5161$, $p=0,02$), GLV ($r=0,6258$, $p=0,03$), FLV ($r=0,7146$, $p=0,01$). Мікросудинні зміни не мають достовірної залежності від коливань BOT, що свідчить про наявність інших механізмів розвитку глаукомної оптичної нейропатії окрім BOT.

Вперше встановлено, що підвищення базового рівня HSP70 $\geq 8,73$ нг/мл у пацієнтів на ПБКГ характеризується високою специфічністю та прогностичною цінністю, щодо наявності захворювання, що дозволяє розглядати його як потенційний біомаркер глаукомного процесу.

Вперше встановлено, що застосування нейропротекторної терапії (цитиколін 500 мг/добу + відновлений глутатіон 250 мг/добу) протягом 10 діб супроводжується підвищенням рівня HSP70 в 1,2 раза та зниженням рівня GRIN2B в 1,6 раза ($p<0,05$), що доводить активацію клітинних механізмів клітинного захисту та зменшення активності глутамат-опосередкованих



механізмів ексайтотоксичності, що розширює сучасні уявлення про молекулярні механізми нейропротекції.

Доведено, що збільшення рівня HSP70 на $\geq 4,61$ нг/мл та зменшення GRIN2B менш 0,135 нг/мл після лікування дозволяло прогнозувати стабілізацію процесу (чутливість становила відповідно 77,78% та 72,73%, специфічність 100%).

Встановлено достовірний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем HSP70 та структурно-васкулярними параметрами у пацієнтів на ПВКГ: негативний зв'язок із товщиною ШНВС у верхньо-назальному секторі ($r=-0,48$), парафовеолярною товщиною сітківки ($r=-0,45$) та товщиною у темпоральному секторі ($r=-0,54$), а також позитивний зв'язок із щільністю РПКС в межах ДЗН ($r=0,44$) і глибокого судинного сплетіння ($r=0,48$), що свідчить про наявність структурних змін та перебудову мікроциркуляції при ПВКГ та поглиблює уявлення про роль клітинного стресу в патогенезі глаукоми.

Покращено підходи до оцінки ефективності лікування шляхом використання комплексних критеріїв, що включають структурні, судинні та біохімічні показники.

Практичне значення отриманих результатів: Розроблено комплексний підхід до моніторингу пацієнтів на ПВКГ, який полягає у застосування окрім автоматичної периметрії, ОКТ та ангіо ОКТ також визначення SD BOT та біомаркерів нейродегенерації в сироватці крові.

Визначено, що збільшення SD внутрішньоочного тиску більше 3 мм.рт.ст при добовій тонометрії є незалежним фактором ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії, що обґрунтовує необхідність динамічного моніторингу BOT у клінічній практиці.

Доведена необхідність включення в курс лікування прогресуючої ГОН комбінованої нейропротекторної терапії (цитиколіном 500 мг/добу та відновленого глутатіону 250 мг/добу протягом 2 місяців з перервою 2 місяця), що дозволяє достовірно зменшити швидке та помірне прогресування ГОН в 1,7 раза



та збільшити частку пацієнтів із повільним прогресуванням в 1,3 раза до 74,56% ($p=0,05$).

Запропоновано підхід до персоналізації лікування, що базується на поєднанні структурних, судинних, біохімічних показників і характеристик ВОТ.

Теоретичне значення отриманих результатів: Розширено уявлення про патогенез первинної відкритокутової глаукоми як складного мультифакторного процесу, що включає нейродегенерацію, судинну дисфункцію та ексайтотоксичність. Поглиблено розуміння ролі глутамат-опосередкованих механізмів та участі GRIN2B у процесах ушкодження гангліозних клітин сітківки. Обґрунтовано участь HSP70 у механізмах ендогенної нейропротекції, що формує теоретичну основу для розвитку нових терапевтичних стратегій. Доведено взаємозв'язок між структурними та мікросудинними змінами, що підтверджує концепцію нейросудинної взаємодії при глаукомі. Поглиблено теоретичні уявлення про роль внутрішньоочного тиску, зокрема його варіабельності, у патогенезі глаукомної оптикопатії як одного з ключових модифікованих факторів, що взаємодіє з нейродегенеративними та судинними механізмами ($p<0,05$). Поглиблено концепцію глаукоми як нейродегенеративного процесу, який виходить за межі органа зору та має системний характер.

Особистий внесок здобувача: Дисертаційна робота є особистою звершеною науковою працею здобувача. Вибір теми та програми дослідження виконано Луценко Н.С. Дизайн дослідження було сформовано автором за участю наукового керівника. Дисертант здійснив систематичний інформаційний пошук та аналітичний огляд наукової літератури за обраною темою. У процесі роботи проведено відбір пацієнтів, їх клінічне та інструментальне обстеження.

Дисертантом самостійно було проведено ОКТ/ОКТ-А обстеження пацієнтів протягом всього періоду спостереження.

Дисертантом самостійно проведено відбір, клінічне офтальмологічне обстеження, призначення лікування та спостереження пацієнтів. Самостійно проведено забір та центрифугування периферичної венозної крові для подальшого її аналізу на вміст HSP70 та GRIN2B.



Імуноферментний аналіз плазми крові на вміст HSP70 та GRIN2B було проведено в Навчально-науковому медико-лабораторному центрі з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (керівник д.фарм.н., професор Щербина Роман Олександрович).

Автором були узагальнені, систематизовані та піддані статистичній обробці результати дослідження. Усі розділи дисертаційної роботи написані та оформлені автором самостійно. Також підготовлено до публікації наукову працю та здійснено впровадження отриманих результатів у діяльність лікувально-профілактичних установ і закладів медичної освіти України.

Результати дослідження впроваджено у клінічну практику у ТОВ «ВЗГЛЯД» МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР (м. Дніпро), відділення мікрохірургії ока Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (м.Запоріжжя), Медичному центр ТОВ «КЛІНІКА ЗІР» (м.Житомир), Медичному центрі ТОВ «ТопМедікал» (м.Запоріжжя). Впровадження підтверджуються відповідними актами.

Теоретичні положення, дослідження і практичні рекомендації впроваджено у практику навчання кафедри хірургії 1 Запорізького державного медико-фармакологічного університету та кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету. Впровадження підтверджуються відповідними актами.

Спільно з науковим керівником сформульовано висновки дослідження та розроблено практичні рекомендації. Основний обсяг підготовки та публікації наукових статей і тез у яких відображено ключові результати дисертаційної роботи належить дисертанту. Опубліковані статті та тези є авторськими та містять основні результати дисертаційної роботи. У роботі представлено виключно результати власних наукових досліджень. Дисертант у своїй роботі не використовував інструменти штучного інтелекту.

Апробація результатів дисертації: Основні результати дисертаційного дослідження були представлені та обговорені на ряді науково-практичних конференцій: 82-а підсумкова науково-практична конференція «Актуальні



3246558388779049

питання медичної науки та практики», (м. Запоріжжя, 2021 рік); XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», (м. Запоріжжя, 2021 рік); Науково-практична конференція «Лютневі зустрічі з офтальмології – 2024» (м. Одеса, 2024р.)

Публікації: Основні аспекти дисертації викладені в 7 публікаціях. З них 3 статті в наукових фахових виданнях України відповідно до Переліку наукових фахових видань України (з них 2 статті що індексуються у міжнародній реферативній базі даних Scopus), 1 стаття у науковому не фаховому виданні, 3 тез у збірниках наукових праць матеріалах і тезах конференцій.

Структура та обсяг дисертації: Дисертаційна робота виконана українською мовою на 127 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновку, списку використаної літератури (132 джерела, з них 8 кирилицею, 124 латиницею), 8 додатків. Робота ілюстрована 15 рисунками, містить 24 таблиці.



РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ПЕРЕБІГ ТА ДІАГНОСТИКУ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ, ЯК СИСТЕМНОГО НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Первинна відкритокутова глаукома як системна нейродегенерація

Традиційно первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ) розглядають як хронічну прогресуючу оптичну нейропатію, що характеризується загибеллю гангліозних клітин сітківки (ГКС), витонченням шару нервових волокон сітківки (ШНВС) з наступним формуванням характерних дефектів поля зору. Наразі основним патогенетичним чинником розвитку глаукоми вважається підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ). Проте результати сучасних експериментальних та клінічних досліджень свідчать про значно складніший характер патогенезу цього захворювання, що включає нейродегенеративні, судинні, імунологічні та метаболічні механізми. У зв'язку з цим у сучасній науковій літературі дедалі частіше глаукому розглядають не лише як захворювання суто органа зору, а як системний нейродегенеративний процес, що має спільні патофізіологічні механізми з іншими нейродегенеративними захворюваннями центральної нервової системи [34].

Одним із ключових аргументів на користь нейродегенеративної концепції глаукоми є подібність молекулярних механізмів нейрональної загибелі при глаукомі та при інших нейродегенеративних захворюваннях. Доведено, що при ПВКГ відбувається апоптоз ГКС, який супроводжується активацією оксидативного стресу, порушенням мітохондріальної функції, накопиченням патологічних білків та нейрозапальними реакціями. Аналогічні механізми лежать в основі таких нейродегенеративних захворювань, як хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона. Зокрема, у пацієнтів із глаукомою виявляли зміни експресії білків, пов'язаних з нейродегенерацією, що вказує на можливі спільні патогенетичні шляхи розвитку цих патологій [35,36].



Крім того, численні дослідження демонструють, що дегенеративний процес при глаукомі не обмежується лише сітківкою та диском зорового нерва, а може поширюватися на центральні структури зорового шляху. За допомогою сучасних методів нейровізуалізації, зокрема магнітно-резонансної томографії, було показано, що у пацієнтів із глаукомою спостерігаються структурні та функціональні зміни в латеральному колінчастому тілі, зоровій корі та інших відділах головного мозку. Виявлені зміни включають зменшення об'єму сірої речовини, порушення функціональних з'єднань та дегенерацію білої речовини зорового тракту. Такі результати свідчать про наявність трансинаптичної нейродегенерації, яка поширюється вздовж усього зорового шляху [37].

Ще одним важливим аспектом, що вказує на системний характер глаукоми, є її асоціація з іншими нейродегенеративними захворюваннями. Епідеміологічні дослідження показали, що у пацієнтів з ПБКГ підвищується ризик розвитку когнітивних порушень та деменції, зокрема хвороби Альцгеймера. У великому когортному дослідженні було встановлено, що наявність глаукоми асоціюється зі зростанням ризику розвитку деменції, що може свідчити про спільні патогенетичні механізми нейродегенерації між цими хворобами [38]. Подібні результати отримані і в інших популяційних дослідженнях, які демонструють зв'язок глаукоми з погіршенням когнітивних функцій та короткочасної пам'яті [39].

Окрім власне нейродегенеративних механізмів, важливу роль у патогенезі глаукоми відіграють і системні судинні та метаболічні фактори. У сучасних дослідженнях показано, що глаукома часто поєднується з артеріальною гіпертензією або гіпотензією, цукровим діабетом, дисліпідемією, обструктивним апное сну, мігренню та іншими системними захворюваннями. Вважається, що порушення системної мікроциркуляції, ендотеліальна дисфункція та порушення ауторегуляції кровотоку можуть призводити до хронічної ішемії зорового нерва і ГКС [40].

Окрему увагу приділяють також ролі нейронального запалення та аутоімунних процесів у розвитку глаукоми [36]. Встановлено, що у пацієнтів із



глаукомою спостерігається активація мікроглії, підвищення рівня прозапальних цитокінів та утворення аутоантитіл до білків сітківки та зорового нерва. Ці процеси можуть сприяти прогресуванню нейродегенерації та посиленню загибелі ГКС. Подібні імунологічні механізми також характерні для інших нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи [41].

Таким чином, сучасні наукові дані свідчать про те, що ПВКГ є мультифакторним захворюванням, у патогенезі якого поєднуються локальні офтальмологічні та системні механізми. Накопичені клінічні, експериментальні та генетичні дані підтверджують наявність спільних патофізіологічних механізмів між глаукомою та іншими нейродегенеративними захворюваннями, що дозволяє розглядати ПВКГ як форму хронічної нейродегенерації, яка охоплює не лише сітківку та зоровий нерв, а й центральні структури зорового шляху з залученням системних регуляторних механізмів. Усвідомлення глаукоми як системного нейродегенеративного процесу відкриває нові перспективи для пошуку біомаркерів ранньої діагностики, а також для розробки нейропротекторних та системних терапевтичних стратегій лікування цього захворювання.

Хоч роздільна здатність та інформативність сучасних методів нейровізуалізації поступово покращується, наразі жодна із доступних методик не дозволяє неівазивно, прижиттєво і на клітинному рівні оцінити стан складових центральної нервової системи. На цьому етапі і розкривається широкий потенціал оптичної когерентної томографії (ОКТ). Цей метод кількісного дослідження морфологічних структур ока, надає змогу з високою точністю і достовірністю оцінити перебіг величезного спектру офтальмологічної патології, включаючи, безумовно, і глаукомну оптикопатію. Про сучасний стан розуміння структурних змін сітківки у хворих на ПВКГ з використанням ОКТ та ОКТ-ангіографії (ОКТ-А) і піде мова в наступному підрозділі.



1.2 ОКТ та ОКТ-А в оцінці перебігу глаукомної оптикопатії

Значний прогрес у дослідженні глаукомної оптикопатії став можливим завдяки розвитку методів високоточної офтальмологічної візуалізації. Оптична когерентна томографія (ОКТ) дозволяє отримувати високодеталізовані зображення сітківки та ДЗН роздільною здатністю до мікрометрів, що забезпечує можливість кількісної оцінки структурних змін. ОКТ стала стандартом для ранньої діагностики глаукоми та моніторингу її прогресування [42]. Подальшим етапом розвитку технології стала поява ОКТ-А, яка дозволяє неінвазивно оцінювати мікросудинну мережу сітківки та ДЗН шляхом аналізу руху еритроцитів у судинах. Цей метод відкрив нові можливості для вивчення ролі судинних факторів у патогенезі глаукоми.

Сучасні дослідження демонструють, що структурні зміни сітківки та порушення мікроциркуляції тісно пов'язані між собою. Поєднане використання ОКТ і ОКТ-А дозволяє більш повно охарактеризувати патофізіологічні механізми глаукоми та покращити точність її діагностики.

1.2.1 Структурні зміни ШНВС за даними оптичної когерентної томографії

Одним із найважливіших структурних параметрів, що використовуються для діагностики та моніторингу глаукоми, є товщина шару нервових волокон сітківки (ШНВС). Цей шар утворений аксонами гангліозних клітин сітківки, які формують зоровий нерв та забезпечують передачу візуальної інформації від фоторецепторного апарату до центральних відділів зорової системи. У зв'язку з цим структурна цілісність ШНВС має ключове значення для функціонування зорового аналізатора.

При ПВКГ відбувається прогресуюча дегенерація гангліозних клітин сітківки (ГК) та їх аксонів, що призводить до поступового витончення ШНВС. Цей процес є морфологічним відображенням глаукомної оптикопатії і супроводжується ремоделюванням диска зорового нерва та формуванням характерних дефектів поля зору. Детальні механізми структурних змін при глаукомі описані у огляді [43].



Завдяки впровадженню оптичної когерентної томографії стало можливим неінвазивно оцінювати товщину ШНВС з високою точністю. У численних дослідженнях було показано, що структурні зміни шару нервових волокон можуть передувати появі функціональних дефектів поля зору. За даними Hood DC [26], витончення ШНВС може бути виявлене за допомогою ОКТ за кілька років до появи достовірних змін при стандартній автоматизованій периметрії. Це пояснюється тим, що функціональні тести, такі як периметрія, стають чутливими лише після втрати значної частини ГК, тоді як структурні зміни можуть бути зафіксовані значно раніше.

У здорових осіб товщина ШНВС має характерний розподіл за принципом так званого правила “ISNT”, відповідно до якого товщина нейроретинального пояска та нервових волокон найбільша у нижньому секторі, дещо менша у верхньому, ще менша у назальному та найменша у скроневому секторі [44]. При глаукомі цей закономірний розподіл порушується. Найбільш ранні та виражені структурні зміни зазвичай виникають у верхньо-скроневому та нижньо-скроневому секторах перипапільярної області. Саме ці ділянки відповідають розташуванню основних аркуатних пучків нервових волокон, які є найбільш вразливими до глаукомного ушкодження.

Секторний характер витончення ШНВС має важливе клінічне значення, оскільки він відповідає топографії дефектів поля зору. Наприклад, як описали Yarmohammadi A. з колегами в 2016р. [45], ушкодження нижніх пучків нервових волокон призводить до появи верхніх аркуатних дефектів поля зору, тоді як ушкодження верхніх пучків асоціюється з нижніми дефектами.

Кількісні дослідження показали, що при прогресуванні глаукоми відбувається поступове зменшення товщини ШНВС. За даними поздовжніх спостережень швидкість витончення шару нервових волокон у пацієнтів із глаукомою може становити приблизно 0,7–1,5 мкм на рік, хоча цей показник значною мірою залежить від стадії захворювання, рівня внутрішньоочного тиску, ефективності лікування та індивідуальних анатомічних особливостей ока [18,46,47]. У пацієнтів із більш агресивним перебігом захворювання швидкість



структурних змін може бути значно вищою. Натомість у випадках стабілізованої глаукоми витончення ШНВС може відбуватися значно повільніше.

Особливу увагу в сучасних дослідженнях приділяють так званому ефекту “floor effect” [48]. На пізніх стадіях глаукоми товщина шару нервових волокон досягає певного мінімального рівня, після чого подальше витончення стає складно зареєструвати за допомогою ОКТ. Це пояснюється тим, що навіть після значної втрати нервових волокон у сітківці зберігаються гліальні клітини, судини та інші структурні компоненти, які формують залишкову товщину шару. У зв’язку з цим на пізніх стадіях глаукоми для оцінки прогресування захворювання часто використовують інші структурні показники, зокрема параметри гангліонарного комплексу або макулярної області [49].

Важливо також враховувати, що на результати вимірювання товщини ШНВС можуть впливати різні фактори, включаючи: індивідуальні анатомічні особливості ДЗН, ступінь міопії, якість ОКТ зображення та вік пацієнта. З віком у здорових осіб спостерігається поступове зменшення товщини ШНВС, що становить приблизно 0,2–0,5 мкм на рік, та має бути враховане при оцінці прогресування глаукоми [50].

Таким чином, товщина шару нервових волокон сітківки є одним із найбільш інформативних структурних параметрів у діагностиці та моніторингу глаукоми. Використання ОКТ для оцінки цього показника дозволяє виявляти ранні морфологічні зміни, оцінювати ступінь глаукомного ураження та прогнозувати подальший перебіг захворювання.

1.2.2 Макулярний гангліонарний комплекс

Макулярний гангліонарний комплекс (ГКС) є одним із ключових структурних показників, що використовуються для оцінки глаукомного ушкодження сітківки за допомогою ОКТ. Макулярна ділянка займає особливе значення у контексті глаукомного ураження, оскільки приблизно 50–60 % усіх гангліозних клітин сітківки локалізуються саме в центральній частині сітківки, з максимальною щільністю у парафовеолярній зоні. У зв’язку з цим аналіз макулярного гангліонарного комплексу дозволяє виявляти ранні структурні



зміни, що можуть виникати ще до появи клінічно значущих дефектів поля зору [51,52].

Завдяки сучасним алгоритмам сегментації ОКТ стало можливим окреме вимірювання товщини ГКС у різних секторах макулярної області. Найчастіше оцінюються такі параметри:

- середня товщина гангліонарного комплексу,
- секторальна товщина ГКС,
- показники глобальних втрат гангліонарного комплексу (GLV),
- показники фокальних втрат гангліонарного комплексу (FLV).

Показник GLV відображає загальне дифузне зменшення товщини гангліонарного комплексу і характеризує ступінь генералізованої втрати нейрональної тканини. Натомість FLV відображає локальні дефекти ГКС і вважається одним із найбільш чутливих маркерів раннього глаукомного ураження. У клінічних дослідженнях було показано, що підвищення FLV може спостерігатися на ранніх стадіях захворювання і часто передує вираженому витонченню середньої товщини ГКС. Це пов'язано з тим, що глаукомне ураження зазвичай має локальний характер, уражаючи окремі пучки нервових волокон.

Важливою особливістю змін гангліонарного комплексу є їх топографічна відповідність дефектам поля зору. Зокрема, витончення нижніх секторів ГКС часто асоціюється з появою верхніх дугоподібних дефектів поля зору, тоді як зміни у верхніх секторах можуть відповідати нижнім дефектам поля зору. Така відповідність пояснюється анатомічною організацією зв'язків між сітківкою та зоровою корою.

Дослідження Ноу та співавт. продемонстрували, що зменшення товщини ГКС може бути виявлено навіть у пацієнтів із пре-периметричною глаукомою [52]. У цих випадках структурні зміни за даними ОКТ передують появі функціональних порушень.

Крім того, було встановлено, що швидкість витончення ГКС у пацієнтів із глаукомою може становити приблизно 0,5–1,2 мкм на рік, хоча цей показник



значною мірою залежить від стадії захворювання, рівня внутрішньоочного тиску та ефективності терапії [53,54].

У сучасних дослідженнях також активно вивчається роль ГКС у прогнозуванні прогресування глаукоми. Було показано, що пацієнти з більш вираженим початковим витонченням ГКС мають вищий ризик подальшого прогресування дефектів поля зору [54].

Таким чином, аналіз гангліонарного комплексу макулярної ділянки є важливим інструментом для ранньої діагностики глаукоми, оцінки тяжкості структурних змін та моніторингу прогресування захворювання.

1.2.3 Морфометрія диска зорового нерва

Окрім аналізу макулярної ділянки, важливим компонентом структурної оцінки при глаукомі є морфометрія диска зорового нерва (ДЗН). ДЗН є місцем виходу аксонів гангліозних клітин сітківки та формування зорового нерва, тому зміни його структури є ключовою ознакою глаукомної оптикопатії [18,55].

Сучасні ОКТ-системи дозволяють отримувати високоточні тривимірні зображення диска зорового нерва та проводити кількісну оцінку його морфометричних параметрів. Найбільш важливими з них є:

- площа нейроретинального пояска,
- площа та об'єм екскавації,
- співвідношення екскавації до диску,
- параметри решітчастої пластинки.

Однією з характерних ознак глаукоми є прогресуюче збільшення екскавації ДЗН, що відображає втрату аксонів гангліозних клітин та ремоделювання структур заднього відділу ока. Збільшення співвідношення екскавації до диску супроводжується зменшенням площі нейроретинального пояска. Нейроретинальний поясок складається з аксонів гангліозних клітин, гліальних клітин та судинних структур. При глаукомі його площа поступово зменшується внаслідок втрати нервових волокон [56].

Особливу увагу в сучасних дослідженнях приділяють решітчастій пластинці (*lamina cribrosa*) – структурі, через яку проходять аксони гангліозних



клітин. Вважається, що механічна деформація решітчастої пластинки під дією підвищеного внутрішньоочного тиску відіграє ключову роль у розвитку глаукомної оптикопатії [55]. Дослідження показали, що деформація решітчастої пластинки та її витончення, що може сприяти компресії аксонів гангліозних клітин та порушенню аксонального транспорту [55,57].

Крім механічних факторів, у розвитку змін ДЗН важливу роль відіграють і судинні порушення. Перипапілярна зона характеризується складною мікросудинною мережею, і її перфузія може змінюватись при глаукомі [45].

У цьому контексті поєднання структурних даних ОКТ із судинними показниками ОКТ-ангіографії дозволяє більш повно оцінити патофізіологічні механізми глаукомного ураження.

1.2.4 Мікросудинні зміни за даними ОКТ-ангіографії

ОКТ-ангіографія є неінвазивною технологією, яка дозволяє візуалізувати кровотік у судинах сітківки шляхом аналізу змін відбитого сигналу, спричинених рухом еритроцитів [58]. На відміну від флуоресцентної ангіографії, цей метод не потребує введення контрастних речовин, що значно підвищує його безпеку та дозволяє проводити повторні дослідження для моніторингу перебігу захворювання. Завдяки високій просторовій роздільній здатності ОКТ-А забезпечує можливість оцінки мікросудинної мережі у різних шарах сітківки, включаючи поверхневе (ПСС) та глибоке (ГСС) судинні сплетіння, і радіальне перипапілярне капілярне сплетення (РПКС) ,

Однією з ключових структур, що досліджуються за допомогою ОКТ-А при глаукомі, є РПКС [59]. Ці судини локалізуються у поверхневих шарах сітківки навколо диска зорового нерва і характеризуються особливою анатомічною організацією. Вони проходять паралельно до пучків нервових волокон сітківки і забезпечують їх метаболічні потреби. РПКС складається з довгих прямолінійних судин з мінімальною кількістю анастомозів, що забезпечує ефективну дифузію кисню до шару нервових волокон, однак водночас робить цю систему більш чутливою до порушень перфузії.



У пацієнтів із ПВКГ численні дослідження демонструють зниження щільності РПКС у перипапільярній зоні. У роботі Yarmoahammadi та співавт. було показано, що перипапільярна судинна щільність є достовірно нижчою у пацієнтів із глаукомою порівняно зі здоровими особами та пацієнтами з підозрою на глаукому

Цікаво, що зниження щільності РПКС має секторальний характер, подібний до змін ШНВС [59]. Найбільш виражені зміни спостерігаються у верхньо-скроневиx та нижньо-скроневиx секторах перипапільярної області. Крім того, було продемонстровано тісний зв'язок між щільністю РПКС та тяжкістю дефектів поля зору, що підтверджує функціональне значення мікросудинних змін у розвитку глаукомної оптикопатії [59].

Окрім перипапільярної області, важливу роль у патогенезі глаукоми відіграють порушення макулярної мікроциркуляції. Поверхнєве судинне сплетіння, розташоване у внутрішніх шарах сітківки, забезпечує кровопостачання гангліозних клітин та ШНВС, які є основною мішенню глаукомного ураження [60]. У численних дослідженнях було показано, що у пацієнтів із глаукомою спостерігається зниження судинної щільності у ПСС, особливо у макулярній парафовеолярній зоні. Дослідження Ноу та співавт. продемонструвало, що зниження макулярної судинної щільності тісно корелює з витонченням гангліонарного комплексу [61]. Ці результати підтверджують гіпотезу про тісний взаємозв'язок між нейродегенеративними та судинними механізмами глаукомного ушкодження.

Глибоке судинне сплетіння, що розташоване у внутрішніх шарах сітківки та забезпечує кровопостачання внутрішнього ядерного шару, також привертає увагу дослідників. Хоча у більшості досліджень було показано, що зміни у ГСС при глаукомі є менш вираженими, деякі роботи демонструють потенційний зв'язок між станом глибокої мікросудинної мережі та подальшими структурними змінами сітківки. Зокрема, у дослідженні Wu та співавт. було показано, що базова щільність судин у поверхневому та глибокому макулярних сплетіннях може бути пов'язана з подальшим витонченням гангліонарного комплексу [62].



Окрему увагу дослідники приділяють аналізу фовеальної аваскулярної зони (ФАЗ), яка є центральною ділянкою макули, позбавленою капілярів і відіграє важливу роль у забезпеченні високої гостроти зору. Завдяки ОКТ-А стало можливим точно вимірювати площу ФАЗ та оцінювати її морфологічні характеристики [63]. У деяких дослідженнях було показано, що у пацієнтів із глаукомою може спостерігатися збільшення площі ФАЗ, що потенційно відображає порушення перфузії макулярної ділянки [64]. Проте результати різних досліджень залишаються неоднозначними, і частина авторів не виявила статистично значущих відмінностей між пацієнтами з глаукомою та здоровими особами. У зв'язку з цим роль ФАЗ у патогенезі глаукоми потребує подальшого вивчення.

Останні дослідження також демонструють потенційну прогностичну цінність параметрів ОКТ-А. Було встановлено, що зниження поверхневої макулярної судинної щільності може бути пов'язане з прогресуванням дефектів центрального поля зору [65].

Отримані результати свідчать про те, що ОКТ-ангіографія може стати важливим інструментом не лише для дослідження патогенезу глаукоми, але й для раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком прогресування захворювання. Поєднання структурних параметрів ОКТ із судинними показниками ОКТ-А відкриває нові можливості для комплексної оцінки стану сітківки та ДЗН при ПВКГ.

1.3 Коливання внутрішньоочного тиску та їх вплив на перебіг первинної відкритокутової глаукоми

Незважаючи на значні досягнення в розумінні патогенезу глаукомної оптикопатії, механізми, що визначають швидкість прогресування ушкодження зорового нерва, залишаються предметом активного вивчення. Традиційно ключовим модифікованим фактором ризику розвитку та прогресування глаукоми вважається внутрішньоочний тиск (ВОТ)[66]. Водночас сучасні дослідження свідчать, що не лише абсолютний рівень ВОТ, але й характер його коливань



упродовж часу може відігравати суттєву роль у формуванні структурних і функціональних змін при глаукомі.

У низці клінічних досліджень було показано, що варіабельність ВОР може бути незалежним фактором ризику прогресування глаукомної оптикопатії. Зокрема, результати Advanced Glaucoma Intervention Study продемонстрували, що більш стабільний контроль ВОР асоціюється з повільнішим погіршенням показників поля зору, тоді як більші коливання тиску супроводжуються прискореним функціональним погіршенням [4]. Подібні результати були отримані Caprioli та Coleman, які встановили, що флуктуації ВОР є значущим предиктором прогресування дефектів поля зору навіть у пацієнтів із відносно низьким середнім рівнем тиску [9]. Це свідчить про те, що нестабільність тиску може мати самостійне патогенетичне значення незалежно від його середнього рівня.

Додаткові дані на користь ролі варіабельності ВОР були отримані в рамках Early Manifest Glaucoma Trial. Bengtsson та співавтори продемонстрували, що більша амплітуда коливань ВОР асоціюється з більш швидким прогресуванням глаукоми, що підтверджує клінічну значущість цього параметра у довготривалому перебігу захворювання [7]. У цьому контексті важливим є також розуміння добового профілю ВОР. Дослідження показали, що рівень внутрішньоочного тиску може суттєво змінюватися протягом 24 годин, причому максимальні значення часто реєструються в нічний або ранковий час, коли стандартні клінічні вимірювання зазвичай не проводяться [13]. Подібні закономірності були підтверджені і в популяційних дослідженнях, де показано, що значна частина піків ВОР залишається не діагностованою при рутинному денному моніторингу [14]. Це підкреслює важливість оцінки не лише одноразових вимірювань тиску, а й його динамічних змін упродовж доби.

Механізми, за допомогою яких коливання ВОР можуть впливати на перебіг глаукомної оптикопатії, ймовірно, є багатофакторними. Передусім нестабільність внутрішньоочного тиску може призводити до періодичних змін перфузійного тиску в структурах зорового нерва, що спричиняє порушення мікроциркуляції та



ішемічне ушкодження нервових волокон. Згідно з сучасними уявленнями, глаукома є не лише механічним, але й нейродегенеративним процесом, що супроводжується комплексом судинних, метаболічних та нейрональних змін [67]. У цьому контексті повторювані коливання ВОТ можуть викликати хронічний стрес для ГКС, сприяючи активації апоптотичних механізмів та прогресуючій втраті нейронів.

Структурні зміни при глаукомі найчастіше оцінюють за допомогою методів ОКТ, які дозволяють кількісно визначати товщину ШНВС та ГК. Дослідження показали, що зменшення товщини цих структур є раннім маркером глаукомного ушкодження та може передувати появі функціональних дефектів поля зору [68]. Аналіз гангліонарного комплексу макулярної ділянки також демонструє високу діагностичну цінність, оскільки значна частина гангліонарних клітин локалізується саме в макулярній області [69]. За даними Scuderi та співавторів, оцінка товщини ГК дозволяє виявляти ранні структурні зміни при глаукомі та контролювати прогресування захворювання [70].

Важливим аспектом дослідження прогресування глаукоми є також аналіз співвідношення між структурними та функціональними змінами. Показано, що зменшення товщини ШНВС та нейроретинального пояска може випереджати появу дефектів поля зору на декілька років [71]. У зв'язку з цим оцінка структурних параметрів сітківки має ключове значення для раннього виявлення прогресування глаукоми. Водночас варіабельність ВОТ може впливати на швидкість цих структурних змін. Деякі дослідження продемонстрували, що більші коливання тиску асоціюються з більш швидким зменшенням товщини ШНВС та гангліонарного комплексу, що підтверджує роль нестабільності ВОТ у патогенезі глаукомної нейродегенерації.

З клінічної точки зору важливим є питання визначення клінічно значущих темпів прогресування глаукоми. За даними Saunders та співавторів, швидкість погіршення структурних або функціональних параметрів може суттєво варіювати між пацієнтами, що ускладнює прогнозування перебігу захворювання [72]. Встановлено, що деякі пацієнти демонструють відносно повільне



прогресування, тоді як в інших відбувається швидка втрата зорових функцій. Наявність значних коливань ВОР може бути одним із факторів, що визначають цю індивідуальну варіабельність.

Водночас питання ролі коливань ВОР у прогресуванні глаукоми залишається дискусійним. Деякі дослідження показали, що після корекції на середній рівень ВОР значущість його флуктуацій може зменшуватися. Зокрема, Matlach та співавтори вказують, що вплив варіабельності ВОР на прогресування глаукоми може бути менш вираженим, ніж вплив абсолютного рівня тиску [73]. Це свідчить про складність взаємодії різних факторів ризику та необхідність комплексного підходу до оцінки перебігу захворювання.

Крім того, слід враховувати, що прогресування глаукоми може залежати не лише від офтальмологічних, але й від системних факторів. Порушення судинної регуляції, зниження перфузійного тиску та нейродегенеративні процеси можуть модифікувати вплив ВОР на структури зорового нерва [67].

Таким чином, аналіз сучасних наукових даних свідчить про те, що коливання ВОР можуть відігравати важливу роль у перебігу ПВКГ. Нестабільність ВОР може сприяти порушенню мікроциркуляції в ДЗН, посилювати ішемічне ушкодження гангліонарних клітин та прискорювати прогресування структурних змін у сітківці. Водночас клінічне значення цього фактору може варіювати залежно від середнього рівня ВОР, стадії захворювання та індивідуальних особливостей пацієнта. Подальші дослідження, що поєднують оцінку добових коливань тиску з аналізом структурних та функціональних параметрів сітківки, можуть сприяти більш точному прогнозуванню перебігу глаукоми та оптимізації тактики лікування.

1.4 Системні механізми нейрональної загибелі

І все ж, в цій роботі ПВКГ розглядається як системна хвороба, що виходить за межі суто органу зору. Щоб зрозуміти процеси що супроводжують глаукомну оптикопатію на рівні систем організму, спершу слід оглянути загальні механізми



загибелі нервових клітин і оцінити яке місце вони займають саме в прогресуванні глаукомої оптикопатії, як в явищі значно ширшому, ніж ми звикли собі уявляти.

Сучасні уявлення про патогенез нейродегенеративних захворювань свідчать, що попри значну клінічну та молекулярну гетерогенність цих патологій, їх розвиток базується на обмеженій кількості універсальних клітинних механізмів ушкодження нейронів. До таких захворювань належать хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний латеральний склероз, хвороба Гантінгтона, а також низка інших прогресуючих нейродегенеративних станів. Незважаючи на різні тригери, кінцеві етапи патологічного процесу формуються через взаємодію декількох конвергентних патофізіологічних механізмів, що включають патологічну агрегацію білків, порушення протеостазу, мітохондріальну дисфункцію, нейрозапалення, порушення кальцієвого гомеостазу, оксидативний стрес, дисфункцію синаптичної передачі та активацію програм клітинної смерті [74].

Одним із ключових патогенетичних факторів нейродегенерації є накопичення неправильно згорнутих білків та утворення патологічних білкових агрегатів. Для різних захворювань характерні специфічні білкові субстрати: β -амілоїд та тау-білок при хворобі Альцгеймера, α -синуклеїн при хворобі Паркінсона, мутантний huntingtin при хворобі Гантінгтона або TDP-43 при аміотрофічному латеральному склерозі. Такі агрегати порушують внутрішньоклітинний транспорт, взаємодію рецепторів, функцію мембран та синаптичну передачу. Важливо, що патологічні білки здатні поширюватися між клітинами за механізмом «ділення, подібне до пріонів», підтримуючи прогресування дегенеративного процесу [75].

Накопичення білкових агрегатів призводить до перевантаження систем контролю якості білків. У нормі клітина підтримує протеомну стабільність за допомогою убіквітин-протеасомної системи, аутофагії та молекулярних шаперонів. Порушення цих механізмів спричиняє накопичення токсичних білкових структур, що додатково посилює клітинний стрес. Особливо важливу роль відіграє дисфункція аутофагічно-лізосомної системи, яка забезпечує



деградацію великих білкових агрегатів та ушкоджених органел. У нейронах, що є постмітотичними клітинами з високим метаболічним навантаженням, порушення аутофагії призводить до прогресуючого накопичення клітинних відходів та токсичних метаболітів [76].

Мітохондріальна дисфункція є ще одним центральним компонентом патогенезу нейродегенерації. Мітохондрії забезпечують синтез АТФ, регулюють внутрішньоклітинний кальцієвий баланс і контролюють утворення реактивних форм кисню. Пошкодження мітохондріальних мембран, порушення електрон-транспортного ланцюга та дефекти мітофагії призводять до енергетичної недостатності та підвищеного утворення активних форм кисню. Це, у свою чергу, спричиняє окисне пошкодження ліпідів, білків та нуклеїнових кислот, посилюючи дегенеративні процеси в нейронах [77].

