

Том 13,
№ 2,
2025

Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ



Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика

**АРХІВ
ОФТАЛЬМОЛОГІЇ
УКРАЇНИ**

Архів офтальмології України
Archive Of Ukrainian Ophthalmology
Arhiv oftal'mologії Ukraїni

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у лютому 2013 року

Періодичність виходу: до 4 разів на рік

Том 13, № 2, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», CrossRef, WorldCat, Google Scholar, BASE, OUCI.

Журнал реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України



АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 13, № 2, 2025

ISSN 2309-8147 (print)

ISSN 2311-2999 (online)



Засновник

Національний університет
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Адреса редакції:

пр. Любомира Гузара, 3, м. Київ, 03126, Україна,
Київськи міська клінічна офтальмологічна лікарня
«Центр мікрохірургії ока» МОЗ України,
кафедра офтальмології НУОЗ України
імені П.Л. Шупика,
тел. +38 (044) 408-05-36, моб. +38 (063) 414-89-83
(Гуліда Анастасія Олегівна)
<https://ophthalm.zaslavsky.com.ua>
www.mif-ua.com

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

anastasiagulida@gmail.com

З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Наказом МОН України від 17.03.2020 (зі змінами від 30.11.21 № 1290) (зі змінами від 26.06.2024 № 920) журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, категорія «Б»

Рекомендується до друку вченою радою НУОЗ України імені П.Л. Шупика від 10.09.2025 року, протокол № 7

Підписано до друку 26.09.2025

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04995. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 1336 від 25.04.2024

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,37
Тираж 2000 прим. Зам. 2025-аоу-32.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
**Путієнко
Олексій Олексійович**
(Київ, Україна)

Заступник головного редактора
**Могілевський
Сергій Юрійович**
(Київ, Україна)

Відповідальний секретар
**Гуліда
Анастасія Олегівна**
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Бездітко П.А. (Харків, Україна)
Веселовська З.Ф. (Київ, Україна)
Веселовська Н.М. (Київ, Україна)
Варивончик Д.В. (Дніпро, Україна)
Венгер Л.В. (Одеса, Україна)
Гудзь А.С. (Львів, Україна)
Денисюк Л.І. (Київ, Україна)
Жупан Б.Б. (Київ, Україна)
Ковтун М.І. (Київ, Україна)
Лаврик Н.С. (Київ, Україна)
Панченко Ю.О. (Київ, Україна)
Сердюк В. М. (Дніпро, Україна)
Улянова Н.А. (Одеса, Україна)
Bendelic Eugeniu
(Chisinau, Moldova)
Grupchev Dimitar Ivanov
(Varna, Bulgaria)
Rejdak Robert (Lublin, Poland)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2025
© Заславський О.Ю., 2025

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Arhiv oftal'mologії Ukraïni
Archive Of Ukrainian Ophthalmology

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 13, № 2, 2025

ISSN 2309-8147 (print)
ISSN 2311-2999 (online)



Founders

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Editorial office address:

av. Liubomir Husar, 3, Kyiv, 03126, Ukraine,
Kyiv Municipal Clinical Ophthalmology Hospital
"Center of Eye Microsurgery" MH of Ukraine,
Department of ophthalmology, Shupyk NHUU,
tel. +38 (044) 408-05-36, mob. +38 (063) 414-89-83
(Gulida Anastasiia Olehivna)

<https://ophthalm.zaslavsky.com.ua>
www.mif-ua.com

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

anastasiia.gulida@gmail.com

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations
on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences.
Order of the MES from 17.03.2020 "B" (updated 30.11.21 № 1290)
(updated 26.06.2024 № 920)*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on
the resolution of Scientific Council of Shupyk National Healthcare
University of Ukraine dated 10.09.2025, Protocol № 7*

Signed for print 26.09.2025

*Registration: Media identifier R30-04995. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1336
dated 25.04.2024*

In Ukrainian and English

Folio 60×84/8. Printer's sheet 8,37
Circulation 2000. Order 2025-aou-32.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Putienko Oleksii

(Kyiv, Ukraine)

Vice-Chief

Mogilevskyy Sergiy

(Kyiv, Ukraine)

Executive Secretary

Gulida Anastasiia

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Bezditko Pavel (Kharkiv, Ukraine)

Denysiuk Lubov (Kyiv, Ukraine)

Hudz Andrii (Lviv, Ukraine)

Kovtun Mykhailo (Kyiv, Ukraine)

Lavryk Natalya (Kyiv Ukraine)

Panchenko Iuliia (Kyiv, Ukraine)

Serdiuk Valerii (Dnipro, Ukraine)

Varyvonchik Denys (Dnipro, Ukraine)

Venger Ludmila (Odesa, Ukraine)

Veselovska Nataliya (Kyiv Ukraine)

Veselovska Zoya (Kyiv Ukraine)

Ulyanova Nadiia (Odesa, Ukraine)

Zhupan Bohdan (Kyiv, Ukraine)

Bendelic Eugeniu
(Chisinau, Moldova)

Grupchev Dimitar Ivanov
(Varna, Bulgaria)

Rejdak Robert (Lublin, Poland)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2025
© Zaslavsky O.Yu., 2025

Зміст

Клінічна офтальмологія

Гаврилишин Т.О.
Вплив глобальних зовнішніх факторів
на захворюваність на ретинопатію
недоношених у західному регіоні України 5

Гребень Н.К., Гавриляк І.В.
Застосування інтегральної бальної оцінки
передньої поверхні ока
при захворюваннях рогівки 15

Гудзь А.С., Кадубець С.В.
Особливості етіологічних чинників,
клінічного перебігу та частоти ускладнень
бактеріального кератиту у пацієнтів
із цукровим діабетом 2-го типу
в умовах воєнного стану в Україні 21

Кудриль І.В.
Модель прогнозування
діабетичної ретинопатії на підставі визначення
трансформуючого фактора росту бета 1
і поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1* 28

Путієнко О.О., Парій І.О.
Порівняльна оцінка результатів
вітреоретинальної хірургії ідіопатичних
епіретинальних мембран 3-ї та 4-ї стадій
за Говетто із застосуванням
та без застосування газової тампонади 36

Могілевський С.Ю., Сердюк А.В., Зяблицев С.В.
Ендотелін-1 як біомаркер діабетичної
ретинопатії та фактор її прогресування 43

Експериментальні дослідження

Денисюк О.Ю.
Зміни функціонального стану ендотелію
при діабетичній ретинопатії
(експериментальне моделювання) 51

Усенко К.О., Михайловська В.В., Зяблицев С.В.
Ретинальний вміст плазміногену і плазміну
при експериментальній діабетичній ретинопатії
та вплив фармакологічної блокади
клітинних протеїнкіназ 55

Лікарю, що практикує

Євчев Ф.Д., Єпішева С.М.,
Дьячкова З.Є., Терещенко А.А.
Неврит зорового нерва
як ускладнення запальної патології
приносівих порожнин 65

Євчев Ф.Д., Єпішева С.М.,
Дьячкова З.Є., Терещенко А.А.
Особливості клінічного перебігу невриту
зорового нерва внаслідок сфеноїдиту 69

Contents

Clinical Ophthalmology

T.O. Havrylyshyn
The influence of global external factors
on the incidence trends of retinopathy
of prematurity in Western Ukraine 5

N.K. Hreben, I.V. Havryliak
Application of an integral scoring
of the anterior surface
of the eye in corneal diseases 15

A.S. Hudz, S.V. Kadubets
Features of etiological factors,
clinical course, and incidence
of complications of bacterial keratitis
in patients with type 2 diabetes mellitus
under martial law in Ukraine 21

I.V. Kudryl
Model for prediction
of diabetic retinopathy based on determination
of transforming growth factor beta 1
and polymorphism rs1800470 of the *TGFB1* gene 28

O.O. Putiienko, I.O. Parii
Comparative evaluation of the results
of vitreoretinal surgery for idiopathic
epiretinal membranes of stages 3 and 4
by Govetto with
and without gas tamponade 36

S.Yu. Mogilevskyy, A.V. Serdiuk, S.V. Ziablitsev
Endothelin-1 as a biomarker of diabetic
retinopathy and a factor in its progression 43

Experimental Research

O.Yu. Denysiuk
Changes in the endothelial functional state
on the background of diabetic retinopathy
(experimental modelling) 51

K.O. Usenko, V.V. Mykhailovska, S.V. Ziablitsev
Retinal plasminogen and plasmin content
in experimental diabetic retinopathy
and the effect of pharmacological blockade
of cellular protein kinases 55

Experimental Research

F.D. Yevchev, S.M. Yepisheva,
Z.E. Diachkova, A.A. Tereshchenko
Optic neuritis as a complication
of inflammatory pathology
of the paranasal sinuses 65

F.D. Yevchev, S.M. Yepisheva,
Z.E. Diachkova, A.A. Tereshchenko
Features of the clinical course
of optic neuritis due to sphenoiditis 69

Гаврилишин Т.О.

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

КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня», м. Івано-Франківськ, Україна

Вплив глобальних зовнішніх факторів на захворюваність на ретинопатію недоношених у західному регіоні України

Резюме. Актуальність. У період 2019–2024 рр. система охорони здоров'я України зазнала серйозних навантажень через два глобальні кризові фактори — пандемію COVID-19 (2020–2021 рр.), а також повномасштабну війну з 2022 р. Це створило нові виклики для організації медичної допомоги та системи охорони здоров'я загалом і умови для впливу хронічного стресу на організм в українській популяції. Тому вплив цих факторів варто розглядати у контексті поширеності та перебігу ретинопатії недоношених (РН). **Мета:** дослідити вплив глобальних зовнішніх факторів на захворюваність на РН у західному регіоні України. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне клінічне дослідження на базі КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня», до якого було включено 1341 недоношене немовля гестаційним віком (ГВ) менше 37 тижнів. Проаналізовані дані з 2019 по 2024 р. **Результати.** Кумулятивна захворюваність на РН у 2019 р. становила 14,9 % — найнижче значення за період спостереження. У 2020–2021 рр. вона зросла до ~ 19 % на тлі пандемії COVID-19. У 2022 р., на фоні повномасштабної війни, показник різко зріс до 32,1 % ($p = 0,0034$) — найвищого рівня, з подальшим частковим зниженням у 2023–2024 рр., що, ймовірно, відображає адаптацію системи охорони здоров'я. Частка РН серед новонароджених із ГВ < 28 тижнів досягла 52 %, у групі 28–36 тижнів — 9–19 %, з піком у 2022 р. Усі роки спостереження продемонстрували статистично значущі відмінності між цими групами ($\chi^2 = 3,86$ –37,03; $p < 0,005$). Популяційний аналіз показав зростання питомої ваги дітей < 28 тижнів серед усіх випадків РН — з 8 % у 2019 до 22 % у 2022 р. Оцінка ризиків підтвердила стабільно високі показники у групі < 28 тижнів: $RR = 3,5$ –4,5, $OR = 7$ –11 (найвищі значення у 2022–2024 рр.), що свідчить про додаткове епідеміологічне навантаження, пов'язане зі зміною структури популяції. Трендовий аналіз і декомпозиція підтвердили, що зростання захворюваності у 2022 р. було не випадковим, а зумовленим структурними факторами. ADF-тест підтвердив нестационарність ряду. У 2022 р. частка тяжких стадій РН (3–5) перевищила 40 %, тоді як у 2019–2021 рр. переважали легкі форми (> 70 %). Частота агресивних форм досягла піку, а частота спонтанного регресу знизилася. Аналіз терміну маніфестації РН і форми клінічного перебігу показав, що агресивні форми мали найнижчий середній ПМВ (32,7 тижня), на відміну від форм без ускладнень (35,5 тижня); залежність була статистично значущою (ANOVA: $F = 33,64$; $p < 0,001$). **Висновки.** Глобальні зовнішні фактори значною мірою вплинули на зростання захворюваності на РН, її тяжкість і зміну структури популяції недоношених. Глибока недоношеність (< 28 тижнів) залишається основним детермінантом високого ризику РН. Аналіз терміну маніфестації РН може бути перспективним маркером тяжкого перебігу та використовуватися для персоналізованої стратифікації ризику й оптимізації скринінгових програм.

Ключові слова: ретинопатія недоношених; гестаційний вік; клінічні форми РН; термін маніфестації РН; COVID-19; повномасштабна війна

Вступ

Опубліковані дані свідчать про певну неоднорідність рівня захворюваності на ретинопатію недоношених (РН) у різних країнах світу. Тобто потенційно рівень життя, економічний розвиток у країні, доступність і якість медичної допомоги, кліматичні умови та інші зовнішні глобальні фактори можуть мати вплив на захворюваність на РН [3–12]. За даними літератури, у 2020 р. передчасних пологів було 13,4 млн (порівняно з 13,8 млн у 2010 р.). Приблизна кількість передчасно народжених дітей у Європі за даними 2020 р. становить близько 1 млн (гестаційний вік (ГВ) 28–37 тижнів), новонароджених крайнього ступеня незрілості (ГВ < 28 тижнів) — понад 50 000 [10]. У країнах, що розвиваються, статистичні дані передчасних пологів є більш неточними, контроль і фіксація випадків має більше складнощів, а смертність надзвичайно висока [2].

Загальновідомо, що у період 2019–2024 рр. система охорони здоров'я України зазнала серйозних навантажень через два глобальні кризові фактори. Один із них — пандемія COVID-19 (2020–2021 рр.), яка істотно вплинула на доступність планових оглядів, надання спеціалізованої допомоги та ресурсне забезпечення лікарень. У 2022 р. повномасштабна війна спричинила порушення логістики, евакуації, часткову втрату медичної інфраструктури, а також загальний психологічний і фізіологічний стрес у вагітних жінок.

Пандемія COVID-19 — один із глобальних факторів, вплив якого складно перебільшити у контексті організації медичної допомоги та стану здоров'я, смертності та народжуваності у світовій популяції. Деякі дослідження, переважно у країнах із високим рівнем доходу, виявили, що пандемія COVID-19, за оцінками на 2020 р., не вплинула на передчасну народжуваність. В інших зазначено, що під час пандемії кількість немовлят, які пройшли скринінг на РН, скоротилася більш ніж удвічі (57,01 %) порівняно з показниками досліджень до пандемії. Таке зниження скринінгу новонароджених у період локдауну могло бути пов'язане з обмеженням доступом до медичних закладів, самоізоляцією та обмеженнями у транспортуванні. Крім того, було показано, що ймовірність розвитку РН зросла більш ніж удвічі (ВР: 2,08) під час локдауну порівняно з попереднім роком [13–16].

Повномасштабна війна з 2022 р. в Україні створила безпрецедентні загрози для життя та здоров'я в українській популяції, забезпечила нові виклики для організації медичної допомоги та системи охорони здоров'я загалом. На жаль, досі існують умови для впливу хронічного стресу на організм людини з української популяції. Тому вплив цього фактора також варто розглядати у контексті поширеності та перебігу захворювань, зокрема РН. Сьогодні немає літературних даних про зміни у стані вагітних жінок і матерів новонароджених дітей під час повномасштабної війни в Україні, проте за даними 2016 р. було виявлено, що 34,8 % внутрішньо переміщених вагітних жінок мають посттравматичний стресовий розлад [17]. Дані міжнародних досліджень, зосереджені на психічних розладах під час вагітності, як-от тривожний розлад, депресія та посттравматич-

ний стресовий розлад, показують, що хронічний стрес пов'язаний з обмеженням росту плода та низькою вагою при народженні, що є доведеними факторами ризику розвитку РН [18–20].

Тому, на нашу думку, оцінка динамічних тенденцій захворюваності на РН в Україні під впливом глобальних зовнішніх факторів є надзвичайно важливим і актуальним завданням сучасної офтальмології.

Мета дослідження: дослідити вплив глобальних зовнішніх факторів на захворюваність на РН у західному регіоні України.

Матеріали та методи

Проводилося ретроспективне клінічне дослідження згідно з медичною документацією передчасно народжених дітей на базі Комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (відділення інтенсивної терапії та анестезіології новонароджених дітей, відділення інтенсивного виходжування та ранньої реабілітації передчасно народжених дітей) та амбулаторно на базі офтальмологічного відділення. У наше дослідження було включено 1341 недоношене немовля, серед яких було 649 хлопчиків і 692 дівчинки з ГВ < 37 тижнів. Нами були проаналізовані дані протягом періоду з 2019 по 2024 р.

Ідентифікація даних велася на основі діагностичних кодів, що визначають ГВ і наявність РН відповідно до критеріїв ВООЗ і Наказу МОЗ України № 584: P07.2 — «крайня незрілість» (ГВ < 28 тижнів), P07.3 — «інші недоношені немовлята» (ГВ 28 ≤ 37 тижнів), N35.1 — РН.

Обстеження та лікування надавалося згідно з наказом № 683 від 21 вересня 2009 р. про затвердження протоколу з лікування дітей із РН.

Усі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та чинних нормативно-правових актів України: «Основ законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист персональних даних» (2010), «Про вищу освіту» (2017), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23 вересня 2009 р. Було отримано дозвіл на використання даних для загального аналізу й інформована добровільна згода на використання даних у дослідженнях від матері кожного пацієнта. Усі жінки, дані яких були включені в дослідження, народилися і постійно проживали на території України.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 61 11.0, MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Кумулятивна захворюваність (%) із 95% довірчими інтервалами (ДІ) була оцінена за допомогою розподілу Пуассона. Коефіцієнти шансів (OR) з КІ оцінювали за допомогою логістичного регресійного аналізу з по-

правкою на стать, ГВ, масу тіла при народженні, рік дослідження. У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Ми виявили, що, незважаючи на пандемію та війну, система охорони здоров'я продемонструвала достатню стійкість, а рівень кумулятивної захворюваності на РН залишився відносно контрольованим.

Динаміка кумулятивної захворюваності на РН наведена на рис. 1.

Як можна побачити на рис. 1, ми виявили, що у 2019 р. рівень захворюваності був найнижчим за весь термін спостереження і сягав 14,9 %. У 2020 р. рівень кумулятивної захворюваності РН зріс до 18,9 % і тримався на рівні 19,2 % у 2021 р. Найвищий рівень захворюваності на РН було

зафіксовано у 2022 р., він сягав 32,1 %. У 2023–2024 рр. рівень захворюваності дещо знизився і стабілізувався.

З огляду на динамічні зміни умов у системі охорони здоров'я ми окремо виконали аналіз щорічних змін рівня захворюваності на РН (табл. 1).

За даними табл. 1 видно, що єдина статистично значуща зміна за результатами розрахунків була зафіксована між 2021 та 2022 рр. ($\chi^2 = 8,596$, $p = 0,0034$). Усі інші порівняння між роками (2019–2020, 2020–2021, 2022–2023, 2023–2024) не продемонстрували статистично значущих відмінностей ($p > 0,3$). Ці результати підтверджують, що 2022 рік був переломним у динаміці захворюваності на РН, що пов'язано з найбільш значним зовнішнім глобальним впливом.

Як відомо, одним із ключових факторів ризику розвитку РН є менший ГВ. Тож на наступному етапі нашого дослідження ми зосередилися на розподілі недоношених новонароджених за ГВ і наявністю чи відсутністю РН у період із 2019 по 2024 р.

Для глибшого розуміння проблеми ми оцінили і рівень ризику, і реальний тягар захворюваності. Для показової візуалізації ми використали два графіки. Перший графік — непропорційний, він ілюструє динаміку захворюваності у межах окремих груп за ГВ, другий — пропорційний до загальної популяції, демонструє, яку частку серед усіх недоношених становлять випадки РН (рис. 2).

Як бачимо на рис. 2, частка РН серед глибоко недоношених (< 28 тижнів) залишалася вищою порівняно з недоношеними ГВ 28–36 тижнів протягом усього періоду спостереження та досягла пікових значень на рівні 52 %. Серед недоношених немовлят із ГВ 28–36 тижнів частка РН була нижчою і коливалася в межах від 9 до 19 %.

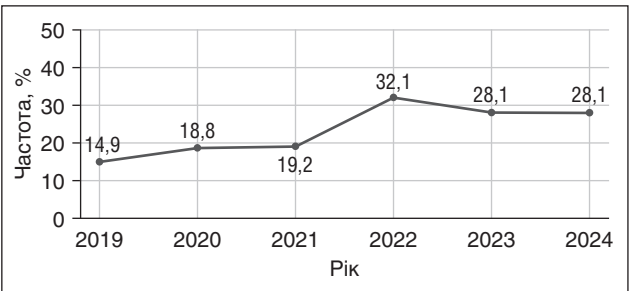


Рисунок 1. Кумулятивна захворюваність на РН
Примітки: лінійна діаграма побудована для відображення загального напрямку зміни показника РН у динаміці; кумулятивна захворюваність розрахована як: (кількість випадків РН/загальна кількість недоношених) × 100 %.

Таблиця 1. Аналіз щорічних змін рівня захворюваності на РН

Порівняння	χ^2	df	p	Інтерпретація
2019 vs 2020	0,658	1	0,4171	Незначущі
2020 vs 2021	0,0	1	1,0	Незначущі
2021 vs 2022	8,596	1	0,0034	Значущі
2022 vs 2023	0,758	1	0,3841	Незначущі
2023 vs 2024	0,0	1	1,0	Незначущі

Примітки: використано χ^2 -тест Пірсона для таблиць спряженості 2 × 2, $p < 0,005$; порівнювалися дві змінні: рік із кожним наступним; наявність РН (РН/без РН).

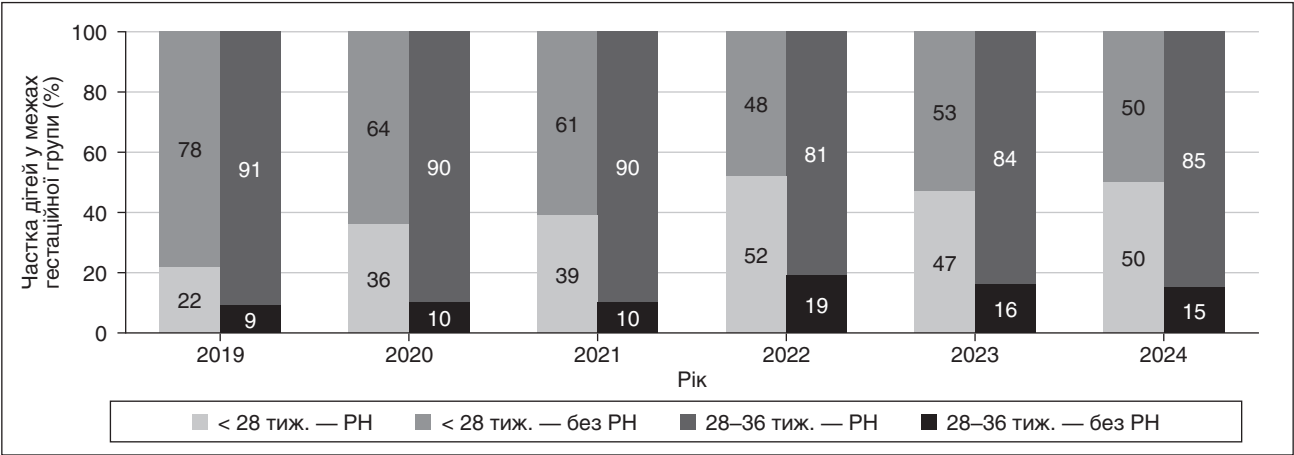


Рисунок 2. Розподіл недоношених дітей за ГВ і наявністю РН у межах кожної групи ГВ

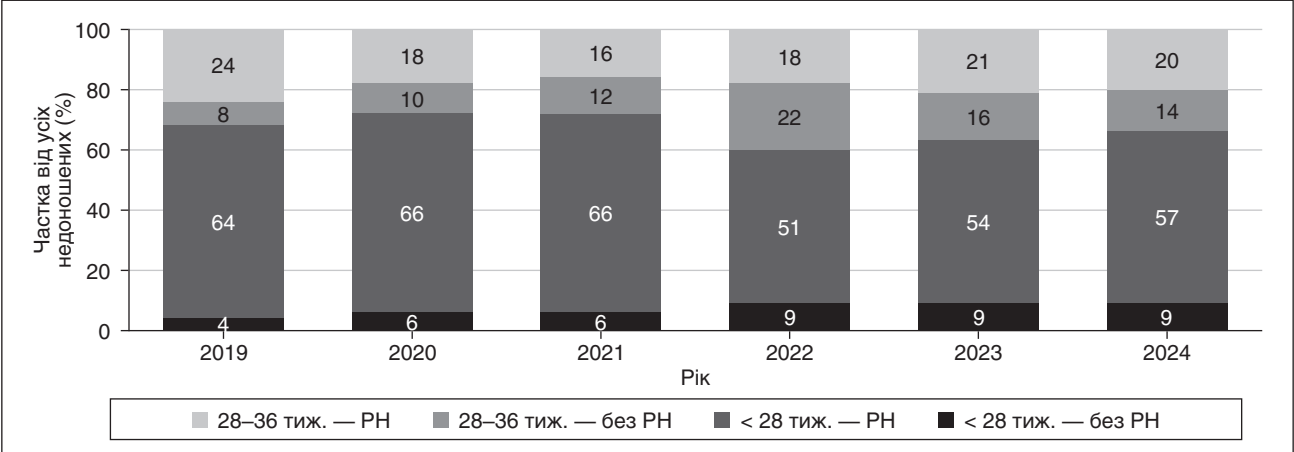


Рисунок 3. Розподіл недоношених дітей за ГВ і наявністю РН від загальної популяції недоношених новонароджених

Також варто зазначити, що ми зафіксували значне зростання частоти РН в обох групах у 2022 р. У 2023–2024 рр. частка РН у немовлят із ГВ < 28 тижнів дещо знизилася (47 і 50 %), але залишалася значно вищою, ніж у довоєнні роки. Така сама тенденція спостерігалася й у групі недоношених новонароджених із ГВ 28–36 тижнів.

Розподіл недоношених дітей за ГВ і наявністю РН від загальної популяції недоношених новонароджених зображено на рис. 3.

На рис. 3 діаграма демонструє зміну структури популяції недоношених за ГВ і наявністю РН у контексті зовнішніх впливів. Ми виявили, що найнижча частка новонароджених ГВ < 28 тижнів із РН спостерігалася у 2019 р. (8 %). У 2020–2021 рр. відзначалося поступове зростання глибоко недоношених із РН (до 12 %). У 2022 р. частка недоношених немовлят із ГВ < 28 тижнів із РН різко зросла до 22 %, а загальна питома вага цієї групи досягла 40 %. У 2023–2024 рр. частка тяжкої недоношеності поступово зменшилася, але не досягла довоєнних показників.

Група недоношених новонароджених із ГВ 28–36 тижнів залишалася найчисельнішою, а частка РН у цій категорії дорівнювала помірним значенням 4–9 %. Проте навіть за умови відносно низького індивідуального ризику велика чисельність цієї групи формувала значну частину випадків РН у популяції.

Нами були проведені розрахунки для оцінки статистичної значимості між захворюваністю на РН у різних групах ГВ протягом 2019–2024 рр. (табл. 2).

Наведені у табл. 2 результати χ^2 -аналізу з поправкою Єйтса свідчать, що з усіх шести років спостереження ми отримали статистично значущі відмінності (χ^2 (Yates-corrected): 3,86–37,03, $p < 0,005$ у 2019 р. та $p < 0,001$) у кожному наступному році. Щорічно частота РН була вірогідно вищою у групі ГВ < 28 тижнів. Це підтверджує, що відмінності у захворюваності недоношених немовлят різного ГВ не є випадковими і мають стабільну тенденцію.