Суттєву роль у прогресуванні нейродегенеративних змін відіграє нейрозапалення. Активація мікроглії та астроцитів супроводжується вивільненням цитокінів, включаючи інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-18, фактор некрозу пухлин α , а також активних форм кисню та оксиду азоту. Хронічна активація імунних клітин центральної нервової системи призводить до підтримання запального середовища, яке поглиблює пошкодження нейронів. Важливу роль у цьому процесі відіграє інфламасома NLRP3, яка активується у відповідь на патологічні білкові агрегати та сприяє вивільненню прозапальних цитокінів [78].

Додатковим механізмом ушкодження є порушення аксонального транспорту. Нейрони мають складну морфологічну структуру з довгими аксонами, що потребують ефективної системи транспорту білків, органел та сигнальних молекул. Пошкодження мікротрубочок, моторних білків або ендосомального транспорту призводить до дефіциту трофічних факторів у дистальних відділах аксона, що сприяє синаптичній дисфункції та дегенерації нервових волокон [79].

Останніми роками значна увага приділяється ролі нейросудинної дисфункції у патогенезі нейродегенеративних процесів. Порушення цілісності



гематоенцефалічного бар'єра призводить до проникнення плазмових білків та імунних клітин у тканину мозку, змінює метаболічний гомеостаз та підтримує хронічне запалення. У результаті формується патологічна взаємодія між нейронами, глією та судинними клітинами, що посилює прогресування дегенеративного процесу [80].

Особливе значення серед механізмів ушкодження нейронів має каскад глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності. У фізіологічних умовах глутамат є основним збуджувальним нейромедіатором центральної нервової системи та відіграє важливу роль у процесах навчання, пам'яті та синаптичної пластичності. Його концентрація в синаптичній щілині жорстко контролюється транспортними системами астроцитів, передусім транспортерами EAAT2 (GLT-1), які забезпечують швидке захоплення надлишку медіатора [81].

Ексайтотоксичність виникає тоді, коли баланс між вивільненням та кліренсом глутамату порушується. Надмірна концентрація глутамату призводить до патологічної активації іонотропних глутаматних рецепторів — передусім NMDA- та AMPA-рецепторів. Активація AMPA-рецепторів спричиняє деполяризацію постсинаптичної мембрани, що знімає магнієвий блок NMDA-рецепторів та відкриває канали для масивного входження кальцію до клітини. Особливо важливу роль у патогенезі відіграє активація позасинаптичних NMDA-рецепторів, яка асоціюється з запуском проапоптичних сигнальних шляхів [82].

Надмірне накопичення кальцію у цитозолі запускає низку ушкоджувальних процесів. Кальцій активує кальпаїни, фосфоліпази, ендонуклеази та оксид азотсинтазу, що призводить до деградації цитоскелета, ушкодження мембран і порушення функції мітохондрій. Крім того, кальцієве перевантаження мітохондрій спричиняє відкриття мітохондріальних пор проникності, втрату мембранного потенціалу та зниження синтезу АТФ [83].

У подальшому розвивається оксидативний та нітрозативний стрес, пов'язаний із надмірним утворенням реактивних форм кисню та азоту. Ці молекули спричиняють пероксидне окиснення ліпідів, модифікацію білків і пошкодження ДНК, що посилює клітинну дисфункцію. Останні дослідження



також вказують на зв'язок ексайтотоксичності з фероптозом — формою клітинної смерті, що характеризується заліозалежним перекисним окисненням ліпідів [84].

Важливою особливістю ексайтотоксичного каскаду є участь гліальних клітин. Астроцити у нормі забезпечують захоплення глутамату та підтримують іонний баланс у позаклітинному середовищі. Проте при нейродегенеративних захворюваннях їх функція порушується, що призводить до накопичення глутамату та підвищення збудливості нейронних мереж. Активована мікроглія, у свою чергу, виділяє цитокіни та інші медіатори запалення, які додатково підсилюють ексайтотоксичність. Така взаємодія між імунними та нейрональними механізмами отримала назву іммуноексайтотоксичності [81].

Фінальним етапом ексайтотоксичного каскаду є активація різних програм клітинної смерті. Залежно від інтенсивності ушкодження це можуть бути апоптоз, некроз, партанатоз, піроптоз або фероптоз. У багатьох нейродегенеративних захворюваннях ці механізми співіснують, формуючи складну мережу сигнальних шляхів, що зрештою призводять до втрати нейронів і прогресування клінічних проявів захворювання [85].

Таким чином, сучасні дослідження демонструють, що загибель нейронів при нейродегенеративних захворюваннях є результатом складної взаємодії декількох системних механізмів, серед яких ключову роль відіграють протеїнопатія, порушення протеостазу, мітохондріальна дисфункція, нейрозапалення та глутамат-опосередкована ексайтотоксичність. Саме ексайтотоксичний каскад є одним із центральних патогенетичних вузлів, що інтегрує порушення синаптичної передачі, кальцієвий дисбаланс, оксидативний стрес та активацію програм клітинної смерті [74].

Особливого значення наведені системні механізми загибелі нейронів набувають у контексті глаукоми, яку нині розглядають не лише як офтальмогіпертензивне захворювання, а як хронічну мультифакторну нейродегенеративну оптиконеуропатію. У сучасних оглядах підкреслюється, що при глаукомі дегенеративний процес охоплює не лише апоптоз сом гангліозних



клітин сітківки, але й дегенерацію їх аксонів у зоровому нерві та втрату синапсів на рівні дендритів і центральних зорових шляхів. При цьому підвищений ВОТ залишається головним модифікованим чинником ризику, однак сам по собі не пояснює всієї складності патологічного процесу, оскільки прогресування захворювання може тривати навіть за умови його адекватного контролю. Це свідчить про участь ширшої мережі патогенетичних механізмів, типових для нейродегенеративних хвороб загалом [32].

У патогенезі глаукомної оптиконеуропатії конвергують кілька взаємопов'язаних ушкоджувальних ланок: біомеханічне навантаження на ділянку решітчастої пластинки, порушення аксонального транспорту, нейротрофінова недостатність, мітохондріальна дисфункція, метаболічний дефіцит, оксидативний стрес, кальцієвий дисбаланс, судинна дизрегуляція та глія-опосередковане нейрозапалення. Саме така багатокomпонентність пояснює, чому глаукома дедалі частіше трактується як модель повільної нейродегенерації в центральній нервовій системі, локалізованої на рівні сітківки та зорового нерва. Важливо, що соматична загибель гангліозних клітин і аксональна дегенерація при глаукомі не є тотожними процесами: для них описано частково відмінні молекулярні програми, що ще раз підкреслює складність і багаторівневість ушкодження [86].

Каскад глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності є одним із ключових механізмів, що поєднує загальні закономірності нейродегенерації з ураженням гангліозних клітин сітківки при глаукомі. Існують дані, що підвищення внутрішньоочного тиску асоціюється зі змінами глутаматної сигналізації та залученням NMDA-рецепторів у загибель гангліозних клітин; у експериментальних моделях підвищений тиск супроводжувався підвищенням експресії NMDAR, а блокада NMDA-рецепторів зменшувала втрату гангліозних клітин. У сучасних оглядах механізмів загибелі гангліозних клітин при глаукомі глутаматна ексайтотоксичність прямо розглядається поряд із нейротрофіновою недостатністю, мітохондріальною дисфункцією, ішемією, оксидативним стресом, порушенням кальцієвого гомеостазу та активацією глії. Таким чином,



ураження гангліозних клітин сітківки при глаукомі можна розглядати як ретинальний варіант загального нейродегенеративного сценарію, в якому надмірна глутаматна стимуляція, кальцієве перевантаження, енергетичний дефіцит і нейрозапалення взаємно підсилюють одне одного та ведуть до незворотної втрати нейронів [87].

Ця концепція має важливе практичне значення для сучасного розуміння глаукоми. Вона обґрунтовує необхідність розглядати лікування не лише як зниження внутрішньоочного тиску, а і як потенційний вплив на нейродегенеративні механізми — зокрема на мітохондріальний метаболізм, оксидативний стрес, гліальну активацію, нейрозапалення та ексайтотоксичність. Саме тому в новітніх оглядах глаукоми переважає ідея мультицільової нейропротекції, яка потенційно здатна більш повно впливати на різні ланки загибелі гангліозних клітин сітківки та сповільнювати прогресування глаукомної оптиконейропатії [32].

Окремої уваги заслуговує ген GRIN2B, який кодує NR2B-субодиницю NMDA-рецептора і може розглядатися як маркер активності нейротоксичних процесів, насамперед глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності [25,82,88]. NMDA-рецептори відіграють ключову роль у передачі збуджувальних сигналів у центральній нервовій системі, однак їх надмірна активація призводить до патологічного входження кальцію в нейрон [25,88]. Саме NR2B-субодиниця асоціюється переважно з позасинаптичними NMDA-рецепторами, активація яких пов'язана із запуском проапоптичних і нейродеструктивних сигнальних шляхів [82,83].

Підвищена експресія або активність GRIN2B відображає підвищену чутливість нейронів до глутаматної стимуляції та свідчить про активацію ексайтотоксичного каскаду [25,83]. Це супроводжується кальцієвим перевантаженням клітин, активацією кальцій-залежних ферментів, порушенням функції мітохондрій і посиленням утворення реактивних форм кисню, що формує умови для розвитку оксидативного стресу та запуску програмованої клітинної смерті [25,89].



У контексті глаукоми активація GRIN2B-асоційованих шляхів може відображати ступінь ушкодження гангліозних клітин сітківки, оскільки саме ці клітини є основною мішенню ексайтотоксичності [89,90]. Збільшення рівня GRIN2B або антитіл до нього може вказувати на інтенсивність нейродегенеративного процесу, що робить цей показник потенційним біомаркером активності захворювання [83,90]. Таким чином, GRIN2B відображає не лише факт залучення глутаматергічної системи, але й ступінь активації нейротоксичних механізмів, пов'язаних із кальцієвим дисбалансом, оксидативним стресом і апоптозом.

1.5 Лікувальні стратегії та потенційна роль цитиколіну в модулюванні каскаду глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності

З огляду на ключову роль глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності у загибелі нейронів при нейродегенеративних захворюваннях, значну увагу дослідників привертають фармакологічні стратегії, здатні впливати на окремі ланки цього каскаду. Однією з таких молекул є цитиколін (цитидин-5'-дифосфохолін, CDP-choline) — ендогенна сполука, яка є попередником синтезу фосфатидилхоліну та важливим компонентом метаболізму клітинних мембран. У сучасних дослідженнях цитиколін розглядається як потенційний нейропротектор завдяки здатності впливати на декілька патогенетичних механізмів нейродегенерації, включаючи порушення мембранної цілісності, мітохондріальну дисфункцію, оксидативний стрес і глутаматну ексайтотоксичність [91].

Одним із ключових механізмів нейропротекторної дії цитиколіну є стабілізація фосфоліпідного складу клітинних мембран. Під час ексайтотоксичного ушкодження активація фосфоліпаз призводить до деградації мембранних фосфоліпідів і накопичення токсичних продуктів їх розщеплення, що поглиблює структурну нестабільність нейронів. Цитиколін, будучи проміжною сполукою шляху Кеннеді синтезу фосфатидилхоліну, сприяє відновленню мембранних фосфоліпідів та підтриманню структурної цілісності



нейрональних мембран. Завдяки цьому зменшується ушкодження клітинних органел, включаючи мітохондрії, що є одним із ключових факторів пригнічення ексайтотоксичного каскаду [34].

Важливим аспектом дії цитиколіну є його вплив на глутаматну нейротрансмісію. Експериментальні дослідження показали, що цитиколін може знижувати позаклітинну концентрацію глутамату та модулювати активність глутаматних транспортерів, що сприяє більш ефективному кліренсу медіатора з синаптичної щілини. У результаті зменшується надмірна активація NMDA-рецепторів та обмежується патологічний вхід кальцію до нейрона — ключова подія у розвитку ексайтотоксичності [92].

Крім того, цитиколін здатний впливати на внутрішньоклітинні сигнальні каскади, що активуються в умовах кальцієвого перевантаження. Показано, що препарат може знижувати активацію кальцій-залежних ферментів, зокрема фосфоліпаз та кальпаїнів, а також зменшувати утворення реактивних форм кисню. Це сприяє пригніченню оксидативного та нітрозативного стресу, які є важливими компонентами ексайтотоксичного ушкодження нейронів [93].

Окрему роль відіграє вплив цитиколіну на мітохондріальну функцію. В умовах ексайтотоксичності перевантаження нейронів кальцієм призводить до дисфункції мітохондрій, втрати мембранного потенціалу та зниження синтезу АТФ. Дослідження свідчать, що цитиколін може покращувати функціональний стан мітохондрій, підвищувати енергетичний потенціал клітин та зменшувати утворення реактивних форм кисню. Завдяки цьому препарат здатний переривати патологічне коло «кальцієве перевантаження — мітохондріальна дисфункція — оксидативний стрес», яке лежить в основі ексайтотоксичного ушкодження [94].

Додатково було показано, що цитиколін може модулювати нейромедіаторні системи центральної нервової системи, зокрема холінергічну та дофамінергічну передачу, що сприяє покращенню синаптичної функції та нейропластичності. Підвищення рівня ацетилхоліну та дофаміну може опосередковано зменшувати нейрональну гіперзбудливість і тим самим обмежувати розвиток ексайтотоксичних процесів [95].



У контексті глаукоми цитиколін привертає особливу увагу як потенційний нейропротектор ГКС. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що застосування цитиколіну може сприяти покращенню функціонального стану гангліозних клітин, стабілізації електрофізіологічних показників та сповільненню прогресування глаукомної оптиконеуропатії. Передбачається, що одним із механізмів цього ефекту є саме пригнічення глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності та зменшення кальцієвого перевантаження нейронів [96].

Таким чином, сучасні дані свідчать, що цитиколін може впливати на кілька ключових ланок каскаду глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності. Його нейропротекторна дія реалізується через стабілізацію клітинних мембран, зниження позаклітинної концентрації глутамату, обмеження кальцієвого перевантаження, зменшення оксидативного стресу та підтримання мітохондріальної функції. Така мультитаргетна дія робить цитиколін перспективним компонентом нейропротекторних стратегій при нейродегенеративних захворюваннях, зокрема при глаукомній оптиконеуропатії [91].

Попри те що зниження внутрішньоочного тиску залишається базовою стратегією лікування глаукоми, сучасна концепція глаукомної оптиконеуропатії як хронічного нейродегенеративного процесу обґрунтовує інтерес до ад'ювантних нейропротекторних засобів, серед яких цитиколін посідає одне з найпомітніших місць. Експериментальні дані свідчать, що його дія не обмежується суто симптоматичним впливом, а потенційно охоплює кілька патогенетичних ланок, релевантних для глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності: стабілізацію мембранних фосфоліпідів, збереження кардіоліпіну та сфінгомієліну, відновлення фосфатидилхоліну, підтримку мітохондріальної функції, стимуляцію синтезу глутатіону та зниження концентрації глутамату. У тваринній моделі хронічного підвищення ВОТ трижневе пероральне застосування цитиколіну зменшувало втрату цілісності зорових шляхів і погіршення гостроти зору без впливу на сам рівень ВОТ, що



підтримує гіпотезу про ВОТ-незалежну нейропротекцію і добре узгоджується з його можливою роллю у пригніченні ексайтотоксичного каскаду [33].

Клінічні дані щодо цитиколіну при глаукомі формують неоднорідну, але загалом біологічно правдоподібну картину. Найпослідовніше позитивні сигнали отримані для електрофізіологічних показників, що відображають функцію гангліозних клітин сітківки та провідність по зорових шляхах. У новому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні 2025 року у 29 пацієнтів з відкритокутовою глаукомою 12-місячне застосування перорального розчину цитиколіну 500 мг/добу супроводжувалося статистично значущим збільшенням амплітуди PERG P50–N95 і VEP N75–P100, а також вкороченням латентностей PERG P50, VEP P100 та показника «ретинокортикального часу»; при цьому зміни VEP корелювали зі змінами поля зору. Автори інтерпретували це як прояв нейромодуляції функції гангліозних клітин і покращення постретинальної провідності, тобто як ефект, який теоретично може переривати ранні функціональні етапи ексайтотоксичного ушкодження ще до незворотної структурної втрати. Подібні висновки відображені й у сучасних оглядах нейропротекції при глаукомі, де цитиколін розглядається як засіб з переважним впливом саме на ретино-кортикальну функцію [92,97].

Не менш важливими є дані морфологічного моніторингу за допомогою ОКТ. У пілотному 2-річному дослідженні 2019 року за участю 60 пацієнтів із ПВКГ, які попри стабільний ВОТ мали повільне прогресування за периметрією в попередні 3 роки, після 12 місяців терапії цитиколіном середні значення ШНВС та ГК були вищими у групі лікування, ніж у контролі, і надалі залишалися відносно стабільними, тоді як у контрольній групі продовжували достовірно зменшуватися; через 18 місяців середнє MD також було кращим у групі цитиколіну і в подальшому залишалося стабільним, на відміну від контрольної групи, де показник погіршувався. У дослідженні 2022 року було показано, що на тлі перорального цитиколіну в короткостроковому періоді вдавалося запобігти втраті середньої товщини ШНВС, і автори прямо припустили, що такий ефект може відображати уповільнення прогресування глаукоми. Разом ці результати



підтримують припущення, що цитиколін може впливати не лише на функціональні, а й на структурні прояви нейродегенерації, хоча сила цього висновку поки що обмежена невеликими вибірками та дизайном окремих досліджень [92,98].

Додатковий інтерес становлять результати трирічного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження топічного цитиколіну у пацієнтів з прогресуючою глаукомою попри $\text{VOT} \leq 18$ мм рт. ст. У цій роботі відмінності за швидкістю прогресування за HFA 24-2 не досягли статистичної значущості, однак для HFA 10-2 та ШНВС ОКТ було показано достовірну перевагу цитиколіну: середня втрата ШНВС за 3 роки становила 1,86 мкм у групі цитиколіну проти 2,99 мкм у групі плацебо ($p=0,02$), причому захисний ефект був виразнішим в нижньому секторі. Ці дані важливі саме тому, що вони демонструють потенційний вплив препарату на центральні функціональні зміни та структурне стоншення ШНВС у пацієнтів із уже підтвердженим прогресуванням, тобто в клінічній ситуації, де нейродегенеративний компонент особливо актуальний [93].

Разом із тим сучасний рівень доказовості ще не дозволяє однозначно вважати цитиколін доведеним засобом для сповільнення прогресування глаукоми. Систематичний огляд 2023 року, який включив 10 досліджень і 424 пацієнтів, не виявив статистично значущих переваг цитиколіну порівняно з контролем щодо IOP, MD 24-2, ШНВС або PERG P50-N95, а автори дійшли висновку, що наявних даних недостатньо для підтвердження здатності препарату уповільнювати прогресування захворювання. Отже, на сьогодні цитиколін доцільно розглядати не як стандарт доведеної терапії, а як перспективний мультитаргетний ад'ювантний нейропротектор, чий потенційний ефект може реалізовуватися через обмеження ексайтотоксичності, підтримання енергетичного метаболізму і покращення ретино-кортикальної функції, однак потребує подальшого підтвердження у великих добре спланованих рандомізованих дослідженнях із довготривалим OCT-, PERG-, VEP- та периметричним моніторингом [34].



1.6 Білки теплового шоку та їх роль у нейропротекції

Білки теплового шоку (heat shock proteins, HSP) являють собою еволюційно консервативну групу молекулярних шаперонів, які відіграють ключову роль у підтриманні клітинного гомеостазу, особливо в умовах стресу. Вперше ці білки були описані як індуковані тепловим впливом, однак пізніше було встановлено, що їх експресія активується у відповідь на широкий спектр ушкоджувальних факторів, включаючи оксидативний стрес, ішемію, гіпоксію, накопичення неправильно згорнутих білків, порушення енергетичного метаболізму та запальні процеси [99]. Основною функцією HSP є забезпечення правильного згортання новосинтезованих білків, запобігання агрегації денатурованих поліпептидів, участь у транспорті білків через мембрани органел, а також сприяння деградації пошкоджених білків через протеасомну або аутофагічну систему.

За молекулярною масою білки теплового шоку поділяють на кілька основних сімейств, серед яких найбільш дослідженими є HSP27, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 та великі HSP110. Кожне з цих сімейств має специфічні функціональні особливості, проте всі вони беруть участь у підтриманні протеостатичного балансу клітини. У нейронах, які характеризуються високою метаболічною активністю та обмеженою здатністю до регенерації, система HSP має особливо важливе значення для запобігання накопиченню токсичних білкових агрегатів та підтримання стабільності клітинних структур [100].

У центральній нервовій системі експресія білків теплового шоку може різко зростати у відповідь на різноманітні патологічні стимули, включаючи ішемічне ушкодження, травму, нейродегенеративні процеси та нейрозапалення. Активатором транскрипції генів HSP є фактор теплового шоку (heat shock factor 1, HSF1), який у відповідь на клітинний стрес переходить у активний стан, зв'язується з «елементами теплового шоку» у промоторних ділянках відповідних генів і запускає синтез шаперонів. Така система забезпечує швидку адаптаційну реакцію клітини на ушкоджувальні фактори та сприяє відновленню білкового гомеостазу [101].



1.6.1 Нейропротекторні властивості HSP70

Серед усіх білків теплового шоку особливу увагу дослідників привертає сімейство HSP70, яке вважається одним із найважливіших компонентів клітинної системи захисту від стресу. HSP70 виконує функції молекулярного шаперона, забезпечуючи правильне згортання білків, запобігаючи їх агрегації та сприяючи відновленню денатурованих поліпептидів. Крім того, цей білок бере участь у регуляції клітинних сигнальних шляхів, пов'язаних із виживанням клітин, апоптозом та запальними процесами [102].

Одним із ключових механізмів нейропротекторної дії HSP70 є його здатність пригнічувати апоптотичні сигнальні каскади. Показано, що HSP70 може взаємодіяти з компонентами апоптотичної системи, зокрема з Araf-1, запобігаючи формуванню апоптосом та активації каспази-9. Крім того, цей білок здатний інгібувати активацію каспази-3, яка є одним із головних ефекторів програмованої клітинної смерті. Завдяки цьому HSP70 сприяє збереженню життєздатності нейронів у умовах клітинного стресу [150]. Іншим важливим аспектом нейропротекції, пов'язаним із HSP70, є його здатність модулювати оксидативний стрес. Відомо, що цей білок бере участь у стабілізації мітохондріальних мембран та зменшує утворення реактивних форм кисню. Крім того, HSP70 може сприяти підтриманню функціонального стану мітохондрій, що має вирішальне значення для нейронів, які характеризуються високими енергетичними потребами [103].

Також було показано, що HSP70 може впливати на процеси глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності. У експериментальних моделях нейродегенерації підвищення експресії HSP70 супроводжувалося зменшенням кальцієвого перевантаження нейронів та пригніченням активації NMDA-рецепторів. Передбачається, що цей ефект може бути пов'язаний зі стабілізацією клітинних мембран і зменшенням активації кальцій-залежних ферментів, що беруть участь у реалізації ексайтотоксичного каскаду [104].

Крім того, HSP70 здатний модулювати нейрозапалення. Встановлено, що цей білок може пригнічувати активацію NF-κB — одного з ключових



транскрипційних факторів, який регулює синтез прозапальних цитокінів. Таким чином, HSP70 може зменшувати запальну відповідь у нервовій тканині та обмежувати вторинне ушкодження нейронів [105].

1.6.2 Роль HSP70 у патогенезі та нейропротекції при глаукомі

У сучасних дослідженнях глаукомна оптиконеуропатія дедалі частіше розглядається як локалізована форма нейродегенерації центральної нервової системи, у патогенезі якої беруть участь механізми, характерні для інших нейродегенеративних захворювань. Серед таких механізмів важливе місце займають оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція, нейрозапалення та глутамат-опосередкована ексайтотоксичність — процеси, на які потенційно можуть впливати білки теплового шоку, зокрема HSP70 [106].

Експериментальні дослідження показали, що підвищення внутрішньоочного тиску супроводжується індукцією експресії HSP70 у гангліозних клітинах сітківки та гліальних клітинах. Передбачається, що така реакція має адаптивний характер і спрямована на захист нейронів від ушкоджувальних факторів, пов'язаних із механічним стресом, ішемією та метаболічними порушеннями. Зокрема, HSP70 може запобігати агрегації пошкоджених білків у гангліозних клітинах та сприяти їх деградації через систему протеасом або аутофагії [107].

Крім того, було встановлено, що HSP70 може відігравати роль у збереженні функціональної цілісності гангліозних клітин сітківки шляхом стабілізації мітохондріальної функції та зменшення оксидативного стресу. В експериментальних моделях глаукоми підвищення рівня HSP70 асоціювалося зі зменшенням апоптозу гангліозних клітин та збереженням структури зорового нерва [108].

Водночас деякі дослідження вказують на можливу участь HSP70 у формуванні аутоімунних реакцій при глаукомі. Було виявлено, що у пацієнтів із глаукомою можуть визначатися антитіла до HSP70, що свідчить про потенційну роль цього білка як автоантигену. Передбачається, що у певних умовах надмірна



або позаклітинна експресія HSP70 може активувати імунні механізми та сприяти розвитку хронічного нейрозапалення [109].

Таким чином, HSP70 відіграє складну та багатогранну роль у патогенезі глаукомної оптиконейропатії. З одного боку, цей білок є важливим елементом клітинної системи захисту, здатним пригнічувати апоптоз, зменшувати оксидативний стрес, стабілізувати мітохондріальну функцію та обмежувати ексайтотоксичність. З іншого боку, за певних умов він може бути залучений до аутоімунних процесів, що беруть участь у прогресуванні захворювання. Подальше вивчення ролі HSP70 може сприяти розробці нових нейропротекторних стратегій, спрямованих на збереження гангліозних клітин сітківки та уповільнення прогресування глаукоми.

Резюме до розділу 1

У розділі узагальнено сучасні погляди на ПВКГ як мультифакторне системне нейродегенеративне захворювання, у патогенезі якого поєднуються механічні, судинні, метаболічні, імунозапальні та ексайтотоксичні механізми. Розглянуто значення ОКТ і ОКТ-А для оцінки структурних та мікросудинних змін сітківки і диска зорового нерва, а також роль коливань ВОР у прогресуванні глаукомної оптикопатії. Окремо висвітлено системні механізми нейрональної загибелі, значення GRIN2B як маркера глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності та HSP70 як показника клітинного стресу й потенційної нейропротекторної відповіді. Наведені дані обґрунтовують необхідність комплексної діагностики, прогнозування перебігу та багатоцільової нейропротекції при ПВКГ.



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Клінічна характеристика обстежуваних та дизайн дослідження

Робота проводилася відповідно до поставленої мети та завдань дослідження та за своїм дизайном мала характер одноцентрового проспективно-ретроспективного клінічного порівняльного дослідження з елементами когортного спостереження. Дослідження було виконано на базі Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради в період з 2019 р. по 2025 р.

У дослідження було включено 49 осіб (88 очей), які після проведення первинного клінічного обстеження були розподілені на дві групи. 1 групу (контрольну) становили 10 практично здорових осіб (20 очей), які не мали офтальмологічної патології та системних захворювань, здатних впливати на стан сітківки. До 2 групи (основної) було віднесено 39 пацієнтів (68 очей) з встановленим діагнозом первинної відкритокутової глаукоми.

Дослідження проводилося з дотриманням основних принципів біоетики та деонтології відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини» (1964 р., з наступними переглядами), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), а також чинного законодавства України щодо проведення біомедичних досліджень. Перед включенням у дослідження всі учасники були поінформовані про мету, завдання, методи проведення дослідження та можливі ризики, після чого від кожного з них було отримано письмову інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні та обробку персональних даних. Участь у дослідженні була добровільною, а пацієнти мали право відмовитися від участі на будь-якому етапі без будь-яких наслідків для подальшого лікування. Протокол дослідження було розглянуто та схвалено комісією з питань біоетики Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України». Проведення



дослідження дозволено відповідно до рішення комісії від «09» листопада 2020 року, протокол № 9. Схематичне зображення дизайну дослідження представлено на рис. 2.1.

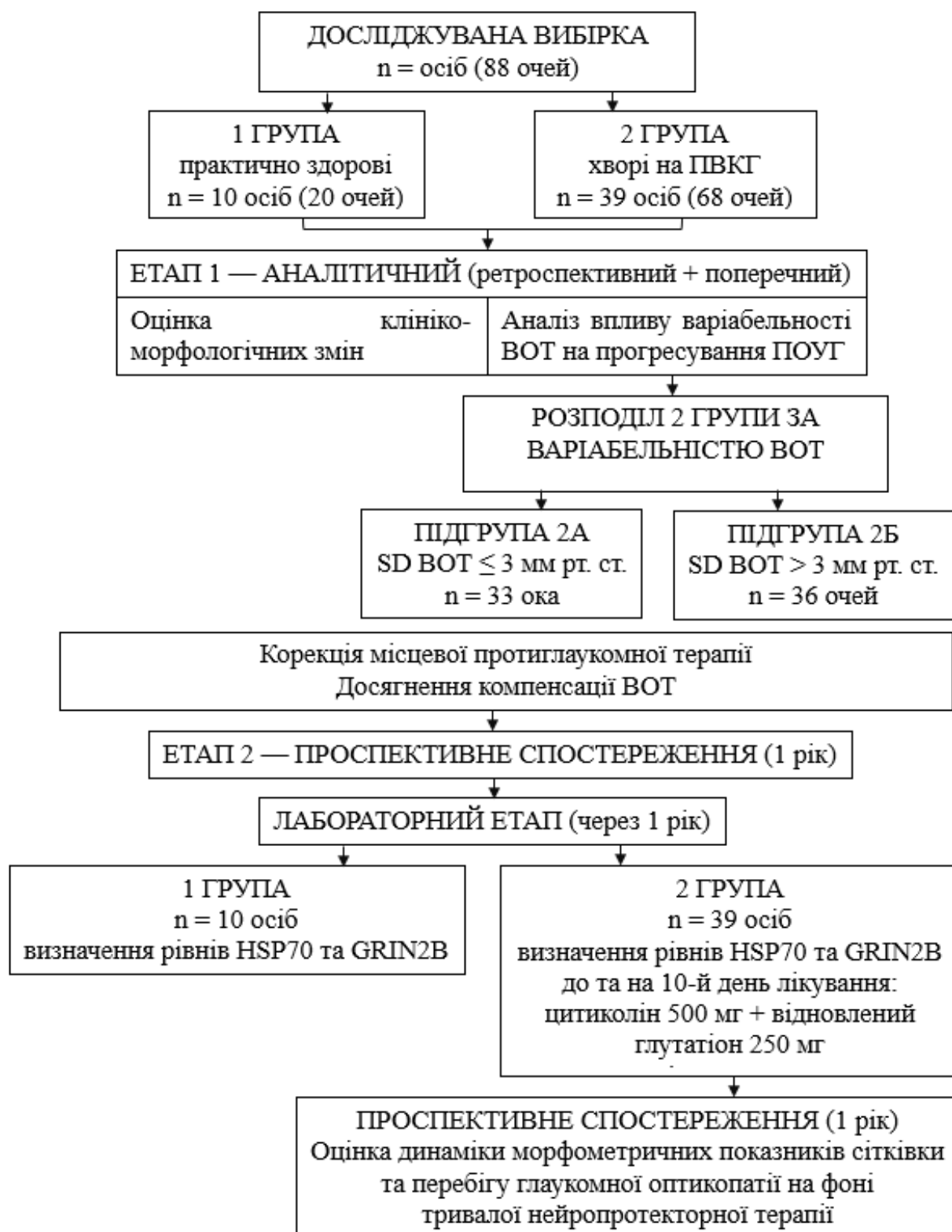


Рисунок 2.1 – Схема дизайну дослідження.



Критерії включення до групи пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою: встановлений діагноз розвиненої стадії первинної відкритокутової глаукоми, підтверджений на підставі клінічних, функціональних та структурних змін органа зору; наявність характерних змін диска зорового нерва та шару нервових волокон сітківки за даними офтальмоскопії та ОКТ; наявність характерних дефектів поля зору, підтверджених результатами стандартної автоматизованої периметрії (відхилення MD поля зору від -6 дБ до -12дБ на 24-2 стандартному ахроматичному дослідженні [68]); можливість проведення повного офтальмологічного обстеження відповідно до протоколу дослідження; якість отриманих ОКТ-сканів, достатня для подальшого аналізу.

Критерії включення до контрольної групи (практично здорові особи): відсутність клінічних ознак офтальмологічної патології; відсутність глаукоми або підозри на глаукому; нормальний рівень VOT; відсутність змін диска зорового нерва та структурних змін сітківки за даними ОКТ; відсутність дефектів поля зору.

Із дослідження виключали пацієнтів за наявності факторів, які могли впливати на структурні та мікроциркуляторні показники сітківки або унеможлилювали проведення повного офтальмологічного обстеження відповідно до протоколу дослідження, куди входили: наявність інших офтальмологічних захворювань, що можуть впливати на морфометричні показники сітківки або диска зорового нерва (вікова макулярна дегенерація, діабетична ретинопатія, судинні оклюзії сітківки, запальні захворювання ока тощо); перенесені раніше офтальмологічні операції, окрім факоемульсифікації катаракти; значні помутніння оптичних середовищ ока (катаракта, помутніння рогівки, скловидного тіла), які ускладнювали отримання якісних зображень під час проведення ОКТ; супутні системні захворювання, що можуть суттєво впливати на стан мікроциркуляції (декомпенсований цукровий діабет, тяжкі серцево-судинні захворювання, системні васкуліти тощо); неможливість проведення повного комплексу обстежень відповідно до протоколу дослідження; низька якість отриманих ОКТ-зображень або наявність виражених артефактів,



що унеможлилювали коректний аналіз морфометричних показників; відмова пацієнта від участі у дослідженні на будь-якому етапі.

Після застосування критеріїв включення та виключення було сформовано досліджувані групи, для яких проведено аналіз загальних клініко-демографічних характеристик обстежених осіб. Загальна клінічна характеристика груп дослідження представлена у таблиці. 2.1.

Таблиця 2.1- Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів у досліджуваних групах

	Група 1 (n=10)	Група 2 (n=39)	p
Вік (M±SD), роки	63,7±11,91	64,8±13,1	0,54
Стать, чоловіки/жінки, n	4/6	15/24	0,94
Тривалість ПВКГ, роки	-	4,2±2,8	-
Максимальна коригована гострота зору (M±SD)	1,0	0,72±0,18	<0,001*
Середній VOT (M±SD), мм. рт. ст.	17,1±2,54	23,9±4,8	<0,001*

Примітка. * – статистично значущі відмінності між групами (p<0,05)

Як видно з таблиці 2.1, досліджувані групи були зіставними за віком та статевим складом (p>0,05). Вік включених в дослідження обстежених осіб становив від 39 до 87 років. Середній вік усіх обстежених складав 64,6 ± 12,8 років. Аналіз розподілу пацієнтів за статтю показав, що серед обстежених переважали жінки. У контрольній групі чоловіки становили 40 %, жінки — 60 %, тоді як у групі пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою частка чоловіків становила 38,46 %, а жінок — 61,54 %. Водночас у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою, порівняно з контрольною групою,



відзначалося статистично значуще підвищення рівня внутрішньоочного тиску та зниження максимальної коригованої гостроти зору ($p < 0,001$).

Перший етап дослідження мав аналітичний характер і поєднував поперечний клініко-морфологічний аналіз із ретроспективною оцінкою динаміки захворювання. На цьому етапі з метою детальнішого аналізу клініко-морфологічних особливостей перебігу захворювання було проведено оцінку впливу варіабельності ВОР на швидкість прогресування первинної відкритокутової глаукоми. Добову тонометрію проводили протягом 4 діб із вимірюванням кожні 3 години за допомогою рикошетного тонометра I-Care Home2. Стандартне відхилення розраховувалось з використанням супровідного програмного забезпечення I-Care Home за формулою $s = [\sum(x - \bar{x})^2 / (N - 1)]^{1/2}$. Для цього пацієнтів основної групи було розподілено на підгрупи залежно від ступеня варіабельності внутрішньоочного тиску, який оцінювали за показником стандартного відхилення. Відомо, що у здорових осіб варіабельність ВОР, виражена через стандартне відхилення, зазвичай не перевищує 3 мм рт. ст. [110]. З урахуванням цього критерію другу групу (пацієнти з первинною відкритокутовою глаукомою) було поділено на дві підгрупи. До підгрупи 2А увійшли 33 ока зі стандартним відхиленням $\text{ВОР} \leq 3$ мм рт. ст., що відповідало відносно стабільному рівню офтальмотонусу. Підгрупу 2Б сформували 36 очей зі стандартним відхиленням $\text{ВОР} > 3$ мм рт. ст., що відображало підвищену варіабельність внутрішньоочного тиску. Такий підхід дозволив оцінити взаємозв'язок між рівнем коливань офтальмотонусу та швидкістю прогресування глаукомної оптикопатії, яку визначали за темпами змін морфометричних параметрів сітківки.

Подальший етап дослідження мав проспективний характер. Після корекції місцевої протиглаукомної терапії та досягнення компенсації ВОР пацієнти основної групи перебували під динамічним спостереженням протягом 1 року з метою оцінки подальшого перебігу глаукомного процесу.

Для дослідження можливого зв'язку між біохімічними показниками та структурними змінами сітківки серед пацієнтам основної групи через 1 рік



спостереження було проведено визначення рівнів білка теплового шоку HSP70 та субодиниці GRIN2B рецептора N-метил-D-аспартату. У контрольній групі було виконано аналогічне лабораторне дослідження.