Наступний крок у нашому дослідженні — оцінити, як зміна структури ГВ серед недоношених, зокрема збільшення кількості дітей < 28 тижнів у роки війни (2022–2024), впливає на ризик розвитку РН, навіть якщо індивідуальні ризики залишаються незмінними.

Таблиця 2. Рівень значущості відмінностей для захворюваності на РН відповідно до ГВ

Рік	χ^2	р-значення	Статистично значуще
2019	3,86	0,0494	Так
2020	19,03	< 0,001	Так
2021	22,48	< 0,001	Так
2022	21,89	< 0,001	Так
2023	26,57	< 0,001	Так
2024	37,03	< 0,001	Так

Примітки: рівень значущості відмінностей розрахований за допомогою χ^2 -аналізу з поправкою Єйтса; проведено χ^2 -порівняння між групами < 28 тижнів і 28–36 тижнів окремо для кожного року (2019–2024).

Таблиця 3. Оцінка ризиків розвитку РН залежно від ГВ

Рік	< 28 тижнів	< 28 РН	28–36 тижнів	28–36 РН	Ризик < 28	Ризик 28–36	RR	OR
2019	8,0	5,0	146,0	26,0	0,625	0,1781	0,2849	0,13
2020	12,0	7,0	196,0	32,0	0,5833	0,1633	0,2799	0,1394
2021	12,0	8,0	191,0	30,0	0,6667	0,1571	0,2356	0,0932
2022	20,0	14,0	204,0	34,0	0,7	0,1667	0,2381	0,0857
2023	25,0	17,0	228,0	32,0	0,68	0,1404	0,2064	0,0768
2024	25,0	16,0	225,0	31,0	0,64	0,1378	0,2153	0,0899

Примітки: ризик — імовірність виникнення РН у кожній категорії ГВ; відносний ризик (RR) — співвідношення ризику порівняно з референтною групою (< 28 тижнів); коефіцієнт шансів (OR) — співвідношення шансів розвитку РН відносно шансів її не мати порівняно з референтною групою; за референтну групу прийнято дітей із ГВ 28–36 тижнів.

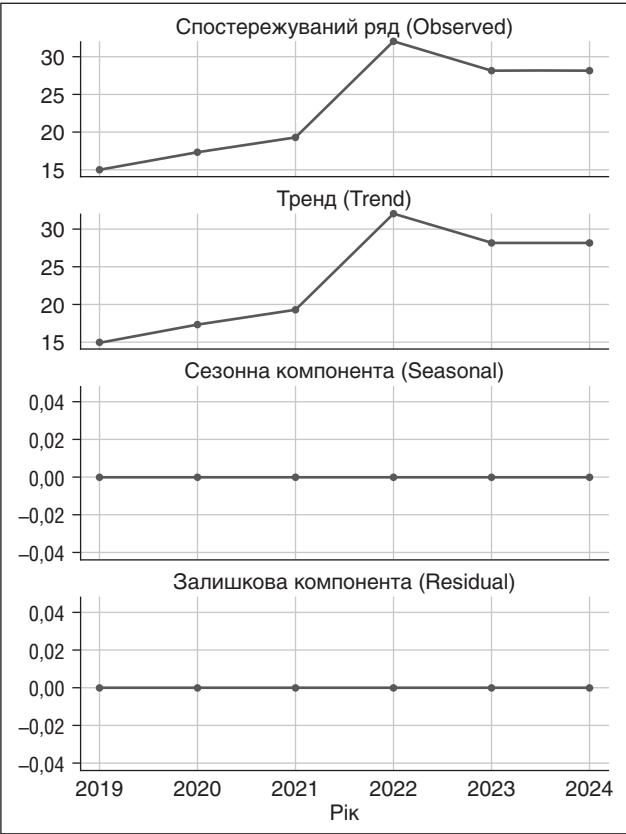


Рисунок 4. Адитивна декомпозиція динаміки частоти РН
Примітки: адитивна декомпозиція. Модель: *Additive Seasonal Decomposition (statsmodels)*. Формула: $Y(t) = Trend(t) + Seasonal(t) + Residual(t)$.

Результати оцінки ризиків розвитку РН залежно від ГВ наведено у табл. 3.

Результати нашого дослідження, відображені в табл. 3, свідчать про те, що індивідуальний ризик РН у дітей з ГВ < 28 тижнів був стабільно високий (58–70 %), це підтверджує вразливість такої категорії. У групі недоношених із ГВ 28–36 тижнів ризик коливався у межах 14–18 %, що значно нижче, ніж у глибоко недоношених немовлят. Відносний ризик (RR) для групи ГВ 28–36 тижнів становив 0,21–0,28 — тобто у 3–4 рази нижче, ніж у групі ГВ < 28 тижнів. Коефіцієнт шансів (OR) для групи 28–36 тижнів був нижче у понад 7 разів порівняно з високоризиковою групою.

Можна також відзначити динамічні зміни протягом терміну спостереження. У 2019–2020 рр. фіксувалися найвищі абсолютні значення RR і OR. У 2022–2024 рр. OR і RR знизилися. Це пояснюється тим, що, хоч частка РН у глибоко недоношених не зросла, загальна кількість таких дітей збільшилася, що створило популяційний тягар.

Далі ми проводили аналіз часового ряду та декомпозицію тренду. Декомпозиція дозволила виокремити довгострокові зміни (тренд) та інші компоненти, що впливають на динаміку. Це допомогло нам краще ілюструвати безпосередній вплив глобальних подій на патерни захворюваності.

Рис. 4 демонструє адитивну декомпозицію динаміки частоти ретинопатії недоношених серед загальної популяції недоношених новонароджених за період 2019–2024 рр.

Графік спостережуваного ряду (Observed), який ілюструє динамічні зміни частоти РН у нашому дослідженні, демонструє різке зростання захворюваності у 2022 р. з максимумом 32,1 %, після чого у 2023–2024 рр. спостерігалось незначне зниження. Трендова компонента (Trend) підтверджує, що пікове значення припадає на 2022 р., що повністю узгоджується з клінічними та статистичними висновками щодо структурних змін у популяції недоношених. Сезонна компонента (Seasonal) дорівнює нулю впродовж усього періоду, що очікувано для ряду з річним кроком. Залишкова компонента (Residual) також дорівнює нулю, тобто усі зміни повністю пояснюються трендом, що вказує на структурний, а не випадковий характер динаміки.

Для дослідження характеру динаміки захворюваності на РН у 2019–2024 рр. ми застосували тест Діккі — Фуллера з розширенням (ADF, Augmented Dickey-Fuller) до трьох часових рядів. Мета цього тесту — визначити, чи є ряди стаціонарними, тобто такими, що зберігають постійне математичне очікування та дисперсію з часом, чи демонструють нестаціонарність, яка є ознакою структурних зрушень, змін у тенденціях або зовнішніх впливів (табл. 4).

З табл. 4 видно, що усі три ряди були нестаціонарними. Це означає, що захворюваність на РН змінювалася з часом і не зберігала постійного рівня. Отримані нами результати підтверджують наявність трендів у захворюваності та виправдовують використання методів трендового аналізу.

Одним із найважливіших аспектів захворюваності є клінічна складова частина. Це дозволяє оцінити тяжкість перебігу захворювання та тенденції до його ускладнення або стабілізації. Тому наступним ми проаналізували розподіл РН за стадіями протягом 2019–2024 рр.

Діаграма (рис. 5) ілюструє, як змінювався розподіл РН за стадіями з 2019 до 2024 р. серед усіх виявлених у нашому дослідженні випадків.

За результатами нашого дослідження, відображеними на рис. 5, можна побачити, що у 2019–2021 рр. частка легких форм РН (стадії 1 і 2) залишалася переважною (разом понад 70 %), пізні стадії (3–5) були поодинокими. Це свідчить про відносно сприятливу клінічну ситуацію.

Таблиця 4. ADF-аналіз часових рядів частоти РН (2019–2024)

Часовий ряд	ADF-статистика	p-значення	Стаціонарний (p < 0,05)
Загальна частка РН	–1,21908	0,66533	Hi
< 28 тижнів — частка РН	–1,37576	0,59384	Hi
28–36 тижнів — частка РН	–1,40634	0,57923	Hi

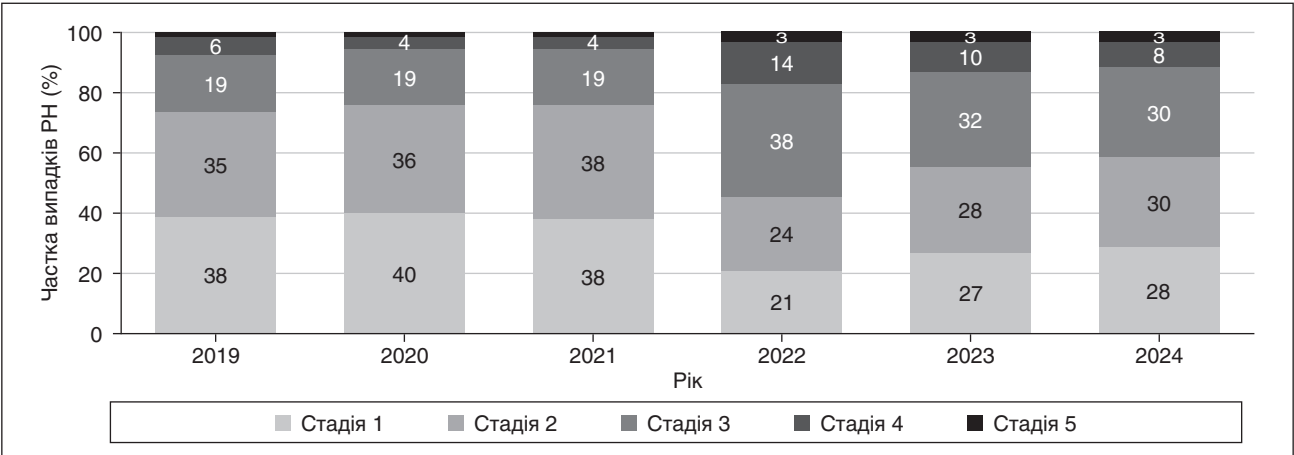


Рисунок 5. Динаміка розподілу стадій РН (2019–2024)

Примітка: графік відображає зміну частки кожної стадії РН (від 1 до 5) у загальній структурі діагностованих випадків за роками.

У 2022 р. спостерігалися суттєві зміни клінічного профілю захворювання. Частка 3-ї стадії різко зросла до 22 %, а 4-ї стадії — до 8 %, що разом із поодинокими випадками 5-ї стадії становило понад 40 % тяжких форм. Це відповідає загальній тенденції до обтяження клінічного перебігу РН у 2022 р. та узгоджується з іншими спостереженнями щодо впливу глобальних системних порушень. 2023–2024 рр. характеризувалися помірним зниженням частки стадій 3–4, а частка ранніх стадій (1 і 2) відповідно дещо наростала, водночас повного повернення до довоєнного рівня не відбулося.

Для перевірки змін у структурі стадій РН (порівняння частки легких (стадії 1–2) і тяжких стадій (стадії 3–5)) за роками нами було проведено серію парних χ^2 -тестів Пірсона із Bonferroni-корекцією. Результати χ^2 -аналізу Пірсона наведені у табл. 5.

Основні результати наших розрахунків, представлених у табл. 5, свідчать про вірогідну зміну морфологічного профілю захворювання у 2022 р. При порівнянні виявлено, що тільки у 2021 vs 2022 було статистично значуще зростання тяжких стадій ($\chi^2 = 19,68$, $p < 0,01$ з Bonferroni-корекцією). В усіх інших парах років відмінності не досягли статистичної значущості. Це підтверджує, що саме 2022 р. став критичним у структурі тяжкості перебігу захворювання.

Відповідно до Міжнародної класифікації РН (ICROP, третє видання, 2021) виділяють кілька клінічних форм перебігу захворювання, що відрізняються за локалізацією, ступенем тяжкості та швидкістю прогресування []. Ми дослідили динамічні зміни у структурі форм клінічного перебігу РН.

До аналізу ми включили такі клінічні форми: 1) без ускладнень — випадки зі спонтанним регресом без виражених анатомічних або функціональних змін; 2) прогресуючий перебіг — повільне наростання стадій без ознак агресивної РН; 3) агресивна форма — швидке прогресування з раннім ураженням судин у задніх зонах сітківки; 4) реактивація — відновлення активності після тимчасового регресу; 5) аваскулярна зона — персистуючі ділянки без судин, що потребують подальшого моніторингу; 6) ускладнення — фіброз, відшарування сітківки, сліпота.

На рис. 6 наведено ілюстрацію динамічних змін клінічного перебігу РН.

Як бачимо на рис. 6, у 2022 р. чітко простежувався зсув у бік тяжких варіантів перебігу. У 2022 р. прогресуючий перебіг максимально зріс до 35 %, що на 14 % вище, ніж у 2021 р., пік агресивної форми РН, рівень якої сягав 18 %, ускладнення досягли 9 %, що також було піковим значенням, аваскулярна зона у 2022–2024 рр. була стабільно вище, ніж у попередні роки, що може свідчити про порушення фізіологічного завершення васкуляризації сітківки у випадку більш тяжких стадій. Паралельно знизилася частка спонтанного регресу, що посилює аргументи на користь обтяження клінічного перебігу саме у 2022 р.

Клінічний перебіг РН може значно варіювати як за тяжкістю, так і за часом маніфестації. Визначення постменструального віку (ПМВ) на момент появи перших ознак РН має важливе значення для прогнозування подальшої динаміки захворювання та формування груп ризику.