Усім пацієнтам основної групи одразу після забору біологічного матеріалу для визначення біохімічних маркерів було призначено комбіновану терапію препаратами цитиколіну 500 мг 1 раз на добу протягом 12 місяців та відновленого глутатіону 250 мг протягом 2 місяців, з наступною перервою в 2 місяці та повторним прийомом протягом 2 місяців (3 курси по 2 місяці на рік). Контрольне визначення рівнів HSP70 та GRIN2B виконували на 10-й день лікування з метою оцінки ранніх змін досліджуваних біохімічних показників на фоні терапії.

В подальшому пацієнти основної групи з первинною відкритокутовою глаукомою продовжували отримувати нейропротекторну терапію препаратами цитиколіну та відновленого глутатіону та вони перебували під клінічним спостереженням протягом одного року для оцінки динаміки структурних змін сітківки та перебігу глаукомної оптикопатії. Для більш детальної характеристики перебігу захворювання аналізували не лише абсолютні зміни досліджуваних показників, але й проводили розподіл пацієнтів за швидкістю прогресування з подальшим порівнянням частотних характеристик до та після проведеного лікування. Класифікацію здійснювали на підставі швидкості змін глобальної товщини ШНВС, як найбільш значимого критерію прогресії глаукомної оптиконеуропатії: до групи швидкого прогресування відносили випадки зі зменшенням товщини ШНВС понад -2 мкм/рік, до помірного — від -2 до -1 мкм/рік, а до повільного — менше ніж -1 мкм/рік [69].

2.2 Методи обстеження

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження було застосовано комплекс клінічних, інструментальних, лабораторних та статистичних методів дослідження. Обстеження всіх учасників проводилося відповідно до єдиного протоколу дослідження та включало стандартне



офтальмологічне обстеження, сучасні методи візуалізації структур сітківки, а також лабораторні методи визначення біохімічних маркерів.

Комплекс офтальмологічного обстеження був спрямований на оцінку функціонального стану органа зору, морфометричних параметрів сітківки та диска зорового нерва, а також показників ретинальної мікроциркуляції. Окрім цього, пацієнтам проводили визначення рівнів біохімічних маркерів нейродегенеративних процесів, що дозволило оцінити їх можливий зв'язок зі структурними змінами сітківки при первинній відкритокутовій глаукомі.

2.2.1 Стандартне офтальмологічне обстеження

Стандартне офтальмологічне обстеження включало визначення максимальної коригованої гостроти зору з використанням стандартних таблиць Сівцева-Головіна з апаратом Рота, з подальшими визначенням оптичної сили рогівки на авторефрактометрі RC-5000 та оптичною корекцією за допомогою набору пробних окулярних лінз та призм НС. Офтальмотонометрію проводили за допомогою рикошетного тонометра I-Care Home2.

Огляд переднього відрізка ока проводили методом біомікроскопії із застосуванням щілинної лампи. Для верифікації діагнозу ПВКГ проводилась гоніоскопія з трьохдзеркальною гоніолінзою. Оцінку стану заднього відрізка ока здійснювали шляхом офтальмоскопії.

Для оцінки функціонального стану зорового аналізатора пацієнтам проводили стандартну автоматизовану периметрію на приладі Oculus Twinfield 2, що дозволяло виявити характерні дефекти поля зору, типові для первинної відкритокутової глаукоми. Отримані результати використовувалися для клінічної верифікації діагнозу, проте показники периметрії не включалися до подальшого статистичного аналізу в межах даного дослідження.

2.2.2 ОКТ та ОКТ-ангіографія

Оцінку морфометричних параметрів сітківки та диска зорового нерва проводили методом ОКТ із використанням спектрального томографа Optovue RTVue-100 XR Avanti (Optovue Inc., США), який оснащений функцією ангіографії (ОКТ-ангіографія).



Даний метод дозволяє отримувати високороздільні томографічні зображення структур сітківки *in vivo* та здійснювати кількісну оцінку морфометричних параметрів нейроретинальних структур. Обстеження проводили відповідно до стандартного протоколу сканування, рекомендованого виробником приладу.

У ході дослідження оцінювали морфометричні параметри диска зорового нерва: загальне співвідношення екскавації до ДЗН, вертикальне та горизонтальне співвідношення екскавації до ДЗН, площа НРП та об'єм екскавації. Також аналіз включав посекторальне визначення товщини ШНВС (8-ми секторальна діаграма), параметрів гангліонарного комплексу (GCC), а також показників глобальних (GLV) та фокальних (FLV) втрат гангліонарних клітин.

Усі дослідження проводилися за умов належної якості зображення. Оцінку якості сканів проводили за індексом сили сигналу (Signal Strength Index, SSI). До аналізу включали скани, які мали SSI не менше 60 та не містили виражених артефактів.

Оцінку мікроциркуляторних параметрів сітківки та диска зорового нерва проводили за допомогою вбудованого у прилад програмного забезпечення для неінвазивної візуалізації ретинального та перипапілярного кровотоку *Angio Analytics*. У дослідженні аналізували показники щільності судинного русла в макулярній та перипапілярній ділянках. У макулярній зоні оцінювали щільність ПСС (ПСС) та щільність глибокого судинного сплетення (ГСС) на сканах 6×6 мм. Аналіз проводили для зони всього зображення, верхньої та нижньої половин, фовеолярної, парафовеолярної та перифовеолярної ділянок, а також для відповідних секторів парафовеа і перифовеа. У перипапілярній зоні визначали щільність радіального перипапілярного капілярного сплетення (РПКС) в межах усього зображення скану розміром 4,5×4,5 мм, всередині диска зорового нерва, перипапілярно, у верхній та нижній півсферах, а також у секторах перипапілярної ділянки.

Оцінку мікрovasкулярних змін здійснювали шляхом аналізу кількісних показників щільності судин, виражених у відсотках, які автоматично



розраховувалися програмним забезпеченням томографа. Отримані параметри використовували для порівняльного аналізу між групою здорових осіб та пацієнтами з первинною відкритокутовою глаукомою, а також для визначення найбільш інформативних секторів глаукомного ураження. До подальшого аналізу включали лише зображення належної якості. Якість сканів оцінювали за індексом якості скану (Scan Quality Index, SQ), який автоматично розраховується програмним забезпеченням томографа та подається у балах від 1 до 10. Допустимими для подальшого аналізу вважали зображення зі значенням $SQ \geq 7$. Крім того, враховували правильність центрування ділянки сканування, відсутність виражених артефактів руху та помилок автоматичної сегментації шарів сітківки. Сканування з низькою якістю зображення або наявністю артефактів до аналізу не включали.

З метою підвищення діагностичної цінності дослідження аналіз показників ОКТ-ангіографії проводили не лише за інтегральними параметрами, а й із детальною секторальною оцінкою, що дозволяло виявити топографічні особливості мікроциркуляторних порушень у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою. Дослідження РПКС виконували у межах кругової області навколо диска зорового нерва, після чого автоматично визначали показники щільності судин для таких зон: у межах усього зображення, всередині диска зорового нерва, у перипапільрній ділянці, у верхній та нижній половинах, а також у восьми секторах перипапільрної області: назально-верхньому, назально-нижньому, нижньо-назальному, нижньо-скронево-нижньому, скронево-верхньому, верхньо-скронево-нижньому та верхньо-назальному. У макулярній зоні проводили оцінку щільності судин ПСС та ГСС судинних сплетень відповідно до стандартної карти макулярного сканування, яка включала визначення показників у межах усього зображення, верхньої та нижньої половин, а також у центральних і парацентральных зонах макули. Зокрема, оцінювали щільність судин у фовеолярній, парафовеолярній та перифовеолярній ділянках.

Парафовеолярну та перифовеолярну області додатково поділяли на чотири сектори: верхній, нижній, назальний та скроневий, що дозволяло здійснити



детальний топографічний аналіз мікроваскулярних змін. Такий підхід давав можливість оцінити регіонарні особливості перфузії сітківки та виявити найбільш вразливі ділянки мікроциркуляторного русла у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою.

Отримані секторальні показники використовували для подальшого порівняльного аналізу між досліджуваними групами, а також для визначення найбільш інформативних мікроваскулярних маркерів глаукомного ураження.

2.2.3 Лабораторні дослідження

Для оцінки біохімічних показників, пов'язаних із нейродегенеративними процесами при первинній відкритокутовій глаукомі, проводили визначення рівнів білка теплового шоку HSP70 та субдиниці GRIN2B рецептора N-метил-D-аспартату у сироватці крові. Визначення концентрацій біомаркерів виконували у лабораторії Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету відповідно до стандартних операційних процедур.

Забір венозної крові виконували у ранковій годині натще з дотриманням стандартних правил асептики та антисептики. Для отримання сироватки кров витримували до повного згортання при кімнатній температурі, після чого центрифугували при 1000 g протягом 20 хвилин. Отриману сироватку відбирали у стерильні пробірки та використовували для негайного дослідження або зберігали в аліквотах при температурі -30°C . Повторних циклів заморожування-розморожування уникали.

Визначення концентрації досліджуваних білків проводили методом імуноферментного аналізу (ELISA) за принципом «сендвіч»-імуноферментного аналізу відповідно до інструкцій виробника тест-систем. Рівень HSP70 (HSPA9) визначали за допомогою тест-системи Elabscience® Human HSP-70/HSPA9 ELISA Kit. Згідно з характеристиками виробника, чутливість методу становила 0,47 нг/мл, а робочий діапазон визначення — 0,78–50 нг/мл. Концентрацію GRIN2B визначали з використанням набору Human GRIN2B (Glutamate Receptor, Ionotropic, N-Methyl-D-Aspartate 2B) ELISA Kit (ELK Biotechnology, cat.



ELK4421). Чутливість тест-системи становила 0,117 нг/мл, а діапазон визначення — 0,32–20 нг/мл.

Реакцію здійснювали у мікропланшетному форматі з подальшим фотометричним визначенням оптичної щільності. На першому етапі у лунки мікропланшета, попередньо сенсibiliзовані специфічними антитілами до відповідного антигену, вносили 100 мкл досліджуваних зразків сироватки крові або стандартних розчинів, після чого проводили інкубацію при 37 °С. Під час інкубації відбувалося специфічне зв'язування антигену, що містився у зразках, з іммобілізованими антитілами. Після завершення інкубації проводили промивання планшета для видалення незв'язаних компонентів та послідовно додавали біотинільовані антитіла, кон'югат стрептавідин-пероксидази хрому (HRP) та субстрат 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМВ). У результаті ферментативної реакції відбувалося утворення забарвленого продукту, інтенсивність якого пропорційна концентрації досліджуваної речовини у зразку. Реакцію зупиняли шляхом додавання стоп-реагенту, після чого проводили вимірювання оптичної щільності розчинів у лунках мікропланшета за допомогою імуноферментного аналізатора. Концентрацію досліджуваних біомаркерів визначали шляхом порівняння отриманих значень оптичної щільності зі стандартною калібрувальною кривою.

Реєстрацію результатів імуноферментного аналізу виконували на автоматичному повноплашковому імуноферментному аналізаторі Sirio-S (Seac, Італія), який забезпечує автоматичне вимірювання оптичної щільності досліджуваних зразків при довжині хвилі 450 нм. Концентрацію досліджуваних білків визначали шляхом побудови калібрувальної кривої на основі стандартних розчинів і подальшого співставлення значень оптичної щільності досліджуваних зразків зі стандартною кривою.

Для підвищення точності визначення всі зразки аналізували у двох паралельних вимірюваннях (дублікатах). Відтворюваність методу характеризувалася коефіцієнтом варіації менше 10%, що відповідало вимогам аналітичної точності тест-систем.



Результати імуноферментного аналізу виражали у відповідних одиницях концентрації досліджуваних біомаркерів у сироватці крові відповідно до характеристик застосованих тест-систем. Концентрацію HSP70 та рівень субодиниці GRIN2B рецептора N-метил-D-аспартату визначали у нанограмах на мілілітр (нг/мл). Отримані значення використовували для подальшого статистичного аналізу та оцінки взаємозв'язку між біохімічними показниками та структурно-функціональними змінами сітківки у пацієнтів із ПВКГ.

Усі лабораторні дослідження проводили відповідно до вимог стандартних операційних процедур та методичних рекомендацій щодо виконання імуноферментного аналізу.

2.3 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). ROC-аналіз виконували за допомогою програмного забезпечення Jamovi 2.7.18 [111].

На першому етапі для всіх кількісних показників здійснювали описову статистичну обробку з визначенням середнього арифметичного значення (M) та стандартного відхилення (SD). Результати для кількісних змінних подавали у вигляді $M \pm SD$. Для якісних ознак визначали абсолютні значення та відсоткові співвідношення.

Для порівняльного аналізу кількісних показників між двома незалежними групами застосовували відповідні параметричні та непараметричні методи залежно від характеру розподілу даних. При порівнянні показників між групою здорових осіб та пацієнтами з первинною відкритокутовою глаукомою, а також між окремими підгрупами хворих, використовували критерій Стьюдента для незалежних вибірок. У випадках, коли розподіл відрізнявся від нормального, застосовували непараметричні методи аналізу. Для порівняння пов'язаних вибірок у динаміці спостереження використовували критерій Стьюдента для залежних вибірок.



Для оцінки топографічних особливостей структурних і мікроциркуляторних змін між секторами використовували дисперсійний аналіз із повторними вимірюваннями. Для багатовимірної оцінки внутрішньогрупових відмінностей між секторами використовували багатовимірний критерій Уїлкса (Wilks' lambda) з визначенням значення F-критерію, рівня статистичної значущості та величини ефекту у вигляді часткової η^2 .

З метою визначення незалежних предикторів наявності глаукомного ураження, а також оцінки внеску окремих морфометричних і мікроциркуляторних параметрів у формування діагностичної моделі використовували бінарний логістичний регресійний аналіз. Для характеристики моделі оцінювали регресійні коефіцієнти (β), статистику Wald, критерій відношення правдоподібності (χ^2) та відповідні рівні статистичної значущості.

Для оцінки діагностичної інформативності структурних, морфометричних, мікроваскулярних та біохімічних показників проводили ROC-аналіз із побудовою ROC-кривих та визначенням площі під кривою (AUC), 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), оптимальних порогових значень (cut-off), чутливості та специфічності. Оптимальні порогові значення визначали з урахуванням індексу Юдена. Для оцінки взаємозв'язків між морфометричними, мікроциркуляторними та біохімічними показниками, а також для аналізу асоціацій між динамікою структурних змін і лабораторними маркерами проводили кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнта кореляції r та рівня статистичної значущості p . Для кількісної оцінки зв'язку між показниками до та після лікування, а також для аналізу прогностичної цінності вихідних рівнів біомаркерів застосовували лінійний регресійний аналіз із визначенням коефіцієнта регресії β та коефіцієнта детермінації R^2 .

Для оцінки вираженості змін біохімічних показників під впливом терапії додатково визначали розмір ефекту Cohen's d , що дозволяло охарактеризувати клінічну вираженість міжвізитних змін незалежно від їх статистичної значущості.

Статистично значущими вважали відмінності при значенні $p < 0,05$.



РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА МОРФОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СІТКІВКИ ТА ДИСКУ ЗОРОВОГО НЕРВУ У ХВОРИХ НА ПВКГ ТА ЗДОРОВИХ ОСІБ ЗА ДАНИМИ ОКТ ТА АНГІО ОКТ

Глаукома, як нейродегенеративне захворювання проявляється в першу чергу ушкодженням ГКС, ремодуляцією решітчастої пластинки з наступним порушенням аксонального транспорту ГК та стоншенням ШНВС, що призводить до типового звуження поля зору. Саме тому структурні зміни ГК та перипапільярного ШНВС є одним із найбільш чутливих маркерів глаукомного ураження, що передуює клінічно значущим функціональним порушенням та обумовлює особливу роль методів візуалізації за допомогою ОКТ. Відомо, що глаукомний процес має регіонарну вибірковість, тому аналіз не лише середніх показників, а й секторальних параметрів є принципово важливим для підвищення діагностичної чутливості.

З огляду на це, в наступних розділах наведені і проаналізовані дані отримані з використанням ОКТ під час моніторингових та контрольних візитів, як здорових осіб так і групи хворих на ПВКГ.

3.1 Структурні характеристики перипапільярного шару нервових волокон та морфометричних показників ДЗН у хворих на глаукому та здорових осіб з визначенням найбільш інформативних маркерів глаукомного ураження

Глаукома розглядається як хронічна прогресуюча оптична нейропатія, що характеризується селективним ушкодженням ГК сітківки та її аксонів і формуванням типових дефектів поля зору. Саме тому структурні зміни ГК та перипапільярного ШНВС є одним із найбільш чутливих маркерів глаукомного ураження, що передуює клінічно значущим функціональним порушенням та обумовлює особливу роль методів візуалізації за допомогою ОКТ. Відомо, що глаукомний процес має регіонарну вибірковість, саме тому аналіз не лише



середніх показників, а й секторальних параметрів є принципово важливим для підвищення діагностичної чутливості.

Проведено порівняльний аналіз товщини ШНВС у пацієнтів з ПВКГ (2 група) порівняно з групою здорових осіб (1 група) результати якого представлено в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1 – Товщина ШНВС в групах дослідження ($M \pm SD$)

Показник, мкм	1 група (n=20)	2 група (n=68)	p
Середня товщина	103,80 ± 6,45	76,52 ± 14,95	0,000
Верхня півсфера	112,40 ± 8,46	77,08 ± 18,03	0,000
Нижня півсфера	108,45 ± 10,24	74,74 ± 17,16	0,000
Назально-верхній сектор	105,65 ± 16,39	70,53 ± 16,94	0,000
Назально-нижній сектор	85,75 ± 11,72	63,58 ± 13,22	0,000
Нижньо-назальний сектор	122,85 ± 24,77	86,68 ± 24,78	0,000
Нижньо-скроневий сектор	153,10 ± 17,92	91,94 ± 31,41	0,000
Скронево-нижній сектор	75,80 ± 11,99	56,46 ± 13,02	0,000
Скронево-верхній сектор	74,70 ± 13,28	63,28 ± 15,58	0,000
Верхньо-скроневий сектор	132,45 ± 16,23	91,91 ± 29,85	0,000
Верхньо-назальний сектор	142,05 ± 18,57	82,31 ± 23,67	0,000

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

Отримані результати свідчать про достовірне, генералізоване, але нерівномірне стоншення ШНВС у пацієнтів з ПВКГ порівняно з групою здорових осіб. Секторальний аналіз підтвердив дифузне стоншення шару нервових волокон у пацієнтів з глаукомою з охопленням як верхньої, так і нижньої півсфер. Найбільш виражені відмінності відзначалися у типово вразливих для глаукомного ураження скроневих та верхньо-назальних секторах, що відповідає характерним топографічним особливостям порушення аксоплазматичного транспорту гангліонарних клітин.

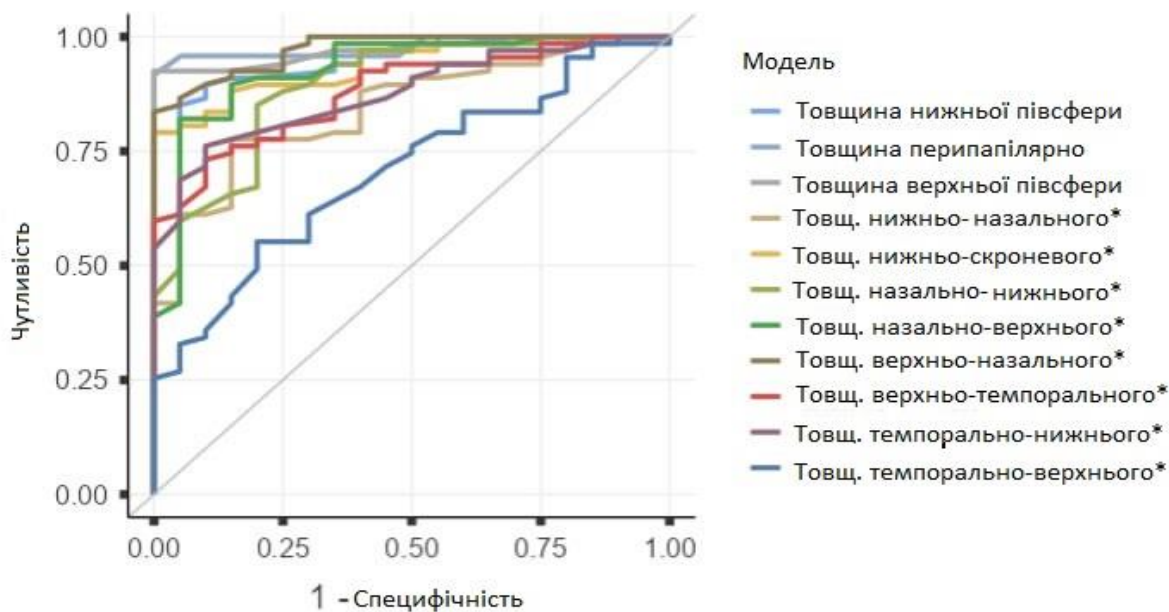


Отримані дані відображають системний характер структурної перебудови перипапільного ШНВС у хворих на глаукому та підтверджують доцільність використання секторального аналізу для ранньої верифікації патологічних змін.

Для оцінки топографічних особливостей ураження ШНВС у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою було проведено дисперсійний аналіз із повторними вимірюваннями. Багатовимірний критерій Уїлкса продемонстрував статистично значущу неоднорідність товщини ШНВС між досліджуваними секторами (λ Уїлкса = 0,0315; $F = 226,57$; $p=0,000$). Величина ефекту була надзвичайно високою (часткова $\eta^2 = 0,968$). Аналіз середніх значень товщини ШНВС у секторах показав нерівномірний характер ураження з чіткою закономірністю розподілу. Найбільш виражене стоншення спостерігалось у скронево-нижньому секторі ($56,46 \pm 13,03$ мкм). Наступним за ступенем ураження був скронево-верхній сектор ($63,28 \pm 15,58$ мкм). У назально-нижньому секторі товщина ШНВС становила $63,58 \pm 13,22$ мкм. У назально-верхньому секторі показник був дещо більшим і дорівнював $70,53 \pm 16,94$ мкм. У верхньо-назальному секторі товщина ШНВС становила $82,31 \pm 23,67$ мкм. Найбільші значення товщини ШНВС спостерігалися у нижньо-назальному ($86,68 \pm 24,78$ мкм) та верхньо-скроневому ($91,91 \pm 29,85$ мкм) секторах. Максимальна товщина ШНВС була відзначена у нижньо-скроневому секторі ($91,94 \pm 31,51$ мкм).

З метою визначення найбільш інформативного сектору ураження ШНВС проведено ROC аналіз товщин ШНВС, із розрахунком площі під кривою (AUC) для кожного сектору окремо, що представлено на рис. 3.1.1.

Проведений ROC-аналіз дозволив оцінити діагностичну інформативність середньої товщини ШНВС у різних секторах при диференціації здорових осіб та пацієнтів із глаукомою. Усі досліджувані параметри продемонстрували статистично значущу дискримінаційну здатність (в усіх випадках $p < 0,001$), що підтверджує їхню прогностичну цінність.



Примітка. * - сектору

Рисунок 3.1.1 – ROC криві за секторальною товщиною ШНВС.

Найвищу площу під ROC-кривою (AUC) отримано для середньої перипапільярної товщини ШНВС (AUC = 0,978; 95% ДІ 0,936–1,000), що відповідає відмінній діагностичній якості моделі. Оптимальним пороговим значенням (cut-off) визначено $\leq 99,5$ мкм (чутливість 0,958; 1-специфічність 0,0526), що забезпечує високу здатність виявлення хворих із мінімальним рівнем хибнопозитивних результатів. Високі показники також продемонстрували верхня півсфера (AUC = 0,972; 95% ДІ 0,944–1,000; cut-off ≤ 101 мкм; чутливість 0,925; 1-специфічність 0,000) та нижня півсфера (AUC = 0,953; 95% ДІ 0,913–0,993; cut-off $\leq 96,5$ мкм; чутливість 0,896; 1-специфічність 0,100). Серед секторних показників найвищу дискримінаційну здатність продемонстрував верхньо-назальний сектор (AUC = 0,973; 95% ДІ 0,945–1,000; cut-off ≤ 114 мкм; чутливість 0,866; 1-специфічність 0,0500), а також назально-верхній сектор (AUC = 0,929; 95% ДІ 0,863–0,996; cut-off $\leq 92,5$ мкм; чутливість 0,896; 1-специфічність 0,1500). Високу прогностичну цінність також продемонстрували нижньо-скроневи́й сектор (AUC = 0,939; 95% ДІ 0,892–0,985; cut-off ≤ 136 мкм; чутливість 0,881; 1-специфічність 0,1500) та назально-нижній сектор (AUC = 0,893; 95% ДІ 0,814–0,972; cut-off $\leq 77,5$ мкм; чутливість 0,851; 1-специфічність 0,200). Нижньо-



назальний сектор мав $AUC = 0,846$ (95% ДІ 0,759–0,933; cut-off $\leq 102,5$ мкм; чутливість 0,776; 1-специфічність 0,1500), а темпорально-нижній — $AUC = 0,876$ (95% ДІ 0,803–0,949; cut-off $\leq 65,0$ мкм; чутливість 0,761; 1-специфічність 0,1000). Верхньо-скроневи́й сектор характеризувався $AUC = 0,880$ (95% ДІ 0,808–0,953; cut-off ≤ 115 мкм; чутливість 0,761; 1-специфічність 0,150), тоді як скронево-верхній сектор мав дещо нижчу, але статистично значущу діагностичну здатність ($AUC = 0,706$; 95% ДІ 0,586–0,826; cut-off $\leq 65,0$ мкм; чутливість 0,552; 1-специфічність 0,200), що відповідає помірному рівню точності.

Таким чином, більшість секторальних та інтегральних показників товщини ШНВС продемонстрували високу або відмінну діагностичну інформативність при диференціації здорових осіб та хворих на глаукому. Найбільш значущими предикторами виявилися середня перипапілярна товщина ШНВС, показники верхньої та нижньої півсфер, а також верхньо-назальний і нижньо-скроневи́й сектори, що характеризувалися максимальними значеннями AUC та вузькими довірчими інтервалами. Отримані результати підтверджують доцільність використання секторного аналізу ШНВС як високочутливого інструменту ранньої діагностики глаукомної оптикопатії.

Проведено порівняльний аналіз морфометричних параметрів ДЗН у пацієнтів з глаукомою та здорових осіб, що представлено в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2 – Морфометричні параметри ДЗН у пацієнтів на ПВКГ та здорових осіб ($M \pm SD$)

Показник	1 група (n=20)	2 група (n=68)	p
Співвідношення площі екскавації до площі диску	$0,29 \pm 0,17$	$0,59 \pm 0,20$	0,000
Вертикальне співвідношення	$0,46 \pm 0,22$	$0,77 \pm 0,16$	0,000
Горизонтальне співвідношення	$0,54 \pm 0,25$	$0,80 \pm 0,16$	0,000
Площа обідку, мм^2	$1,32 \pm 0,34$	$0,84 \pm 0,39$	0,000
Площа диску, мм^2	$1,88 \pm 0,26$	$2,14 \pm 0,43$	0,014
Об'єм екскавації, мм^3	$0,13 \pm 0,14$	$0,39 \pm 0,30$	0,000

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами ($p < 0,05$)



Сукупність отриманих даних вказує на істотну ремоделюцію ДЗН, пов'язану зі зміною структури решітчастої пластинки та стоншенню ШНВС, характерні для глаукомного ураження.

Аналіз морфометричних параметрів ДЗН продемонстрував, що статистично значущими незалежними предикторами наявності глаукоми були об'єм екскавації та співвідношення площі екскавації до площі диска. Об'єм екскавації мав достовірний зв'язок із наявністю захворювання ($\chi^2 = 16,17$; $p < 0,001$), а співвідношення площі екскавації до площі диска також виступало значущим предиктором ($\chi^2 = 13,06$; $p < 0,001$). Інші морфометричні параметри, включаючи площу нейроретинального пояса ($p = 0,354$), вертикальне співвідношення екскавації до диска ($p = 0,094$) та горизонтальне співвідношення ($p = 0,641$), не продемонстрували незалежного впливу в межах багатofакторної моделі. Проведено ROC аналіз морфометричних показників ДЗН для оцінки діагностичної ефективності дослідження, що представлено на рис. 3.1.2.

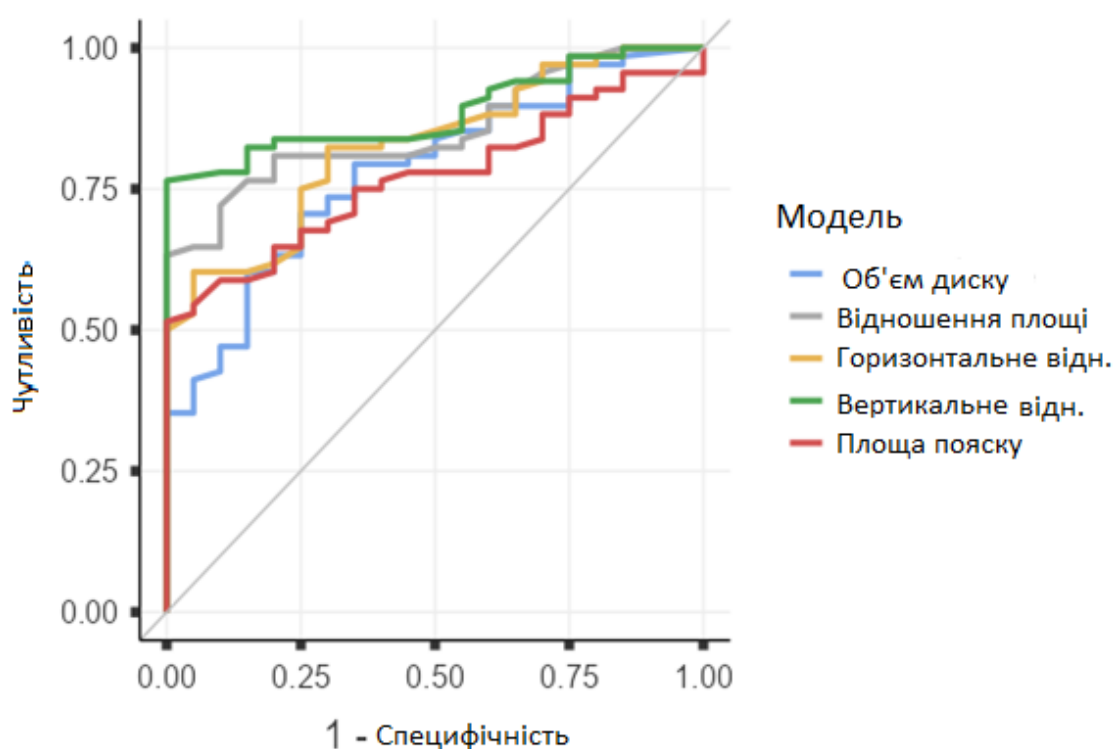


Рисунок 3.1.2 – ROC криві за параметрами ДЗН.

Морфометричні параметри ДЗН продемонстрували статистично значущу діагностичну здатність ($p < 0,001$) із показниками AUC у межах 0,770–0,886.



Найвищу дискримінаційну здатність мав показник вертикального співвідношення екскавації до диска — AUC 0,886 (95% ДІ 0,819–0,953); при cut-off 0,660 чутливість становила 82,4%, специфічність — 85,0%. Співвідношення екскавації до площі диска характеризувалося AUC 0,855 (95% ДІ 0,777–0,933); при пороговому значенні 0,395 чутливість становила 80,9%, специфічність — 80,0%. Горизонтальне співвідношення екскавації до диска мало AUC 0,826 (95% ДІ 0,737–0,916); при cut-off 0,655 чутливість дорівнювала 82,4%, специфічність — 70,0%. Показник об'єму екскавації характеризувався AUC 0,781 (95% ДІ 0,676–0,887); при пороговому значенні 0,113 чутливість становила 79,4%, специфічність — 65,0%. Найнижче значення AUC відзначено для площі нейроретинального обідка— 0,770 (95% ДІ 0,673–0,867); при cut-off 1,050 чутливість становила 64,7%, специфічність — 80,0%.

Таким чином, визначено найбільш чутливі показники для оцінки діагностичної ефективності морфометрії диска: вертикальне відношення екскавації до диску та співвідношення площі екскавації до диску.

3.2 Структурні характеристики ГК та товщини сітківки у хворих на глаукому та здорових осіб та визначення найбільш інформативних маркерів глаукомного ураження

В той час як зміни параметрів ШНВС відображають зміни аксонів гангліонарних клітин сітківки, стан власне тіла нейрона можна дослідити з оцінкою параметрів гангліонарного комплексу сітківки. Основними метриками в ГКС, які відображають сучасні пристрої ОКТ є: товщина ГКС, об'єм фокальних (FLV) і глобальних (GLV) втрат ГК. Також було проведено аналіз всієї товщини сітківки в макулярній зоні, топографічно пов'язаній з областю визначення параметрів ГКС.

Відмінності в параметрах ГК між хворими на глаукому і здоровими особами наведено в таблиці 3.2.1.



Таблиця 3.2.1 – Показники товщини ГК сітківки, фокальних та глобальних втрат гангліонарних клітин у пацієнтів на ПВКГ та контрольній групі (M ± SD)

Показник	1 група (n=20)	2 група (n=68)	p
Середня товщина ГК, мкм	100,05 ± 4,03	78,97 ± 12,14	0,000
ГК верхній сектор, мкм	99,40 ± 4,69	79,50 ± 12,71	0,000
ГК нижній сектор, мкм	100,70 ± 3,96	78,39 ± 12,50	0,000
Фокальні втрати ГК, %	0,15 ± 0,13	7,03 ± 9,61	0,002
Глобальні втрати ГК, %	0,92 ± 1,43	16,80 ± 11,04	0,000

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (p<0,05)

Суттєві відмінності параметрів гангліонарного комплексу між досліджуваними групами були зафіксовані під час порівняльного аналізу. Товщина ГК в групі контролю була достовірно вища в усіх досліджуваних секторах. Відповідно до зменшення товщини ГКС у групи хворих осіб, достовірно вищими виявились показники FLV та GLV, що притаманно розвитку оптиконеуропатії.

Бінарний логістичний регресійний аналіз, проведений з метою визначення незалежних структурних предикторів наявності ПВКГ, показав, що єдиним статистично значущим незалежним предиктором серед параметрів ГКС був показник FLV ($\beta = -8,73$; Wald = 4,54; p = 0,033). Збільшення FLV асоціювалося з підвищеною ймовірністю наявності глаукоми. Інші параметри, включені до моделі, зокрема середня товщина ГК (p = 0,915), глобальні втрати ГК (p = 0,573) та середня товщина шару нервових волокон сітківки (p = 0,534), не продемонстрували статистично значущого незалежного впливу. Оцінка моделі за критерієм відношення правдоподібності підтвердила її загальну статистичну значущість; найбільший внесок у формування моделі мав показник FLV ($\chi^2 = 17,93$; p < 0,001). Показники GLV (p = 0,504) та RNFL (p = 0,527) не мали достовірного впливу, тоді як показник середньої товщини ГКС характеризувався значним загальним внеском ($\chi^2 = 57,27$; p < 0,001), однак не виступав незалежним



предиктором після корекції на інші змінні, що може відображати міжпараметричний взаємозв'язок.

Проведений ROC-аналіз структурних параметрів сітківки продемонстрував їх високу здатність до розмежування здорових осіб і пацієнтів із глаукомою та представлений на рис. 3.2.1.

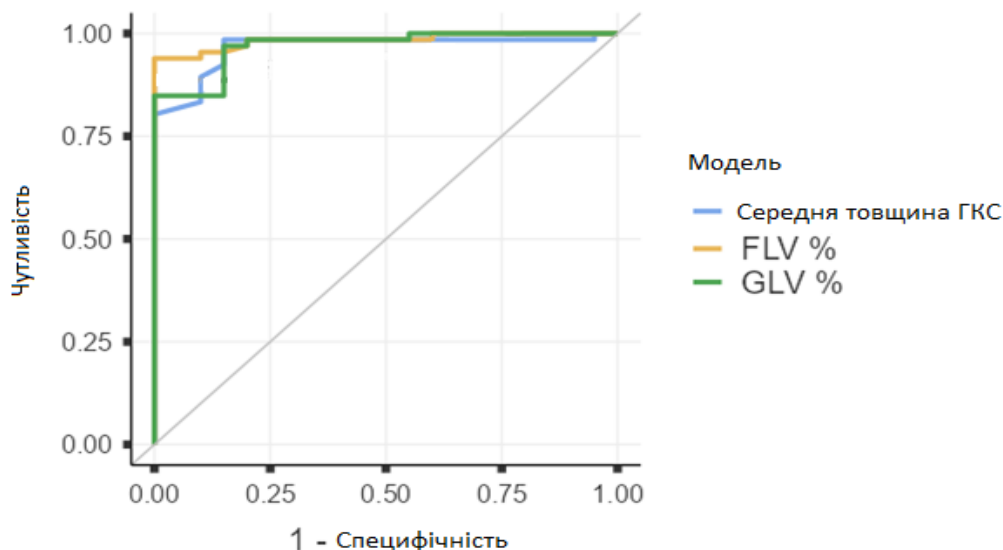


Рисунок 3.2.1 – ROC криві за параметрами ГКС.

Усі показники характеризувалися значеннями AUC понад 0,9, що відповідало високій діагностичній точності. Найбільш інформативним виявився показник FLV із площею під ROC-кривою 0,984 (95% ДІ 0,962–1,000; $p < 0,001$); при cut-off 0,405 чутливість становила 93,9%, специфічність — 100%. Показник GLV також демонстрував високу ефективність (AUC 0,970; 95% ДІ 0,939–1,000; $p < 0,001$); при пороговому значенні 4,735 чутливість дорівнювала 84,8%, специфічність — 100%. Середня товщина ГКС характеризувалася AUC 0,965 (95% ДІ 0,927–1,000; $p < 0,001$); при cut-off 94,5 мкм чутливість становила 89,4%, специфічність — 90,0%. Середня товщина ШНВС також мала високу діагностичну інформативність (AUC 0,948; 95% ДІ 0,906–0,990; $p < 0,001$); при пороговому значенні 93,5 мкм чутливість становила 88,6%, специфічність — 100%. За величиною AUC показники розташовувалися у такій послідовності: FLV, GLV, середня товщина ГКС, середня товщина ШНВС, що підтверджувало провідну діагностичну роль параметрів комплексу ГК.



Вартими уваги виявились і показники товщини сітківки в макулярній ділянці, які наведені в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2 – Показники товщини сітківки в макулярній ділянці у здорових осіб та у пацієнтів з ПВКГ

Показники	1 група (n=20)	2 група (n=68)	p
Товщина сітківки (M ± SD), мкм			
Усього зображення	295,65 ± 6,83	266,43 ± 15,01	0,000
Верхньої половини	296,55 ± 7,47	269,30 ± 15,64	0,000
Нижньої половини	294,80 ± 6,80	263,66 ± 15,65	0,000
Фовеа	276,10 ± 12,64	261,00 ± 28,68	0,029
Парафовеа	334,65 ± 8,81	306,17 ± 19,94	0,000
Парафовеа: верхня половина	335,65 ± 8,74	307,79 ± 20,91	0,000
Парафовеа: нижня половина	333,50 ± 9,00	304,41 ± 19,65	0,000
Парафовеа : скроневий сектор	319,45 ± 20,79	298,02 ± 19,95	0,000
Парафовеа: верхній сектор	339,70 ± 9,22	309,33 ± 21,39	0,000
Парафовеа: назальний сектор	337,30 ± 13,01	312,56 ± 21,46	0,000
Парафовеа: нижній сектор	304,25 ± 20,15	335,80 ± 7,43	0,000
Перифовеа	291,45 ± 7,46	263,48 ± 15,16	0,000
Перифовеа: верхня половина	293,95 ± 8,72	267,28 ± 15,61	0,000
Перифовеа: нижня половина	288,85 ± 7,08	259,23 ± 15,21	0,000
Перифовеа: скроневий сектор	276,89 ± 6,55	255,66 ± 13,40	0,000
Перифовеа: верхній сектор	292,90 ± 9,52	266,05 ± 15,71	0,000
Перифовеа: назальний сектор	314,55 ± 11,07	278,00 ± 20,20	0,000
Перифовеа: нижній сектор	281,90 ± 8,07	254,28 ± 15,85	0,000

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (p<0,05)

Порівняльний аналіз товщини сітківки продемонстрував наявність виражених структурних відмінностей між здоровими особами та пацієнтами з ПВКГ. У хворих осіб виявлено статистично значуще зменшення загальної товщини сітківки, що свідчить про генералізований характер морфологічних змін у макулярній зоні. Аналогічна тенденція простежувалася при окремому аналізі верхньої та нижньої половин, що підтверджує дифузне залучення тканини



сітківки у патологічний процес. Оцінка центральної зони показала достовірні міжгрупові відмінності на рівні фовеа, що вказує на залучення центральних відділів макули, хоча зміни тут мали менш виражений характер порівняно з парацентральними зонами. Найбільш значущі відмінності реєструвалися у парафовеолярній ділянці, де у групи хворих спостерігалось дифузне зменшення товщини сітківки з охопленням усіх секторів і півсфер. Аналіз перифовеальної зони також продемонстрував генералізоване зменшення товщини сітківки у хворих осіб з охопленням усіх квадрантів, що підтверджує поширений характер морфологічних змін поза центральною макулярною ділянкою.

З метою визначення найбільш інформативного сектору ураження макули проведено ROC аналіз товщин сітківки, із розрахунком площі під кривою AUC, що зображено на рис. 3.2.2.

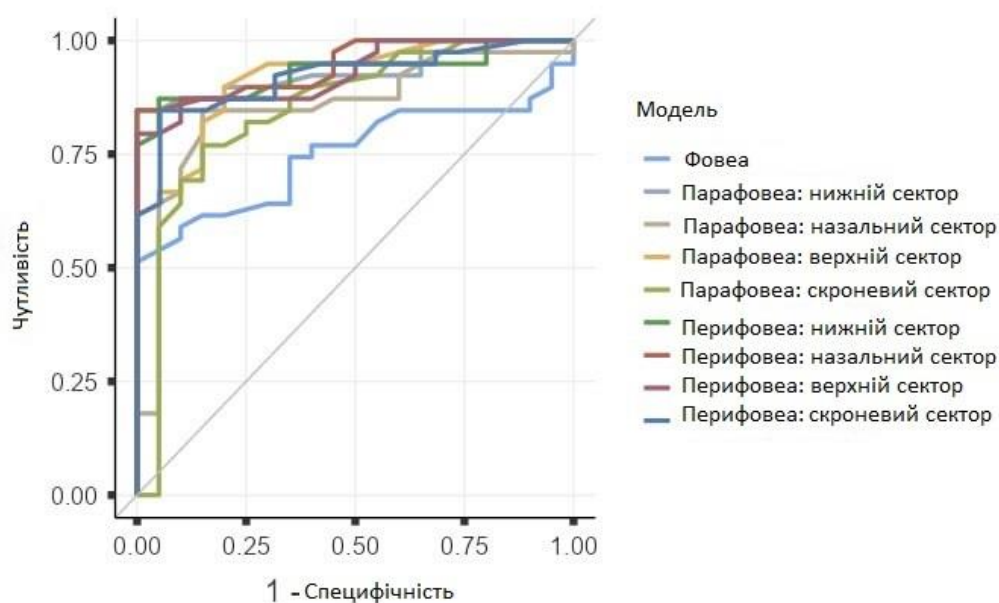


Рисунок 3.2.2 – ROC криві товщини макулярної зони в різних секторах.

Проведений ROC-аналіз макулярної товщини сітківки продемонстрував, що більшість досліджуваних секторальних параметрів мають добру або високу дискримінаційну здатність у диференціації здорових осіб та пацієнтів із глаукомою, що підтверджувалось статистично значущими значеннями площі під ROC-кривою та вузькими довірчими інтервалами. Найнижчу, хоча прийнятну, діагностичну інформативність продемонструвала товщина сітківки у фовеа



(AUC=0,751; 95% ДІ 0,628–0,873; $p<0,001$). Оптимальним пороговим значенням для цього показника був cut-off ≤ 264 мкм, що забезпечувало чутливість 0,615 при частоті хибнопозитивних результатів 0,150. У парафовеолярній зоні діагностична точність була вищою. Для темпорального сектору парафовеа встановлено AUC=0,851 (95% ДІ 0,736–0,965; $p<0,001$) з оптимальним cut-off ≤ 314 мкм (чутливість 0,769; 1-специфічність 0,150). У верхньому секторі парафовеа показник дискримінації був високим (AUC=0,919; 95% ДІ 0,850–0,987; $p<0,001$), при оптимальному cut-off ≤ 335 мкм (чутливість 0,897; 1-специфічність 0,200). У назальному секторі парафовеа AUC становила 0,852 (95% ДІ 0,745–0,959; $p<0,001$) з оптимальним cut-off ≤ 329 мкм (чутливість 0,846; 1-специфічність 0,150). Найвищу точність у межах парафовеа продемонстрував нижній сектор (AUC=0,934; 95% ДІ 0,872–0,996; $p<0,001$), де оптимальним був cut-off ≤ 323 мкм, що забезпечувало чутливість 0,846 при відсутності хибнопозитивних результатів (1-специфічність 0,000). У перифовеолярній зоні показники також характеризувалися високою діагностичною інформативністю. Для темпорального сектору перифовеа AUC становила 0,920 (95% ДІ 0,850–0,989; $p<0,001$), оптимальний cut-off дорівнював ≤ 269 мкм (чутливість 0,846; 1-специфічність 0,0526). У верхньому секторі перифовеа AUC дорівнювала 0,929 (95% ДІ 0,868–0,991; $p<0,001$) з оптимальним cut-off ≤ 283 мкм (чутливість 0,872; 1-специфічність 0,100). Найвищу дискримінаційну здатність серед усіх секторів макули продемонстрував назальний сектор перифовеа (AUC=0,946; 95% ДІ 0,894–0,998; $p<0,001$), де оптимальне порогове значення становило ≤ 299 мкм (чутливість 0,846; 1-специфічність 0,000). У нижньому секторі перифовеа також отримано високі показники (AUC=0,929; 95% ДІ 0,864–0,995; $p<0,001$) з оптимальним cut-off ≤ 269 мкм (чутливість 0,872; 1-специфічність 0,050).

Таким чином, результати ROC-аналізу свідчать, що зменшення товщини сітківки в макулярній зоні, особливо у секторах парафовеа та перифовеа, має високу діагностичну цінність для виявлення глаукоматозного ураження. Найбільш інформативними виявилися назальні та нижні сектори, що характеризувалися максимальними значеннями AUC, високою чутливістю та



мінімальною частотою хибнопозитивних результатів, тоді як фовеолярна зона мала відносно нижчу, але статистично значущу дискримінаційну здатність.

3.3 Мікрovasкулярні зміни сітківки та ДЗН у пацієнтів на глаукому та здорових осіб за даними ангіо-ОКТ та визначення найбільш інформативних маркерів глаукомного ураження

Сучасне розуміння глаукоми виходить за межі виключно механічної теорії ушкодження та розглядає захворювання як складний нейродегенеративний процес, у патогенезі якого суттєву роль відіграють судинні порушення. Дисрегуляція очного кровообігу, зниження перфузійного тиску, локальна ішемія сприяють апоптозу ГК і прогресуванню глаукомної оптичної нейропатії. Мікрovasкулярна мережа ДЗН забезпечує метаболічні потреби ШНВС, ГК та ДЗН, а порушення щільності капілярних сплетінь сітківки може відображати ці зміни, що є важливим для розуміння механізмів нейродегенерації. Впровадження ОКТ-ангіографії дозволило неінвазивно оцінювати параметри мікроциркуляції, а кількісний аналіз відкриває можливості для раннього виявлення змін, які можуть передувати або супроводжувати структурні зміни. Саме тому, порівняльна оцінка судинних показників у досліджуваних групах дозволяє визначити зони максимальної вразливості та сформулювати підґрунтя для подальшого аналізу діагностичної ефективності.

В нашому дослідженні було виявлене достовірне зниження перипапілярної мікроциркуляції у пацієнтів з ПВКГ порівняно зі здоровими особами. Показники щільності радіального перипапілярного капілярного сплетення (РПКС) на всьому скані і в окремих його секторах наведено в таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1 – Щільність РПКС у здорових осіб та хворих на ПВКГ

Показник,	1 група (n=20)	2 група (n=68)	p
Щільність судинних сплетінь ДЗН (M ± SD), %			
1	2	3	4
Всього зображення	49,19 ± 1,74	38,77 ± 8,24	0,000
Всередині диску	53,38 ± 3,44	47,82 ± 8,80	0,013



Продовження таблиці 3.3.1

1	2	3	4
Перипапілярно	50,73 ± 2,14	39,60 ± 9,86	0,000
Верхня половина	51,14 ± 1,88	39,38 ± 10,70	0,000
Нижня половина	50,32 ± 2,72	39,83 ± 9,34	0,000
Назально-верхній сектор	47,72 ± 3,15	38,03 ± 9,69	0,000
Назально-нижній сектор	46,83 ± 4,08	37,20 ± 7,80	0,000
Нижньо-назальний сектор	46,79 ± 4,30	37,53 ± 11,01	0,001
Нижньо-скроневий	56,14 ± 4,43	41,41 ± 14,44	0,000
Скронево-нижній сектор	53,22 ± 2,97	44,10 ± 8,67	0,000
Скронево-верхній сектор	53,49 ± 3,36	47,18 ± 8,96	0,005
Верхньо-скроневий сектор	55,35 ± 3,37	36,37 ± 16,10	0,000
Верхньо-назальний сектор	49,56 ± 3,12	35,26 ± 13,40	0,000

Отримані результати свідчать про достовірне дифузне зниження щільності РПКС у пацієнтів з ПВКГ, причому найбільш виражені зміни локалізуються у верхньо-темпоральному, назальних та нижньо-темпоральному секторах.

Для оцінки секторальних особливостей щільності радіального перипапілярного капілярного сплетення проведено дисперсійний аналіз із повторними вимірюваннями. Була вирахована статистично значуща неоднорідність показників щільності РПКС між досліджуваними секторами (λ Уїлкса = 0,0161; $F=122,36$; $p=0,000$), що вказує на виражений секторальний характер мікроциркуляторних змін. Аналіз середніх значень показав нерівномірний розподіл щільності РПКС у різних секторах. Найнижчі значення відзначалися у верхньо-назальному секторі, верхньо-скронево- та назально-нижньому секторах.

Дослідження мікроциркуляторних параметрів РПКС виявило неоднорідний внесок різних секторів у формування моделі. Найбільш вагомим був показник щільності РПКС у межах усього зображення ($\chi^2 = 31,90$; $p < 0,001$). Статистично значущий вплив також продемонстрували щільність РПКС у



нижньо-назальному секторі ($\chi^2 = 15,65$; $p < 0,001$) та загальний показник перипапільної зони ($\chi^2 = 4,45$; $p = 0,035$). Інші секторні параметри, включаючи показники у верхній та нижній півсферах, назально-верхньому, назально-нижньому, темпоральних та інших секторах, не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$).

Проведено ROC аналіз змін щільності РПКС для оцінки діагностичної значимості дослідження, що представлено на рис.3.3.1

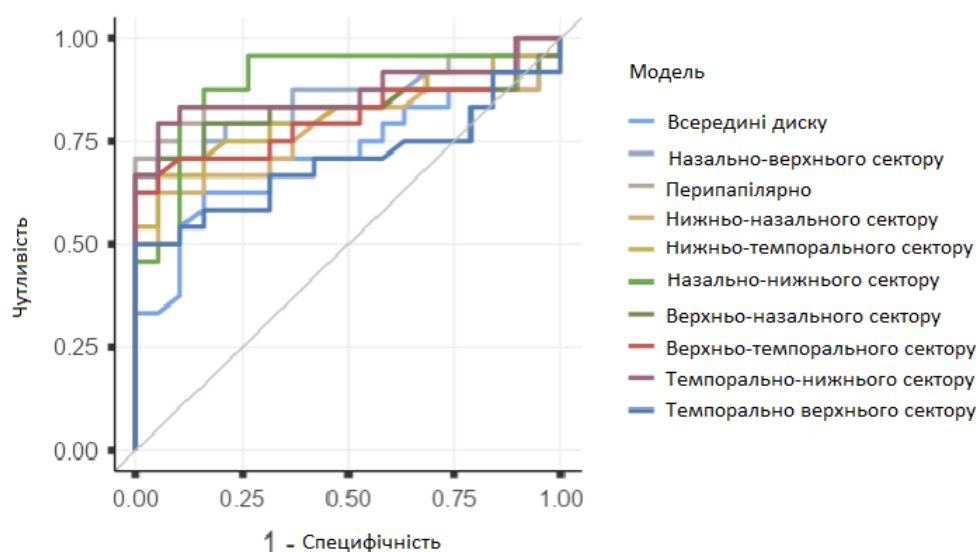


Рис. 3.3.1 – ROC криві щільності РПКС.

ROC-аналіз секторальних показників щільності РПКС засвідчив їх статистично значущу діагностичну здатність ($p \leq 0,016$), при цьому значення AUC варіювали від 0,701 до 0,897. Найвищу інформативність продемонстрував назально-нижній сектор (AUC 0,897; 95% ДІ 0,795–0,998); при cut-off 43,0 чутливість становила 83,3%, специфічність — 89,5%. Темпорально-нижній сектор характеризувався AUC 0,868 (95% ДІ 0,751–0,986) із пороговим значенням 50,8, що забезпечувало чутливість 83,3% і специфічність 89,5%. Назально-верхній сектор мав AUC 0,845 (95% ДІ 0,722–0,969); при cut-off 44,0 чутливість дорівнювала 75,0%, специфічність — 84,2%. Верхньо-назальний сектор демонстрував AUC 0,828 (95% ДІ 0,692–0,964); при пороговому значенні 46,9 чутливість становила 79,2%, специфічність — 84,2%. Нижньо-назальний та нижньо-темпоральний сектори мали AUC 0,775 та 0,817 відповідно, з cut-off 42,2



і 52,2 та чутливістю 66,7–75,0% і специфічністю 78,9–84,2%. Найнижчу дискримінаційну здатність виявлено у темпорально-верхньому секторі (AUC 0,701; 95% ДІ 0,538–0,863); при cut-off 50,3 чутливість становила 58,3%, специфічність — 84,2%.

Отже, результати ROC-аналізу свідчать, що зниження щільності РПКС має нерівномірний характер і найбільш виражене у нижніх та назальних секторах перипапілярної зони, які продемонстрували найвищу діагностичну інформативність, що підтверджує доцільність використання секторіальних показників щільності РПКС як додаткових структурно-мікросудинних біомаркерів глаукомного ураження. Дані показників щільності ПСС (ПСС) у здорових осіб та хворих на глаукому наведені в таблиці 3.3.2.

Таблиця 3.3.2 – Щільність ПСС сітківки здорових осіб та хворих на ПВКГ

Показник, (M ± SD)	1 група (n=20)	2 група (n=68)	p
Щільність поверхневого судинного сплетення (M ± SD), %			
Усього зображення	51,34 ± 2,73	40,66 ± 6,13	0,000
Верхньої половини	51,24 ± 2,71	41,18 ± 6,13	0,000
Нижньої половини	51,48 ± 2,87	40,08 ± 6,40	0,000
Фовеа	29,44 ± 8,02	16,48 ± 7,24	0,000
Парафофеа	53,35 ± 3,45	44,65 ± 6,45	0,000
Парафофеа: верхня половина	53,34 ± 3,13	45,21 ± 5,99	0,000
Парафофеа: нижня половина	53,37 ± 3,89	44,01 ± 7,42	0,000
Парафофеа : скроневий сектор	52,91 ± 3,09	43,16 ± 7,25	0,000
Парафофеа: верхній сектор	54,17 ± 2,59	46,31 ± 6,38	0,000
Парафофеа: назальний сектор	51,55 ± 7,35	44,20 ± 7,77	0,000
Парафофеа: нижній сектор	54,73 ± 3,61	44,27 ± 8,77	0,000
Перифовеа	51,71 ± 3,20	40,79 ± 6,52	0,000
Перифовеа: верхня половина	51,61 ± 3,26	41,49 ± 6,65	0,000
Перифовеа: нижня половина	50,74 ± 6,25	39,86 ± 7,13	0,000
Перифовеа: скроневий сектор	47,80 ± 2,14	37,87 ± 6,10	0,000
Перифовеа: верхній сектор	51,80 ± 3,28	41,01 ± 7,03	0,000
Перифовеа: назальний сектор	55,73 ± 4,26	45,32 ± 7,06	0,000
Перифовеа: нижній сектор	51,88 ± 3,42	39,06 ± 6,98	0,000

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (p<0,05)



Порівняльний аналіз щільності ПСС продемонстрував виражене зниження його щільності у пацієнтів з ПВКГ порівняно зі здоровими особами, що свідчить про генералізоване порушення макулярної перфузії. Найбільш суттєві міжгрупові відмінності відзначалися на рівні фовеа, що відображає залучення центрального мікроциркуляторного русла у патологічний процес. У парафовеолярній та перифовеолярній ділянках також спостерігалось системне зниження щільності судин із залученням усіх секторів, причому найбільш виражені відмінності реєструвалися у темпоральних та нижніх сегментах. Узгодженість статистично значущих відмінностей у всіх аналізованих зонах підтверджує дифузний характер мікроциркуляторних порушень у хворих на ПВКГ та високу інформативність показників щільності ПСС для диференціації здорових і хворих осіб.

Багатовимірний критерій Уїлкса виявив статистично значущу неоднорідність показників між досліджуваними секторами (λ Уїлкса = 0,0159; $F = 198,99$; $p=0,000$). Аналіз середніх значень показав нерівномірний розподіл щільності ПСС. Найнижчі показники спостерігалися у фовеолярній ділянці — $16,48 \pm 7,25$ %. У перифовеолярній зоні найбільш виражене зниження щільності відзначалося саме у темпоральному секторі — $37,87 \pm 6,11$ %, що було нижчим порівняно з нижнім ($39,06 \pm 6,98$ %), верхнім ($41,02 \pm 7,04$ %) та назальним ($45,33 \pm 7,07$ %) секторами. Аналогічна закономірність спостерігалась і в парафовеолярній зоні, де найнижча щільність також була у темпоральному секторі — $43,17 \pm 7,26$ %, тоді як у нижньому, верхньому та назальному секторах показники були вищими і становили $44,27 \pm 8,78$ %, $46,31 \pm 6,38$ % та $48,36 \pm 9,87$ % відповідно.

Оцінка показників щільності ПСС макулярної ділянки засвідчила статистично значущий загальний внесок у модель. Найбільшу прогностичну цінність мав показник щільності ПСС у межах усього зображення ($\chi^2 = 46,03$; $p < 0,001$). Достовірні відмінності також спостерігалися у фовеолярній ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,044$), парафовеолярній ($\chi^2 = 7,84$; $p = 0,005$) та перифовеолярній ($\chi^2 = 6,30$; $p =$



0,012) ділянках. Водночас при одночасному включенні всіх змінних у модель коефіцієнти регресії для показників ПСС не досягали статистичної значущості ($p > 0,05$), що свідчило про відсутність незалежного впливу окремих макулярних зон у багатофакторному аналізі. Секторальний аналіз показав, що статистично значущий внесок у формування моделі мали темпоральний сектор парафовеолярної зони ($\chi^2 = 30,08$; $p < 0,001$) та темпоральний сектор перифовеолярної ділянки ($\chi^2 = 9,93$; $p = 0,002$), тоді як інші сектори не продемонстрували достовірного впливу ($p > 0,05$).

Для оцінки діагностичної ефективності дослідження щільності ПСС, проведено ROC аналіз, який наведено на рис. 3.3.2.

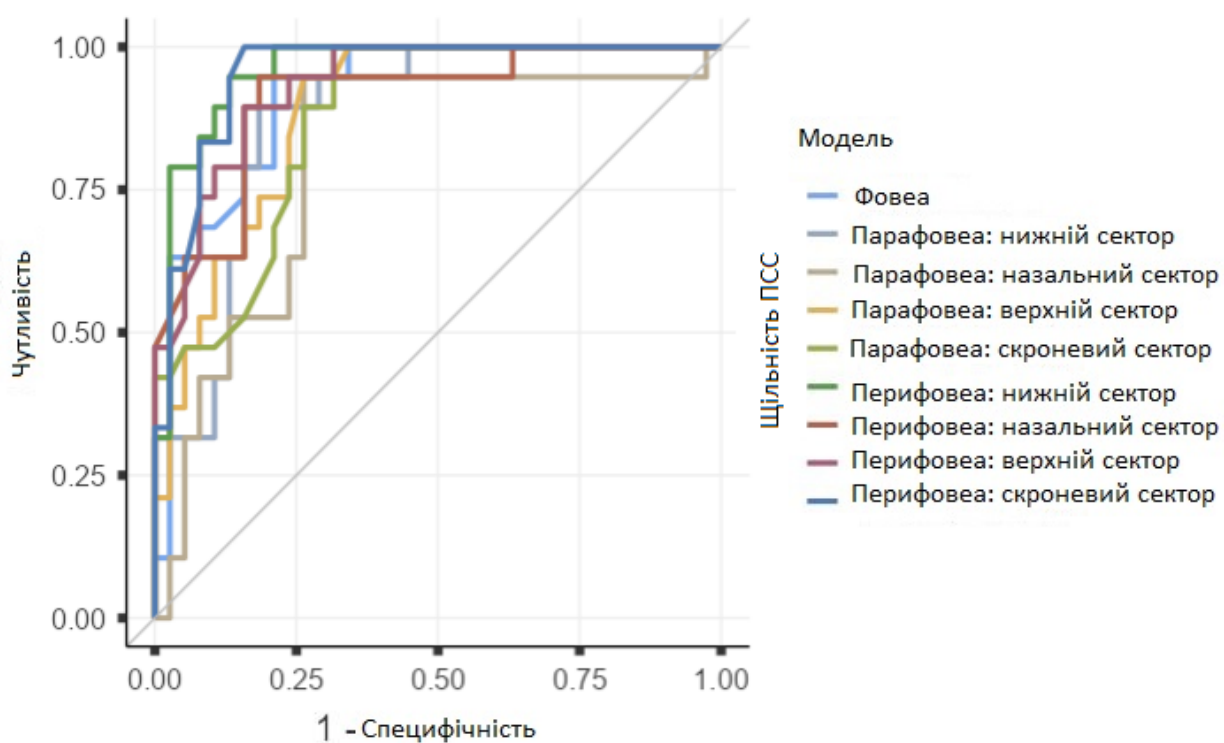


Рисунок 3.3.2 – ROC криві щільності ПСС.

Показники щільності судин ПСС характеризувалися високою діагностичною здатністю ($p < 0,001$) із AUC у межах 0,805–0,960. Найвищу дискримінаційну здатність виявлено у нижньому секторі перифовеа (AUC 0,960; 95% ДІ 0,914–1,000); при cut-off 47,0 чутливість становила 86,8%, специфічність — 94,7%. Темпоральний сектор перифовеа мав AUC 0,954 (95% ДІ 0,905–1,000); при пороговому значенні 44,6 чутливість становила 86,8%, специфічність —



94,4%. У верхньому секторі перифовеа АUC дорівнювала 0,932 (95% ДІ 0,872–0,992); при cut-off 48,7 чутливість становила 84,2%, специфічність — 89,5%. У фовеолярній зоні АUC становила 0,916 (95% ДІ 0,844–0,987); при пороговому значенні 21,5 чутливість дорівнювала 78,9%, специфічність — 94,7%. Парафовеолярні сектори характеризувалися АUC 0,889 (верхній; cut-off 50,7; чутливість 73,7%; специфічність 94,7%), 0,878 (нижній; cut-off 52,4; чутливість 81,6%; специфічність 89,5%), 0,875 (темпоральний; cut-off 49,3; чутливість 73,7%; специфічність 89,5%) та 0,805 (назальний; cut-off 50,0; чутливість 73,7%; специфічність 94,7%). Результати ROC-аналізу показали, що зниження щільності судин ПСС є інформативним маркером глаукомного ураження, причому найбільш виражені зміни локалізуються у нижніх та темпоральних секторах перифовеальної зони, що підтверджує доцільність використання показників ПСС як чутливих мікросудинних біомаркерів глаукоми.

Глибокі порушення мікроциркуляції у хворих на ПВКГ відображають результати порівняльного аналізу показників щільності глибокого судинного сплетення (ГСС) і наведені в таб. 3.3.3.

Таблиця 3.3.3 – Щільність глибокого судинного сплетення сітківки здорових осіб та хворих на ПВКГ

Показник, (M ± SD)	1 група (n=20)	2 група (n=68)	p
1	2	3	4
Щільність глибокого судинного сплетення (M ± SD), %			
Усього зображення	54,81 ± 4,39	44,15 ± 8,31	0,000
Верхньої половини	54,60 ± 4,63	44,22 ± 8,52	0,000
Нижньої половини	55,05 ± 4,59	44,35 ± 8,09	0,000
Фовеа	46,68 ± 4,88	32,24 ± 9,46	0,000
Паравофеа	57,48 ± 2,77	49,31 ± 9,54	0,000
Парафовеа: верхня половина	57,63 ± 2,57	50,60 ± 7,16	0,000
Парафовеа: нижня половина	57,31 ± 3,11	49,63 ± 8,26	0,000



Продовження таблиці 3.3.3

1	2	3	4
Парафовеа : скроневий сектор	58,55 ± 2,64	51,21 ± 7,16	0,000
Парафовеа: верхній сектор	57,00 ± 3,24	50,22 ± 7,81	0,000
Парафовеа: назальний сектор	57,37 ± 2,77	51,00 ± 6,87	0,000
Парафовеа: нижній сектор	57,03 ± 3,57	48,08 ± 10,83	0,000
Перифовеа	56,58 ± 4,50	44,86 ± 9,41	0,000
Перифовеа: верхня половина	56,40 ± 4,66	44,92 ± 9,70	0,000
Перифовеа: нижня половина	56,75 ± 4,72	44,85 ± 9,34	0,000
Перифовеа: скроневий сектор	58,15 ± 4,23	47,98 ± 8,11	0,000
Перифовеа: верхній сектор	55,65 ± 5,21	43,58 ± 10,37	0,000
Перифовеа: назальний сектор	56,24 ± 4,48	44,42 ± 10,70	0,000
Перифовеа: нижній сектор	56,28 ± 5,39	43,54 ± 9,82	0,000

Примітка. р – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (р<0,05)

Порівняльний аналіз щільності ГСС виявив генералізоване зниження показників у пацієнтів з глаукому порівняно з групою контролю, що свідчить про виражене порушення мікроциркуляції на рівні глибоких капілярних шарів сітківки. Найбільш суттєві міжгрупові відмінності реєструвалися у фовеолярній зоні, що відображає залучення центрального мікроваскулярного русла та більш виражений характер ішемічних змін у глибокому судинному сплетенні. У парафовеолярній та перифовеолярній ділянках також спостерігалось системне зниження щільності судин із залученням усіх секторів, причому найбільш помітні відмінності визначалися у темпоральних сегментах. Узгодженість статистично значущих відмінностей у всіх аналізованих зонах підтверджує дифузний характер мікроваскулярних порушень у хворих на ПВКГ та високу



інформативність показників ГСС як маркера ішемічно-нейродегенеративних змін сітківки.

Виражений секторальний характер змін мікроциркуляції ГСС визначається і в розрахунках багатовимірною критерію Уїлкса (λ Уїлкса = 0,00035; $F = 3169,11$; $p=0,000$). Аналіз середніх значень показав нерівномірний розподіл щільності глибокого судинного сплетення. Найнижчий показник спостерігався у фовеолярній ділянці — $31,22 \pm 10,43$ %. У перифовеолярній зоні найвираженіше зниження щільності відзначалося у нижньому секторі — $43,55 \pm 9,83$ %, тоді як у верхньому, назальному та темпоральному секторах показники були дещо вищими і становили $43,58 \pm 10,38$ %, $44,42 \pm 10,70$ % та $47,99 \pm 8,12$ % відповідно. У парафовеолярній зоні щільність глибокого судинного сплетення була вищою порівняно з перифовеолярною. Зокрема, у верхньому секторі вона становила $50,22 \pm 7,82$ %, у назальному — $51,00 \pm 6,88$ %, у темпоральному — $51,22 \pm 7,16$ %, тоді як найменше значення відзначалося у нижньому секторі — $48,08 \pm 10,83$ %.

Аналіз параметрів глибокого судинного сплетення макулярної ділянки підтвердив статистично значущий внесок мікроциркуляторних показників у формування моделі. Найбільший вплив мав показник щільності ГСС у межах усього зображення ($\chi^2 = 27,55$; $p < 0,001$), а також у фовеолярній ділянці ($\chi^2 = 16,08$; $p < 0,001$). Показники у верхній та нижній півсферах, а також у парафовеолярній і перифовеолярній зонах не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$). У межах багатofакторної моделі єдиним незалежним предиктором була щільність ГСС у фовеолярній ділянці ($\beta = 0,295$; Wald = 8,66; $p = 0,003$). Секторальний аналіз показав статистично значущий внесок темпорального сектора парафовеолярної зони ($\chi^2 = 21,23$; $p < 0,001$) та темпорального сектора перифовеолярної ділянки ($\chi^2 = 5,69$; $p = 0,017$), тоді як інші сектори не продемонстрували достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Для оцінки діагностичної ефективності дослідження щільності ГСС, проведено ROC аналіз, який наведено на рис. 3.3.3.

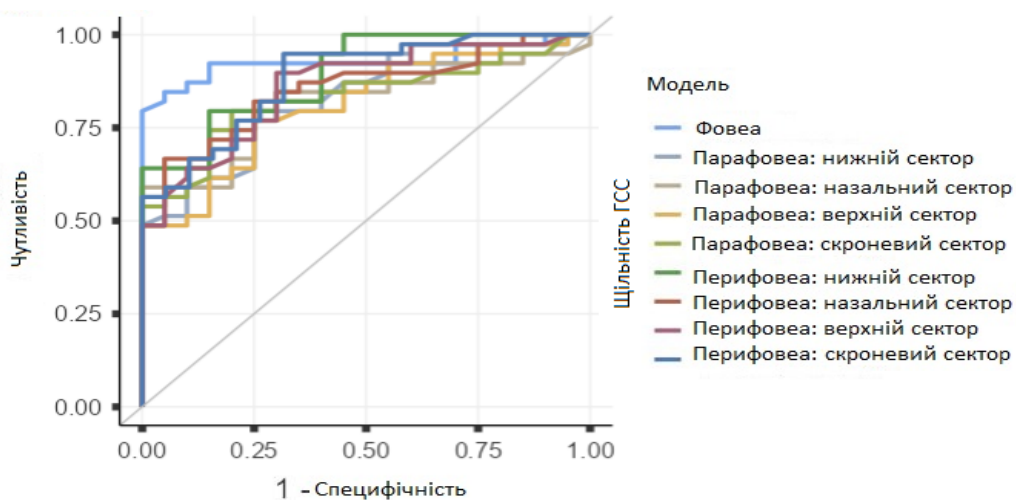


Рис. 3.3.3 – ROC криві щільності ГСС.

ROC-аналіз показників щільності судин ГСС підтвердив їх статистично значущу діагностичну інформативність ($p < 0,001$), при цьому значення AUC становили 0,811–0,929. Найвищу дискримінаційну здатність продемонстрував показник у фовеолярній зоні — AUC 0,929 (95% ДІ 0,860–0,998); при cut-off 38,3 чутливість становила 84,6%, специфічність — 95,0%. Серед секторів перифовеа найвищу інформативність мав нижній сектор (AUC 0,895; 95% ДІ 0,816–0,974); при пороговому значенні 51,2 чутливість становила 79,5%, специфічність — 85,0%. Темпоральний та верхній сектори характеризувалися AUC 0,883 та 0,860 відповідно; при cut-off 55,6 і 55,3 чутливість становила 76,9–89,7%, специфічність — 70,0–80,0%. У назальному секторі перифовеа AUC дорівнювала 0,853 (95% ДІ 0,758–0,949); при пороговому значенні 54,9 чутливість становила 82,1%, специфічність — 75,0%. Парафовеолярні сектори мали AUC 0,829 (нижній; cut-off 54,9; чутливість 76,9%; специфічність 75,0%), 0,831 (темпоральний; cut-off 57,2; чутливість 79,5%; специфічність 80,0%), 0,817 (назальний; cut-off 55,9; чутливість 79,5%; специфічність 75,0%) та 0,811 (верхній; cut-off 56,0; чутливість 76,9%; специфічність 75,0%). Отримані дані відображають високу інформативність показників ГСС у диференціації здорових та глаукомних очей.

Резюме до розділу 3

1. Отримані результати підтверджують, що ПВКГ є комплексним нейродегенеративним процесом, який супроводжується поєднаними



структурними та мікрovasкулярними змінами сітківки і ДЗН. Встановлено достовірне зменшення середньої товщини перипапільярного ШНВС у хворих порівняно зі здоровими особами ($103,80 \pm 6,45$ мкм проти $76,52 \pm 14,95$ мкм; $p < 0,001$). Найбільш виражене стоншення реєструвалося у скронево-верхньому ($63,28 \pm 15,58$ мкм) та скронево-нижньому ($56,46 \pm 13,02$ мкм) секторах, що підтверджувалося високою діагностичною інформативністю середньої товщини ШНВС (AUC=0,978; 95% ДІ 0,936–1,000) та верхньо-назального сектора (AUC=0,973; 95% ДІ 0,945–1,000).

2. Морфометричний аналіз диска зорового нерва продемонстрував характерну глаукомну ремоделювання: співвідношення площі екскавації до площі диска зростало з $0,29 \pm 0,17$ до $0,59 \pm 0,20$ ($p < 0,001$), а об'єм екскавації — з $0,13 \pm 0,14$ мм³ до $0,39 \pm 0,30$ мм³ ($p < 0,001$). Найвищу дискримінаційну здатність мав показник вертикального співвідношення екскавації до диска (AUC=0,886; 95% ДІ 0,819–0,953).

3. Аналіз макулярної зони показав генералізоване стоншення сітківки ($295,65 \pm 6,83$ мкм проти $266,43 \pm 15,01$ мкм; $p < 0,001$), більш виражене у парафовеолярній та перифовеолярній ділянках, з максимальною діагностичною інформативністю назального сектора перифовеа (AUC=0,946; 95% ДІ 0,894–0,998). Одночасно встановлено достовірне зменшення середньої товщини ГКС ($100,05 \pm 4,03$ мкм проти $78,97 \pm 12,14$ мкм; $p < 0,001$) зі значним зростанням фокальних ($0,15 \pm 0,13\%$ проти $7,03 \pm 9,61\%$; $p = 0,002$) та глобальних втрат ($0,92 \pm 1,43\%$ проти $16,80 \pm 11,04\%$; $p < 0,001$). Показник FLV продемонстрував найвищу прогностичну цінність (AUC=0,984; 95% ДІ 0,962–1,000) та був єдиним незалежним предиктором у багатофакторній моделі ($\beta = -8,73$; $p = 0,033$).