Таблиця 5. Порівняння частки легких (стадії 1–2) і тяжких (стадії 3–5) форм РН за роками

Порівняння	χ^2	df	p-значення	Статистично значуще	Скориговане p (Bonferroni)	Залишається значущим
2019 vs 2020	0,003	1	0,9542	Незначущі	1,0	Незначущі
2020 vs 2021	0,0	1	1,0	Незначущі	1,0	Незначущі
2021 vs 2022	9,555	1	0,002	Значущі	0,01	Значущі
2022 vs 2023	0,848	1	0,3572	Незначущі	1,0	Незначущі
2023 vs 2024	0,034	1	0,8538	Незначущі	1,0	Незначущі

Примітки: використано серію парних χ^2 -тестів Пірсона із Bonferroni-корекцією, $p < 0,005$; порівнювалися дві змінні: рік із кожним наступним; легкі vs тяжкі стадії РН.

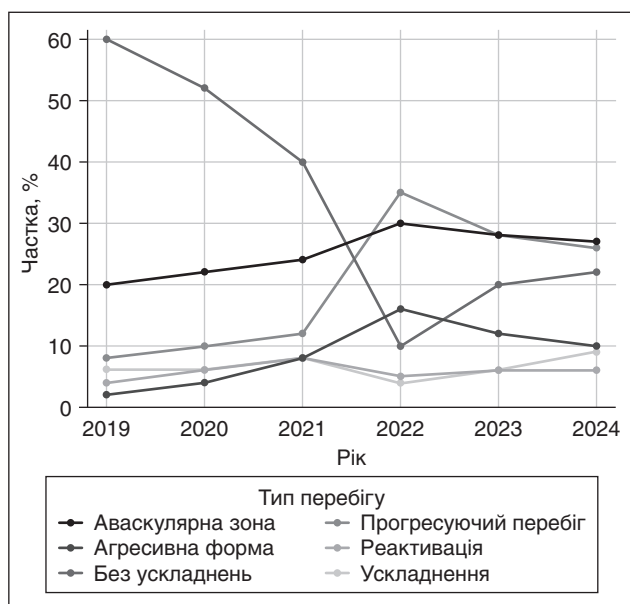


Рисунок 6. Динамічні зміни клінічного перебігу РН

На рис. 7 наведено діаграму розподілу різних клінічних форм РН за терміном маніфестації.

На рис. 7 побудована нами діаграма boxplot демонструє, що агресивна форма РН мала найнижчий середній вік появи — приблизно 32,7 тижня ПМВ, з вузьким інтервалом варіації. Це свідчить про те, що тяжкі форми РН зазвичай маніфестують на ранніх етапах дозрівання сітківки та можуть швидко прогресувати без своєчасного втручання. Натомість РН без ускладнень виявлялася значно пізніше — у середньому у 35,5 тижня ПМВ, що вказує на більш відтермінований і повільний перебіг, потенційно менш загрозливий. Інші типи перебігу (реактивація, авакулярна зона, ускладнення, прогресуючий перебіг) займали проміжне положення, з середнім ПМВ у межах 33,2–34,3 тижня, що вказує на ширшу гетерогенність перебігу у цих групах.

З метою статистичного підтвердження нами було проведено ANOVA-аналіз. Результати цього розрахунку показали наявність статистично значущих відмінностей між групами ($F = 33,64$, $p < 0,001$). Це свідчить про високу залежність часу маніфестації РН від клінічної форми перебігу.

Обговорення

Аналіз тенденцій захворюваності на РН у західно-му регіоні України у 2019–2024 рр. дозволив виявити структурні зміни, зумовлені впливом зовнішніх глобальних чинників. Найнижчі показники були зафіксовані у 2019 р., коли медична система функціонувала у стабільних умовах, що дозволяло регулярно проводити планові скринінгові огляди недоношених дітей і своєчасно розпочинати лікування. Надалі спостерігалось зростання частоти РН на тлі пандемії COVID-19 (2020–2021). Цей приріст захворюваності можна пояснити тимчасовим припиненням або скороченням офтальмологічних скринінгів у пологових будинках через карантинні обмеження під час пандемії, зниженням якості медичного супроводу вагітності через перевантаження лікарень, зменшенням персоналу в неонатальних відділеннях та обмеженням доступу до спеціалізованої офтальмологічної допомоги. Рівень захворюваності у 2022 р. досяг 32,1 %, що значно перевищує показники попередніх років. Аналіз щорічних змін рівня захворюваності РН дозволив нам визначити найбільш значущі епідеміологічні зсуви, пов'язані із впливом зовнішніх факторів. Вірогідне зростання захворюваності було зафіксовано саме в перший рік повномасштабної війни. Ці результати підтверджують, що 2022 р. був переломним у динаміці захворюваності на РН, що пов'язано з найбільш значним зовнішнім глобальним впливом. Такий приріст може бути пов'язаний із міграцією населення до західних областей із регіонів ведення активних бойових дій, де є ускладнення логістики скринінгових оглядів і відсутні можливості для вчасного проведення лікування. Крім того, перевантаження доступних працюючих перинатальних центрів, недостатня кількість фахівців, а також подеколи нестача необхідного обладнання могли бути також побічними причинами значної зміни захворюваності на РН. Попри ці виклики, у 2023–2024 рр. захворюваність на РН дещо знизилася. Це, ймовірно, свідчить про ефективність базових стандартів спостереження та медичної допомоги недоношеним дітям, навіть у умовах обмежених ресурсів.

Визначення розподілу недоношених дітей за ГВ і наявністю РН у групах різного ГВ й у популяції загалом дозволило нам оцінити тенденції захворюваності на РН

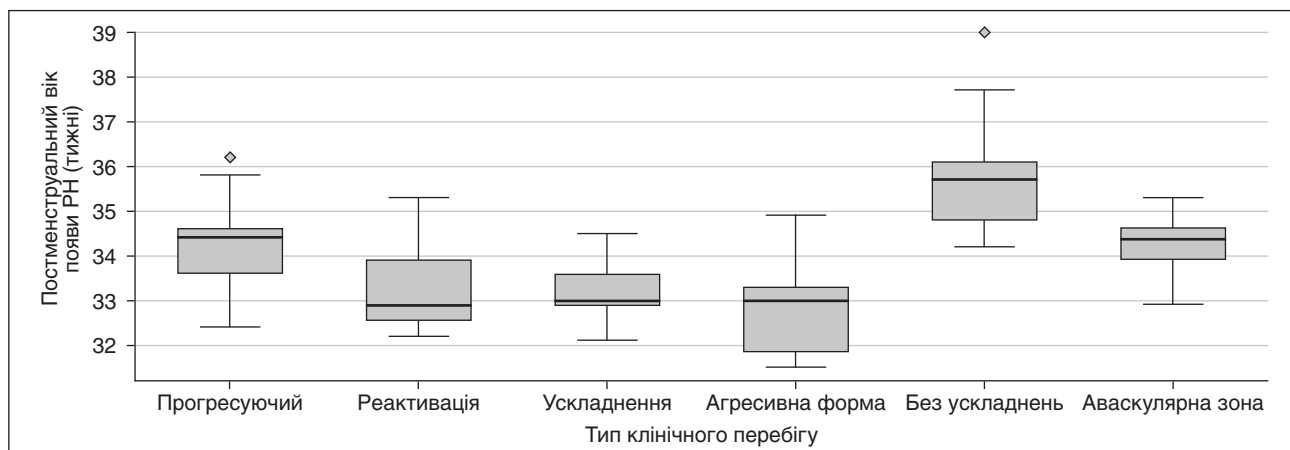


Рисунок 7. Розподіл різних клінічних форм РН за терміном маніфестації

Примітки: кожен стовпчик ілюструє межі, середні значення та варіативність часу появи РН у відповідній підгрупі.

з погляду декількох складників — клінічного, епідеміологічного та популяційного. Ми виявили, що частка РН серед глибоко недоношених (< 28 тижнів) залишалася вищою порівняно з недоношеними ГВ 28–36 тижнів протягом всього періоду спостереження. Також варто зазначити, що ми зафіксували значне зростання частоти РН в обох групах у 2022 р., що збігається у часі з початком повномасштабної війни. Як уже зазначено вище, цей період супроводжувався структурними викликами у системі охорони здоров'я, що могли сприяти зростанню випадків тяжкої недоношеності та порушенням своєчасного скринінгу. У 2023 і 2024 рр. знизилася частка РН, що підкріплює попередні результати цього дослідження. Найнижча частка новонароджених ГВ < 28 тижнів із РН спостерігалася у 2019 р., у 2020–2021 рр. на фоні пандемії COVID-19 відзначалося поступове зростання глибоко недоношених із РН, у 2022 р. частка недоношених немовлят із ГВ < 28 тижнів із РН досягла пікових значень, також зросла загальна питома вага цієї групи. Це відображає системну кризу у перинатальній допомозі на тлі повномасштабної війни в Україні. У 2023–2024 рр. частка тяжкої недоношеності поступово зменшилася, але не досягла довоєнних показників, що вказує на тривалі наслідки глобальних потрясінь. Група недоношених новонароджених із ГВ 28–36 тижнів залишалася найчисельнішою, а частка РН у цій категорії дорівнювала помірним значенням, проте навіть за умови відносно низького індивідуального ризику велика численність цієї групи формувала значну частину випадків РН у популяції.

Зміна структури ГВ серед недоношених, зокрема збільшення кількості дітей < 28 тижнів у роки війни (2022–2024), має вплив на ризик розвитку РН, попри те, що індивідуальні ризики не змінюються. Ми оцінили коефіцієнт шансів і ризику виникнення РН у групах різного ГВ недоношених немовлят. Високий індивідуальний ризик РН у дітей із ГВ < 28 тижнів (58–70 %) підтверджує вразливість цієї категорії. Стабільно високий ризик у групі ГВ < 28 тижнів вимагає пріоритетного скринінгу, ретельного моніторингу й інтенсивної терапії. Недоношені з ГВ 28–36 тижнів мають нижчий ризик, однак через велику чисельність цієї групи вони формують значну частку всіх випадків РН, а отже, не мають бути виключені зі скринінгу. У 2022–2024 рр. OR і RR для групи < 28 тижнів (відносно 28–36 тижнів) знизилися. Це не означає зменшення індивідуального ризику у глибоко недоношених і відображає структурні зміни популяції — зростання чисельності високоризикової групи та зменшення контрасту ризиків між групами різного ГВ. Зміна структури популяції — збільшення глибоко недоношених у роки війни — посилює епідеміологічне навантаження, навіть при стабільних індивідуальних ризиках. Ці результати узгоджуються з кумулятивною захворюваністю та відображають клініко-епідеміологічну картину захворюваності.

Декомпозиція часових рядів дозволила виокремити довгострокові зміни (тренд) та інші компоненти, що впливають на динаміку. Це допомогло нам краще ілюструвати безпосередній вплив глобальних подій на патерни захворюваності. Декомпозиція підтвердила, що динаміка частоти РН має чіткий трендовий характер — із піком у 2022 р.

та подальшою частковою стабілізацією в 2023–2024 рр. Отже, пік захворюваності на РН у 2022 р. (32,1 %) є не випадковим, а наслідком структурних зрушень у популяції недоношених немовлят, зокрема зростання частки дітей ГВ < 28 тижнів, а також змін у системі медичної допомоги у зв'язку з війною. Відсутність значущої залишкової (residual) компоненти у декомпозиції підтверджує, що динаміка частоти РН є не випадковою, а зумовленою довготривалими структурними зрушеннями.

Нестационарність часових рядів, виявлена у нашому дослідженні, відображала системні зміни у структурі популяції недоношених, що можуть бути зумовлені кількома факторами: зовнішніми глобальними факторами (COVID-19, повномасштабна війна); змінами у системі скринінгу та догляду за новонародженими; зростанням частки дітей із критично малим ГВ. Отримані нами результати підтверджують наявність трендів у захворюваності та виправдовують використання методів трендового аналізу.

Як відомо за даними літератури, клінічний перебіг РН має значну варіативність — від самостійно регресуючих легких форм до агресивних прогресуючих типів, які супроводжуються тяжкими ускладненнями. Така гетерогенність перебігу РН зумовлена ступенем незрілості ока та іншими факторами як внаслідок дії зовнішнього середовища, так і за рахунок змін в організмі матері або плода. Відповідно до Міжнародної класифікації РН (ICROP, третє видання, 2021) виділяють кілька клінічних форм перебігу захворювання, що відрізняються за локалізацією, ступенем тяжкості та швидкістю прогресування []. Ми виявили, що на тлі змін загальної захворюваності у 2022 р. також відбулося суттєве обтяження клінічного перебігу РН. Частка тяжких стадій (3–5) зросла до 40 %, з одночасним зменшенням частоти легких форм (1–2). Частота агресивного перебігу і випадків із ускладненнями також зросла, а частка спонтанного регресу знизилася. Таке обтяження клінічного профілю може бути пов'язане з несвоечасним виявленням патології, порушенням стандартів ведення новонароджених та імунно-васкулярними механізмами, що активуються у відповідь на гіпероксію, гіпоксію, запалення або системний стрес.

Визначення терміну маніфестації РН (у ПМВ) має важливе значення для прогнозування подальшої динаміки захворювання та формування груп ризику. У межах нашого ретроспективного дослідження у нас була можливість проаналізувати всі випадки РН з урахуванням клінічного перебігу, стадійності та подальших ускладнень. Завдяки наявності повних спостережень була можлива класифікація кожного випадку за типом перебігу і часом діагностики. З огляду на це особливу клінічну цінність має аналіз віку появи РН у різних формах перебігу, який дозволив глибше зрозуміти патогенез, клінічну динаміку та визначити групи високого ризику ще до розвитку тяжких ускладнень. Визначення часу маніфестації перших ознак РН показало статистично значущі відмінності між клінічними формами перебігу. Це свідчить про високу залежність часу маніфестації РН від клінічної форми перебігу. Агресивна форма мала найнижчі значення середнього ПМВ (32,7 тижня), тоді як РН без ускладнень — найвищі (35,5 тижня). Це

свідчить про те, що більш тяжкі форми РН зазвичай маніфестують раніше, що дозволяє використовувати вік появи симптомів як клінічний предиктор ризику агресивного перебігу. Подібні результати можуть слугувати підґрунтям для персоналізованої стратифікації новонароджених у рамках скринінгових програм. Отже, ранні строки появи РН (нижчий ПМВ) можуть бути використані як прогностичний маркер тяжкості перебігу та виявлення високого ризику агресивних форм.