4. Дослідження мікроциркуляції за даними ОКТ-ангіографії підтвердило дифузне зниження перипапільярної щільності РПКС ($49,19 \pm 1,74\%$ проти $38,77 \pm 8,24\%$; $p < 0,001$; AUC до 0,897), ПСС ($51,34 \pm 2,73\%$ проти $40,66 \pm 6,13\%$; $p < 0,001$; AUC до 0,960) та ГСС ($54,81 \pm 4,39\%$ проти $44,15 \pm 8,31\%$; $p < 0,001$; AUC до 0,929), з найбільш вираженими змінами у нижніх, назальних і темпоральних секторах.



3246558388779049

Узагальнюючи, найбільш інформативними біомаркерами глаукомного ураження є середня товщина ШНВС (AUC=0,978), показник FLV (AUC=0,984), параметри екскавації диска зорового нерва (AUC до 0,886) та щільність судинних сплетьонь сітківки (AUC до 0,960), що обґрунтовує їх комплексне використання для ранньої діагностики і моніторингу прогресування глаукоми.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [112,113].



РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ДОБОВИХ КОЛИВАНЬ ВОТ НА ПРОГРЕСУВАННЯ СТРУКТУРНИХ ТА МІКРОВАСКУЛЯРНИХ ЗМІН ПРИ ПВКГ

В межах цієї роботи акцент зроблено на дослідженні ПВКГ як феномену системної нейродегенерації. Втім, підвищення ВОТ - було і залишається основним фактором ризику прогресування глаукоми та єдиним фактором, який можна модифікувати з терапевтичною метою очікуючи достовірно позитивного ефекту.

Перш ніж оцінювати вплив нейродегенеративних процесів не пов'язаних з механічною реконструкцією решітчастої пластинки, перед нами постала задача оптимальної компенсації показників ВОТ у досліджуваної групи. Беручи до уваги, що ВОТ величина не постійна, з високою амплітудою добових коливань, обстежуваним пацієнтам проводився курс цілодобових вимірювань показників ВОТ і надалі, враховуючи отриману інформацію – підбирався оптимальний гіпотензивний режим.

Отримані під час обстеження дані про величину і амплітуду коливань ВОТ -були співставленні з морфологічними параметрами заднього відрізка ока, визначених за допомогою ОКТ-А. Результати дослідження і його аналіз наведені у наступних підрозділах.

4.1 Клінічна характеристика груп з різним рівнем добової варіабельності ВОТ

Друга група (група хворих на ПВКГ) була розділена на дві підгрупи. До першої (2А) підгрупи увійшли 33 ока зі стандартним відхиленням внутрішньоочного тиску (ВОТ) ≤ 3 мм рт. ст., до другої (2Б) — 35 очей зі стандартним відхиленням ВОТ > 3 мм рт. ст. Розподіл на підгрупи за показниками ВОТ відбувався базуючись на ствердженні що ВОТ є мінливою величиною, яка становить 15-16 мм.рт.ст. зі стандартним відхиленням (SD, standart deviation) до 3 мм.рт.ст. у здорових осіб. Підвищеним вважається ВОТ вищий за 21 мм.рт.ст. Усі учасники перебували під спостереженням протягом року. Кожні 6 місяців



пацієнтам виконували контрольну ОКТ-А ДЗН та макулярної ділянки. За фізіологічну вікову втрату товщини приймали 0,26 мкм/рік для ГК та 0,14 мкм/рік для ШНВС. Прогресування глаукомного процесу оцінювали шляхом визначення річної різниці показників товщини ГК і ШНВ; ПВКГ вважали прогресуючою у разі зменшення цих параметрів зі швидкістю, що перевищувала вікову норму. Під час заключного візиту всім учасникам виконували добову тонометрію протягом 4 діб із вимірюванням кожні 3 години за допомогою рикошетного тонометра I-Care Home2. Демографічні та клінічні показники наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Клінічні показники досліджуваних підгруп з ПВКГ в залежності від коливань ВОР ($M \pm SD$)

Показник	Група 2А	Група 2Б	p
Вік	62,3±12,70	67,2±13,23	0,51
Найвищий ВОР мм.рт.ст. ($M \pm SD$)	21,50±4,44	26,3±3,36	0,00
Найнижчий ВОР мм.рт.ст. ($M \pm SD$)	12,56±4,42	11,30±1,82	0,38
Середній ВОР мм.рт.ст. ($M \pm SD$)	16,61±3,97	17,45±1,64	0,53
Максимальна коригована гострота зору	0,7±0,3	0,6±0,4	0,26

Як видно із представленої таблиці, середній ВОР, не відображав достовірної істотної різниці між групами, тоді як флуктуація, або найвищий ВОР протягом досліджуваного періоду демонструвала значне перевищення у другій групі. Враховуючи отримані данні постає питання чи асоціюється амплітуда добових коливань ВОР із змінами ГКС та перипапільярної перфузії, що і перевірено в наступних підрозділах.



4.2 Порівняльна оцінка змін ГК, ШНВС та щільності судинних сплетінь сітківки та зорового нерва у пацієнтів із різною варіабельністю ВОТ за 12 місяців

Для оцінки впливу добових коливань тиску на прогресування перебігу глаукоми проведено порівняння змін параметрів ГКС та товщини ШНВС у пацієнтів досліджуваних груп, що і представлено в таблиці 4.2.1

Таблиця 4.2.1 - Зміни показників морфології сітківки та ДЗН протягом 12 місяців у пацієнтів з ПВКГ в залежності від показника SD (M±SD)

Показник	Група 2А n=33	Група 2Б n=35	p
Зміна товщини ШНВС, -мкм/рік	3,20 ±3,86	8,11±9.1	0,03
Зміна товщини ГК, -мкм/рік	2,67±3,58	5,85±9,26	0,04
Зміна GLV, %	0,87±3,98	5,24±8,05	0,04
Зміна FLV, %	0,55±2,11	0,90±1,80	0,04

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (p<0,05)

Встановлено достовірну різницю між швидкістю зміни товщини ШНВС та параметрів ГКС, таких як зміна товщини ГК, FLV та GLV між двома досліджуваними підгрупами. Звертає увагу, що в групі 2Б спостерігалось збільшення зміни товщини ШНВС у 2,5 рази, товщини ГК – у 2,2 рази, GLV – у 6 разів та FLV – у 1,6 рази (p≤0,05)

При аналізі всієї когорти, не було встановлено достовірного зв'язку між середнім добовим ВОТ та жодним з досліджуваних показників: зміна товщини ГКС (r = -0,07; p = 0,8), зміна товщини ШНВС (r = -0,04; p = 0,91), GLV (r = -0,21; p = 0,56) та FLV (r = -0,13; p = 0,64).

Результати кореляційного аналізу між величиною SD коливань та зміною параметрів ГКС та ШНВС у першій і другій групі наведено в таблиці 4.2.2.



3246558388779049

Таблиця 4.2.2 – Показники кореляції між SD BOT та змінами морфологічних показників сітківки і диску зорового нерва у пацієнтів досліджуваних підгруп

Показник	Коефіцієнт кореляції (r)		Достовірність p	
	Група 2А	Група 2Б	Група 2А	Група 2Б
SD до зміни товщини ШНВ	0,2308	0,3645	0,53	0,21
SD до зміни товщини ГК	0,5853	0,5161	0,17	0,02
SD до GLV	0,1898	0,6258	0,47	0,03
SD до FLV	0,5311	0,7146	0,20	0,01

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

Як видно з представленої таблиці у досліджуваних з групи 2А не виявлено достовірних кореляційних зв'язків в жодному з наведених параметрів, в той час як у пацієнтів з групи 2Б було визначено клінічно значущий позитивний кореляційний зв'язок між величиною SD BOT та показником зміни товщини ГКС, FLV та GLV з високим ступенем достовірності ($P \leq 0,05$)

З метою оцінки змін мікроциркуляції ДЗН та макулярної зони, до яких може призводити висока амплітуда коливань BOT, було проведено порівняльний аналіз змін показників щільності капілярних сплетень між підгрупами, який наведений у таблиці 4.2.3.

Таблиця 4.2.3 - Порівняльний аналіз змін щільності РПКС протягом 12 місяців між двома досліджуваними підгрупами розділених в залежності від показника SD ($M \pm SD$)

Показники	Група 2А, n=33	Група 2Б, n=35	p
1	2	3	4
Зміна щільності судинних сплетень ДЗН ($M \pm SD$), % на рік			



3246558388779049

Продовження таблиці 4.2.3

1	2	3	4
Всього зображення	-0,06 ± 0,12	-0,35 ± 0,78	0,337
Всередині диску	-0,87 ± 1,75	-0,99 ± 2,21	0,213
Перипапільярно	-0,01 ± 0,03	-0,31 ± 0,69	0,426
Верхня половина	-0,03 ± 0,05	-0,28 ± 0,63	0,449
Нижня половина	-0,01 ± 0,03	-0,33 ± 0,74	0,424
Назально-верхній сектор	-0,08 ± 0,15	-0,24 ± 0,54	0,298
Назально-нижній сектор	-0,01 ± 0,03	-0,61 ± 0,63	0,397
Нижньо-назальний сектор	-0,04 ± 0,08	-0,18 ± 0,40	0,328
Нижньо-скроневий	-0,30 ± 0,60	-0,53 ± 0,74	0,267
Скронево-нижній сектор	-0,03 ± 0,07	-0,41 ± 0,83	0,263
Скронево-верхній сектор	-0,38 ± 0,85	-0,49 ± 0,98	0,865
Верхньо-скроневий сектор	-0,03 ± 0,05	-0,41 ± 0,92	0,381
Верхньо-назальний сектор	-0,40 ± 0,80	-0,75 ± 0,82	0,250

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (p<0,05)

Згідно отриманих даних, наведених в таб. 4.2.3, хоч в групі 2Б і є незначна тенденція до швидшої втрати щільності РПКС в усіх секторах, проте жоден показник не досяг статистичної значимості, що свідчить про відсутність переконливого впливу величини SD коливань ВОР на темпи змін мікроциркуляції в цій анатомічній зоні протягом періоду спостереження.

В таблиці 4.2.4 наведено дані порівняльного аналізу змін щільності ПСС у двох досліджуваних підгрупах.

Таблиця 4.2.4 – Порівняльний аналіз зміни щільності ПСС між підгрупами 2А та 2Б

Показники	Група 2А, n=33	Група 2Б, n=35	p
1	2	3	4
Зміна щільності поверхневого судинного сплетіння (M ± SD), % на рік			



3246558388779049

Продовження таблиці 4.2.4

1	2	3	4
Усього зображення	-0,02 ± 0,74	-0,29 ± 0,86	0,755
Верхньої половини	-0,28 ± 0,80	-0,35 ± 0,59	0,551
Нижньої половини	-0,29 ± 0,94	-0,42 ± 1,27	0,647
Фовеа	-0,48 ± 0,95	-0,48 ± 0,67	0,503
Парафофеа	-0,09 ± 0,56	-0,23 ± 1,09	0,303
Парафофеа: верхня половина	-0,20 ± 1,09	-0,18 ± 1,19	0,915
Парафофеа: нижня половина	-0,38 ± 0,43	-0,64 ± 1,27	0,108
Парафофеа : скроневий сектор	-0,28 ± 0,35	-0,30 ± 1,67	0,027*
Парафофеа: верхній сектор	-0,26 ± 0,97	-0,95 ± 1,74	0,364
Парафофеа: назальний сектор	-0,36 ± 1,24	-1,20 ± 1,79	0,570
Парафофеа: нижній сектор	-0,38 ± 0,85	-0,74 ± 0,82	0,906
Перифовеа	-0,07 ± 0,87	-0,31 ± 0,80	0,839
Перифовеа: верхня половина	-0,23 ± 0,70	-0,38 ± 0,65	0,850
Перифовеа: нижня половина	-0,34 ± 1,02	-0,39 ± 0,94	0,839
Перифовеа: скроневий сектор	-0,12 ± 0,42	-0,85 ± 1,30	0,054*
Перифовеа: верхній сектор	-0,23 ± 0,52	-0,53 ± 0,75	0,569
Перифовеа: назальний сектор	-0,2 ± 0,96	-0,34 ± 1,07	0,804
Перифовеа: нижній сектор	-0,46 ± 1,03	-0,62 ± 1,71	0,429

Примітка. р – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (р<0,05)

Порівняльний аналіз річної динаміки щільності ПСС в обстежуваних пацієнтів продемонстрував загальну тенденцію до зниження показника в обох досліджуваних підгрупах. Водночас у більшості аналізованих зон статистично значущих відмінностей між пацієнтами зі стабільнішими показниками ВОТ та особами з більш вираженими його коливаннями не встановлено, що свідчить про подібний характер змін мікроциркуляторних параметрів незалежно від рівня



варіабельності тиску. Разом з тим у скроневому секторі парафовеолярної зони виявлено статистично значущу різницю між групами, що може свідчити про підвищену чутливість цієї ділянки до коливань ВОТ та її потенційно більш раннє залучення до мікроциркуляторних змін. У скроневому секторі перифовеолярної зони також простежувалася тенденція до більш вираженого зниження щільності судин при більшій варіабельності тиску, однак отримані відмінності не досягли переконливого рівня статистичної значущості.

Таким чином, отримані результати свідчать, що загалом річна динаміка щільності ПСС має подібний характер у пацієнтів незалежно від величини коливань ВОТ, за винятком окремих локальних ділянок, де більша варіабельність тиску може асоціюватися з більш вираженими мікроциркуляторними змінами.

В таблиці 4.2.5 наведено дані порівняльного аналізу змін щільності ГСС у двох досліджуваних підгрупах.

Таблиця 4.2.5- Порівняльний аналіз змін щільності ГСС між двома досліджуваними підгрупами

Показники	Група 2А, n=33	Група 2Б, n=35	p
1	2	3	4
Зміна щільності глибокого судинного сплетіння (M ± SD), % на рік			
Усього зображення	-0,31 ± 2,46	-0,99 ± 2,21	0,677
Верхньої половини	-0,61 ± 2,77	-0,89 ± 1,99	0,865
Нижньої половини	-0,01 ± 2,23	-1,10 ± 2,46	0,515
Фовеа	-0,08 ± 0,18	-0,25 ± 1,26	0,770
Парафовеа	-0,66 ± 2,01	-0,88 ± 1,97	0,875
Парафовеа: верхня половина	-0,70 ± 2,85	-0,79 ± 1,77	0,955
Парафовеа: нижня половина	-0,60 ± 1,20	-0,97 ± 2,17	0,770
Парафовеа : скроневий сектор	-0,44 ± 1,12	-0,79 ± 1,63	0,770
Парафовеа: верхній сектор	-0,72 ± 1,61	-1,0 ± 3,54	0,878
Парафовеа: назальний сектор	-0,41 ± 1,84	-1,32 ± 2,95	0,610



Продовження таблиці 4.2.5

1	2	3	4
Парафовеа: нижній сектор	$-0,75 \pm 1,57$	$-0,74 \pm 1,65$	0,993
Перифовеа	$-0,23 \pm 2,42$	$-1,20 \pm 2,68$	0,590
Перифовеа: верхня половина	$-0,53 \pm 2,33$	$-1,14 \pm 2,55$	0,720
Перифовеа: нижня половина	$-0,05 \pm 2,57$	$-1,26 \pm 2,82$	0,495
Перифовеа: скроневий сектор	$-0,74 \pm 3,20$	$-1,09 \pm 2,44$	0,361
Перифовеа: верхній сектор	$-0,31 \pm 2,17$	$-0,92 \pm 2,06$	0,680
Перифовеа: назальний сектор	$-1,61 \pm 3,60$	$-1,71 \pm 2,80$	0,964
Перифовеа: нижній сектор	$-0,4 \pm 2,45$	$-1,16 \pm 2,59$	0,389

Примітка. р – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

Аналіз річної динаміки щільності ГСС у пацієнтів із різною SD коливань ВОТ продемонстрував загальну тенденцію до зниження показників в обох групах спостереження. Порівняння між пацієнтами не виявило статистично значущих відмінностей за жодним із досліджуваних параметрів, що свідчить про відсутність переконливого впливу більшої варіабельності тиску на темпи редукції мікроциркуляторних показників глибокого капілярного сплетення протягом року.

Отримані дані свідчать про подібний характер річної динаміки щільності ГСС у пацієнтів незалежно від величини стандартного відхилення коливань ВОТ. Це вказує на відсутність суттєвого асоційованого впливу варіабельності тиску на мікроциркуляторні зміни в глибоких шарах сітківки в межах періоду спостереження.

Резюме до розділу 4

У дослідженні було проаналізовано вплив добової варіабельності ВОТ на темпи прогресування структурних та мікроваскулярних змін при ПВКГ.



Ключовою знахідкою є достовірно більша швидкість стоншення ШНВС у пацієнтів із високою варіабельністю ВОТ ($8,11 \pm 9,1$ мкм/рік проти $3,20 \pm 3,86$ мкм/рік; $p=0,03$), а також більш виражене зростання показника глобальних втрат гангліонарного комплексу (GLV $5,24 \pm 8,05\%$ проти $0,87 \pm 3,98\%$; $p=0,04$), фокальних втрат (FLV $0,55 \pm 2,11\%$ проти $0,90 \pm 1,80\%$; $p=0,04$) зміни середньої товщини ГКС ($5,85 \pm 9,26$ мкм/рік проти $2,67 \pm 3,58$ мкм/рік; $p=0,04$), що очікувано узгоджується між собою. При аналізі всієї когорти не встановлено достовірного зв'язку між середнім добовим ВОТ та зміною морфометричних показників (усі $p > 0,05$), що підкреслює більшу прогностичну роль саме варіабельності тиску.

У підгрупі 2Б виявлено позитивний кореляційний зв'язок між SD ВОТ та зміною товщини ГК ($r=0,5161$; $p=0,02$), а також GLV ($r=0,6258$; $p=0,03$) і FLV ($r=0,7146$; $p=0,01$), тоді як у групі 2А достовірних кореляцій не встановлено.

Щодо мікрovasкулярних параметрів, для судинних сплетінь диска зорового нерва та глибокого капілярного сплетіння статистично значущих відмінностей між групами не отримано (усі $p > 0,05$). Для ПСС також не виявлено системних відмінностей, однак у скроневому секторі параfoвеа зафіксовано достовірну різницю ($p=0,027$), що може свідчити про підвищену чутливість цієї ділянки до коливань ВОТ.

Отже, висока добова варіабельність ВОТ асоціюється насамперед із прискореним структурним прогресуванням глаукомної оптикопатії (ШНВС, GLV, FLV, зміна середньої товщини ГКС), тоді як мікрovasкулярні зміни мають менш виражену залежність від амплітуди коливань тиску. Прогресування глаукомної оптикопатії в обох досліджуваних групах вказує на те, що підвищення ВОТ є хоч важливим, та не єдиним фактором прогресування глаукоми.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступній праці [114].



РОЗДІЛ 5

РІВНІ GRIN2B ТА HSP70 В КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ХВОРИХ НА ПБКГ, МЕТОДИ ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ТА ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ НЕЙРООПТИКОПАТІЇ

Незважаючи на провідну роль ВОТ, як основного модифікованого фактора ризику глаукоми, отримані дані свідчать про обмежену інформативність його середніх значень та більшу значущість варіабельності ВОТ у прогресуванні захворювання. Водночас відсутність змін мікроциркуляторних показників підкреслює складність патогенезу глаукоми та недостатність пояснення її перебігу виключно механічними або гемодинамічними чинниками.

Сучасні уявлення розглядають глаукому як нейродегенеративний процес, що супроводжується ушкодженням ГК сітківки та їх аксонів із залученням молекулярних механізмів клітинного стресу, ексайтотоксичності та апоптозу. У цьому контексті особливого значення набуває вивчення біоіолекулярних маркерів, асоційованих із нейродегенерацією. Білок теплового шоку HSP70 розглядається як маркер клітинного стресу та цитопротекторної відповіді, тоді як субодиниця NMDA-рецептора GRIN2B відображає процеси глутаматопосередкованої ексайтотоксичності, що відіграє ключову роль у загибелі нейронів. Саме тому у цьому розділі проведено аналіз рівнів зазначених маркерів у пацієнтів із глаукомою порівняно зі здоровими особами з метою оцінки їх можливого внеску в патогенез захворювання.

5.1 Порівняльна характеристика рівнів HSP70 та GRIN2B і їх діагностична цінність при ПБКГ

Для оцінки діагностичної інформативності маркерів HSP70 та GRIN2B їх рівні порівнювали між групою пацієнтів хворих на ПБКГ до лікування та здоровими особами (рис. 5.1.1).

Середній рівень GRIN2B у пацієнтів з ПБКГ до лікування становив 1,95 нг/мл, тоді як у контрольній групі він становив 1,48 нг/мл. Хоча у пацієнтів з ПБКГ спостерігалася тенденція до вищих значень GRIN2B, різниця не була



статистично значущою ($p = 0,483$). На відміну від GRIN2B, HSP70 демонстрував чітко виражені відмінності. Середній рівень HSP70 у пацієнтів з ПВКГ до лікування становив 12,35 нг/мл, що у 2,4 рази перевищувало значення контрольної групи 5,08 нг/мл, зі статистично значущою різницею ($p = 0,032$).

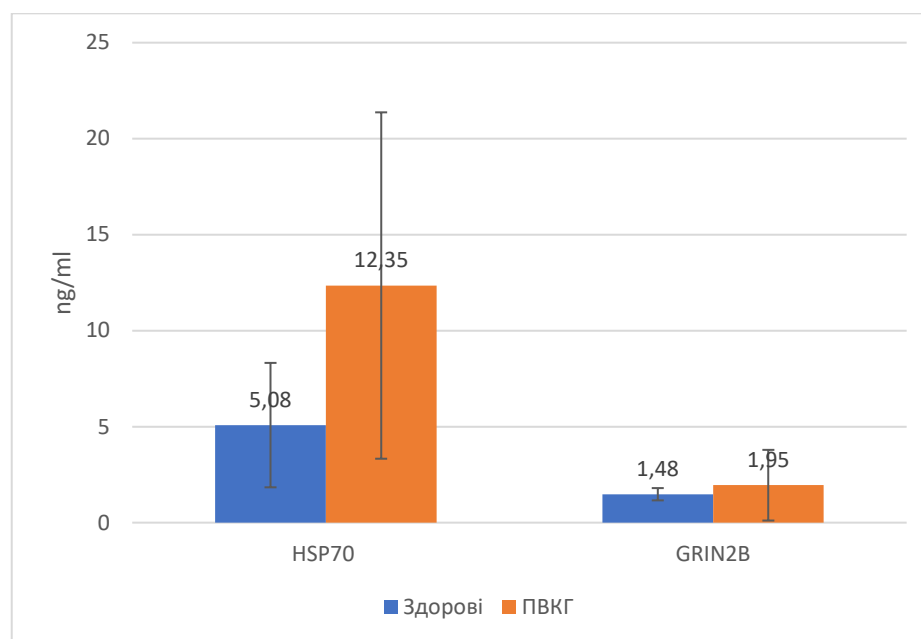


Рисунок 5.1.1- Рівні HSP70 та GRIN2B у контрольній групі та у пацієнтів з ПВКГ.

З метою оцінки діагностичної інформативності рівнів HSP70 та GRIN2B, як маркерів наявності ПВКГ проведено ROC-аналіз із використанням вихідних значень показників.

За результатами аналізу встановлено, що рівень HSP70 має помірну дискримінаційну здатність щодо диференціації хворих на ПВКГ та здорових осіб, про що свідчить значення площі під ROC-кривою ($AUC = 0,730$; 95% ДІ: 0,554–0,905; $p = 0,010$) (рис. 5.1.2).

Оптимальне порогове значення, визначене за індексом Юдена, становило 8,73 нг/мл. При використанні цього порогу чутливість методу склала 56,25% (95% ДІ: 37,66–73,64%), а специфічність — 100,0% (95% ДІ: 59,04–100,0%). Таким чином, значення HSP70 $\geq 8,73$ нг/мл дозволяло з високою точністю ідентифікувати пацієнтів із глаукомою, тоді як значення нижче цього порогу асоціювалися з більш низькою ймовірністю захворювання. Позитивна

прогностична цінність при даному cut-off досягала 100,0%, що вказує на відсутність хибнопозитивних результатів у досліджуваній вибірці.

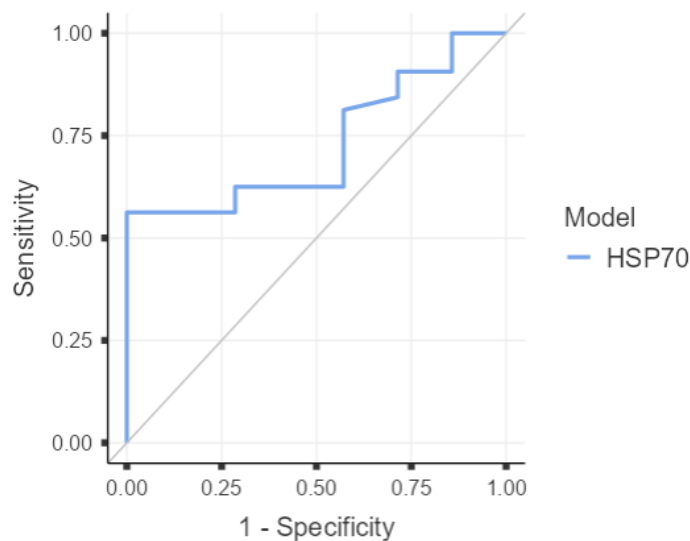


Рисунок 5.1.2 – ROC-крива вихідного рівня HSP70.

Водночас негативна прогностична цінність була значно нижчою і становила 33,33%, що свідчить про обмежену здатність показника виключати захворювання при низьких значеннях HSP70. Таким чином, вихідний рівень $HSP70 \geq 8,73$ нг/мл характеризується високою специфічністю та високою позитивною прогностичною цінністю щодо наявності первинної відкритокутової глаукоми, що дозволяє розглядати його як потенційний діагностичний біомаркер. Водночас відносно невисока чутливість обмежує його застосування як самостійного скринінгового тесту та обґрунтовує доцільність використання у поєднанні з іншими клініко-інструментальними показниками.

На рисунку 5.1.3 зображено результати ROC-аналізу, що свідчать про обмежену дискримінаційну здатність GRIN2B.

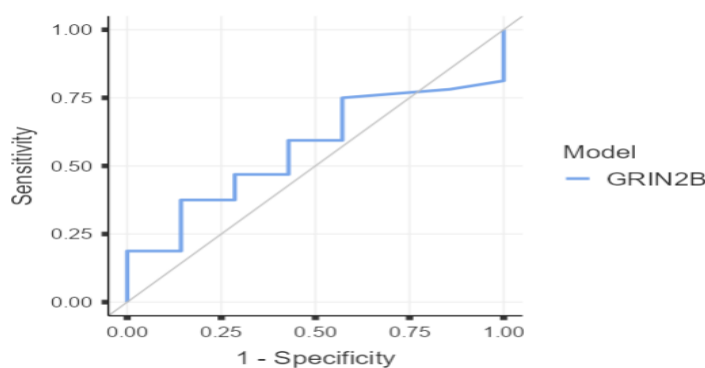


Рисунок 5.1.3 - ROC-крива вихідного рівня GRIN2B.



Площа під ROC-кривою становила 0,565 (95% ДІ: 0,352–0,777; $p=0,551$), що свідчило про те, що вихідний рівень GRIN2B не забезпечував достовірного розмежування між хворими на ПБКГ та здоровими особами. Оптимальний поріг відсічення, визначений за індексом Юдена, становив 1,68 нг/мл. За цього cut-off чутливість показника дорівнювала лише 37,50% (95% ДІ: 21,10–56,31%), тоді як специфічність була значно вищою — 85,71% (95% ДІ: 42,13–99,64%). Це означає, що при рівні GRIN2B $\geq 1,68$ нг/мл показник відносно добре підтверджував наявність захворювання, однак значна частина пацієнтів із глаукомою мала значення нижче цього порога, унаслідок чого залишалася невиявленою. Отже, обране порогове значення характеризувалося прийнятною здатністю до виключення хибнопозитивних результатів, але недостатньою чутливістю для виявлення всіх випадків захворювання. Додаткові характеристики діагностичної точності також не свідчили на користь високої клінічної цінності цього маркера. Позитивна прогностична цінність становила 92,31%, а натомість негативна прогностична цінність була низькою — лише 23,08%, що свідчить про дуже обмежену можливість виключення глаукоми при низьких значеннях GRIN2B. Отже, результати ROC-аналізу не дозволяють розглядати GRIN2B як надійний самостійний діагностичний маркер наявності ПБКГ.

5.2 Кореляційний аналіз між базовими рівнями HSP70 та GRIN2B та морфологічними параметрами сітківки у здорових осіб та у хворих на ПБКГ

Для поглиблення розуміння взаємозв'язків експресії HSP70 та рівнів GRIN2B з станом нервових клітин в досліджуваній когорті осіб було проведено статистичний аналіз за допомогою розрахунків кореляції між показниками, що вивчались. Результати цього аналізу в межах даних товщини ШНВС представлено у таблиці 5.2.1.

У групі здорових осіб кореляційний аналіз не виявив значущих взаємозв'язків між рівнем HSP70 та морфометричними показниками ШНВС. Усі кореляції мали дуже слабкий або слабкий характер і були непослідовними в різних секторах, без чіткої закономірності; лише в окремих ділянках



3246558388779049

спостерігалася помірна, але недостовірна тенденція. Аналогічно, для середньої товщини ШНВС зв'язок був слабким і невизначеним.

Таблиця 5.2.1 - Кореляційний аналіз між базовими рівнями HSP70 та GRIN2B та параметрами ШНВС у здорових осіб та у хворих на ПВКГ

Показник: Товщина ШНВС (μm)	HSP70				GRIN2B			
	Здорові особи		ПВКГ		Здорові особи		ПВКГ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Перипапільярно	-0,006	0,986	-0,139	0,536	0,151	0,658	0,272	0,221
Верхня півсфера	-0,112	0,743	-0,221	0,322	0,181	0,594	0,379	0,082
Нижня півсфера	0,117	0,732	-0,028	0,900	0,133	0,697	0,149	0,507
Назально-верхній сектор	0,260	0,441	-0,481	0,023	0,408	0,213	0,395	0,069
Назально-нижній сектор	-0,066	0,847	-0,218	0,331	0,254	0,451	0,202	0,368
Нижньо-назальний сектор	-0,022	0,949	0,118	0,602	-0,156	0,648	0,070	0,756
Нижньо-темпоральний сектор	0,274	0,415	-0,113	0,618	0,159	0,640	0,147	0,513
Темпорально-нижній сектор	0,160	0,638	-0,149	0,508	0,323	0,332	0,359	0,101
Темпорально-верхній сектор	-0,208	0,539	-0,045	0,844	-0,076	0,825	0,539	0,010
Верхньо-темпоральний сектор	0,021	0,951	-0,133	0,555	-0,279	0,406	0,306	0,166
Верхньо-назальний сектор	-0,531	0,093	-0,023	0,920	0,328	0,326	0,256	0,251
Середня товщина ШНВС (μm)	-0,208	0,539	-0,198	0,378	-0,109	0,750	0,426	0,048

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

Подібні результати отримано і для GRIN2B: статистично значущих взаємозв'язків із показниками ШНВС не встановлено, а всі виявлені кореляції були слабкими та різноспрямованими в різних секторах. Загалом у здорових осіб рівні HSP70 і GRIN2B не асоціювалися з морфометричними характеристиками ШНВС.



В свою чергу у хворих на глаукому для HSP70 статистично значущі кореляції виявлено лише в окремих параметрах. Зокрема, встановлено помірний негативний зв'язок із товщиною ШНВС у назально-верхньому секторі. Інші показники демонстрували лише слабкі або недостовірні тенденції. Для GRIN2B визначено декілька значущих взаємозв'язків: помірний позитивний зв'язок із товщиною ШНВС у темпорально-верхньому секторі та із середньою товщиною ШНВС. В інших параметрах кореляції були слабкими та недостовірними.

Проведений кореляційний аналіз у групі здорових осіб показав, що між рівнем HSP70 та показниками щільності РПКС переважно спостерігались дуже слабкі та слабкі кореляційні зв'язки. Результати подібного аналізу між біохімічними показниками та параметрами РПКС у когорті хворих на глаукому представлені, що продемонстровано у таблиці 5.2.2.

Таблиця 5.2.2 - Кореляційний аналіз між базовими рівнями HSP70 та GRIN2B та параметрами РПКС у здорових осіб та у хворих на ПВКГ

Показник: Щільність РПКС (%)	HSP70				GRIN2B			
	Здорові особи		ПВКГ		Здорові особи		ПВКГ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Все зображення	-0,130	0,704	-0,077	0,734	-0,452	0,163	-0,028	0,902
Всередині ДЗН	0,283	0,399	0,437	0,042	0,129	0,705	-0,551	0,008
Перипапілярно	-0,148	0,665	-0,132	0,560	-0,495	0,121	0,043	0,851
Верхня півсфера	-0,312	0,350	-0,113	0,618	-0,333	0,317	0,130	0,564
Нижня півсфера	0,027	0,938	-0,148	0,511	-0,465	0,150	-0,056	0,805
Назально- верхній сектор	-0,161	0,636	-0,223	0,318	-0,245	0,468	0,147	0,515
Назально- нижній сектор	-0,224	0,508	-0,070	0,756	-0,392	0,234	-0,096	0,671
Нижньо- назальний сектор	0,135	0,692	-0,206	0,357	-0,419	0,199	0,043	0,849
Нижньо- темпоральний сектор	-0,060	0,861	-0,133	0,555	-0,648	0,031	-0,093	0,681
Темпорально- нижній сектор	0,340	0,306	-0,113	0,618	-0,052	0,880	-0,098	0,666
Темпорально- верхній сектор	-0,237	0,483	-0,274	0,217	-0,284	0,398	0,120	0,596



Продовження таблиці 5.2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Верхньо-темпоральний сектор	0,338	0,310	0,011	0,963	-0,306	0,361	0,072	0,750
Верхньо-назальний сектор	-0,662	0,026	-0,029	0,899	-0,004	0,990	0,168	0,454

У здорових осіб між рівнем HSP70 та щільністю РПКС переважали слабкі й непослідовні зв'язки без чіткої закономірності як у загальних, так і в секторних показниках. Лише в верхньо-назальному секторі виявлено помірний негативний зв'язок, тоді як в інших ділянках кореляції були слабкими або відсутніми.

Аналогічна картина спостерігалась для GRIN2B: більшість зв'язків із показниками щільності РПКС були слабкими або помірними, переважно негативними, але недостовірними. Єдиний виражений зв'язок відзначено в нижньо-темпоральному секторі. Загалом у здорових осіб кореляції між рівнями HSP70, GRIN2B та щільністю РПКС були поодинокими та не мали системного характеру.

У хворих на ПВКГ відносно HSP70 статистично значущою була лише одна кореляція — помірний позитивний зв'язок із щільністю РПКС усередині ДЗН. В інших зонах відзначались лише слабкі або відсутні взаємозв'язки без значущості. Для GRIN2B також виявлено єдину статистично значущу асоціацію — помірний негативний зв'язок із щільністю РПКС усередині ДЗН. Інші показники характеризувалися дуже слабкими або слабкими, недостовірними кореляціями.

Таблиця 5.2.3 демонструє переважання дуже слабких та слабких позитивних зв'язків без чіткої закономірності у здорових осіб між рівнем HSP70 та показниками ГК і товщини сітківки. У хворих на ПВКГ для HSP70 статистично значущі кореляції виявлено переважно в макулярних зонах.