Отримані нами дані є особливо цінними у контексті формування персоналізованих програм моніторингу й оптимізації термінів офтальмологічного скринінгу. Крім того, результати створюють основу для інтеграції клінічного профілю з біомаркерним аналізом.

Висновки

1. На основі проведеного епідеміологічного аналізу встановлено, що рівень кумулятивної захворюваності на РН в українській популяції у західному регіоні України демонстрував варіабельність у 2019–2024 рр. із вірогідним піком у 2022 р. (32,1 %; $p = 0,0034$), що збігався у часі з початком повномасштабної війни. Аналіз часових рядів частоти РН, виконаний із застосуванням адитивної декомпозиції та ADF-тесту, відображав структурні, а не випадкові зрушення і відсутність сезонності у динаміці захворюваності, підтвердив пік у 2022 р. та виявив нестационарність усіх досліджуваних показників, що узгоджується із впливом зовнішніх чинників.

2. Було доведено, що глибока недоношеність (ГВ < 28 тижнів) асоціюється зі стабільно високим індивідуальним ризиком розвитку РН (58–70 %) упродовж всього періоду спостереження. У цій групі ризик РН вірогідно вищий порівняно із групою 28–36 тижнів гестації, що підтверджено результатами χ^2 -аналізу ($p < 0,001$), а також коефіцієнтами відносного ризику ($RR = 3,5–4,5$) і шансів ($OR = 7–11$). У 2022 р. змінилася структура популяції недоношених новонароджених — частка дітей із ГВ < 28 тижнів серед усіх недоношених зросла до 22 %.

3. Встановлено, що клінічний профіль РН у 2022 р. характеризувався вірогідним зростанням частоти тяжких форм: частка стадій 3–5 досягла 40 %, що супроводжувалося підвищенням частоти агресивного перебігу, наявності ускладнень і зменшенням частоти спонтанного регресу. Доведено наявність асоціації між клінічним варіантом перебігу РН та терміном маніфестації захворювання. Агресивна форма маніфестувала вірогідно раніше (середній ПМВ = 32,7 тижня) порівняно з іншими типами перебігу (ANOVA: $F = 33,64$; $p < 0,001$), що дозволяє розглядати ПМВ як потенційний прогностичний маркер тяжкості перебігу.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Джерела підтримки відсутні.

Інформована згода. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Етичні норми. Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом

з біоетики. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Відмова від відповідальності. Авторка підтверджує, що висловлені у поданій статті думки є її власними, а не офіційними позиціями установи чи фонду.

Внесок авторів. Т.О. Гаврилишин — збір даних і проведення досліджень, підготовка, написання рукопису.

Список літератури

1. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. *International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. Ophthalmology.* 2021;128(10):e51–e68. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.05.031>.
2. Barfield WD. *Public Health Implications of Very Preterm Birth. Clinics in perinatology.* 2018;45(3):565–577. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.007>.
3. Hong EH, Shin YU, Cho H. *Retinopathy of prematurity: a review of epidemiology and current treatment strategies. Clinical and experimental paediatrics.* 2022;65(3):115–126. Doi: <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00773>.
4. Kimyon S, Çelemler P, Mete A, Güngör K. *Comparison of retinopathy of prematurity incidence between Turkish citizens and Syrian refugees. Indian journal of ophthalmology.* 2019;67(6):811–815. Doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1639_18.
5. Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T, Moshfeghi AA, Moshfeghi DM. *The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the United States. Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina.* 2017;48(7):553–562. Doi: <https://doi.org/10.3928/23258160-20170630-06>.
6. Kang EY, Lien R, Wang NK, Lai CC, Chen KJ, Hwang YS, et al. *Retinopathy of Prematurity Trends in Taiwan: A 10-Year Nationwide Population Study. Investigative ophthalmology & visual science.* 2018;59(8):3599–3607. Doi: <https://doi.org/10.1167/iov.18-24020>.
7. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, TR-ROP Study Group (2018). *Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. The British journal of ophthalmology.* 2018;102(12):1711–1716. Doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311789>.
8. van Sorge AJ, Termote JU, Kerkhoff FT, van Rijn LJ, Simonsz HJ, Peer PG, et al. *Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands. The Journal of paediatrics.* 2014;164(3):494–498.e1. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.015>.
9. Gerull R, Brauer V, Bassler D, Laubscher B, Pfister RE, et al.; Swiss Neonatal Network & Follow-up Group. *Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and ROP treatment in Switzerland 2006–2015: a population-based analysis. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.* 2018;103(4):F337–F342. Doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-31357>.
10. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, et al. *National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. Lancet (London, England).* 2023;402(10409):1261–1271. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4).
11. Barfield WD. *Public Health Implications of Very Preterm Birth. Clinics in perinatology.* 2018;45(3):565–577. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.007>.

12. Hong EH, Shin YU, Cho H. Retinopathy of prematurity: a review of epidemiology and current treatment strategies. *Clinical and experimental paediatrics*. 2022;65(3):115-126. Doi: <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00773>.
13. Gilbert CE, Todd J. Impact of COVID-19 pandemic on retinopathy of prematurity services in low resource settings. *Eye*. 2024;38:2102-2109. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02784-6>.
14. Yang J, D'Souza R, Kharrat A, Fell DB, Snelgrove JW, Murphy KE, et al. COVID-19 pandemic and population-level pregnancy and neonatal outcomes: a living systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2021;100(10):1756-1770. Doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.14206>.
15. Naqvi S, Naqvi F, Saleem S, Thorsten VR, Figueroa L, Mazariegos M, et al. Health care in pregnancy during the COVID-19 pandemic and pregnancy outcomes in six low- and middle-income countries: Evidence from a prospective, observational registry of the Global Network for Women's and Children's Health. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2022;129(8):1298-1307. Doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17175>.
16. Chakraborty S, Sheth JU. Impact of COVID-19 Pandemic on Retinopathy of Prematurity Services in the Indian Public Healthcare System. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 2023;17:2871-2877. Doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S426219>.
17. Markin L, Malachynska M, Korytko O. Martial law in Ukraine as a risk factor for gestational disorders. *International Journal Of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;21(2):237-240. Doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1523>.
18. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OF, Van Dam AM, Rajkowska G, et al. Neuropathology of stress. *Acta neuropathologica*. 2014;127(1):109-135. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1223-5>.
19. Malan L, Hamer M, von Känel R, van Wyk RD, Wentzel A, Steyn HS, et al. Retinal-glia ischemia and inflammation induced by chronic stress: The SABPA study. *Brain, behavior, & immunity – health*. 2019;2:100027. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.100027>.
20. Matsas A, Panopoulou P, Antoniou N, Bargiota A, Gryparis A, Vrachnis N, et al. Chronic Stress in Pregnancy Is Associated with Low Birth Weight: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(24):7686. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12247686>.

Отримано/Received 18.04.2025

Рецензовано/Revised 11.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025 ■

Information about authors

Tetiana Havrylyshyn, PhD-student, Department of Ophthalmology and Optometry, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: gavrylyshyn_t@yahoo.com; phone: +380 (99) 268-00-16; Ophthalmologist, Ophthalmology Department, Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-6113-033X>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Financial support — none.

Informed consent. All patients provided written informed consent prior to participation.

Ethical norms. This study involved human participants and was approved by the local ethics committee. The research was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. No animal studies were conducted.

Disclaimer. The author declares that the opinions expressed in this manuscript are her own and do not necessarily reflect the official position of their affiliated institutions or funding agencies.

Authors' contribution. Havrylyshyn Tetiana — conceptualization, study design, data analysis and interpretation, manuscript preparation, review.

T.O. Havrylyshyn

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The influence of global external factors on the incidence trends of retinopathy of prematurity in Western Ukraine

Abstract. Background. Between 2019 and 2024, Ukraine's healthcare system was subjected to considerable stress due to two global crises: the COVID-19 pandemic (2020–2021) and the full-scale war beginning in 2022. These events posed new challenges to the organization of medical care and the healthcare system in general and contributed to chronic stress in the Ukrainian population. Therefore, the influence of such factors should be considered in the context of the prevalence and course of retinopathy of prematurity (ROP). Aim: to investigate the impact of global external factors on the incidence of ROP in the Western region of Ukraine. **Materials and methods.** A retrospective clinical study was conducted at the Ivano-Frankivsk Regional Children's Hospital, including 1341 preterm infants with gestational age (GA) < 37 weeks. Data from 2019 to 2024 were analyzed. **Results.** Cumulative ROP incidence in 2019 was 14.9 %, the lowest during the observation period. In 2020–2021, it increased to ~ 19 %, coinciding with the COVID-19 pandemic. In 2022, amid full-scale war, the incidence rose sharply to 32.1 % ($p = 0.0034$), the highest level, followed by a partial decline in 2023–2024, likely reflecting the healthcare system's adaptation. The proportion of ROP among infants with GA < 28 weeks reached 52 % compared to 9–19 % in those with GA 28–36 weeks, peaking in 2022. All observation years showed statistically significant differences between these groups ($\chi^2 = 3.86–37.03$; $p < 0.005$). Population analysis revealed an increase in the proportion of infants

with GA < 28 weeks among all ROP cases — from 8 % in 2019 to 22 % in 2022. Risk assessment confirmed consistently high values in the < 28-week group: risk ratio 3.5–4.5, odds ratio 7–11 (highest in 2022–2024), indicating additional epidemiological burden due to population structure shifts. Trend analysis and time series decomposition confirmed that the 2022 increase in ROP incidence was not random but structurally driven. The ADF test confirmed non-stationarity of the time series. In 2022, the share of severe ROP stages (3–5) exceeded 40 %, whereas mild stages prevailed (> 70 %) in 2019–2021. The frequency of aggressive forms peaked, and spontaneous regression rates decreased. Analysis of the time at ROP onset and clinical subtype showed that in aggressive forms, the mean postmenstrual age was lowest (32.7 weeks), while non-complicated forms had the highest one (35.5 weeks); this association was statistically significant (ANOVA: $F = 33.64$; $p < 0.001$). **Conclusions.** Global external factors significantly influenced ROP incidence, severity, and changes in the population structure of preterm infants. Extreme prematurity (GA < 28 weeks) remains the primary determinant of high ROP risk. Analysis of the onset time may serve as a prognostic marker of severe disease and help tailor personalized risk stratification and optimize screening programs.

Keywords: retinopathy of prematurity; gestational age; clinical forms of retinopathy of prematurity; time of retinopathy of prematurity onset; COVID-19; full-scale war

Застосування інтегральної бальної оцінки передньої поверхні ока при захворюваннях рогівки

Резюме. Актуальність. Захворювання рогівки є поширеною причиною зниження зору, що вимагає своєчасної діагностики й об'єктивної оцінки її стану. У роботі проаналізовано сучасні шкали забарвлення рогівки та запропоновано метод інтегральної бальної оцінки. Метод дозволяє кількісно оцінити вираженість симптомів, контролювати перебіг захворювання й ефективність терапії. **Мета:** розробити модифіковану інтегральну шкалу оцінки рогівки шляхом аналізу методів уже наявних шкал бального оцінювання й оцінити її ефективність при захворюваннях рогівки. **Матеріали та методи.** Для оцінки виокремили три групи спостереження. Перша група (20 очей) — пацієнти після перенесеного кератиту, гостра фаза; друга група (18 очей) — пацієнти з хронічними дистрофічними захворюваннями рогівки, хронічна фаза; контрольна група (20 очей) — друге, здорове око. **Результати.** У межах дослідження проаналізовано характер неоваскуляризації рогівки в різних групах пацієнтів. У I групі (гострі запальні та травматичні стани) поверхнева неоваскуляризація спостерігалась у 50 % випадків (6 очей), глибока — у 33 % (4 ока), змішана — у 17 % (2 ока). У II групі (пацієнти з дистрофіями рогівки) переважала глибока васкуляризація — 46 % випадків (6 очей), тоді як поверхнева була зафіксована у 30,7 % (4 ока), змішана — у 23,1 % (3 ока). Ці результати підтверджують, що поверхнева неоваскуляризація характерна для гострих процесів, а глибока — для хронічних дегенеративних змін. Для кількісного аналізу клінічних ознак застосовано метод інтегральної бальної оцінки з ранжуванням симптомів. Встановлено, що у I групі середній інтегральний показник вираженості симптомів становив 0,7, у II групі — 0,2, а в контрольній — 0,01. Це свідчить про наявність помірної або незначної симптоматики при дистрофіях та її відсутність у здорових осіб. Запропонований метод ранжування дає змогу об'єктивно оцінити тяжкість уражень рогівки, їх динаміку й ефективність проведеного лікування. **Висновки.** Інтегральний підхід до оцінки не тільки дозволяє кількісно охарактеризувати клінічні симптоми, а й забезпечує можливість відстеження динаміки перебігу захворювання, визначення тенденцій прогресування або регресу, а також оцінки ефективності проведеної терапії. Такий підхід рекомендовано для застосування як у клінічній практиці, так і в наукових дослідженнях.

Ключові слова: рогівка; неоваскуляризація; оцінка стану

Вступ

Захворювання рогівки є однією з основних причин погіршення зору та сліпоти в усьому світі. Виникають рогівкові зміни внаслідок інфекцій, травм, генетичних або вікових змін і проявляються порушенням прозорості рогівки та функціональності, що вимагає своєчасної діагностики й кількісної оцінки певних ознак [1, 2].

Шкали оцінки, призначені для забезпечення стандартизованого методу кількісної оцінки природи й ступеня забарвлення поверхні ока, були розроблені та широко використовуються у клінічних дослідженнях.

Незважаючи на широке використання шкал для оцінки забарвлення рогівки та кон'юнктиви, досі не існує єдиної стандартизованої шкали оцінки. Найбільшого поширення у клінічній практиці набули шкали Національного очного інституту, Оксфордська шкала та шкала Бійстервельда [3–5]. Ці шкали були розроблені й модифіковані для оцінки ступеня забарвлення з огляду на такі фактори, як інтенсивність, щільність, злиття та локалізація забарвлення. Різноманітність підходів ускладнює вибір шкали для клінічного випробування чи іншого дослідження.

Загальноприйнятим і важливим методом діагностики рогівки є забарвлення рогівки вітальними барвниками та розрахунок індексу її пошкодження. Розроблено численні шкали для оцінки рогівки при хворобі сухого ока, наслідках використання контактних лінз, хворобі трансплантату та кератоконусі. Ці шкали базуються на різних підходах до класифікації й оцінки забарвлення та передбачають використання унікальних систем, одні з яких охоплюють кон'юнктиву, а інші — лише рогівку[3, 6].

Найчастіше серед вітальних барвників використовують флуоресцеїн і лісаміновий зелений, тоді як бенгальський рожевий спричиняє дискомфорт у пацієнтів, тому останніми роками від нього відмовилися. Відомо, що саме флуоресцеїн забезпечує ліпшу візуалізацію пошкоджень рогівки, а лісаміновий зелений використовують для забарвлення кон'юнктиви [7, 8].

Для оцінки забарвлення очної поверхні та рогівки існує низка градаційних шкал. Van Bjsterveld [12] вперше опублікував шкалу оцінки поверхні ока для сухого кератокон'юнктивіту, ним було запропоновано оцінювати всю рогівку, а кон'юнктиву було поділено на 2 частини — носову й темпоральну. Використовували розчин 1% бенгальський рожевий та бальну систему оцінки від 0 до 3, залежно від збільшення інтенсивності забарвлення. Надалі відмовилися від використання бенгальського рожевого, оскільки він спричиняє значний дискомфорт і подразнення кон'юнктиви. У сучасних шкалах для забарвлення рогівки застосовують флуоресцеїновий барвник, який використовують для перевірки стабільності слізної плівки та виявлення дефектів епітелію [13, 14].

Оцінка наявності, ступеня та характеру забарвлення рогівки за допомогою флуоресцеїну інтегрована у клінічну практику як діагностичний інструмент, додатково до біомікроскопії, оптико-когерентної томографії та конфокальної мікроскопії. Моніторинг змін забарвлення рогівки і поверхні ока дає змогу оцінити ефективність терапії, перебіг захворювання та можливі ускладнення.

Незважаючи на досить велику кількість наукових робіт, присвячених бальній оцінці рогівки і передньої поверхні ока, вона не набула широкого застосування у клінічній практиці — навіть попри те, що характеризується доказовістю та високою демонстративністю [6, 9–11]. Детально аналізуючи наявні шкали оцінки поверхні ока і рогівки, основні методи й елементи порівняння, ми провели оцінку рогівки при захворюваннях за власною системою, яка може бути застосована як у клінічній практиці, так і у наукових дослідженнях.

Мета роботи: розробити модифіковану інтегральну шкалу оцінки рогівки шляхом аналізу методів уже наявних шкал бальної оцінювання й оцінити її ефективність при захворюваннях рогівки.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі Університетської клініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації WMA: «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людей» і «Загальна декларація з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО). Проведення цього дослідження було

узгоджене та затверджене Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 138 від 10.11.2020 року).

Ми розробили інтегральну оцінку стану рогівки на ґрунті аналізу доступних шкал бальної оцінки та провели дослідження за власною системою оцінювання. Проведено обстеження 38 пацієнтів із патологією рогівки.

Для оцінки виокремили три групи спостереження. Перша група (20 очей) — пацієнти після перенесеного кератиту, гостра фаза; друга група (18 очей) — пацієнти з хронічними дистрофічними захворюваннями рогівки, хронічна фаза; контрольна група (20 очей) — друге, здорове око.

Усім пацієнтам проводилося стандартне офтальмологічне обстеження: візометрія, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, забарвлення флуоресцеїном, визначення чутливості рогівки. Критеріями виключення були: первинна дистрофія, вроджені вади розвитку рогівки, кератоконус, кератоглобус, дегенеративні захворювання сітківки, увеїти, псевдоексfolіативний синдром, глаукома тощо, а також гострі інфекційні захворювання, хронічний гепатит С, гепатит В, сифіліс, ВІЛ-інфекція, соматичні захворювання, відсутність яких підтверджували опитуванням і аналізом даних медичної карти.

Для оцінки чисельних показників використовували середнє значення (М), стандартне відхилення (SD), діапазон коливань. При порівняльному аналізі міжгрупових порядкових показників, що характеризують ступінь перикорнеальної ін'єкції, неоваскуляризації, розмір, глибину інфільтрату за умовними шкалами, використовували непараметричний метод для незалежних вибірок (ранговий критерій Манна — Уїтні). Усі результати оцінювались при лімітованому рівні похибки не більш ніж 5 % (< 0,05).

Результати та їх обговорення

У вітчизняній літературі описують застосування бальної оцінки поверхні ока при травматичних кератитах [15], герпетичних кератитах [16], асоційованих із синдромом сухого ока герпетичних кератитах [17]. У цих методиках застосовували як об'єктивні показники, так і суб'єктивні відчуття пацієнтів. Зокрема, вираженість запалення передньої поверхні оцінювали за такими показниками, як: запальна інфільтрація, ін'єкція кон'юнктиви, набряк рогівки, інфільтрації поверхневих шарів рогівки, забарвлення рогівки флуоресцеїном. Оцінка здійснювалася за шкалою від 0 до 3 балів, де 0 — відсутність ознак або фізіологічна норма, 1–3 — ступінь вираженості клінічної ознаки; проводився розрахунок сумарної бальної оцінки. Наведена бальна шкала оцінює запальну інфільтрацію і набряк рогівки, але не визначає локалізацію, глибину та площину ураженої ділянки. Але важливим діагностичним критерієм є саме локалізація запалення чи пошкодження рогівки, оскільки центральне розташування призводить до виражених суб'єктивних скарг пацієнта та зниження гостроти зору, на що треба зважати у клінічному перебігу захворювання й оцінці ефективності лікування.

У 1991 році Caffery і Josephson [18] розробили шкалу забарвлення рогівки флуоресцеїном, яка передбачала розподіл рогівки на 5 зон: центральну, верхню, нижню, назальну та скроневу. Кожна зона отримувала 1, 2 або 3 бали, при цьому загальний бал був сумою всіх балів у всіх зонах рогівки. Цю шкалу було надалі модифіковано й адаптовано Інститутом зору Браєна Холдена, вона класифікувала типи забарвлення (мікро-, макро- чи зливна ерозія), ступінь (< 5 %, 6–25 %, 26–30 %, > 30 %) та глибину (поверхневий епітелій, глибокий епітелій із залученням строми, локалізоване стромальне забарвлення, дифузне забарвлення строми; рис. 1).

Надалі Ефроном запропоновано оцінювати у комплексі рогівку й кон'юнктиву та розроблено шкалу оцінки забарвлення поверхні ока у пацієнтів, які використовують контактні лінзи. Рогівка та кон'юнктива поділяються на зони, оцінюється їх забарвлення за шкалою від 0 до 4 (від відсутнього до сильного).

Шкала оцінки рогівки, розроблена Miyata та співавторами [19], вирізняється серед інших опублікованих шкал тим, що зважає на два параметри: площу і щільність забарвлення рогівки. Площа (А) оцінюється за трьома ступенями: А1 відповідає забарвленню менше ніж 1/3 рогівки, а А3 — більше ніж 2/3 рогівки. Щільність забарвлення (D) також оцінюється за трьома рівнями: від низької щільності (D1) до високої щільності з перекриттям уражених ділянок (D3). Для полегшення класифікації автори створили шкалу, що охоплює 9 фотографій, які демонструють усі можливі комбінації площі та щільності. Це дозволяє оцінювати рогівку, наприклад, як А2D3.

Оцінювання забарвлення поверхні рогівки за схемою Baylor (кожна зона після забарвлення за 5-бальною шкалою: 0 — відсутність забарвлення; 1 — 1–5 забарвлених точок; 2 — 6–15; 3 — 16–30; 4 — більше ніж 30) теж має

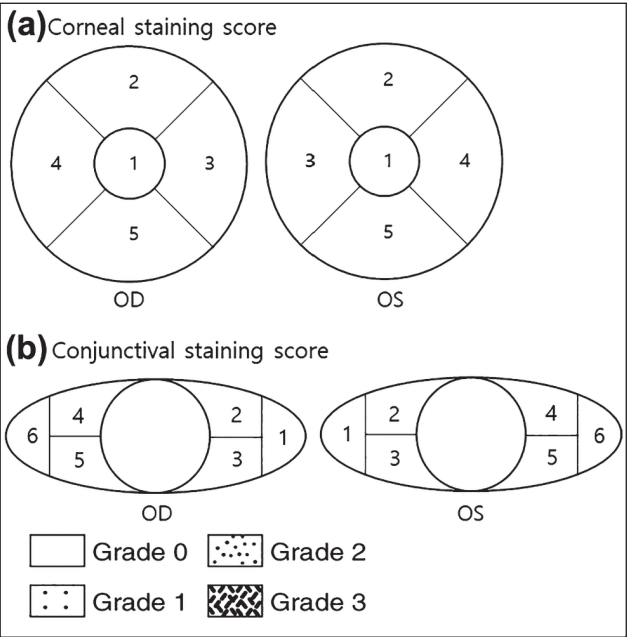


Рисунок 1. Зони розподілу рогівки та кон'юнктиви

зонулярний поділ. За наявності 1 зони, де точки зливаються, додається 1 бал, 2 і більше зон — 2 бали; за наявності філаментарного кератиту додаються 2 бали [20].

Розподіл рогівки на зони має суттєві переваги, оскільки дозволяє диференційовано оцінювати клінічну значущість забарвлення у різних ділянках. Наприклад, забарвлення у нижній частині рогівки може мати менше діагностичне значення, оскільки воно спостерігається навіть у здорових пацієнтів. Водночас центральне забарвлення вважається більш критичним, оскільки може тимчасово впливати на гостроту зору через нерівномірності поверхні рогівки [21]. Крім того, центральна зона

Таблиця 1. Критерії дослідження, які входили до бальної оцінки стану рогівки

Кон'юнктива (колір, рухомість, судини)		
Виділення з кон'юнктивальної порожнини	0 — відсутні; 1 — слизові, незначні виділення, кількість вища; 2 — слизові, помірні, зі зволоженням повік; 3 — слизові, значні, з витіканням за межі очної щілини	
Ін'єкція очного яблука	0 — кон'юнктива блідо-рожева, відповідає фізіологічній нормі; 1 — кон'юнктивальна ін'єкція; 2 — перикорнеальна ін'єкція; 3 — змішана ін'єкція	Ступінь: а — слабо виражена; б — помірно виражена; в — сильно виражена
Рогівка (прозорість, чутливість, розміри, кривизна)		
Корнеальний синдром	0 — відсутній; 1 — слабо виражений; 2 — помірно виражений; 3 — сильно виражений	
Набряк рогівки за глибиною	0 — відсутній, рогівка прозора; 1 — локальний набряк епітелію рогівки в зоні запалення; 2 — локальний набряк епітелію з переходом на поверхневі шари строми; 3 — локальний набряк у строми	
Запальна інфільтрація	0 — відсутня; 1 — поверхневий інфільтрат; 2 — стромальний інфільтрат; 3 — десцеметоцеле	
Неоваскуляризація рогівки	0 — відсутня; 1 — слабо виражена лімбаляна; 2 — помірно виражена; 3 — сильно виражена	Розташування: а — поверхнева; в — глибока; с — змішана
Забарвлення флуоресцеїном	0 — відсутнє; 1 — слабо виражене; 2 — помірно виражене; 3 — сильно виражене	Розташування: а — центральне; в — назальне; с — скроневе; d — нижнє; е — верхнє
Чутливість рогівки	1 — слабо виражена; 2 — помірно виражена; 3 — сильно виражена	

рогівки має високу чутливість, що може спричиняти значний дискомфорт у пацієнтів. Чутливість рогівки є важливим параметром, який відображає функціональний стан її нервових закінчень. Центральна зона рогівки відзначається найвищою чутливістю через велику щільність нервових волокон. Таким чином, зональний підхід до оцінки забарвлення рогівки дозволяє не лише точніше визначати локалізацію змін, а й адаптувати діагностичні критерії відповідно до конкретного патологічного стану.

При обстеженні пацієнтів ми використовували розроблену інтегральну оцінку симптомів ураження кон'юнктиви й рогівки, яка охоплювала критерії та градації за двома методиками забарвлення передньої поверхні ока. Оцінка стану переднього відрізка ока проводилася за умовною шкалою та за нашою модифікацією, що наведена в таблиці (табл. 1). Здійснювався розрахунок сумарного інтегрального показника. Середній вік пацієнтів становив $44,5 \pm 5,6$ року.

На кожного пацієнта заповнювалася карта обстеження, яка відображала динаміку перебігу захворювання. У пацієнтів I групи було діагностовано кератит, що характеризувався такими клінічними ознаками: наявність інфільтрату різної форми та площини; васкуляризація рогівки; зниження чутливості рогівки внаслідок запального процесу; зміни передньої поверхні ока, (кон'юнктиви, повік, слізної плівки). Запальні зміни рогівки, як правило, супроводжувалися порушенням чутливості та змінами поверхні ока, що слугувало важливим діагностичним критерієм у динамічному спостереженні за пацієнтами з кератитом.