3246558388779049

Таблиця 5.2.3 - Кореляційний аналіз між базовими рівнями HSP70 та GRIN2B з параметрами ГКС і товщини макули у здорових осіб та у хворих на ПВКГ

Показник:	HSP70				GRIN2B			
	Здорові особи		ПВКГ		Здорові особи		ПВКГ	
	г	р	г	р	г	р	г	р
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Товщина ГК у верхньому секторі	0,179	0,599	-0,217	0,332	0,119	0,728	0,469	0,028
Товщина ГК в нижньому секторі	0,376	0,254	-0,227	0,310	0,302	0,366	0,317	0,151
FLV %	0,326	0,329	0,212	0,344	-0,160	0,639	-0,167	0,458
GLV %	-0,535	0,090	0,208	0,352	-0,212	0,531	-0,370	0,090
Товщина сітківки (μm)								
Все зображення	0,070	0,839	-0,367	0,093	0,025	0,942	0,607	0,003
Верхня півсфера	0,037	0,915	-0,338	0,124	-0,081	0,813	0,703	0,000
Нижня півсфера	0,157	0,645	-0,372	0,088	0,231	0,494	0,479	0,024
Фовеа	-0,180	0,597	-0,323	0,143	-0,009	0,979	0,143	0,527
Парафовеа	0,128	0,707	-0,447	0,037	0,284	0,397	0,645	0,001
Верхня півсфера парафовеа	0,219	0,518	-0,431	0,045	0,296	0,377	0,701	0,000
Нижня півсфера парафовеа	0,010	0,976	-0,446	0,038	0,239	0,479	0,569	0,006
Темпоральний сектор парафовеа	-0,131	0,702	-0,446	0,038	0,337	0,311	0,539	0,010
Верхній сектор парафовеа	0,271	0,419	-0,415	0,055	0,198	0,560	0,736	0,000
Назальний сектор парафовеа	0,480	0,136	-0,455	0,033	0,518	0,103	0,722	0,000
Нижній сектор парафовеа	0,021	0,950	-0,430	0,046	0,105	0,759	0,519	0,013
Перифовеа	0,130	0,703	-0,370	0,090	0,096	0,779	0,693	0,000
Верхня півсфера перифовеа	0,041	0,904	-0,364	0,096	-0,028	0,935	0,786	0,000
Нижня півсфера перифовеа	0,282	0,400	-0,342	0,119	0,294	0,380	0,542	0,009



Продовження таблиці 5.2.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Темпоральний сектор перифовеа	-0,091	0,789	-0,540	0,009	0,130	0,703	0,598	0,003
Верхній сектор перифовеа	0,121	0,724	-0,332	0,131	-0,128	0,707	0,739	0,000
Назальний сектор перифовеа	0,007	0,983	-0,221	0,322	0,080	0,815	0,751	0,000
Нижній сектор перифовеа	0,523	0,098	-0,332	0,131	0,355	0,284	0,408	0,060

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

У здорових осіб відзначалась тенденція до позитивної асоціації з товщиною ГК і сітківки та негативної — з GLV, однак більшість взаємозв'язків були непослідовними в різних зонах. У пара- та перифовеолярній ділянках зв'язки також залишались слабкими, з поодинокими помірними тенденціями, що не досягали значущості. Аналогічна картина спостерігалась для GRIN2B: кореляції з показниками ГК і товщини сітківки були переважно слабкими або дуже слабкими, без системного характеру. Незначні позитивні зв'язки відзначались у парафовеолярній зоні, тоді як у перифовеа вони були мінімальними або відсутніми. Загалом у здорових осіб рівень GRIN2B не асоціювався з морфометричними характеристиками гангліозного комплексу та товщини сітківки.

У хворих на ПВКГ встановлено помірні негативні зв'язки з товщиною сітківки в парафовеолярній області — як загалом, так і в обох півсферах і більшості секторів (темпоральному, назальному та нижньому). У перифовеолярній зоні значущою була негативна асоціація в темпоральному секторі. Інші показники демонстрували лише недостовірні тенденції.

Примітно, що для GRIN2B визначено численні статистично значущі позитивні кореляції. Відзначено помірний позитивний зв'язок із товщиною ГК у верхньому секторі, а також із середньою товщиною сітківки по всьому зображенню та в обох півсферах. Найбільш виражені асоціації встановлено в парафовеолярній і перифовеолярній зонах, де визначались сильні та помірні



позитивні зв'язки з товщиною сітківки в усіх секторах, особливо у верхньому та назальному. Загалом GRIN2B демонстрував системний позитивний зв'язок із макулярними морфометричними показниками.

Кореляційний аналіз між рівнем HSP70 та щільністю ПСС у здорових осіб, результати якого відображено у таблиці 5.2.4, продемонстрував переважання слабких або помірних позитивні зв'язки без чіткої закономірності в різних макулярних ділянках. У пара- та перифовеолярній ділянках відзначалась тенденція до позитивної асоціації, тоді як у фовеолярній зоні спостерігалася зворотна спрямованість. Проте жоден із виявлених зв'язків не мав статистичної значущості. Для GRIN2B кореляції з показниками щільності ПСС були переважно дуже слабкими або слабкими та різноспрямованими, без системного характеру. У всіх макулярних зонах зв'язки залишались мінімальними або відсутніми. Загалом у здорових осіб рівні HSP70 і GRIN2B не асоціювалися з показниками щільності ПСС.

Таблиця 5.2.4 - Кореляційний аналіз між базовими рівнями HSP70 та GRIN2B з щільністю ПСС у здорових осіб та у хворих на ПБКГ

Показник: Щільність ПСС (%)	HSP70				GRIN2B			
	Здорові особи		ПБКГ		Здорові особи		ПБКГ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Все зображення	0,345	0,298	0,076	0,737	-0,037	0,915	0,079	0,726
Верхня півсфера	0,337	0,312	0,055	0,808	-0,018	0,959	0,119	0,597
Нижня півсфера	0,324	0,332	0,099	0,662	-0,054	0,874	0,043	0,849
Фовеа	-0,472	0,143	-0,076	0,738	0,033	0,924	-0,252	0,258
Парафовеа	0,464	0,150	0,175	0,435	0,115	0,735	0,121	0,592
Верхня півсфера парафовеа	0,299	0,372	0,126	0,578	0,030	0,931	0,108	0,633
Нижня півсфера парафовеа	0,550	0,079	0,197	0,379	0,183	0,590	0,117	0,605
Темпоральний сектор парафовеа	0,334	0,316	0,142	0,530	0,351	0,290	0,035	0,877
Верхній сектор парафовеа	0,239	0,479	0,240	0,283	-0,433	0,184	-0,017	0,939
Назальний сектор парафовеа	0,358	0,280	0,075	0,740	0,498	0,119	0,317	0,151



Продовження таблиці 5.2.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нижній сектор парафовеа	0,433	0,183	0,177	0,430	-0,115	0,737	0,120	0,594
Перифовеа	0,302	0,366	0,055	0,808	-0,075	0,827	0,093	0,680
Верхня півсфера перифовеа	0,296	0,377	0,020	0,928	-0,110	0,747	0,133	0,554
Нижня півсфера перифовеа	-0,131	0,700	0,090	0,691	0,082	0,811	0,051	0,822
Темпоральний сектор перифовеа	0,409	0,212	0,114	0,612	-0,043	0,899	-0,050	0,824
Верхній сектор перифовеа	0,361	0,275	-0,021	0,925	0,000	0,999	0,176	0,434
Назальний сектор перифовеа	0,110	0,747	0,022	0,921	-0,171	0,615	0,187	0,405
Нижній сектор перифовеа	0,302	0,366	0,107	0,635	-0,025	0,942	0,047	0,837

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

У хворих на ПВКГ між рівнем HSP70 та показниками ПСС, як видно з таблиці 5.2.4 визначались переважно дуже слабкі та слабкі кореляційні зв'язки, які не досягали статистичної значущості. Аналогічно, для GRIN2B взаємозв'язки з показниками щільності ПСС були слабкими або мінімальними, різноспрямованими та не мали системного характеру. Жоден із них не досяг статистичної значущості.

В подальшому було також виконано дослідження взаємозв'язків біохімічних показників з щільністю ГСС. Кореляційний аналіз між базовими рівнями HSP70 та GRIN2B і щільністю ГСС у хворих на ПВКГ продемонстрував принципово різний характер взаємозв'язків для досліджуваних біомаркерів. Результати цього аналізу відображено у таблиці 5.2.5.

Згідно до отриманих даних у здорових осіб між HSP70 та щільністю ГСС переважали дуже слабкі та слабкі негативні зв'язки без чіткої закономірності в усіх макулярних зонах. У пара- та перифовеолярній ділянках зберігалася подібна тенденція, тоді як окремі сектори демонстрували мінімальні або різноспрямовані асоціації. Загалом статистично значущих взаємозв'язків не встановлено.



3246558388779049

Таблиця 5.2.5 - Кореляційний аналіз між базовими рівнями HSP70 та GRIN2B з щільністю ГСС у здорових осіб та у хворих на ПБКГ

Показник: Щільність ГСС (%)	HSP70				GRIN2B			
	Здорові особи		ПБКГ		Здорові особи		ПБКГ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Все зображення	-0,136	0,690	0,476	0,025	-0,285	0,396	0,165	0,462
Верхня півсфера	-0,115	0,737	0,452	0,035	-0,157	0,644	0,165	0,464
Нижня півсфера	-0,154	0,651	0,472	0,027	-0,404	0,218	0,163	0,469
Фовеа	-0,265	0,432	-0,047	0,837	-0,190	0,575	-0,213	0,342
Парафовеа	-0,095	0,781	0,337	0,126	-0,398	0,225	0,146	0,516
Верхня півсфера парафовеа	-0,013	0,969	0,507	0,016	-0,213	0,530	-0,006	0,979
Нижня півсфера парафовеа	-0,150	0,660	0,404	0,062	-0,517	0,103	0,361	0,099
Темпоральний сектор парафовеа	-0,365	0,270	0,571	0,005	-0,405	0,217	0,130	0,564
Верхній сектор парафовеа	0,070	0,838	0,621	0,002	-0,378	0,252	-0,145	0,521
Назальний сектор парафовеа	-0,253	0,452	0,191	0,394	-0,390	0,235	0,361	0,098
Нижній сектор парафовеа	0,078	0,821	0,295	0,182	-0,322	0,335	0,428	0,047
Перифовеа	-0,160	0,638	0,460	0,031	-0,326	0,328	0,174	0,439
Верхня півсфера перифовеа	-0,125	0,713	0,457	0,033	-0,215	0,526	0,185	0,409
Нижня півсфера перифовеа	-0,192	0,572	0,440	0,041	-0,421	0,197	0,159	0,479
Темпоральний сектор перифовеа	-0,226	0,503	0,601	0,003	-0,300	0,370	-0,009	0,969
Верхній сектор перифовеа	-0,085	0,805	0,340	0,122	-0,202	0,551	0,291	0,189
Назальний сектор перифовеа	-0,184	0,589	0,392	0,072	-0,515	0,105	0,189	0,399
Нижній сектор перифовеа	-0,149	0,661	0,440	0,040	-0,276	0,411	0,165	0,465

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

Для GRIN2B також виявлено переважно слабкі або помірні негативні кореляції з показниками щільності ГСС, без системного характеру. У різних макулярних зонах зв'язки залишались непослідовними та не досягали



значущості. Загалом у здорових осіб рівень GRIN2B не асоціювався з показниками глибокого судинного сплетення.

У хворих на ПВКГ для HSP70 встановлено наявність переважно прямих кореляційних зв'язків слабкої та помірної сили, значна частина яких досягала статистичної значущості, що свідчить про тісніший зв'язок цього білка з показниками ретинальної мікроциркуляції. Зокрема, HSP70 демонстрував достовірні позитивні кореляції із загальною щільністю ГСС та її розподілом у верхній і нижній півсферах, що відображає системний характер взаємозв'язку між рівнем білка теплового шоку та перфузією глибоких шарів сітківки. Найбільш виражені зв'язки спостерігались у парафовеальній зоні, де встановлено сильні та статистично значущі кореляції, особливо для верхнього та темпорального секторів. Аналогічна тенденція зберігалась і в перифовеальній області, де визначались достовірні прямі кореляції, включаючи темпоральні та півсферичні сегменти. Водночас у фовеолярній зоні кореляційні зв'язки були відсутні, що свідчить про її відносну автономність у контексті взаємодії з даним біомаркером.

На відміну від HSP70, у групи хворих осіб для GRIN2B характерною була значно менша кількість статистично значущих кореляційних зв'язків, причому більшість із них мали слабкий характер і не досягали достовірності. Єдиний достовірний зв'язок відзначався у нижньому секторі парафовеальної зони, де визначалась помірна позитивна кореляція, що може свідчити про локалізований вплив GRIN2B на мікроциркуляцію. В інших відділах ГСС, включаючи глобальні, півсферичні та більшість секторальних показників, кореляційні зв'язки були відсутні або статистично незначущі, що вказує на обмежену роль цього маркера у відображенні змін глибокого судинного сплетення.

5.3 Оцінка ефективності комбінованої нейропротекторної терапії із застосуванням цитиколіну та відновленого глутатіону у пацієнтів на ПВКГ

У попередніх розділах нашого дослідження було показано, що навіть за умов досягнення цільового ВОР глаукомний процес не є повністю



контрольованим. Зокрема, особливу увагу привернули коливання ВОР як незалежний фактор прогресування, що узгоджується із сучасними уявленнями про роль біохімічного стресу в ушкодження зорового нерву. Паралельно було встановлено достовірні зміни експресії білків теплового шоку, що відображають активацію клітинних стрес-відповідей при глаукомі. Водночас кореляційні зв'язки між рівнями цих білків та структурними та мікросудинними показниками нестійкі, середнього ступеня, що вказує на складну багатокomпонентну природу ушкодження та обмежену прогностичну цінність окремих біомаркерів.

Отримані данні стали підґрунтям для наступного етапу дослідження, у якому було реалізовано комплексний підхід до впливу на прогресування глаукоми. У пацієнтів було досягнуті стабілізації ВОР та оцінено швидкість прогресування глаукоми, а потім призначено нейропротекторну терапію, для оцінки зміни темпів прогресування.

Після проведення корекції гіпотензивної терапії і виключення варіацій ВОР проведено динамічне спостереження за пацієнтами протягом одного року для встановлення динаміки змін структурно функціональних показників ШНВС, ГКС (зокрема GLV та FLV), показників судинних сплетень ДЗН та макули.

Для дослідження можливого зв'язку між біохімічними показниками та структурними змінами сітківки серед пацієнтам основної групи через 1 рік спостереження було проведено визначення рівнів білка теплового шоку HSP70 та субодиноці GRIN2B рецептора N-метил-D-аспартату. У контрольній групі було виконано аналогічне лабораторне дослідження.

Усім пацієнтам основної групи одразу після забору біологічного матеріалу для визначення біохімічних маркерів було призначено комбіновану терапію препаратами цитиколіну 500 мг 1 раз на добу протягом 12 місяців [92] та відновленого глутатіону 250 мг протягом 2 місяців [115], з наступною перервою в 2 місяці та повторним прийомом протягом 2 місяців (3 курси по 2 місяці на рік). Контрольне визначення рівнів HSP70 та GRIN2B виконували на 10-й день лікування з метою оцінки ранніх змін досліджуваних біохімічних показників на фоні терапії і визначення доцільності продовження лікування.



Для оцінки реакції досліджуваних біохімічних показників на призначену комбіновану нейропротекторну терапію було проаналізовано 39 парних вимірювань рівня HSP70 та GRIN2B до та після лікування. На фоні проведеної нейропротекторної терапії відзначалася різноспрямована динаміка досліджуваних біохімічних показників. Зокрема, рівень HSP70 підвищився з $12,35 \pm 9,03$ нг/мл до $15,0 \pm 8,9$ нг/мл, що відповідало приросту показника в середньому на 2,65 нг/мл ($p = 0,05$) і може свідчити про активацію ендогенних механізмів клітинного захисту у відповідь на проведене лікування. Водночас рівень GRIN2B достовірно знизився з $1,95 \pm 1,84$ нг/мл до $1,17 \pm 1,14$ нг/мл, що відповідало зменшенню в середньому на 0,78 нг/мл ($p = 0,02$). Отримані результати можуть відображати зниження активності NMDA-рецептор-опосередкованих механізмів ексайтотоксичності на фоні терапії. Таким чином, виявлене підвищення HSP70 у поєднанні зі статистично значущим зниженням GRIN2B свідчить про формування сприятливого біохімічного профілю, який характеризується одночасною активацією нейропротекторних механізмів та пригніченням нейротоксичних процесів.

З метою оцінки прогностичної інформативності змін рівня HSP70 (Δ HSP70) на фоні проведеної терапії у пацієнтів із ПВКГ було виконано ROC-аналіз, де як кінцеву точку використовували наявність або відсутність прогресування за показниками ШНВС.

Отримані результати продемонстрували високу дискримінаційну здатність Δ HSP70 щодо прогнозування перебігу глаукомної оптикопатії. Площа під ROC-кривою становила 0,889 (95% ДІ: 0,702–1,000), що відповідає високому рівню прогностичної точності ($p < 0,001$) (рис. 5.3.1).

Оптимальне порогове значення зміни рівня HSP70, визначене за індексом Юдена, становило 4,61 нг/мл. При використанні цього cut-off чутливість прогнозування відсутності прогресування становила 77,78% (95% ДІ: 39,99–97,19%), тоді як специфічність досягала 100,0% (95% ДІ: 47,82–100,0%). Це означає, що збільшення рівня HSP70 на $\geq 4,61$ нг/мл асоціювалося з відсутністю



прогресування та дозволяло з високою точністю ідентифікувати пацієнтів зі стабілізацією процесу.

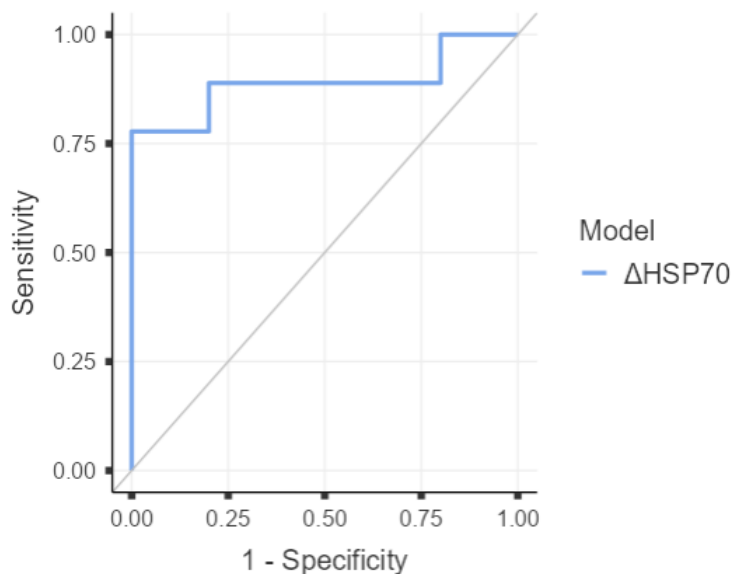


Рисунок 5.3.1 – ROC-крива рівню Δ HSP70.

Позитивна прогностична цінність при даному пороговому значенні становила 100,0%, що свідчить про відсутність хибнопозитивних результатів у межах досліджуваної вибірки. Водночас негативна прогностична цінність була нижчою — 71,43% (95% ДІ: 42,41–89,46%), що вказує на певну ймовірність збереження прогресування у пацієнтів із менш вираженою динамікою HSP70. Таким чином, отримані дані обґрунтовують доцільність використання Δ HSP70 як об'єктивного біомаркера ефективності нейропротекторної терапії.

Аналіз прогностичної значущості динамічних змін рівня GRIN2B на фоні лікування у пацієнтів із ПМКГ показав, що цей показник також має високу здатність до стратифікації перебігу захворювання залежно від наявності або відсутності прогресування за параметрами ШНВС. За результатами ROC-аналізу площа під кривою становила 0,909 (95% ДІ: 0,709–1,000), що відповідає високому рівню дискримінаційної точності, при цьому результат був статистично значущим ($p < 0,001$) (рис. 5.3.2).

Порогове значення, визначене за індексом Юдена, склало 0,135 нг/мл, що дозволило оптимізувати співвідношення чутливості та специфічності. Встановлено, що при значеннях Δ GRIN2B $\leq 0,135$ нг/мл чутливість



прогнозування відсутності прогресування становила 72,73% (95% ДІ: 39,03–93,98%), тоді як специфічність досягала 100,0% (95% ДІ: 29,24–100,0%).

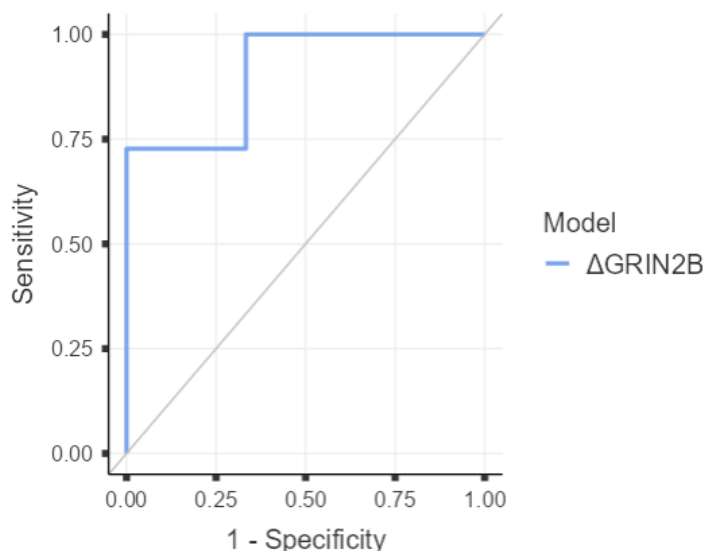


Рисунок 5.3.2- ROC-крива рівню Δ GRIN2B.

Таким чином, зменшення рівня GRIN2B на фоні лікування асоціювалися зі стабілізацією процесу, тоді як позитивні зміни цього показника супроводжувалися підвищеним ризиком прогресування. Оцінка прогностичних характеристик показала, що позитивна прогностична цінність становила 100,0%, що свідчить про відсутність хибнопозитивних результатів при використанні даного cut-off. Негативна прогностична цінність була нижчою — 50,0% (95% ДІ: 27,59–72,41%), що вказує на обмежену здатність показника виключати ризик прогресування при перевищенні порогового рівня. Отже, динаміка рівня GRIN2B може розглядатися як інформативний показник відповіді на терапію та перебігу захворювання. Отримані дані свідчать про доцільність використання Δ GRIN2B як потенційного біомаркера для оцінки ефективності лікування та прогнозування клінічної динаміки первинної відкритокутової глаукоми.

З метою поглибленої оцінки прогностичної значущості досліджуваних показників після проведення ROC-аналізу було застосовано бінарну логістичну регресію, що дозволило визначити характер та силу їх впливу на ризик прогресування глаукомної нейрооптикопатії, а також оцінити їх незалежний внесок у модель прогнозування. Так, за результатами проведеного аналізу



встановлено, що збільшення рівня Δ HSP70 асоціюється зі зниженням імовірності прогресування глаукомної нейрооптикопатії ($\beta = -0,262$), що відповідає зменшенню ризику приблизно на 23% при кожному підвищенні показника на 1 нг/мл ($p = 0,04$). Показник пояснювальної здатності моделі був достатньо високим ($R^2 = 0,388$), що свідчить про суттєвий внесок Δ HSP70 у прогнозування перебігу захворювання. Також була встановлена позитивна асоціація між Δ GRIN2B та підвищенням імовірності прогресування глаукомної нейрооптикопатії за результатами бінарного логістичного регресійного аналізу ($\beta = 2,35$; $p = 0,05$). З урахуванням того, що в дослідженні було встановлено зниження рівня GRIN2B на фоні лікування, отриманий позитивний коефіцієнт регресії означає, що менш виражене зниження або відсутність зниження GRIN2B (тобто більш високі або наближені до нуля значення Δ GRIN2B) асоціюються з підвищенням імовірності прогресування захворювання. Відповідно, більш значне зниження рівня GRIN2B має захисний характер і пов'язане зі стабілізацією патологічного процесу. Розраховане відношення шансів ($OR \approx 10,5$; 95% ДІ: 0,66 – 165) вказує на суттєве зростання ризику прогресування при недостатньому зниженні GRIN2B на фоні лікування. Це узгоджується з уявленнями про роль GRIN2B як компонента NMDA-рецептор-опосередкованої ексайтотоксичності, пригнічення якої є одним із механізмів нейропротекторної дії терапії.

Додатково було проаналізовано можливість використання вихідного рівня HSP70 як предиктора прогресування глаукомної нейрооптикопатії у пацієнтів із ПВКГ. З цією метою проведено ROC-аналіз, де кінцевою точкою виступала наявність прогресування за показниками ШНВС. Отримані результати свідчать про високу прогностичну інформативність базового рівня HSP70. Площа під ROC-кривою становила 0,908 (95% ДІ: 0,791–1,000), що відповідає високій якості моделі ($p < 0,001$) (рис. 5.3.3). Значення AUC понад 0,9 вказує на відмінну здатність показника до розмежування пацієнтів із різними варіантами перебігу захворювання.



Встановлено, що при рівні HSP70 $\geq 6,805$ нг/мл, визначеним за індексом Юдена, чутливість прогнозування прогресування досягала 91,30% (95% ДІ: 71,96–98,93%), а специфічність — 88,89% (95% ДІ: 51,75–99,72%).

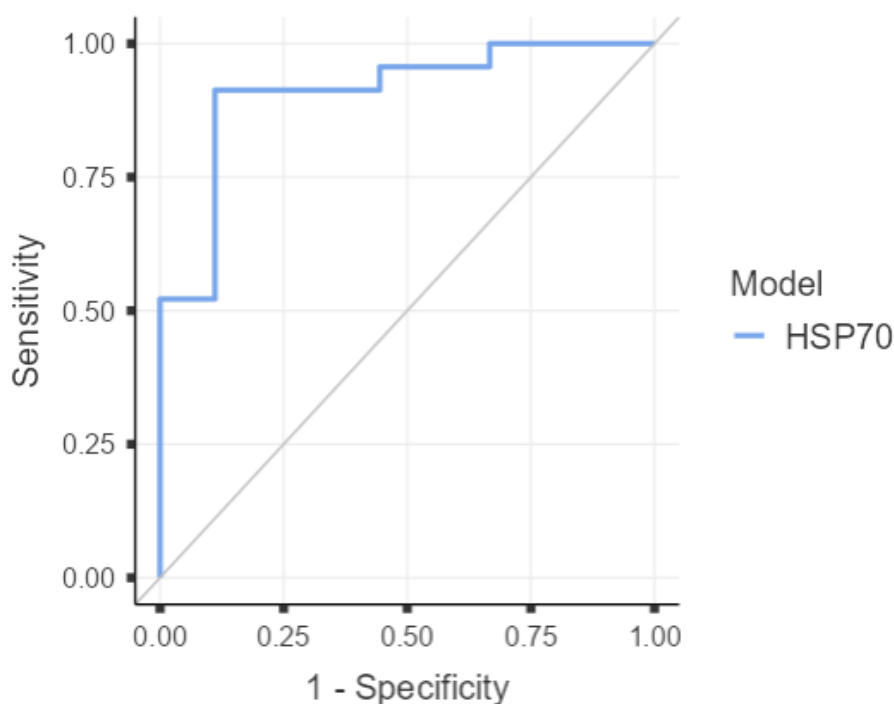


Рисунок 5.3.3- ROC-крива рівню HSP70.

Таким чином, підвищені значення HSP70 до лікування асоціювалися з високою ймовірністю подальшого прогресування глаукомної оптикопатії. Позитивна прогностична цінність становила 95,45% (95% ДІ: 76,72–99,26%), що свідчить про високу ймовірність розвитку прогресування при перевищенні порогового рівня. Негативна прогностична цінність дорівнювала 80,00% (95% ДІ: 51,05–93,88%), що вказує на достатню здатність показника виключати ризик прогресування при нижчих значеннях HSP70. Отримані результати дозволяють використовувати даний показник для ранньої стратифікації пацієнтів та індивідуалізації терапевтичної тактики.

Оцінка прогностичної значущості вихідного рівня GRIN2B щодо подальшого перебігу ПВКГ продемонструвала значно менш виражені можливості цього показника у порівнянні з HSP70. За даними ROC-аналізу, дискримінаційна здатність GRIN2B щодо прогнозування прогресування глаукомної нейрооптикопатії була обмеженою, що відображалось у характері



ROC-кривої (рис. 5.3.4), яка лише незначно відхилилася від лінії випадкової класифікації.

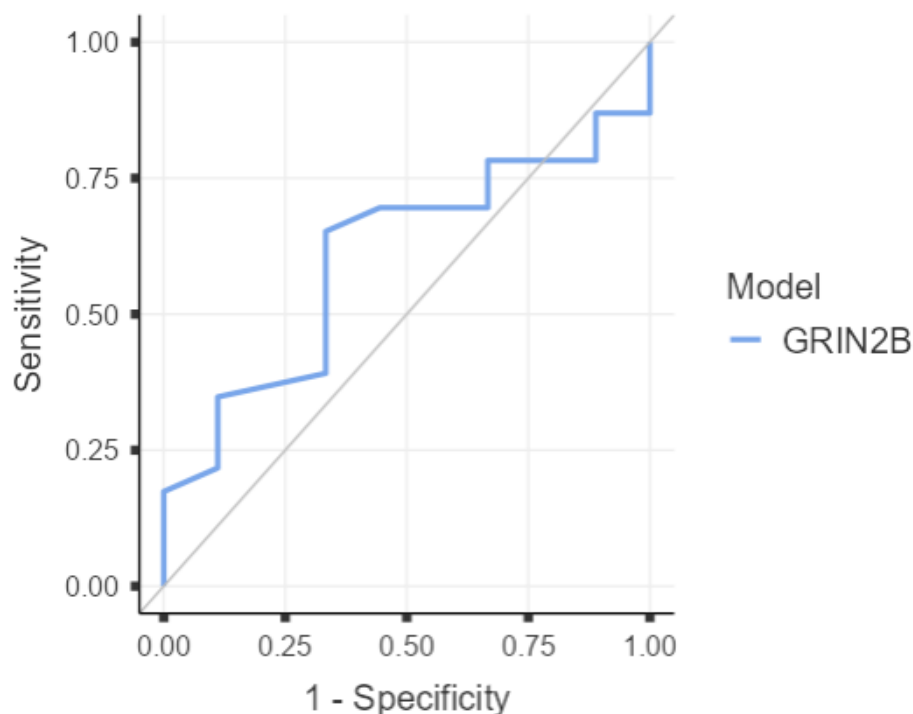


Рисунок 5.3.4 – ROC-крива рівню GRIN2B.

Оптимальний поріг відсічення, визначений за індексом Юдена, становив 1,55 нг/мл. При використанні цього cut-off чутливість показника щодо виявлення прогресування становила 65,22% (95% ДІ: 42,73–83,62%), тоді як специфічність дорівнювала 66,67% (95% ДІ: 29,93–92,51%). Таким чином, значення GRIN2B як вище, так і нижче порогового рівня не забезпечували чіткого розмежування між пацієнтами з прогресуванням та без нього, що свідчить про значне перекриття показника між групами.

Прогностичні характеристики тесту також підтверджували його обмежену інформативність. Позитивна прогностична цінність становила 83,33% (95% ДІ: 65,44–92,96%), однак цей показник слід розглядати з урахуванням високої поширеності прогресування у досліджуваній вибірці (71,88%). Натомість негативна прогностична цінність була значно нижчою — 42,86% (95% ДІ: 26,63–60,78%), що вказує на недостатню здатність показника виключати ризик прогресування при значеннях нижче порогового рівня. Незважаючи на помірні значення чутливості та специфічності, відсутність вираженої дискримінаційної



3246558388779049

здатності та недостатні показники відношення правдоподібності не дозволяють розглядати GRIN2B як надійний предиктор прогресування глаукомної нейрооптикопатії. Його застосування доцільне лише у поєднанні з іншими біомаркерами та структурно-функціональними показниками.

Для підтвердження клінічної значущості виявлених молекулярних змін, було проведено подальший аналіз структурно-функціональних показників та швидкості прогресування ГОН.

Порівняльний аналіз швидкості прогресування глаукомної оптикопатії за перший і другий роки спостережень показав загальну тенденцію сповільнення темпів змін морфологічних параметрів сітківки та ДЗН на фоні отриманої медикаментозної терапії. Оцінка проводилась за річною швидкістю зниження товщини ШНВС, шару ГКС, зміни відсотку GLV та FLV, параметрів ремодуляції ДЗН. У таблиці 5.3.1 представлено динаміку змін товщини ШНВС.

Таблиця 5.3.1- Порівняння змін товщини ШНВС у пацієнтів хворих на ПВКГ за перший та другий роки спостереження

Показник, що змінюється	Динаміка 1 рік (M±SD)	Динаміка 2 рік (M±SD)	p
1	2	3	4
Товщина ШНВС (мкм/рік) : перипапільно	-1,75±0,45	-1,21 ±0,39	0,001
Товщина ШНВС (мкм/рік) : верхня півсфера	-2,61±1,23	-1,89±1,01	0,030
Товщина ШНВС (мкм/рік) : нижня півсфера	-3,21±1,60	-2,17 ±1,28	0,009
Товщина ШНВС (мкм/рік) : назально-верхній сектор	-2,28±1,39	-1,88±1,09	0,025
Товщина ШНВС (мкм/рік) : назально-нижній сектор	-2,38±1,17	-1,7 ±0,96	0,006



Продовження таблиці 5.3.1

1	2	3	4
Товщина ШНВС (мкм/рік) : нижньо-назальний сектор	-3,92±1,58	-2,41±1,22	0,001
Товщина ШНВС (мкм/рік) : нижньо-темпоральний сектор	-3,28±1,56	-2,02±1,19	0,001
Товщина ШНВС (мкм/рік) : темпорально-нижній сектор	-1,32±2,16	-1,05±1,88	0,09
Товщина ШНВС (мкм/рік) : темпорально-верхній сектор	-1,25±3,96	-1,02±3,41	0,12
Товщина ШНВС (мкм/рік) : верхньо-темпоральний сектор	-3,40±1,78	-2,11±1,34	0,001
Товщина ШНВС (мкм/рік) : верхньо-назальний сектор	-3,16±2,06	-1,02±1,63	0,003

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (p<0,05)

Найбільш виражені та статистично значущі зміни відзначаються у перипапільярній зоні загалом, де відмічено зменшення швидкості втрати ШНВС на 31% (p=0,001), також у нижньо-назальному секторі на 38,5% і нижньо-темпоральному секторі на 38,4% (p=0,001), які традиційно є найбільш вразливими при глаукомному ураженні. Важливим є також достовірне покращення у верхньо-темпоральному та верхньо-назальному секторах. Водночас у темпоральних секторах зміни не досягають статистичної значущості, що відповідає їх меншій чутливості до глаукомної оптикопатії. Загалом отримані результати демонструють, що лікування асоціюється з найбільш вираженим уповільненням прогресування саме у функціонально критичних ділянках ШНВС.

Динаміка змін параметрів ДЗН, наведена в таб. 5.3.2, в свою чергу характеризується менш вираженими змінами порівняно з показниками ШНВС.



3246558388779049

Таблиця 5.3.2 - Порівняння змін структурних параметрів ДЗН у пацієнтів з ПВКГ за 1 та 2 роки спостережень

Показник, що змінюється	Динаміка 1 рік (M±SD)	Динаміка 2 рік (M±SD)	p
Співвідношення екскавації до ДЗН	+0,015±0,018	+0,01±0,016	0,091
Вертикальне співвідношення	+0,015±0,017	+0,01±0,012	0,049
Горизонтальне співвідношення	+0,01±0,013	+0,01±0,01	0,092
Площа НРП (мм ² /рік)	-0,03±0,021	-0,02±0,018	0,005
Об'єм екскавації (мм ³ /рік)	+0,01±0,025	+0,01±0,012	0,076

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (p<0,05)

Найбільш значущим є уповільнення зменшення площі нейроретинального пояса на 33% (p=0,005), що відображає часткову стабілізацію структурної цілісності диска зорового нерва. Також відзначається незначне, але достовірне зниження темпів прогресування вертикального співвідношення екскавації, що може свідчити про гальмування ремоделювання диска. Інші параметри, зокрема загальне та горизонтальне співвідношення екскавації, а також об'єм екскавації, не демонструють статистично значущих змін, що підтверджує їх нижчу чутливість до короткострокової динаміки. У цілому це вказує на те, що структурні показники ДЗН є менш чутливими маркерами ефективності терапії порівняно з параметрами сітківки.

Динаміка параметрів ГКС, яка відображена у таб. 5.3.3, демонструє узгоджене та статистично значуще уповільнення нейродегенеративних змін на фоні лікування. Спостерігається зниження швидкості втрати середньої товщини гангліозного комплексу на 32,8%, в обох півсферах, що свідчить про рівномірний терапевтичний ефект. Важливим є також достовірне зменшення темпів зростання



показників FLV та GLV – це відображає уповільнення як локальної, так і глобальної втрати гангліозних клітин. При цьому показник FLV проявляє найбільшу чутливість до змін, закріплюючись в позиції раннього маркера прогресування глаукомної оптикопатії та ефективності лікування.

Таблиця 5.3.3 - Порівняння змін параметрів ГК сітківки у пацієнтів з ПВКГ за перший та другий роки спостережень.

Показник, що змінюється	Динаміка 1 рік (M±SD)	Динаміка 2 рік (M±SD)	p
Середня товщина ГК (мкм/рік)	-2,07±1,51	-1,39±1,15	0,002
Товщина ГК у верхньому секторі (мкм/рік)	-2,10±1,49	-1,42±1,14	0,003
Товщина ГК в нижньому секторі (мкм/рік)	-2,00±1,43	-1,31±1,12	0,002
FLV %	+0,62±3,50	+0,18±2,60	0,012
GLV %	+2,04±6,15	+1,35±4,74	0,040

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (p<0,05)

Варто зазначити і зміну динаміки втрат щільності судинних сплетень сітківки та ДЗН. В таблиці 5.3.4 наведені зміни параметрів, що раніше продемонстрували найвищу діагностичну значимість.

Прослідковується достовірне зниження швидкості зниження щільності судинних сплетень в досліджуваних секторах, а саме, зменшення зниження щільності назально-нижнього сектору РПКС на 50%, темпорально-нижнього сектору на 33,3%, щільності нижнього сектору перифовеа ПСС на 34,8%, темпорального сектору ПСС на 25%, що вказує, ймовірно, на сповільнення процесів атрофії судинного русла, які супроводжують нейродегенерацію.