У пацієнтів II групи спостерігались ознаки завершення запального процесу, що супроводжувалися низкою морфологічних змін у рогівці. Зокрема, було зафіксовано таке: формування помутніння рогівки різного ступеня інтенсивності; неоваскуляризація; розвиток рубцевої тканини у місцях інфільтратів; зміна форми рогівки, що може свідчити про початкові прояви її деформації або структурної перебудови (табл. 2).

Відповідно до підгруп з оцінки неоваскуляризації та забарвлення флуоресцеїном, у I групі визначали поверхневу неоваскуляризацію в 50 % (1a — 6 очей), глибоку — у 33 % випадків (1b — 4 ока), змішану — у 17 % (1c — 2 ока). У II групі неоваскуляризація присутня: поверхнева — у 30,7 % випадків (1a — 4 ока), глибока — у 46 % (1b — 6 очей), змішана — у 23,1 % (1c — 3 ока). Така кількісна характеристика демонструє, що поверхнева неоваскуляризація виникає при гострих запаленнях, травмах і кератитах, оскільки для дистрофічного процесу найбільш характерна глибока васкуляризація, змішаний вид може бути в обох групах із приблизно рівною ймовірністю [22].

Результати забарвлення рогівки за зонами такі: у I групі: a — 38,4 % (5 очей), b — 30,7 % (4 ока); d — 30,7 % (4 ока); у II групі: a — 41,6 % (5 очей), b — 25 % (3 ока), c — 25 % (3 ока), d — 8,3 % (1 око). У I групі найчастіше виникають центральні інфільтрати, а також назальні та нижні дефекти рогівки у рівних частках випадків.

При вторинних дистрофіях більшість дефектів локалізується у центральних, назальних і верхніх сегментах рогівки. Це відповідає даним літератури, згідно з якими найчастіше уражається саме центральна оптична зона, де є аваскулярність [23].

Визначення інтегрального показника вираженості симптомів за балами у I, II і контрольній групах проведено на основі виявлених коефіцієнтів, які розраховувалися за бальною характеристикою ознак. Метод ранжування ознак стану передньої поверхні ока — це спосіб оцінювання та прогнозування, в основі яких бальна характеристика (табл. 3).

Розрахунок інтегрального показника вираженості симптомів при захворюваннях рогівки здійснювався за такою формулою:

$$W = \frac{12S}{N^2(n^3 - n)},$$

де W — коефіцієнт вираженості симптомів ураження рогівки, S — сума квадратів відхилень, N — кількість хворих, n — кількість ознак.

Таблиця 2. Розподіл балів відповідно до виявлених симптомів та груп дослідження

Ознака	Група	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали
Корнеальний синдром	I група, n = 20	6	7	5	2
	II група, n = 18	4	13	—	1
	Контрольна, n = 20	15	5	—	—
Набряк рогівки за глибиною	I група, n = 20	5	9	5	1
	II група, n = 18	3	5	7	3
	Контрольна, n = 20	16	4	—	—
Запальна інфільтрація	I група, n = 20	3	7	6	4
	II група, n = 18	1	5	12	—
	Контрольна, n = 20	18	2	—	—
Неоваскуляризація рогівки	I група, n = 20	8	6	4	2
	II група, n = 18	5	10	3	—
	Контрольна, n = 20	18	2	—	—
Забарвлення флуоресцеїном	I група, n = 20	6	5	6	3
	II група, n = 18	6	11	1	—
	Контрольна, n = 20	19	1	—	—

Таблиця 3. Ранжування ознак стану передньої поверхні на основі бальної характеристики

Група	Ознака	Сума балів	Середнє значення	Стандартне відхилення	Δ	Δ^2
I	Корнеальний синдром	23	2,19	0,988	18,55	344,1
	Набряк рогівки за глибиною	22	1,1	0,85	13,8	190,4
	Запальна інфільтрація	31	1,55	0,998	18,95	359,1
	Неоваскуляризація рогівки	20	2,55	0,936	20	400
	Забарвлення флуоресцеїном	26	2,55	1,08	22,2	492,8
	Інтегральний показник	0,74				
II	Корнеальний синдром	16	0,88	0,67	7,77	60,84
	Набряк рогівки за глибиною	28	1,55	0,98	16,4	269
	Запальна інфільтрація	29	1,6	0,60	6,27	38,4
	Неоваскуляризація рогівки	16	1,6	0,67	7,77	60,84
	Забарвлення флуоресцеїном	13	0,72	0,57	5,6	31,36
	Інтегральний показник	0,21				
Контроль	Корнеальний синдром	5	0,25	0,49	3,52	12,39
	Набряк рогівки за глибиною	4	0,2	0,41	3,2	10,24
	Запальна інфільтрація	2	0,1	0,30	1,8	3,24
	Неоваскуляризація рогівки	2	0,1	0,30	1,8	3,24
	Забарвлення флуоресцеїном	1	0,05	0,30	0,95	0,9
	Інтегральний показник	0,01				

Примітки: Δ — квадратичне відхилення; Δ^2 — квадрат відхилень.

Отже, вираженість симптомів ураження рогівки найбільше визначається у I групі — до 0,7, у II групі показник становить 0,2, що демонструє незначну вираженість симптомів або знижену характерність окремих ознак, що може збігатися з хронічним перебігом процесу. У контрольній групі показник 0,01 показує, що симптоми не визначаються, що це здорові очі. Знайдені інтегральні показники надають можливість здійснити оцінку стану рогівки, характеризувати перебіг процесу, динаміку клініки та доцільність лікування (табл. 3).

Запропонована методика може використовуватися для різних офтальмологічних завдань, у межах яких проводиться аналіз показників, груп, результатів лікування, діагностичних даних.

Висновки

Методи бального оцінювання, що застосовуються у науці та медичній практиці, відрізняються певними характеристиками й особливостями, які роблять їх більш ефективними для різних форм захворювань рогівки та надають об’єктивності й доказовості дослідженню.

Проведено порівняльний аналіз вираженості симптомів залежно від груп пацієнтів із захворюваннями рогівки, надано бальну оцінку, визначено інтегральний показник, продемонстровано результати використання запропонованої методики бального оцінювання.

Аналіз і характеристика процесу можуть здійснюватися за інтегральними показниками, що продемонструє тенденції перебігу, кількісну характеристику суб’єктивних клінічних симптомів, динаміку їх спостереження, ефективність лікування тощо.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Гребень Н.К., Гавриляк І.В. — концепція та дизайн, аналіз отриманих результатів, написання статті.

Список літератури

1. Tidke SC, Tidake P. A Review of Corneal Blindness: Causes and Management. *Cureus*. 2022 Oct 9;14(10):e30097. doi: 10.7759/cureus.30097.

2. Barrientez B, Nicholas SE, Whelchel A, Sharif R, Hjortdal J, Karamichos D. Corneal injury: Clinical and molecular aspects. *Exp Eye Res*. 2019 Sep;186:107709. doi: 10.1016/j.exer.2019.107709.

3. Bron AJ, Argüeso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin Eye Res*. 2015 Jan;44:36-61. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.10.001.

4. Sall K, Foulks GN, Pucker AD, Ice KL, Zink RC, Magrath G. Validation of a Modified National Eye Institute Grading Scale for Corneal Fluorescein Staining. *Clin Ophthalmol*. 2023 Mar 7;17:757-767. doi: 10.2147/OPTH.S398843.

5. Ogawa Y, Kim SK, Dana R, Clayton J, Jain S, Rosenblatt MI, Perez VL, Shikari H, Riemens A, Tsubota K. International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I). *Sci Rep*. 2013 Dec 5;3:3419. doi: 10.1038/srep03419.

6. Begley C, Caffery B, Chalmers R, Situ P, Simpson T, Nelson JD. Review and analysis of grading scales for ocular surface staining. *Ocul Surf*. 2019 Apr;17(2):208-220. doi: 10.1016/j.jtos.2019.01.004.

7. Yoon KC, Im SK, Kim HG, You IC. Usefulness of double vital staining with 1% fluorescein and 1% lissamine green in patients

with dry eye syndrome. *Cornea*. 2011 Sep;30(9):972-6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820687dd.

8. Machado LM, Castro RS, Fontes BM. Staining patterns in dry eye syndrome: rose bengal versus lissamine green. *Cornea*. 2009 Aug;28(7):732-4. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181930c03.

9. Srinivas SP, Rao SK. Ocular surface staining: Current concepts and techniques. *Indian J Ophthalmol*. 2023 Apr;71(4):1080-1089. doi: 10.4103/ijo.IJO_2137_22.

10. Woods J, Varikooty J, Fonn D, Jones LW. A novel scale for describing corneal staining. *Clin Ophthalmol*. 2018 Nov 19;12:2369-2375. doi: 10.2147/OPTH.S178113.

11. Sook Chun Y, Park IK. Reliability of 4 clinical grading systems for corneal staining. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):1097-1102. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.012.

12. Amparo F, Wang H, Yin J, Marmalidou A, Dana R. Evaluating Corneal Fluorescein Staining Using a Novel Automated Method. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 May 1;58(6):BIO168-BIO173. doi: 10.1167/iovs.17-21831.

13. Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. *Eye Contact Lens*. 2008 Jan;34(1):61-4. doi: 10.1097/ICL.0b013e31811ead93.

14. Yoon KC, Im SK, Kim HG, You IC. Usefulness of double vital staining with 1% fluorescein and 1% lissamine green in patients with dry eye syndrome. *Cornea*. 2011 Sep;30(9):972-6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820687dd.

15. Сакович В.М., Острікова Т.О. Бальна оцінка ефективності лікування хворих на травматичний кератит. *Архів офтальмології України*. 2018. Т. 6. № 3. С. 46-50.

16. Риков С.А. Активність запального процесу у хворих на герпетичний кератит за рівнем прозапальних цитокінів у слізній рідині. *Офтальмологічний журнал*. 2009. № 5. С. 4-6.

17. Рафалюк С.Я., Гайдамака Т.Б. Ефективність біофлавоноїду кверцетину в лікуванні герпетичного кератиту у хворих із синдромом сухого ока. *Офтальмологічний журнал*. 2018. № 5. С. 15-19.

18. Simpson T, Begley CG, Situ P, Feng Y, Nelson JD, Caffery B, Springs C, Connell SB. Canonical Grading Scales of Corneal and Conjunctival Staining Based on Psychophysical and Physical Attributes. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Aug 2;10(9):17. doi: 10.1167/tvst.10.9.17.

19. Miyata K, Amano S, Sawa M & Nishida T. A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(11):1537-1539.

20. Гуменюк К.В., Король С.О., Гибало Р.В. Настанови з воєнно-польової хірургії. Київ: Видавництво Людмила, 2024. 214 с.

21. Satitpitakul V, Kheirkhah A, Crnej A, Hamrah P, Dana R. Determinants of Ocular Pain Severity in Patients With Dry Eye Disease. *Am J Ophthalmol*. 2017 Jul;179:198-204. doi: 10.1016/j.ajo.2017.05.009.

22. Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Rom J Ophthalmol*. 2019 Jan-Mar;63(1):15-22.

23. Abdelfattah NS, Amgad M, Zayed AA, Salem H, Elkhanany AE, Hussein H, Abd El-Baky N. Clinical correlates of common corneal neovascular diseases: a literature review. *Int J Ophthalmol*. 2015 Feb 18;8(1):182-93. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.32.

Отримано/Received 01.05.2025

Рецензовано/Revised 12.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025 ■

Information about authors

Nataliia Hreben, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nkgreden@ukr.net; phone: +380 (67) 527-33-11; <https://orcid.org/0009-0001-9049-6374>

Iryna Havryliak, PhD in Medicine, Assistant, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: irengavryliak19@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-6617-6038>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This study did not receive external funding.

Authors' contribution. N.K. Hreben, I.V. Havryliak — concept and design, analysis of the results obtained, writing the article.

N.K. Hreben, I.V. Havryliak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Application of an integral scoring of the anterior surface of the eye in corneal diseases

Abstract. Background. Corneal diseases are a common cause of visual impairment, which requires timely diagnosis and objective assessment of its condition. The paper analyzes modern corneal staining scales and proposes a method of integral scoring. The method allows to quantify the severity of symptoms, monitor the course of the disease and the effectiveness of therapy. Objective: to develop a modified integral corneal scoring scale by analyzing the methods of existing scoring scales and to evaluate its effectiveness in corneal diseases. **Materials and methods.** Two observation groups were selected for the evaluation. The first one consisted of patients after keratitis (acute phase), 20 eyes, the second group included people with chronic dystrophic corneal diseases (chronic phase), 18 eyes, and the control group — 20 eyes (second, healthy eye). **Results.** The study analyzed the nature of corneal neovascularization. In group I (acute inflammatory and traumatic conditions), superficial neovascularization was observed in 50 % of cases (6 eyes), deep one in 33 % (4 eyes), and mixed one in 17 % (2 eyes). In group II (patients with corneal dystrophies), deep vascularization prevailed in 46 % of cases

(6 eyes), while superficial vascularization was observed in 30.7 % (4 eyes) and mixed vascularization in 23.1 % (3 eyes). These results confirm that superficial neovascularization is characteristic of acute processes, and deep neovascularization — of chronic degenerative changes. For the quantitative analysis of clinical signs, the method of integral scoring with symptom ranking was used. It was found that in group I the average integral index of symptom severity was 0.7, in group II — 0.2, and in the control group — 0.01. This indicates the presence of moderate or mild symptoms in dystrophies and its absence in healthy individuals. The proposed method of ranking allows us to objectively assess the severity of corneal lesions, their dynamics and the effectiveness of the treatment. **Conclusions.** An integrated approach to assessment allows not only to quantify clinical symptoms but also provides the ability to track the dynamics of the disease, identify trends in progression or regression, and evaluate the effectiveness of the therapy. This approach is recommended for use in both clinical practice and research.