Таблиця 5.3.4 - Порівняння змін параметрів щільності окремих секторів судинних сплетень макули і ДЗН у пацієнтів з ПВКГ за перший та другий роки спостережень

Показник, що змінюється	Динаміка 1 рік (M±SD)	Динаміка 2 рік (M±SD)	p
Щільність назально- нижнього сектору РПКС (%/рік)	-0,02±0,03	-0,01±0,02	0,01
Щільність темпорально- нижнього сектору РПКС (%/рік)	-0,03±0,07	-0,02±0,05	0,02
ПСС: щільність нижнього сектору перифовеа (%/рік)	-0,46±1,03	-0,30±0,95	0,02
ПСС: щільність темпорального сектору перифовеа (%/рік)	-0,12±0,42	-0,09±0,35	0,01
ГСС: щільність нижнього сектору перифовеа (%/рік)	-0,41±2,45	-0,38±1,98	0,01
ГСС: щільність темпорального сектору перифовеа (%/рік)	-0,74±3,22	-0,65±2,84	0,04

Примітка. p – статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (p<0,05)

Згідно отриманих даних вся група хворих на ПВКГ була розділена на 3 підгрупи, за критерієм швидкості прогресування, такі як: група повільного прогресування, помірного прогресування та швидкого прогресування. Класифікацію здійснювали на підставі швидкості змін глобальної товщини ШНВС, як найбільш значимого критерію прогресії глаукомної оптиконейропатії: до групи швидкого прогресування відносили випадки зі зменшенням товщини ШНВС понад -2 мкм/рік, до помірного — від -2 до -1 мкм/рік, а до повільного — менше ніж -1 мкм/рік [69], дані представлені в таб. (таб. 5.3.5).

Як видно із наведеної нижче таблиці, на першому році спостереження, незважаючи на компенсацію ВОТ та відсутність коливань ВОТ швидке та помірне прогресування спостерігалось у 43,5% пацієнтів на ПВКГ. Після



проведення нейропротекторної терапії швидкість швидкого та помірного прогресування зменшилась до 25,6%, тобто у 1,7 рази.

Таблиця 5.3.5 - Зміна розподілу пацієнтів з ПВКГ між підгрупами, що відображають швидкість прогресування глаукоми, за перший та другий роки спостережень.

Рік спостережень \ Підгрупа	1 рік	2 рік
Швидке прогресування, n	4 / 10,26%	2 / 5,13%
Помірне прогресування, n	13 / 33,33%	8 / 20,51%
Повільне прогресування, n	22 / 56,41%	29 / 74,56%
$\chi^2 = 7,83, df = 3, p = 0,05^*$		

Примітка – * для порівняння змін розподілу категорій прогресування між 1-м і 2-м роками спостереження у залежних вибірках використано критерій Мак-Немара–Боукера. Зазначено % пацієнтів у підгрупі відносно загальної кількості хворих.

Відзначається суттєве зростання частки пацієнтів із повільним прогресуванням в 1,3 рази. Це свідчить про позитивний вплив терапії на перебіг захворювання у більшості обстежених. Загалом більшість пацієнтів продемонструвала терапевтичну відповідь у вигляді сповільнення структурних змін, тоді як менша частка зберігала темп прогресування, що вказує на можливу індивідуальну варіабельність відповіді на лікування.

Резюме до розділу 5

Встановлено, що рівень HSP70 у пацієнтів достовірно перевищував контроль (12,35 проти 5,08 нг/мл; $p=0,032$), тоді як для GRIN2B різниця була недостовірною ($p=0,483$). ROC-аналіз показав помірну діагностичну цінність HSP70 (AUC=0,730; $p=0,010$) з високою специфічністю (100%) при cut-off $\geq 8,73$



нг/мл, але обмеженою чутливістю (56,25%). Натомість GRIN2B не продемонстрував діагностичної значущості (AUC=0,565; p=0,551).

Дослідження білків теплового шоку у здорових осіб не виявило системних зв'язків із морфометричними та мікроциркуляторними параметрами. Водночас при глаукомі з'являються негативні асоціації HSP70 з товщиною ШНВС ($r=-0,4813$; $p=0,023$) та площею ДЗН ($r=-0,6741$; $p=0,001$), а також помірні позитивні зв'язки з глибоким судинним сплетенням (наприклад, $r=0,4758$; $p=0,025$), а також позитивні кореляції з макулярними параметрами: із середньою товщиною сітківки ($r=0,6067$; $p=0,003$), у верхній півсфері ($r=0,7031$; $p<0,001$) та в параfoвеа ($r=0,6447$; $p=0,001$) з GRIN2B.

На фоні терапії відзначено підвищення HSP70 ($\Delta=+2,65$ нг/мл; $p=0,05$) та зниження GRIN2B ($\Delta=-0,78$ нг/мл; $p=0,02$), що відображає активацію нейропротекції та зменшення ексайтотоксичності. Δ HSP70 продемонстрував високу прогностичну цінність щодо стабілізації процесу (AUC=0,889; $p<0,001$), при cut-off $\geq 4,61$ нг/мл (чутливість 77,78%, специфічність 100%).

Клінічно це супроводжувалося уповільненням прогресування: зниження швидкості втрати ШНВС ($p\leq 0,001$), ГКС ($p=0,002$) та зменшенням FLV ($p=0,012$). Частка пацієнтів із повільним прогресуванням зросла до 74,56% ($p=0,05$).

Отже, HSP70 є перспективним біомаркером нейропротекції та прогнозу, тоді як GRIN2B відображає переважно структурні зміни та ексайтотоксичні механізми при ПВКГ.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [116–119].



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

З огляду на отримані результати, ПВКГ постає як мультифакторний патологічний процес, в якому провідне місце займає прогресуюча нейродегенерація ГКС з подальшою ремодуляцією нейроретинального комплексу та ДЗН [16,110]. Сучасні уявлення про патогенез ПВКГ суттєво розширились, вийшовши за межі класичної концепції суто тиск-асоційованої нейрооптикопатії. Підвищений ВОТ хоч і залишається основним модифікованим фактором ризику, його вплив реалізується через низку взаємопов'язаних механізмів, таких як: аксональна дисфункція, порушення аксоплазматичного транспорту, мітохондріальна недостатність, оксидативний стрес, нейрозапалення та зниження метаболічної стійкості гангліонарних клітин [4,16,32]. Саме така мультифакторність і зумовлює неоднорідність клінічного перебігу глаукоми та різні темпи її прогресування, навіть при однакових значеннях ВОТ у пацієнтів.

В дане дослідження було включено 49 осіб яких було розподілено на 2 групи (I група - 10 здорових осіб (20 очей), II група - 39 хворих на ПВКГ (68 очей)). Всім було проведено стандартне офтальмологічне обстеження з ОКТ, ОКТ-А. У пацієнтів з глаукомою першочергово було досягнуто стабілізації показників ВОТ. Протягом року пацієнти перебували на диспансерному контролі з оцінкою динаміки ГОП з використанням методів ОКТ. Через рік спостереження у всіх було визначено рівні HSP70 та GRIN2B і одразу ж розпочато комбіновану нейропротекторну терапію (цитиколін 500 мг/добу + відновлений глутатіон 250 мг/добу). На 10 день проведеного лікування, з метою оцінки відгуку на терапію і доцільності її продовження, пацієнтам було повторно визначено рівні HSP70 та GRIN2B. Отримавши дані щодо змін досліджуваних біохімічних показників, лікування було продовжено, з подальшим спостереженням протягом наступного року. По завершенню 12 місячного курсу лікування проведено контрольні ОКТ /ОКТ-А з наступним аналізом отриманих даних.



Першим і базовим результатом цього дослідження стало встановлення достовірного стоншення шару ШНВС. У групи хворих осіб середня товщина ШНВС виявилась меншою на 26,28% ніж у здорових і становила $76,52 \pm 14,95$ мкм в порівнянні $103,80 \pm 6,45$ мкм ($p=0,00$) у контролю. Це є відображенням загибелі аксонів гангліозних клітин сітківки та одним з найбільш ранніх морфологічним проявів глаукомного процесу. Сучасні наукові праці доводять, що прискорене стоншення ШНВС асоціюється з більш швидким погіршенням функціональних показників ока і поглибленням дефектів поля зору [50,120]. В цьому світлі звертає на себе увагу секторальний характер виявлених змін. Найбільш значущі втрати були зафіксовані в скронево-нижньому ($56,46 \pm 13,03$ мкм) та скронево верхньому секторах ($63,28 \pm 15,58$ мкм), що на 25,51% та 15,29% менша за відповідні показники у здорових осіб. Зміни в цих секторах, зачіпають ділянки, що відповідають топографії пучків нервових волокон, відповідальних за парацентральне поле зору. Аналізуючи прогностичну цінність, нами було виявлено що всі досліджувані параметри продемонстрували статистично значущу дискримінаційну здатність (в усіх випадках $p < 0,001$). Хоч найвищу дискримінаційну здатність проявила середня товщина перипапілярного ШНВС (AUC = 0,978; 95% ДІ 0,936–1,000), високі показники також продемонстрували верхньо-назальний сектор (AUC = 0,973; 95% ДІ 0,945–1,000; cut-off ≤ 114 мкм; чутливість 0,866; 1-специфічність 0,0500), і назально-верхній сектор (AUC = 0,929; 95% ДІ 0,863–0,996; cut-off $\leq 92,5$ мкм; чутливість 0,896; 1-специфічність 0,1500). Ми не перші хто виявив подібну закономірність, схожі дані описані і в інших дослідженнях, в яких саме локальні дефекти ШНВС розглядаються як більш чутливі предиктори раннього прогресування ШНВС ніж глобальні показники [26,50,120,121]. Це має важливе практичне значення, оскільки орієнтація лише на середню товщину ШНВС може призводити до недооцінки ранніх глаукомних змін.

Не менш важливими виявились і параметри макулярної зони, які можуть мати вищу інформативність, ніж ізольована оцінка перипапілярного ШНВС. В групі хворих на глаукому товщина середня товщина ГК виявилась на 22%



меншою ($p=0,00$) ніж у групи здорових осіб. Такі зміни відповідають сучасній концепції, згідно якій макулярна область може бути ключовою анатомічною зоною для виявлення ранніх глаукомних змін. Це і морфологічно обґрунтовано, бо саме в макулярній ділянці локалізується близько 50% всіх гангліонарних клітин сітківки. Навіть незначні зміни ГКС можуть відображати ранню нейродегенерацію, ще до появи ознак ремоделювання ДЗН чи стоншення ШНВС [54]. У проведеному нами дослідженні показники середньої товщини ГКС виявилися більш чутливими до прогресування AUC 0,965 (95% ДІ 0,927–1,000; $p<0,001$) та точніше характеризували темпи структурного ушкодження за середню товщину ШНВС (AUC 0,948; 95% ДІ 0,906–0,990; $p<0,001$).

В цьому контексті на особливу увагу заслуговує показник об'єму фокальних втрат (FLV), який продемонстрував високу діагностичну цінність і виявився одним із найбільш чутливих маркерів глаукомного процесу. Показник FLV у хворих на ПВКГ осіб становив в середньому $7,03 \pm 9,61\%$, що в 46,87 разів перевищує цей показник у здорових людей. Серед параметрів ГКС саме FLV виявився єдиним незалежним статистично значущим предиктором глаукоми ($\beta = -8,73$; Wald = 4,54; $p = 0,033$). Як відомо, FLV відображає локальні дефекти шару ГКС, що має принципове значення на ранніх етапах захворювання. Саме локальний характер початкового глаукомного ушкодження пояснює високу чутливість цього індексу. В цьому дослідженні показник FLV показав найвищу дискримінаційну здатність з площею під ROC-кривою 0,984 (95% ДІ 0,962–1,000; $p<0,001$); при cut-off 0,405 чутливість становила 93,9%, специфічність — 100%. На доцільність використання FLV як маркера раннього прогресування та потенційного інструменту стратифікації ризику у клінічній практиці вказують і результати отримані і іншими дослідниками [122]. Вивчаючи найбільш інформативні параметри раннього глаукоматозного ураження Hani M. G. Ibrahim також встановив найбільшу ефективність саме у параметру FLV (AUC = 0,913; 95% ДІ 0,80–0,968; $p=0,00$).

Важливим аспектом даного дослідження стало встановлення узгоджених змін між параметрами ШНВС, ГКС та мофрOMETричними показниками ДЗН. Це



додає все більше ваги концепту єдиного нейродегенеративного процесу, який одночасно охоплює декілька рівнів ураження. В питанні моніторингу пацієнтів з ПВКГ стає все більш обґрунтованим мультипараметричний підхід, оскільки сучасні методи візуалізації дозволяють проводити комбінований аналіз кількох структурних зон, що істотно підвищує точність ранньої діагностики та оцінки ризику прогресування порівняно з використанням лиш одного параметра [56,123].

Підіймаючи питання моніторингу, слід згадати і про динаміку структурних змін упродовж періоду спостереження. Протягом першого року виявлене активне прогресування нейродегенеративного процесу, що проявилось у зниженні товщини ШНВС та ГКС, погіршенням локальних структурних індексів. Водночас на другий рік спостереження, на фоні комплексної терапії відзначалось уповільнення негативної структурної динаміки. Найбільш виражені та статистично значущі зміни відзначались у перипапільярній зоні ШНВС загалом, де відмічено зменшення швидкості втрати ШНВС на 31% ($p=0,001$), а також у нижньо-назальному секторі на 38,5% і нижньо-темпоральному секторі на 38,4% ($p=0,001$). Також спостерігалось зниження швидкості втрати середньої товщини гангліонарного комплексу на 32,8%. Темп зростання FLV зменшився у 3,44 рази, GLV у 1,51 рази. Зменшення швидкості стоншення ШНВС, ГКС і стабілізація локальних макулярних показників можуть свідчити про позитивний вплив терапевтичного втручання на темпи прогресування глаукомної нейрооптикопатії. Сучасні тенденції лікування глаукоми передбачають не лише контроль ВОР, а й застосування нейропротекторних стратегій, спрямованих на збереження життєздатності гангліонарних клітин, підтримку мітохондріальної функції та зниження клітинного стресу [16,124,125]. І результати нашого дослідження з цими тенденціями – узгоджуються.

Окремої уваги заслуговує взаємозв'язок між коливаннями ВОР і структурними змінами. В нашому дослідженні пацієнти з вищою амплітудою коливань ВОР мали тенденцію до стрімкішого погіршення структурно-судинних показників. Ключовою знахідкою є достовірно в 2,53 рази вища швидкість



стоншення ШНВС у пацієнтів із високою варіабельністю ВОР ($p=0,03$), а також більш виражене зростання показника GLV ($5,24\pm 8,05\%$ проти $0,87\pm 3,98\%$; $p=0,04$), FLV ($0,55\pm 2,11\%$ проти $0,90\pm 1,80\%$; $p=0,04$) та зміни середньої товщини ГКС в 1,63 рази ($p=0,04$), що очікувано узгоджується між собою. Нами не було встановлено достовірного зв'язку між середнім добовим ВОР та зміною морфометричних показників (усі $p>0,05$), що підкреслює більшу прогностичну роль саме варіабельності тиску. Це узгоджується з сучасною літературою щодо значення нестабільності ВОР у прогресуванні глаукоми [7–9]. Стає очевидною не лише необхідність контролю середнього рівня ВОР, а й його стабільності впродовж доби та між візитами.

Отримані результати підтверджують, що структурна перебудова сітківки та ДЗН є фундаментальними проявами ПВКГ, а найбільш чутливими індикаторами раннього ушкодження виступають показники ГКС, зокрема об'єму фокальних втрат. Це вчергове підкреслює доцільність широкого впровадження сучасного ОКТ-моніторингу в клінічну практику для раннього виявлення прогресування, персоналізації лікування та своєчасної адаптації терапевтичної стратегії у пацієнтів з глаукомою [26,122–125].

В даній роботі особливу увагу було приділено ролі мікросудинних порушень в патогенезі ПВКГ. В наукових дослідженнях сьогодення ПВКГ розглядають не лише як механічне ушкодження зорового нерва, а як складний нейроваскулярний процес, в якому порушення перфузії сітківки, ДЗН та перипапільної зони тісно пов'язані з нейродегенерацією ганліонарного комплексу [21,40,59]. Впровадження ОКТ-А суттєво розширило можливості вивчення цих механізмів, дозволивши у пацієнта з ПВКГ неінвазивно оцінювати щільність мікросудинної мережі, стан капілярного русла та їх зміни в динаміці [27].

Сучасні дослідження вказують, що зниження щільності РПКС та маклюлярної перфузії є характерною ознакою глаукомного процесу і корелює з тяжкістю структурного ушкодження [27,28,126]. Важливим видається те, що мікросудинні зміни можуть проявитись вже на ранніх стадіях захворювання, ще



до розвитку значних функціональних порушень. В нашому ж дослідженні встановлено достовірне ($p=0,00$) зниження показників перипапільярної мікроциркуляції на 22% у пацієнтів з ПВКГ, причому найбільш виражені зміни локалізуються у верхньо-темпоральному (зменшення щільності на 34%), назальних (20%) та нижньо-темпоральному (26%) секторах. Проте одним з найбільш показових результатів стала узгодженність судинних і структурних змін. Зниження мікросудинної щільності супроводжувалося стоншенням ШНВС та ГКС, що може вказувати на тісний зв'язок між порушеннями перфузії та нейродегенерацією. До подібних висновків прийшли і інші науковці, встановивши що нижчі показники перипапільярної судинної щільності асоціюються з більш швидким функціональним і структурним прогресуванням глаукоми.[28,127]. До прикладу, Qin Chen з колегами встановили, що у пацієнтів з глаукомою та високою/помірною міопією, щільність РПКС показала сильніший зв'язок з середньою чутливістю поля зору ніж показник середньої товщини ШНВС (висока міопія: $r=0,681$ проти $r=0,504$; помірна міопія: $r=0,749$ проти $r=0,722$; $p<0,001$). Цікавими були і результати дослідження лікарки Adeleh Yarmohammadi з колегами, в якому вони провели порівняння судинної щільності між півсферами перипапільярного та макулярних судинних сплетень у пацієнтів з ПВКГ з наявним ураженням однієї півсфери поля зору за даними комп'ютерної периметрії. Найбільш виражений зв'язок з середньою світлочувливістю мала саме щільність РПКС ($r = 0.707$; $p<0.001$). Це дозволяє розглядати ОСТ-А та отримані з його допомогою дані, не лише як діагностичний інструмент, а як метод стратифікації ризику та прогнозування перебігу захворювання.

І все ж дискусійним залишається питання первинності судинного фактора. Частина авторів вважають, що ішемія, ендотеліальна дисфункція та порушення авторегуляції кровотоку можуть власне запускати каскад нейродегенеративних змін, таким чином передуючи загибелі гангліонарних клітин. Інші ж дослідники розглядають зниження мікроциркуляції як вторинне явище, зумовлене зменшенням метаболічних потреб після втрати нейрональної тканини [27,40].



Досліджуючи це питання, ми прицільно дослідили показники макулярної перфузії. Була зафіксована тенденція до зменшення макулярної судинної щільності. У хворих на глаукому щільність ПСС виявилась на 20% ($p=0,00$) нижчою ніж у здорових осіб. Так само щільність ГСС була достовірно знижена на 19% ($p=0,00$) у групі хворих. Як згадувалось раніше, саме макула містить найбільшу концентрацію гангліонарних клітин сітківки, тому навіть помірне зниження кровопостачання цієї ділянки може мати суттєві функціональні наслідки. Отримані в нашому дослідженні дані щодо зниження показників макулярної перфузії та параметрів ГКС, узгоджуються з сучасними роботами, які демонструють, що прогресивна втрата макулярної судинної щільності асоціюється з погіршенням центрального поля зору, особливо у пацієнтів із вже наявним центральним дефектом. У раніше згаданій роботі Adeleh Yarmohammadi, наступний за силою зв'язок з середньою світлочутливістю після щільності РПКС, мала судинна щільність в перифовеа ($r = 0.615$; $p < 0.001$) [59].

Зосередившись на аспекті перфузії сітківки, варто звернути увагу на динаміку її показників протягом періоду спостережень. Протягом першого року відбувалося поступове зниження показників мікроциркуляції, тоді як темпи сповільнились на другий рік спостережень. Було зафіксоване достовірне (для всіх $p \leq 0,04$) зниження швидкості зниження щільності судинних сплетень в досліджуваних секторах, а саме, зменшення зниження щільності назально-нижнього сектору РПКС на 50%, темпорально-нижнього сектору на 33,3%, щільності нижнього сектору перифовеа ПСС на 34,8%, темпорального сектору ПСС на 25%, що вказує, ймовірно, на сповільнення процесів атрофії судинного русла, які супроводжують нейродегенерацію. Це може свідчити про позитивний вплив комплексної терапії на нейроваскулярну ланку глаукомного процесу. Згідно результатів сучасних досліджень, зниження ВОТ чи застосування додаткових нейропротекторних стратегій при лікуванні ПВКГ, може супроводжуватись стабілізацією або частковим покращенням показників перфузії сітківки [124,128].



Водночас слід враховувати, що ОКТ-А має низку методологічних обмежень: залежність від якості сигналу, ймовірні артефакти руху, труднощі сегментації шарів сітківки, варіабельність між приладами та вплив системних гемодинамічних чинників. Саме тому інтерпретація судинних показників повинна здійснюватися у поєднанні з даними структурного ОКТ, функціональних тестів та клінічних параметрів [27]. Незважаючи на це, діагностична та прогностична цінність ОКТ-А невинно зростає, а її роль у моніторингу глаукоми стає дедалі вагомішою.

При зануренні глибше в механізми розвитку глаукомної нейрооптикопатії, глаукома постає не лише яка локальне офтальмологічне захворювання, а як системний нейродегенеративний процес, що відбувається із залученням молекулярних механізмів клітинного стресу, нейрозапалення, мітохондріальної дисфункції, оксидативного ушкодження та ексайтотоксичності [22,32,129]. В цьому контексті, біохімічні маркери, що здатні відображати активність патогенетичних ланок та потенційно прогнозувати темпи прогресування глаукомної оптиконеуропатії – набувають особливого значення. Отримані в нашому дослідженні дані щодо HSP70 і GRIN2B підтверджують доцільність такого підходу та розширюють сучасні уявлення про молекулярний профіль ПВКГ.

У нашому дослідженні на фоні проведеної терапії рівень HSP70 достовірно підвищився HSP70 підвищився з $12,35 \pm 9,03$ нг/мл до $15,0 \pm 8,9$ нг/мл, що відповідало приросту показника в середньому на 2,65 нг/мл ($p = 0,05$) і може свідчити про активацію ендогенних механізмів клітинного захисту. При подальшому аналізі було встановлено що вищі рівні HSP70 асоціювалися з більш сприятливою динамікою структурних показників та уповільненням прогресування. Збільшення рівня HSP70 на $\geq 4,61$ нг/мл асоціювалося з відсутністю прогресування та дозволяло з високою точністю ідентифікувати пацієнтів зі стабілізацією процесу. Це узгоджується з сучасними даними, відповідно до яких HSP70 здатний зменшувати апоптоз нейронів, стабілізувати мітохондріальний метаболізм, обмежувати прозапальні сигнальні каскади та



підвищувати клітинну стійкість до ішемії [107,109]. Отже, достовірне зростання HSP70 на фоні лікування може розглядатися як біологічне підтвердження активації нейропротекторних механізмів.

Також привертає увагу встановлений зв'язок HSP70 з показниками мікроциркуляції. У хворих на ПБКГ для HSP70 встановлено переважно прямі кореляційні зв'язки слабкої та помірної сили, значна частина яких досягала статистичної. Зокрема, HSP70 демонстрував достовірні позитивні кореляції із загальною щільністю ГСС та її розподілом у верхній і нижній півсферах, що відображає системний характер взаємозв'язку між рівнем білка теплового шоку та перфузією глибоких шарів сітківки. Виявлені позитивні асоціації між рівнем HSP70 та параметрами макулярної перфузії можуть свідчити про інтеграцію нейрональних і судинних механізмів захисту. Імовірно, в умовах ішемічного стресу посилення експресії HSP70 сприяє підтримці функції ендотелію, зниженню оксидативного навантаження та стабілізації клітинного гомеостазу. Це підкреслює, що HSP70 може бути маркером не лише нейропротекції, а й загальної нейроваскулярної адаптації при глаукомі [107].

Іншим важливим результатом стало дослідження рівня GRIN2B. Ген GRIN2B кодує субодиницю NR2B NMDA-рецептора, який бере участь у регуляції глутаматергічної передачі та кальцієвого гомеостазу нейронів. Надмірна активація NMDA-рецепторів супроводжується патологічним входженням кальцію в клітину, активацією протеаз, утворенням вільних радикалів і запуском апоптотичних каскадів, що лежить в основі ексайтотоксичності [130]. Для сітківки ці механізми мають особливе значення, оскільки гангліонарні клітини є високочутливими до порушення глутаматного метаболізму. Хоча вихідний рівень GRIN2B не продемонстрував достатньої діагностичної сили як ізольований показник, його динаміка виявилася значно інформативнішою. На фоні лікування спостерігалось зниження рівня GRIN2B з $1,95 \pm 1,84$ нг/мл до $1,17 \pm 1,14$ нг/мл, що відповідало зменшенню в середньому на 0,78 нг/мл ($p = 0,02$). Подібні зміни можуть свідчити про зменшення активності NMDA-рецептор-опосередкованих процесів. Це дозволяє розглядати



GRIN2B не як статичний діагностичний маркер, а як індикатор поточної активності ексайтотоксичних механізмів і відповіді на терапію [130,131]. Отримані нами результати підтверджують патогенетичну значущість GRIN2B як маркера нейротоксичного навантаження при ПВКГ.

Важливим є те, що HSP70 і GRIN2B відображають різні, але взаємопов'язані напрями патологічного процесу. HSP70 характеризує переважно адаптаційно-захисну відповідь клітини, тоді як GRIN2B — інтенсивність нейротоксичного ураження. Баланс між цими двома векторами, імовірно, визначає темп прогресування глаукомної нейрооптикопатії. У пацієнтів із більш вираженим підвищенням HSP70 та одночасним зниженням GRIN2B відзначалася тенденція до стабілізації структурних показників, що підтверджує клінічну значущість цього співвідношення.

Аналіз динаміки морфометричних параметрів показав, що біохімічні зміни супроводжувалися уповільненням стоншення ШНВС та ГКС, а також зменшенням темпів погіршення індексів фокальних втрат. Це нашоує на думку про взаємозв'язок між молекулярною відповіддю та клінічним перебігом захворювання. Відповідно до цього, сучасні підходи до лікування глаукоми передбачають не лише зниження внутрішньоочного тиску, а й одночасний вплив на метаболічну стійкість нейронів, мітохондріальну функцію, клітинний стрес та механізми загибелі клітин [124,132].

У цьому контексті особливий інтерес становить застосована в дослідженні комбінована терапія з використанням цитиколіну та відновленого глутатіону. Цитиколін розглядається як нейрометаболічний агент, що покращує синтез фосфоліпідів мембран, стабілізує аксони, сприяє нейропластичності та може позитивно впливати на проведення зорового сигналу. Сучасні клінічні дослідження та систематичні огляди демонструють його здатність сповільнювати функціональне прогресування глаукоми та покращувати електрофізіологічні показники [34,92]. Відновлений глутатіон, своєю чергою, є одним із ключових ендогенних антиоксидантів, що нейтралізує вільні радикали, підтримує



3246558388779049

мітохондріальний редокс-баланс та потенційно посилює клітинну стрес-відповідь із підвищенням HSP70 [23,107].

Таким чином, комбіноване застосування цитиколіну та відновленого глутатіону патогенетично обґрунтоване, оскільки поєднує нейрометаболічний і антиоксидантний вплив із потенційною активацією ендогенних захисних систем. Виявлене у нашому дослідженні достовірне підвищення HSP70 та зниження GRIN2B на фоні лікування може розглядатися як біохімічне відображення цього ефекту.

Узагальнюючи отримані результати, доцільно розглядати HSP70 як перспективний маркер ендогенної нейропротекції, а GRIN2B — як індикатор ексайтотоксичної активності та ризику прогресування глаукоми. Їх комбіноване використання разом із структурними показниками ОКТ/ОКТ-А створює передумови для формування персоналізованої моделі ведення пацієнтів із ПВКГ, де рішення щодо інтенсивності терапії можуть ґрунтуватися не лише на рівні ВОР, а й на активності молекулярних механізмів ушкодження та захисту [23,34,92,107,130].



ВИСНОВКИ

1. Незважаючи на сучасні уявлення про первинну відкритокутову глаукому як мультифакторне захворювання, залишаються невирішеними питання інтеграції структурних, судинних та біохімічних механізмів її прогресування (Si Z, 2025; Бездітко ПА, 2023; Шаргородська ІВ, 2024; Коновалова НВ, 2025; Wang LH, 2024). Зокрема, відсутній єдиний підхід до оцінки ролі мікросудинних порушень і ексайтотоксичних процесів, а також недостатньо визначені біомаркери, здатні відображати нейропротекцію та прогноз перебігу захворювання. Запропоновано комплексний підхід, що поєднує ОКТ/ОКТ-А показники з аналізом HSP70 і GRIN2B та оцінкою їх динаміки на фоні лікування, що дозволило об'єктивізувати перебіг глаукомної оптикопатії та ефективність терапії і стало вирішенням актуального науково-прикладного завдання сучасної офтальмології.

2. Доведено, що найбільш інформативними біомаркерами глаукомного ураження є середня товщина ШНВС (AUC=0,978), показник FLV (AUC=0,984), параметри екскавації диска зорового нерва (AUC до 0,886) та щільність судинних сплетьєнь сітківки (AUC до 0,960), що обґрунтовує їх комплексне використання для ранньої діагностики і моніторингу прогресування глаукоми

3. Встановлено, що показник середнього ВОТ не відображає прогресування глаукомного процесу. Підвищена варіабельність ВОТ (SD більше 3 мм.рт.ст за даними добової тонометрії) пов'язана з достовірним погіршенням структурно-функціональних показників: змінами товщин ШНВС у 2,5 рази, ГКС – у 2,2 рази, GLV – у 6 разів та FLV – у 1,6 рази ($p \leq 0,05$)

4. Встановлено, що підвищення рівня HSP70 $\geq 8,73$ нг/мл характеризується високою специфічністю (100%) та високою позитивною прогностичною цінністю (100%) щодо наявності нейрооптикопатії, в тому числі пов'язаної з ПВКГ, що дозволяє розглядати його як потенційний діагностичний біомаркер.

5. Встановлено, що застосування комбінованої нейропротекторної терапії (цитиколін 500 мг та відновлений глутатіон 250 мг) протягом 10 діб сприяло підвищенню рівня HSP70 в 1,2 раза та зниженню рівню GRIN2B в 1,6 рази, що



свідчить про активацію ендогенних цитопротекторних механізмів зменшення активності процесів ексайтотоксичності при глаукомній оптикопатії і обґрунтовує доцільність тривалого застосування данної терапії, як складової нейропротективного супроводу пацієнтів із глаукомною нейрооптикопатією.

6. Встановлено достовірний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем HSP70 та структурно-васкулярними параметрами у пацієнтів на ПВКГ: негативний зв'язок із товщиною ШНВС у верхньо-назальному секторі ($r=-0,48$), парафовеолярною товщиною сітківки ($r=-0,45$) та товщиною у темпоральному секторі ($r=-0,54$), а також позитивний зв'язок із щільністю РПКС в межах ДЗН ($r=0,44$) і глибокого судинного сплетіння ($r=0,48$), що свідчить про наявність структурних змін та перебудову мікроциркуляції при глаукомі.

7. Визначено, що на фоні застосування комбінованої нейропротекторної терапії відбувається достовірне зменшення швидкості втрати ШНВС перипапілярно на 31% ($p=0,001$), у нижньо-назальному секторі на 38,5% і нижньо-темпоральному секторі на 38,4% ($p=0,001$), уповільнення зменшення площі нейроретинального пояса ДЗН на 33% ($p=0,005$), відбувається зниження швидкості втрати середньої товщини ГКС на 32,8% ($p=0,002$). В судинних сплетеннях прослідковується достовірне зниження швидкості зниження щільності назально-нижнього сектору РПКС на 50% ($p=0,01$), темпорально-нижнього сектору на 33,3%, щільності нижнього сектору перифовеа ПСС на 34,8%, темпорального сектору ПСС на 25% ($p\leq 0,05$), що вказує на сповільнення процесів нейродегенерації.

8. Показано, що на фоні застосування комбінованої терапії (цитиколін + відновлений глутатіон) відбувається достовірне уповільнення прогресування глаукомної оптикопатії, що проявляється збільшенням частки пацієнтів із повільним прогресуванням до 74,5% ($p=0,05$) в порівнянні з 56,4% (без лікування), та зменшенням пацієнтів зі швидким та помірним прогресуванням до 25,6% в порівнянні з 43,5% (без лікування).



3246558388779049

9. Обґрунтовано, що комплексна оцінка (ОКТ + ОКТ-А + коливання ВОР) дозволяє підвищити точність діагностики та моніторингу прогресування глаукоми, а також ефективність індивідуалізованої терапії.

10. Наукові здобутки дисертації впроваджені в лікувальний процес закладів охорони здоров'я: ТОВ «ВЗГЛЯД» МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР (м. Дніпро), відділення мікрохірургії ока Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (м.Запоріжжя), Медичному центрі ТОВ «КЛІНІКА ЗІР» (м.Житомир), Медичному центрі ТОВ «ТопМедікал» (м.Запоріжжя).



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики та моніторингу прогресування первинної відкритокутової глаукоми доцільно використовувати комплексне обстеження, що включає ОКТ з оцінкою товщини ШНВС і ГКС, а ОКТ-А для визначення щільності перипапільярного та макулярного судинного русла.

2. При інтерпретації результатів ОКТ-А слід враховувати, що зниження щільності перипапільярного капілярного сплетення та макулярної перфузії ($p < 0,05$) є раннім маркером прогресування глаукоми та повинно розцінюватися як фактор ризику структурного погіршення.

3. Пацієнтам із ознаками прогресування глаукомної оптикопатії, навіть за умов контрольованого ВОТ, доцільно призначати комбіновану нейропротекторну терапію (цитиколін 500 мг/добу та відновлений глутатіон 250 мг/добу), що дозволяє достовірно підвищити частку повільного прогресування до 74,56% ($p = 0,05$).

4. Оцінку ефективності лікування слід проводити не лише за рівнем внутрішньоочного тиску, але й за динамікою структурних (ШНВС, ГК) та судинних (ОКТ-А) показників, що дозволяє більш точно виявляти стабілізацію або прогресування захворювання.

5. Для індивідуалізації лікувальної тактики рекомендується застосовувати комплексний прогностичний підхід, який враховує поєднання: структурних змін (ОКТ), мікросудинних порушень (ОКТ-А), коливань ВОТ, що дозволяє підвищити точність прогнозування перебігу ПВКГ та оптимізувати її терапію.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221-e1234. doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5
2. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. 2017;390(10108):2183-2193. doi:10.1016/S0140-6736(17)31469-1
3. Shan S, Wu J, Cao J, et al. Global incidence and risk factors for glaucoma: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Glob Health*. 2024;14:04252. doi:10.7189/jogh.14.04252
4. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429-440. doi:10.1016/S0002-9394(00)00538-9
5. Heijl A. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression: Results From the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268. doi:10.1001/archopht.120.10.1268
6. Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: A Randomized Trial Determines That Topical Ocular Hypotensive Medication Delays or Prevents the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):701. doi:10.1001/archopht.120.6.701
7. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A. Fluctuation of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. 2007;114(2):205-209. doi:10.1016/j.ophtha.2006.07.060
8. De Moraes CG, Jasiem JV, Simon-Zoula S, Liebmann JM, Ritch R. Visual Field Change and 24-Hour IOP-Related Profile with a Contact Lens Sensor in Treated Glaucoma Patients. *Ophthalmology*. 2016;123(4):744-753. doi:10.1016/j.ophtha.2015.11.020
9. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular Pressure Fluctuation. *Ophthalmology*. 2008;115(7):1123-1129.e3. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.031



10. Asrani SG, McGlumphy EJ, Al-Aswad LA, et al. The relationship between intraocular pressure and glaucoma: An evolving concept. *Prog Retin Eye Res.* 2024;103:101303. doi:10.1016/j.preteyeres.2024.101303
11. Rabiolo A, Montesano G, Crabb DP, et al. Relationship between Intraocular Pressure Fluctuation and Visual Field Progression Rates in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology.* 2024;131(8):902-913. doi:10.1016/j.opthta.2024.02.008
12. Liu T, Cai Y, Hu M, et al. The impact of intraocular pressure fluctuations on the progression of glaucoma and associated factors. *Adv Ophthalmol Pract Res.* 2025;5(2):142-148. doi:10.1016/j.aopr.2025.03.002
13. Monsálvez-Romín D, Martínez-Albert N, García-Domene MC, Ortí-Navarro S. Current and Emerging Technologies for Continuous Intraocular Pressure Monitoring in the Control of Glaucoma Progression: A Scoping Review. *J Clin Med.* 2025;14(24):8795. doi:10.3390/jcm14248795
14. Wang NL, Friedman DS, Zhou Q, et al. A Population-Based Assessment of 24-Hour Intraocular Pressure among Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma: The Handan Eye Study. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2011;52(11):7817. doi:10.1167/iovs.11-7528
15. Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(6):702-719. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.07.001
16. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA.* 2014;311(18):1901. doi:10.1001/jama.2014.3192
17. Weinreb RN, Leung CKS, Crowston JG, et al. Primary open-angle glaucoma. *Nat Rev Dis Primer.* 2016;2(1):16067. doi:10.1038/nrdp.2016.67
18. Si Z, Fan Y, Wang M, et al. The role of RGC degeneration in the pathogenesis of glaucoma. *Int J Biol Sci.* 2025;21(1):211-232. doi:10.7150/ijbs.103222
19. Burgoyne CF, Crawford Downs J, Bellezza AJ, Francis Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic



nerve head damage. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(1):39-73. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.06.001

20. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(2):113-119. doi:10.1097/ICU.0000000000000354

21. Wareham LK, Calkins DJ. The Neurovascular Unit in Glaucomatous Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:452. doi:10.3389/fcell.2020.00452

22. Stavropoulos D, Grewal MK, Petriti B, et al. The Role of Mitophagy in Glaucomatous Neurodegeneration. *Cells.* 2023;12(15):1969. doi:10.3390/cells12151969

23. Buonfiglio F, Böhm EW, Pfeiffer N, Gericke A. Oxidative Stress: A Suitable Therapeutic Target for Optic Nerve Diseases? *Antioxidants.* 2023;12(7):1465. doi:10.3390/antiox12071465

24. Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, Vargas-Sanchez JK. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol.* 2019;39(1):259-271. doi:10.1007/s10792-017-0795-9

25. Wu W long, Gong X xi, Qin Z hong, Wang Y. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to the pathogenesis of neurodegenerative diseases—an update. *Acta Pharmacol Sin.* 2025;46(12):3129-3142. doi:10.1038/s41401-025-01576-w

26. Hood DC, Raza AS. On improving the use of OCT imaging for detecting glaucomatous damage. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(Suppl 2):ii1-ii9. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305156

27. WuDunn D, Takusagawa HL, Sit AJ, et al. OCT Angiography for the Diagnosis of Glaucoma. *Ophthalmology.* 2021;128(8):1222-1235. doi:10.1016/j.optha.2020.12.027

28. Tansuebchueasai N, Nishida T, Moghimi S, et al. Rate of Initial Optic Nerve Head Capillary Density Loss and Risk of Visual Field Progression. *JAMA Ophthalmol.* 2024;142(6):530. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.0906



29. Yanna Cao YC, Ling Gao LG, Renhong Tang RT, Wenhua Zhang WZ. Hsp70 protects human trabecular meshwork cells injury induced by UVB through Smad pathway. *Pharmazie*. 2017;(6):334-337. doi:10.1691/ph.2017.7432
30. Tezel G. Immunostaining of Heat Shock Proteins in the Retina and Optic Nerve Head of Normal and Glaucomatous Eyes. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(4):511. doi:10.1001/archopht.118.4.511
31. Calabrese V. Increased expression of heat shock proteins in rat brain during aging: relationship with mitochondrial function and glutathione redox state. *Mech Ageing Dev*. 2004;125(4):325-335. doi:10.1016/j.mad.2004.01.003
32. Bou Ghanem GO, Wareham LK, Calkins DJ. Addressing neurodegeneration in glaucoma: Mechanisms, challenges, and treatments. *Prog Retin Eye Res*. 2024;100:101261. doi:10.1016/j.preteyeres.2024.101261
33. Van Der Merwe Y, Murphy MC, Sims JR, et al. Citicoline Modulates Glaucomatous Neurodegeneration Through Intraocular Pressure-Independent Control. *Neurotherapeutics*. 2021;18(2):1339-1359. doi:10.1007/s13311-021-01033-6
34. Prinz J, Prokosch V, Liu H, Walter P, Fuest M, Migliorini F. Efficacy of citicoline as a supplement in glaucoma patients: A systematic review. Obasuyi OC, ed. *PLOS ONE*. 2023;18(9):e0291836. doi:10.1371/journal.pone.0291836
35. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: Mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(5):490-513. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.07.003
36. Fernández-Albarral JA, Ramírez AI, De Hoz R, et al. Glaucoma: from pathogenic mechanisms to retinal glial cell response to damage. *Front Cell Neurosci*. 2024;18:1354569. doi:10.3389/fncel.2024.1354569
37. Kang L, Wan C. Application of advanced magnetic resonance imaging in glaucoma: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(3):2106-2128. doi:10.21037/qims-21-790
38. Jiang M, Wang X, Liu Y, et al. Association between glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(40):e39897. doi:10.1097/MD.00000000000039897



39. Jefferis JM, Taylor JP, Collerton J, et al. The Association between Diagnosed Glaucoma and Cataract and Cognitive Performance in very old People: Cross-sectional Findings from the Newcastle 85+ Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2013;20(2):82-88. doi:10.3109/09286586.2012.757626
40. Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(4):359-393. doi:10.1016/S1350-9462(02)00008-3
41. Zong F, You J, Wu H, Wang X. Glial-mediated immune modulation in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2025;16:1640110. doi:10.3389/fimmu.2025.1640110
42. Hood DC. Improving our understanding, and detection, of glaucomatous damage: An approach based upon optical coherence tomography (OCT). *Prog Retin Eye Res.* 2017;57:46-75. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.12.002
43. Fry LE, Fahy E, Chrysostomou V, et al. The coma in glaucoma: Retinal ganglion cell dysfunction and recovery. *Prog Retin Eye Res.* 2018;65:77-92. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.04.001
44. Harizman N. The ISNT Rule and Differentiation of Normal From Glaucomatous Eyes. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1579. doi:10.1001/archopht.124.11.1579
45. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology.* 2016;123(12):2498-2508. doi:10.1016/j.opthta.2016.08.041
46. Nickells RW, Howell GR, Soto I, John SWM. Under Pressure: Cellular and Molecular Responses During Glaucoma, a Common Neurodegeneration with Axonopathy. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35(1):153-179. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135728
47. Wang X, Sun L, Han X, et al. The molecular mechanisms underlying retinal ganglion cell apoptosis and optic nerve regeneration in glaucoma (Review). *Int J Mol Med.* 2025;55(4):63. doi:10.3892/ijmm.2025.5504



48. Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA, Belghith A. Estimating Optical Coherence Tomography Structural Measurement Floors to Improve Detection of Progression in Advanced Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:37-44. doi:10.1016/j.ajo.2016.11.010
49. Dhabarde KA, Kende RP, Rahul NV, Surabhi, Nangare AR. Structure–function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2024;72(3):363-369. doi:10.4103/IJO.IJO_771_23
50. Swaminathan SS, Jammal AA, Berchuck SI, Medeiros FA. Rapid initial OCT RNFL thinning is predictive of faster visual field loss during extended follow-up in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2021;229:100-107. doi:10.1016/j.ajo.2021.03.019
51. Hood DC, Raza AS, De Moraes CGV, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* 2013;32:1-21. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.08.003
52. Hou H, Moghimi S, Proudfoot JA, et al. Ganglion Cell Complex Thickness and Macular Vessel Density Loss in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 2020;127(8):1043-1052. doi:10.1016/j.ophtha.2019.12.030
53. Shin JW, Sung KR, Lee GC, Durbin MK, Cheng D. Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Change Detected by Optical Coherence Tomography Indicates Progression in Advanced Glaucoma. *Ophthalmology.* 2017;124(10):1466-1474. doi:10.1016/j.ophtha.2017.04.023
54. Mahmoudinezhad G, Moghimi S, Nishida T, et al. Association Between Rate of Ganglion Cell Complex Thinning and Rate of Central Visual Field Loss. *JAMA Ophthalmol.* 2023;141(1):33. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.4973
55. Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011;93(2):120-132. doi:10.1016/j.exer.2010.09.005
56. Lommatzsch C, Van Oterendorp C. Current Status and Future Perspectives of Optic Nerve Imaging in Glaucoma. *J Clin Med.* 2024;13(7):1966. doi:10.3390/jcm13071966



57. Карлійчук МА, Бездітко ПА, Пінчук СВ. Структурні особливості решітчастої пластинки склери як чинник розвитку ретинальної нейродегенерації при цукровому діабеті 2-го типу. *Arch Ukr Ophthalmol*. 2023;11(1):12-17. doi:10.22141/2309-8147.11.1.2023.312
58. Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710. doi:10.1364/OE.20.004710
59. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Peripapillary and Macular Vessel Density in Patients with Glaucoma and Single-Hemifield Visual Field Defect. *Ophthalmology*. 2017;124(5):709-719. doi:10.1016/j.ophtha.2017.01.004
60. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2017;7(1):42201. doi:10.1038/srep42201
61. Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, et al. Macula Vessel Density and Thickness in Early Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:120-132. doi:10.1016/j.ajo.2018.11.012
62. Ghahari E, Bowd C, Zangwill LM, et al. Macular Vessel Density in Glaucomatous Eyes With Focal Lamina Cribrosa Defects. *J Glaucoma*. 2018;27(4):342-349. doi:10.1097/IJG.0000000000000922
63. Ghassemi F, Mirshahi R, Bazvand F, Fadakar K, Faghihi H, Sabour S. The quantitative measurements of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography in normal volunteers. *J Curr Ophthalmol*. 2017;29(4):293-299. doi:10.1016/j.joco.2017.06.004
64. Shoji T, Kanno J, Weinreb RN, et al. OCT angiography measured changes in the foveal avascular zone area after glaucoma surgery. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(1):80-86. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317038
65. Lee A, Kim KE, Song WK, Yoon J, Kook MS. Progressive Macular Vessel Density Loss and Visual Field Progression in Open-angle Glaucoma Eyes with Central Visual Field Damage. *Ophthalmol Glaucoma*. 2024;7(1):16-29. doi:10.1016/j.ogla.2023.06.009



66. Сас ОС, Шаргородська ІВ. Аналіз чинників, що нівелюють результат хірургічного втручання у хворих на глаукому. *Ukr Interv Neuroradiol Surg*. 2024;50(4):16-22. doi:10.26683/2786-4855-2024-4(50)-16-22
67. Davis BM, Crawley L, Pahlitzsch M, Javaid F, Cordeiro MF. Glaucoma: the retina and beyond. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;132(6):807-826. doi:10.1007/s00401-016-1609-2
68. Nouri-Mahdavi K, Mohammadzadeh V, Rabiolo A, Edalati K, Caprioli J, Yousefi S. Prediction of Visual Field Progression from OCT Structural Measures in Moderate to Advanced Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2021;226:172-181. doi:10.1016/j.ajo.2021.01.023
69. Jammal AA, Thompson AC, Mariottoni EB, et al. Impact of Intraocular Pressure Control on Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Loss in a Large Clinical Population. *Ophthalmology*. 2021;128(1):48-57. doi:10.1016/j.opthta.2020.06.027
70. Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L, Iodice CM, Perdicchi A. Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? *Eye Brain*. 2020;Volume 12:33-44. doi:10.2147/EB.S226319
71. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. A Comparison of Rates of Change in Neuroretinal Rim Area and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Progressive Glaucoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2010;51(7):3531. doi:10.1167/iovs.09-4350
72. Saunders LJ, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. What rates of glaucoma progression are clinically significant? *Expert Rev Ophthalmol*. 2016;11(3):227-234. doi:10.1080/17469899.2016.1180246
73. Matlach J, Bender S, König J, Binder H, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Investigation of intraocular pressure fluctuation as a risk factor of glaucoma progression. *Clin Ophthalmol*. 2018;Volume 13:9-16. doi:10.2147/OPHTH.S186526
74. Wilson DM, Cookson MR, Van Den Bosch L, Zetterberg H, Holtzman DM, Dewachter I. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. 2023;186(4):693-714. doi:10.1016/j.cell.2022.12.032



75. Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci.* 2018;21(10):1332-1340. doi:10.1038/s41593-018-0235-9
76. Nixon RA, Rubinsztein DC. Mechanisms of autophagy–lysosome dysfunction in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(11):926-946. doi:10.1038/s41580-024-00757-5
77. Peggion C, Cali T, Brini M. Mitochondria Dysfunction and Neuroinflammation in Neurodegeneration: Who Comes First? *Antioxidants.* 2024;13(2):240. doi:10.3390/antiox13020240
78. Anderson FL, Biggs KE, Rankin BE, Havrda MC. NLRP3 inflammasome in neurodegenerative disease. *Transl Res.* 2023;252:21-33. doi:10.1016/j.trsl.2022.08.006
79. Yang X, Ma Z, Lian P, Xu Y, Cao X. Common mechanisms underlying axonal transport deficits in neurodegenerative diseases: a mini review. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1172197. doi:10.3389/fnmol.2023.1172197
80. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(3):133-150. doi:10.1038/nrneurol.2017.188
81. Armada-Moreira A, Gomes JI, Pina CC, et al. Going the Extra (Synaptic) Mile: Excitotoxicity as the Road Toward Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:90. doi:10.3389/fncel.2020.00090
82. Yu SP, Jiang MQ, Shim SS, Pourkhodadad S, Wei L. Extrasynaptic NMDA receptors in acute and chronic excitotoxicity: implications for preventive treatments of ischemic stroke and late-onset Alzheimer’s disease. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):43. doi:10.1186/s13024-023-00636-1
83. Arnold FJ, Putka AF, Raychaudhuri U, et al. Revisiting Glutamate Excitotoxicity in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Age-Related Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5587. doi:10.3390/ijms25115587



84. Khan S, Bano N, Ahamad S, John U, Dar NJ, Bhat SA. Excitotoxicity, Oxytosis/Ferroptosis, and Neurodegeneration: Emerging Insights into Mitochondrial Mechanisms. *Aging Dis*. Published online 2024:0. doi:10.14336/AD.2024.0125-1
85. Singh J, Habean ML, Panicker N. Inflammasome assembly in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci*. 2023;46(10):814-831. doi:10.1016/j.tins.2023.07.009
86. Tezel G. Multifactorial Pathogenic Processes of Retinal Ganglion Cell Degeneration in Glaucoma towards Multi-Target Strategies for Broader Treatment Effects. *Cells*. 2021;10(6):1372. doi:10.3390/cells10061372
87. Christensen I, Lu B, Yang N, Huang K, Wang P, Tian N. The Susceptibility of Retinal Ganglion Cells to Glutamatergic Excitotoxicity Is Type-Specific. *Front Neurosci*. 2019;13:219. doi:10.3389/fnins.2019.00219
88. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):405-496. doi:10.1124/pr.109.002451
89. Nucci C, Martucci A, Giannini C, Morrone LA, Bagetta G, Mancino R. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye*. 2018;32(5):938-945. doi:10.1038/s41433-018-0050-2
90. Osborne NN, Del Olmo-Aguado S. Maintenance of retinal ganglion cell mitochondrial functions as a neuroprotective strategy in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(1):16-22. doi:10.1016/j.coph.2012.09.002
91. Secades Ruiz JJ, Gareri P. Citicolina: revisión farmacológica y clínica, actualización 2022. *Rev Neurol*. 2022;75(S05):S1. doi:10.33588/rn.75S05.2022311
92. Parisi V, Ziccardi L, Tanga L, et al. Citicolina Oral Solution Induces Functional Enhancement and Synaptic Plasticity in Patients with Open-Angle Glaucoma. *J Clin Med*. 2025;15(1):223. doi:10.3390/jcm15010223
93. Rossetti L, Iester M, Tranchina L, et al. Can Treatment With Citicolina Eyedrops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *J Glaucoma*. 2020;29(7):513-520. doi:10.1097/IJG.0000000000001565



94. Rossetti L, Goni F, Montesano G, et al. The effect of citicoline oral solution on quality of life in patients with glaucoma: the results of an international, multicenter, randomized, placebo-controlled cross-over trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;261(6):1659-1668. doi:10.1007/s00417-022-05947-5
95. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(10):3113. doi:10.3390/nu12103113
96. Parisi V, Coppola G, Centofanti M, et al. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. In: *Progress in Brain Research.* Vol 173. Elsevier; 2008:541-554. doi:10.1016/S0079-6123(08)01137-0
97. Lanza M, Gironi Carnevale UA, Mele L, Bifani Sconocchia M, Bartollino S, Costagliola C. Morphological and Functional Evaluation of Oral Citicoline Therapy in Chronic Open-Angle Glaucoma Patients: A Pilot Study With a 2-Year Follow-Up. *Front Pharmacol.* 2019;10:1117. doi:10.3389/fphar.2019.01117
98. Sahin AK, Uzun A. Effect of oral citicoline therapy on retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer in patients with primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(3):483-488. doi:10.18240/ijo.2022.03.17
99. Kim YE, Hipp MS, Bracher A, Hayer-Hartl M, Ulrich Hartl F. Molecular Chaperone Functions in Protein Folding and Proteostasis. *Annu Rev Biochem.* 2013;82(1):323-355. doi:10.1146/annurev-biochem-060208-092442
100. Kampinga HH, Craig EA. The HSP70 chaperone machinery: J proteins as drivers of functional specificity. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11(8):579-592. doi:10.1038/nrm2941
101. Gomez-Pastor R, Burchfiel ET, Thiele DJ. Regulation of heat shock transcription factors and their roles in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(1):4-19. doi:10.1038/nrm.2017.73
102. Mayer MP, Gierasch LM. Recent advances in the structural and mechanistic aspects of Hsp70 molecular chaperones. *J Biol Chem.* 2019;294(6):2085-2097. doi:10.1074/jbc.REV118.002810



103. Hu C, Yang J, Qi Z, et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm*. 2022;3(3):e161. doi:10.1002/mco2.161
104. Trivedi S. Heat Shock Proteins And Neuroprotection. *Recent Pat DNA Gene Seq*. 2007;1(2). doi:10.2174/187221507780887054
105. De Maio A, Vazquez D. Extracellular Heat Shock Proteins: A New Location, A New Function. *Shock*. 2013;40(4):239-246. doi:10.1097/SHK.0b013e3182a185ab
106. Tezel G. A broad perspective on the molecular regulation of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma. In: *Progress in Brain Research*. Vol 256. Elsevier; 2020:49-77. doi:10.1016/bs.pbr.2020.05.027
107. Modrzejewska M, Zdanowska O. The Role of Heat Shock Protein 70 (HSP70) in the Pathogenesis of Ocular Diseases—Current Literature Review. *J Clin Med*. 2024;13(13):3851. doi:10.3390/jcm13133851
108. Cui N, He Y. Glaucomatous retinal ganglion cells: death and protection. *Int J Ophthalmol*. 2025;18(1):160-167. doi:10.18240/ijo.2025.01.20
109. Saini C, Jiang S, Devlin J, et al. Association between Heat Shock Protein-Specific T-Cell Counts and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Sci*. 2023;3(3):100310. doi:10.1016/j.xops.2023.100310
110. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(Suppl 1):1-169. doi:10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines
111. The jamovi project (2025). jamovi. (Version 2.7) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
112. Луценко НС, Неділька ТВ. Діагностичні можливості оптичної когерентної томографії та ангиографії у діагностиці перивинної відкритокутової глаукоми. *Mod Med Technol*. 2022;(1):14-21. doi:10.34287/MMT.1(52).2022.3
113. Луценко НС, Неділька ТВ. Критерії оптичної когерентної томографії та оптичної когерентної томографії ангиографії для оцінки прогресування



первинної відкритокутової глаукоми. *Актуальні питання медичної науки та практики: Збірка наукових праць ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». 2021; 88:101-102.*

114. Луценко НС, Неділька ТВ. Оцінка впливу короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску на прогресування первинної відкритокутової глаукоми. *Oftalmol Zh.* 2024;108(1):3-7. doi:10.31288/oftalmolzh2024137

115. Farag A. Evaluation of the antioxidant and anti-inflammatory effect of sublingual glutathione on COPD patients. *J Med Life.* 2023;16(12):1796-1801. doi:10.25122/jml-2023-0161

116. Nedilka TV, Lutsenko NS. Diagnostic and Prognostic Potential of Circulating HSP70 and GRIN2B in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ukr Sci Med Youth J.* 2025;158(4):27-34. doi:10.32345/USMYJ.4(158).2025.27-34

117. Неділька ТВ, Луценко НС. Оцінка комбінованого впливу l-глутатіону та цитіколіну на прогресування глаукоми за даними оптичної когерентної томографії. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Лютневі зустрічі з офтальмології-2024».* 2024;22-23

118. Неділька ТВ. Білки теплового шоку та їх роль в механізмах нейродегенерації і нейропротекції при первинній глаукомі. *Тези за матеріалами: XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини».* 2021;194-195.

119. Луценко НС, Неділька ТВ. Роль білків теплового шоку в нейродегенерації та нейропротекції при первинній глаукомі: огляд літератури. *Int Sci-Pract J Ophthalmol.* 2021;(1 (12)):122-131. doi:10.30702/Ophthalmology31032021-12.1.122-131/112.5

120. Ahmed A, Jammal AA, Estrela T, Berchuck SI, Medeiros FA. Intraocular Pressure and Rates of Macular Thinning in Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma.* 2023;6(5):457-465. doi:10.1016/j.ogla.2023.03.008

121. Yum HR, Park HYL, Park CK. Characteristics of Normal-tension Glaucoma Patients with Temporal Retinal Nerve Fibre Defects. *Sci Rep.* 2020;10(1):6362. doi:10.1038/s41598-020-63486-7



122. Ibrahim HMG. Comparison of focal loss volume, global loss volume, retinal nerve fiber layer thickness, and corneal epithelial thickness in eyes with glaucoma and suspicious optic discs. *Saudi J Ophthalmol.* 2025;39(1):89-94. doi:10.4103/sjopt.sjopt_164_23
123. Mohammadzadeh V, Moghimi S, Nishida T, et al. Association of Rates of Ganglion Cell and Inner Plexiform Thinning With Development of Glaucoma in Eyes With Suspected Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2023;141(4):349. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.0005
124. Martucci A, Cesareo M, Pinazo-Durán MD, et al. Next-Gen Neuroprotection in Glaucoma: Synergistic Molecules for Targeted Therapy. *J Clin Med.* 2025;14(17):6145. doi:10.3390/jcm14176145
125. Cimaglia G, Tribble JR, Votruba M, Williams PA, Morgan JE. Oral nicotinamide provides robust, dose-dependent structural and metabolic neuroprotection of retinal ganglion cells in experimental glaucoma. *Acta Neuropathol Commun.* 2024;12(1):137. doi:10.1186/s40478-024-01850-8
126. Nishida T, Moghimi S, Wu JH, et al. Association of Initial Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Loss With Faster Visual Field Loss in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(4):319. doi:10.1001/jamaophthalmol.2021.6433
127. Nishida T, Moghimi S, Walker E, et al. Association of foveal avascular zone change and glaucoma progression. *Br J Ophthalmol.* 2024;108(8):1101-1106. doi:10.1136/bjo-2023-323970
128. Liu L, Takusagawa HL, Greenwald MF, et al. Optical coherence tomographic angiography study of perfusion recovery after surgical lowering of intraocular pressure. *Sci Rep.* 2021;11(1):17251. doi:10.1038/s41598-021-96225-7
129. Miao Y, Zhao GL, Cheng S, Wang Z, Yang XL. Activation of retinal glial cells contributes to the degeneration of ganglion cells in experimental glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2023;93:101169. doi:10.1016/j.preteyeres.2023.101169
130. Seillier C, Lesept F, Toutirais O, Potzaha F, Blanc M, Vivien D. Targeting NMDA Receptors at the Neurovascular Unit: Past and Future Treatments for Central



3246558388779049

Nervous System Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10336.
doi:10.3390/ijms231810336

131. Hu X, Zhang J, Ma H, et al. The broad-spectrum deubiquitinating enzyme inhibitor PR-619 protects retinal ganglion cell and augments parkin-mediated mitophagy in experimental glaucoma. *Sci Rep.* 2024;14(1):24654.
doi:10.1038/s41598-024-75562-3

132. Wang LH, Huang CH, Lin IC. Advances in Neuroprotection in Glaucoma: Pharmacological Strategies and Emerging Technologies. *Pharmaceuticals.* 2024;17(10):1261. doi:10.3390/ph17101261



3246558388779049

ДОДАТОК А1


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В. о. директора
КНП «ЗОК» ЗОР
Дмитро СИВОЛАП
«25» березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження** Оптимізація прогнозування прогресування первинної відкритокутової глаукоми на основі аналізу коливань внутрішньоочного тиску
- 2.** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26
- 3. Джерело інформації.** Луценко, Н., & Неділька, Т. (2024). Оцінка впливу короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску на прогресування первинної відкритокутової глаукоми. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*, (1), 3–7. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh2024137>
- 4. Місце впровадження:** відділення мікрохірургії ока, Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, 69600, м. Запоріжжя, Оріховське шосе, 10
- 5. Строки впровадження:** з вересня 2025 р. по березень 2026 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 116 пацієнтів
- 7. Перевага впровадженої пропозиції:** забезпечення ранньої ідентифікації пацієнтів із високим ризиком прогресування первинної відкритокутової глаукоми на підставі оцінки короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску, що сприяє своєчасній оптимізації лікувальної тактики та уповільненню структурного ураження зорового нерва.
- 8. Ефективність впровадження:** Впровадження оцінки короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску забезпечило ранню ідентифікацію пацієнтів із підвищеним ризиком прогресування первинної відкритокутової глаукоми та сприяло оптимізації лікувальної тактики у 100% обстежених.
- 9.** Зауважень та пропозицій немає.
- 10. Заключення.** Результати впровадження можуть бути рекомендовані для використання в офтальмологічних відділеннях стаціонарів, консультативно-діагностичних поліклініках, медичних офтальмологічних центрах.

«25» березня 2026 р.

Відповідальний виконавець,
В.о. зав. відділення мікрохірургії ока

 Ірина ВІЛЬХОВА



3246558388779049

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор медичного центру
ТОВ «ТопМедікал»
ТОВ «ТопМедікал» Сергій МАЛИШЕВ
код 4 406214 001 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження** Використання біомаркерів нейродегенерації (HSP70, GRIN2B) для оцінки ефективності нейропротекторної терапії при глаукомі
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26
- Джерело інформації:** Nedilka, T., & Lutsenko, N. (2025). Diagnostic and Prognostic Potential of Circulating HSP70 and GRIN2B in Primary Open-Angle Glaucoma. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 158(4), 27-34. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(158\).2025.27-34](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(158).2025.27-34)
- Місце впровадження:** Медичний центр ТОВ «ТопМедікал»; 69005, м. Запоріжжя, просп. Соборний, 129
- Строки впровадження:** з січня 2026 р. по березень 2026 р.
- Загальна кількість спостережень:** 18 пацієнтів
- Перевага впровадженної пропозиції:** Впровадження визначення біомаркерів HSP70 та GRIN2B дозволяє об'єктивізувати оцінку ефективності нейропротекторної терапії при первинній відкритокутовій глаукомі, підвищуючи точність моніторингу перебігу захворювання та індивідуалізацію лікування пацієнтів.
- Ефективність впровадження:** Впровадження визначення біомаркерів HSP70 та GRIN2B дозволило підвищити інформативність оцінки ефективності нейропротекторної терапії та забезпечити об'єктивний моніторинг перебігу первинної відкритокутової глаукоми у 100% обстежених пацієнтів.
- Зауважень та пропозицій немає.
- Заключення.** Результати впровадження можуть бути рекомендовані для використання в офтальмологічних відділеннях стаціонарів, консультативно-діагностичних поліклініках, а також у приватних медичних офтальмологічних центрах

«08» квітня 2026 р.

Відповідальний виконавець,
головний лікар, лікар-офтальмолог



Наталія МИРОНЕНКО



ДОДАТОК АЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботиПолтавського державного медичного
університету


д.мед.н., професор Валентин ДВОРНИК

« 02 » квітня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження** Комплексна оцінка нейродегенерації при первинній відкритокутовій глаукомі на основі клініко-біохімічних показників, варіабельності внутрішньоочного тиску та даних оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ОКТ-ангіографії
- 2.** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26
- 3. Джерело інформації:** 1) Луценко, Н., & Неділька, Т. (2024). Оцінка впливу короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску на прогресування первинної відкритокутової глаукоми. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*, (1), 3–7. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh2024137>
2) Nedilka, T., & Lutsenko, N. (2025). Diagnostic and Prognostic Potential of Circulating HSP70 and GRIN2B in Primary Open-Angle Glaucoma. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 158(4), 27-34. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(158\).2025.27-34](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(158).2025.27-34)
3) Луценко, Н. С., & Неділька, Т. В. (2022). Діагностичні можливості оптичної когерентної томографії та ангіографії у діагностиці первинної відкритокутової глаукоми. *Сучасні медичні технології*, (1), 14–21. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.3](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.3)
- 4. Місце впровадження:** кафедра оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету; 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.
- 5. Строки впровадження:** 2025-2026 навчальний рік.
- 6. Результати впровадження:** результати дослідження включено до лекційного матеріалу, практичних занять та семінарів з офтальмології, а також використано при підготовці лікарів-інтернів і курсантів, що сприяє формуванню сучасних уявлень про нейродегенерацію при первинній відкритокутовій глаукомі
- 7.** Зауважень та пропозицій немає.

Затверджено на засіданні кафедри 2 квітня 2026 р. (протокол № 16)

Завідувач кафедри оториноларингології
з офтальмологією Михайло БЕЗЕГАВідповідальний за впровадження:
Професор закладу вищої освіти кафедри
оториноларингології
з офтальмологією,
д.мед.н., професор Ірина БЕЗКОРОВАЙНА



3246558388779049

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медицинський директор
ТОВ «ВЗГЛЯД» МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР»
Олена КРАВЧЕНКО
«23» квітень 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження** Використання показника варіабельності внутрішньоочного тиску (SD BOT) для прогнозування прогресування первинної відкритокутової глаукоми
- 2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет;** 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26
- 3. Джерело інформації:** Луценко, Н., & Неділька, Т. (2024). Оцінка впливу короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску на прогресування первинної відкритокутової глаукоми. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*, (1), 3–7. <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh2024137>
- 4. Місце впровадження:** ТОВ «ВЗГЛЯД» МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР»; 49005, м. Дніпро, вул. Гоголя, 12
- 5. Строки впровадження:** з січня 2026 р. по березень 2026 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 32 пацієнти
- 7. Перевага впроваджені пропозиції:** можливість раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком прогресування первинної відкритокутової глаукоми на основі оцінки короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску, що дозволяє своєчасно коригувати лікувальну тактику та уповільнювати морфологічне ушкодження зорового нерва.
- 8. Ефективність впровадження:** Впровадження оцінки короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску дозволило своєчасно виявляти пацієнтів із підвищеним ризиком прогресування первинної відкритокутової глаукоми та оптимізувати лікувальну тактику у 100% обстежених пацієнтів.
- 9. Зауважень та пропозицій немає.**
- 10. Висновок.** Результати впровадження можуть бути рекомендовані для використання в офтальмологічних відділеннях стаціонарів, консультативно-діагностичних поліклініках, медичних офтальмологічних центрах.

«23» квітень 2026 р.

Відповідальний виконавець,
лікар-офтальмолог

Тетяна КИРИЛОВА



3246558388779049

ДОДАТОК А5

Директор

ЗАТВЕРДЖУЮ
ТОВ «КЛІНІКА ЗІР»
Анатолій МАРТИНЕНКО
«02» квітня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** Застосування біомаркерів нейродегенерації (HSP70, GRIN2B) з метою оцінки ефективності нейропротекторного лікування у пацієнтів із глаукомою
- 2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет;** 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26
- 3. Джерело інформації:** Nedilka , T., & Lutsenko , N. (2025). Diagnostic and Prognostic Potential of Circulating HSP70 and GRIN2B in Primary Open-Angle Glaucoma. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 158(4), 27-34. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(158\).2025.27-34](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(158).2025.27-34)
- 4. Місце впровадження:** Медичний центр ТОВ «КЛІНІКА ЗІР»; 10025, м. Житомир, вул. Кибальчича 2/4, корпус «Б»
- 5. Строки впровадження:** з січня 2026 р. по березень 2026 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 26 пацієнтів
- 7. Перевага впроваджені пропозиції:** Впровадження визначення біомаркерів HSP70 та GRIN2B забезпечує об'єктивну оцінку ефективності нейропротекторної терапії при первинній відкритокутовій глаукомі, сприяє підвищенню точності моніторингу перебігу захворювання та оптимізації персоналізованого підходу до лікування пацієнтів.
- 8. Ефективність впровадження:** Застосування визначення біомаркерів HSP70 та GRIN2B сприяло підвищенню діагностичної цінності оцінки ефективності нейропротекторного лікування та забезпечило об'єктивне спостереження за перебігом первинної відкритокутової глаукоми у 100% обстежених пацієнтів.
- 9. Зауважень та пропозицій не має.**
- 10. Висновок.** Отримані результати доцільно рекомендувати до використання в офтальмологічних відділеннях стаціонарних закладів, консультативно-діагностичних поліклініках та офтальмологічних медичних центрах.

«02» квітня 2026 р.

Відповідальний за впровадження,
лікар-офтальмолог

Тетяна МАРТИНЕНКО
ЛІКАР



3246558388779049

ДОДАТОК А6



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медико-фармацевтичного
університету

д.мед.н., професор Вадим ВІЗІР

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження** Системна оцінка нейродегенерації при первинній відкритокутовій глаукомі на основі комплексного аналізу клінічних, біохімічних характеристик, динаміки внутрішньоочного тиску та даних ОКТ/ОКТ-ангіографії.
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26
3. **Джерело інформації:** 1) Луценко, Н., & Неділька, Т. (2024). Оцінка впливу короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску на прогресування первинної відкритокутової глаукоми. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*, (1), 3–7. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh2024137>
2) Nedilka, T., & Lutsenko, N. (2025). Diagnostic and Prognostic Potential of Circulating HSP70 and GRIN2B in Primary Open-Angle Glaucoma. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 158(4), 27-34. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(158\).2025.27-34](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(158).2025.27-34)
3) Луценко, Н. С., & Неділька, Т. В. (2022). Діагностичні можливості оптичної когерентної томографії та ангіографії у діагностиці первинної відкритокутової глаукоми. *Сучасні медичні технології*, (1), 14–21. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.3](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.3)
4. **Місце впровадження:** кафедра хірургії І Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26.
5. **Строки впровадження:** 2025-2026 навчальний рік.
6. **Результати впровадження:** Отримані результати інтегровано в лекційні курси, практичні заняття та семінари з офтальмології, а також застосовано у процесі підготовки лікарів-інтернів і курсантів, що сприяє формуванню актуальних уявлень про нейродегенеративні механізми при первинній відкритокутовій глаукомі.
7. Зауважень та пропозицій немає.

Затверджено на засіданні кафедри «30» березня 2026 р. (протокол №10)

Відповідальний за впровадження:
доцент кафедри хірургії І,
к.мед.н., доцент

Ольга РУДИЧЕВА



ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові праці дисертації:

1. Nedilka , T., & Lutsenko , N. (2025). Diagnostic and Prognostic Potential of Circulating HSP70 and GRIN2B in Primary Open-Angle Glaucoma. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 158(4), 27-34. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(158\).2025.27-34](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(158).2025.27-34) (Дисертант провів відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, виконав забір біоматеріалу, виконав ОКТ/ОКТ-А, провів статистичний аналіз отриманих результатів. Оформив і написав статтю; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).
2. Луценко, Н. С., & Неділька, Т. В. (2022). Діагностичні можливості оптичної когерентної томографії та ангиографії у діагностиці первинної відкритокутової глаукоми. *Сучасні медичні технології*, (1), 14–21. [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(52\).2022.3](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(52).2022.3) (Дисертант провів відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, виконав ОКТ/ОКТ-А, провів статистичний аналіз отриманих результатів. Оформив і написав статтю; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).
3. Луценко, Н., & Неділька, Т. (2024). Оцінка впливу короткотривалих коливань внутрішньоочного тиску на прогресування первинної відкритокутової глаукоми. *Ukrainian Journal of Ophthalmology* , (1), 3–7. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh2024137> (Дисертант провів відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, виконав ОКТ/ОКТ-А, провів статистичний аналіз отриманих результатів. Оформив і написав статтю; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).
4. Луценко, Н., & Неділька, Т. (2021). Роль білків теплового шоку в механізмах нейродегенерації та нейропротекції при первинній глаукомі: огляд літератури. *Український журнал «Офтальмологія»*, 1 (12). <https://doi.org/10.30702/Ophthalmology31032021-12.1.122-131/112.5> (Дисертант



провів огляд і аналіз літературних джерел. Оформив і написав статтю; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

5. Неділька, Т. (2021). Білки теплового шоку та їх роль в механізмах нейродегенерації і нейропротекції при первинній глаукомі. Тези за матеріалами: *XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»* (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя), 194-195. *(Дисертант провів огляд і аналіз літературних джерел. Оформив і написав тези; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*

6. Неділька, Т. & Луценко, Н., (2024). Оцінка комбінованого впливу І-глутатіону та цитіколіну на прогресування глаукоми за даними оптичної когерентної томографії. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Лютневі зустрічі з офтальмології-2024»*, 1-2 лютого 2024 р., 22-23. *(Дисертант провів відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, виконав забір біоматеріалу, виконав ОКТ/ОКТ-А, провів статистичний аналіз отриманих результатів. Оформив і написав тези; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*

7. Луценко, Н., & Неділька, Т. (2021). Критерії оптичної когерентної томографії та оптичної когерентної томографії ангіографії для оцінки прогресування первинної відкритокутової глаукоми. *Актуальні питання медичної науки та практики: Збірка наукових праць ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»*; Випуск 88, 101-102. *(Дисертант провів відбір пацієнтів, офтальмологічне обстеження, виконав ОКТ/ОКТ-А, провів статистичний аналіз отриманих результатів. Оформив і написав статтю; Луценко Н.С. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*



3246558388779049

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 19 листопада 2021 р.; Україна, м. Запоріжжя (публікація та усна доповідь)
2. 82-а науково-практична конференція "Актуальні питання медичної науки та практики", 14-16 грудня 2021 р., м. Запоріжжя (публікація та усна доповідь)
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю "ОРНТНАЛМІСНУВ 2023", 24 листопада 2023 р., Україна, м. Київ (усна доповідь)
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Лютневі зустрічі з офтальмології-2024», 1-2 лютого 2024 р.; Україна, м. Одеса (публікація).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



3246558388779049



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Неділька Тарас Володимирович 3457304616;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3457304616;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 514B5C86A1E5DA110400000856208000597C805;
Видає кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 19:22 16.06.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 19:22 16.06.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)