Keywords: cornea; neovascularization; assessment of condition

Особливості етіологічних чинників, клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в умовах воєнного стану в Україні

Резюме. Актуальність. Бактеріальний кератит (БК) є поширеним і небезпечним інфекційним ураженням ока, що загрожує зоровій функції. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу збільшує ризик розвитку БК, що підтверджується зростанням частоти інфекцій очей у хворих на ЦД. В умовах воєнного стану в Україні доступ до своєчасної офтальмологічної допомоги обмежений, що погіршує клінічний перебіг та ускладнює лікування БК у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Сучасні методи, зокрема оптична когерентна томографія (ОКТ), дадуть змогу оцінити морфофункціональний стан рогівки й динаміку лікування. **Мета:** дослідити особливості етіологічних чинників, клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в умовах воєнного стану в Україні. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 57 пацієнтів (57 очей) з бактеріальним кератитом та ЦД 2-го типу. Аналізували етіологію, клінічні особливості, гостроту зору, показники ОКТ рогівки на момент звернення та в динаміці до 3 місяців. Статистичний аналіз виконували із застосуванням методів ANOVA, χ^2 та інших тестів із рівнем значущості $p < 0,05$. **Результати.** Найчастішими етіологічними чинниками були порушення режиму носіння контактних лінз (28,07 %), травматичне ураження рогівки сторонніми тілами (22,81 %), синдром сухого ока (17,54 %) та хімічні uszkodження (10,53 %). Відмічено поступове значуще покращення гостроти зору: некоригована гострота зору збільшилась у 5 разів, максимально коригована гострота зору — у 4 рази ($p < 0,001$). За даними ОКТ, відбулося вірогідне зменшення товщини рогівки (на 22 %), стромы (на 25 %), а також товщини, ширини і площі інфільтрату (на 86–91 %) протягом 3 місяців лікування ($p < 0,001$). Найпоширенішими ускладненнями були помутніння рогівки (17,54 %), васкуляризація (12,28 %) і передній увеїт (8,77 %). **Висновки.** У пацієнтів із ЦД 2-го типу бактеріальний кератит найчастіше асоціюється з носінням контактних лінз та травмами рогівки. Виявлено значне покращення зорових функцій та морфологічних показників рогівки під час лікування. Отримані дані підкреслюють важливість своєчасної діагностики та адекватної терапії БК у пацієнтів із ЦД 2-го типу, особливо в умовах обмеженого доступу до медичної допомоги.

Ключові слова: бактеріальний кератит; цукровий діабет 2-го типу; етіологія; клінічний перебіг; ускладнення; воєнний стан

Вступ

Бактеріальний кератит (БК) є дуже поширеним і потенційно серйозним очним інфекційним станом, який становить значний ризик для зору [1–4].

Цукровий діабет (ЦД) є хронічним розладом, що вражає понад пів мільярда людей у всьому світі, і його поширеність, за прогнозами, збільшиться на 165 % у Сполуче-

них Штатах і більш ніж на 50 % у глобальному масштабі до 2050 року. Подібне експоненціальне зростання очікується в більшості розвинених країн і країн, що розвиваються [5].

Рогівка ока є вразливою до ускладнень, пов'язаних із ЦД, як-от порушення бар'єрної функції, уповільнене загоєння ран і нейропатія, що підвищує ризик розвитку БК у цих пацієнтів [6].

У літературі наявні дані, що у людей із ЦД 2-го типу частота інфекцій очей зростала на 26 % порівняно з контрольною групою відповідного віку. Аналогічно, у людей із ЦД 1-го типу частота інфекційних уражень очей була на 36 % вищою, ніж у людей аналогічної вікової групи [7]. Ще одне ретроспективне масштабне когортне дослідження за участю 238 701 пацієнта з ЦД і такої ж кількості пацієнтів відповідного віку й статі без ЦД показало, що частота виникнення виразок рогівки, спричинених переважно інфекційним кератитом, у пацієнтів із ЦД була у 1,27 раза вищою, ніж у контрольній групі. Ці масштабні популяційні дослідження підтверджують підвищену вразливість і тяжкість перебігу бактеріального кератиту у пацієнтів із ЦД [8–11].

З початком повномасштабного вторгнення РФ в Україну проблема лікування бактеріальних кератитів, а також пацієнтів із ЦД 2-го типу в країні має дуже велику актуальність внаслідок того, що пацієнти не мають можливості вчасно отримати доступ до офтальмологічної допомоги та патогенетичного лікування через бойові дії. Такий стан сприяє розвитку ускладнень та впливає на їхню тяжкість. Нагальною стала оптимізація діагностики та лікування пацієнтів з інфекційними кератитами. Загоєння рогівки з формуванням помутніння безпосередньо залежить від вчасності отримання офтальмологічної допомоги [12, 13].

Мета: дослідити особливості етіологічних чинників, клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в умовах воєнного стану в Україні.

Матеріали та методи

Дослідження було проспективним, мультицентровим, неінтервенційним. Клінічні дослідження виконували відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідних положень Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690 та з дозволу комісії з біоетики ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» № 12 від 16.12.2024 р.

Усі пацієнти, які були залучені у дослідження, давали інформовану згоду.

Критеріями включення в дослідження були: вік (чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років, які народилися та постійно мешкали в Україні); клінічно та лабораторно підтверджений бактеріальний кератит (за результатами мікробіологічного дослідження або типової клінічної картини з позитивною динамікою на антибактеріальну терапію); наявність діагностованого цукрового діабету 2-го типу (згідно з критеріями ВООЗ, підтвердженого ендокринологом); перебування пацієнта на лікуванні в офтальмологічному стаціонарі або амбулаторно в період дії воєнного стану в Україні (з 24.02.2022 р.); надання інформованої згоди на участь у дослідженні (для проспективної частини).

Критеріями виключення із дослідження були: молодший чи старший вік (чоловіки та жінки віком до 18 років та старше 70 років); відсутність цукрового діабету або наявність цукрового діабету 1-го типу чи інших форм (гестаційний, вторинний); наявність кератиту небактеріальної етіології (вірусний, грибковий, акантамебний, нейротрофічний, аутоімунний); тяжкі супутні стани, що унеможливають оцінку перебігу захворювання (наприклад, виражені психічні розлади, деменція, коматозний стан); попередні травми або оперативні втручання на рогівці протягом останніх 6 місяців, що можуть вплинути на результати; кератити внаслідок бойової травми; відмова пацієнта від участі в дослідженні або неможливість отримати інформовану згоду.

Під спостереженням знаходилося 57 пацієнтів (57 очей) з української популяції із бактеріальним кератитом та цукровим діабетом 2-го типу. У цих пацієнтів проводили дослідження етіологічних чинників, особливостей клінічного перебігу та частоти ускладнень бактеріального кератиту в умовах воєнного стану в Україні.

Усім пацієнтам проводили загальноприйнятні офтальмологічні дослідження: візометрія (дослідження некоригованої та максимально коригованої гостроти зору), тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, оптична когерентна томографія рогівки.

Також усім пацієнтам виконували мікробіологічні дослідження виділень із кон'юнктиви та рогівки та дослідження чутливості до антибіотиків.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням програмного забезпечення Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 27.0. Дані перевірялися на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Описова статистика представлена у вигляді середніх значень (M) та стандартних відхилень (SD) для параметричних даних або медіани (Me) та міжквартильного розмаху (IQR) — для непараметричних. Для порівняння показників між незалежними групами застосовували: ANOVA з post hoc аналізом (Bonferroni або Tukey) — для параметричних даних; критерій Краскела — Уолліса з наступним порівнянням за критерієм Манна — Уїтні з поправкою за Бонфероні — для непараметричних даних. Для порівняння частот (ускладнення, позитивні посіви тощо) використовували χ^2 -критерій Пірсона або точний критерій Фішера (при малих вибірках). Усі статистичні тести вважалися значущими при $p < 0,05$. Для багаторазових порівнянь враховувалася поправка на множинність (Bonferroni correction).

Термін спостереження — при зверненні, 3-тя доба, 10-та доба, 1-й та 3-й місяці.

Результати

При зверненні всі пацієнти (57 очей) скаржилися на біль, почервоніння, затуманення зору, виділення гнійного характеру, світлобоязнь. Етіологічним чинником розвитку бактеріального кератиту на 16 очах (28,07 %) було порушення режиму носіння контактних лінз, на 13 очах (22,81 %) — попадання стороннього тіла, хімічні пошкодження — на 6 очах (10,53 %), синдром

сухого ока — на 10 очах (17,54 %), блефарит — на 5 очах (8,77 %), порушення слізної плівки та іннервації рогівки — на 3 очах (5,26 %), імуносупресивний стан — на 4 очах (7,02 %).

Хронічна гіперглікемія, виявлена у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (HbA1c у середньому $8,2 \pm 1,1$ %), як відомо, впливає на стан загального та місцевого імунітету органа зору, що можна розглядати як імуносупресивний стан. Наявність рецидивних інфекцій шкіри та слизових оболонок в анамнезі додатково підтверджувала ослаблення імунологічного захисту.

Як видно з табл. 1, серед пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу етіологічна структура бактеріального кератиту також була нерівномірною ($\chi^2 = 15,19$; $df = 5$; $p < 0,05$). Найбільш поширеним чинником виявилось порушення режиму носіння контактних лінз — 28,07 % випадків. Друге місце посідає травматичне ураження рогівки сторонніми тілами — 22,81 %. Досить часто відмічалися випадки синдрому сухого ока (17,54 %) та хімічних ушкоджень (10,53 %). Менш поширеними були блефарит (8,77 %), імуносупресивні стани (7,02 %) та порушення слізної плівки з іннервацією рогівки (5,26 %). Таким чином, у пацієнтів з діабетом спостерігається більше комплексних або змішаних причин, що зумовлює складніший перебіг захворювання.

При зверненні некоригована гострота зору (НКГЗ) в середньому становила $0,09 \pm 0,08$, максимально коригована гострота зору (МКГЗ) — $0,13 \pm 0,12$. Внутрішньоочний тиск (ВОТ) був нормальним на 54 очах (94,74 %), підвищений на 3 очах (5,26 %). Пацієнтам з підвищеним ВОТ була призначена місцева гіпотензивна терапія.

При проведенні оптичної когерентної томографії (ОКТ) рогівки середня загальна товщина рогівки становила $770,23 \pm 65,12$ мкм, середня товщина строми — $690,56 \pm 68,11$ мкм, середня товщина інфільтрату — $402,12 \pm 82,45$ мкм, середня ширина інфільтрату — $1750,23 \pm 170,22$ мкм, середня площа інфільтрату — $0,58 \pm 0,18$ мм².

При огляді 57 пацієнтів (57 очей) на 3-тю добу НКГЗ в середньому становила $0,12 \pm 0,09$, МКГЗ — $0,18 \pm 0,13$. Внутрішньоочний тиск був нормальним на 54 очах (94,74 %), підвищений на 3 очах (5,26 %). Пацієнтам з підвищеним ВОТ була призначена місцева гіпотензивна терапія.

При проведенні ОКТ рогівки було встановлено, що середня загальна товщина її становила $740,11 \pm 62,34$ мкм, середня товщина строми — $660,34 \pm 66,78$ мкм, середня товщина інфільтрату — $355,44 \pm 79,12$ мкм, середня ширина інфільтрату — $1500,11 \pm 162,33$ мкм, середня площа інфільтрату — $0,48 \pm 0,16$ мм².

На 10-ту добу оглянуто 57 пацієнтів (57 очей). НКГЗ в середньому становила $0,18 \pm 0,10$, МКГЗ — $0,26 \pm 0,14$. Внутрішньоочний тиск був нормальним на 53 очах (92,98 %), підвищений на 4 очах (7,02 %). Пацієнтам з підвищеним ВОТ була призначена місцева гіпотензивна терапія.

При проведенні ОКТ рогівки середня загальна товщина рогівки становила $710,56 \pm 59,67$ мкм, середня товщина строми — $630,12 \pm 63,22$ мкм, середня товщина інфільтрату — $290,56 \pm 71,34$ мкм, середня ширина інфільтрату — $1100,45 \pm 153,44$ мкм, середня площа інфільтрату — $0,36 \pm 0,13$ мм².

Через 1 місяць оглянуто 57 очей. НКГЗ становила $0,28 \pm 0,11$, МКГЗ — $0,38 \pm 0,15$. ВОТ нормальний на всіх очах. На 4 очах (7,02 %) нормалізація ВОТ досягалася призначенням гіпотензивних крапель, у цих пацієнтів діагностовано вторинну глаукому.

За даними ОКТ рогівки, товщина рогівки становила $650,34 \pm 54,78$ мкм, строми — $580,45 \pm 56,13$ мкм, інфільтрату — $170,33 \pm 58,23$ мкм, ширина — $700,34 \pm 120,11$ мкм, площа — $0,18 \pm 0,08$ мм².

При огляді 57 очей через 3 місяці НКГЗ становила $0,42 \pm 0,13$, МКГЗ — $0,54 \pm 0,17$. ВОТ нормальний на всіх очах. На 4 очах (7,02 %) нормалізація ВОТ досягалася призначенням гіпотензивних крапель, у цих пацієнтів діагностовано вторинну глаукому.

При проведенні ОКТ рогівки загальна товщина рогівки становила $600,45 \pm 49,23$ мкм, строми — $520,11 \pm 48,09$ мкм, інфільтрату — $55,12 \pm 30,11$ мкм, ширина — $250,45 \pm 72,18$ мкм, площа — $0,05 \pm 0,03$ мм².

Як видно із табл. 2, на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу спостерігалася чітка позитивна динаміка — покращення гостроти зору протягом усього періоду спостереження (від моменту звернення до 3 місяців лікування). Зростання показників є статистично вірогідним для обох груп ($p < 0,001$ за результатами Repeated Measures ANOVA), що свідчить про ефективність лікування бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та

Таблиця 1. Етіологічні чинники розвитку бактеріального кератиту на очах пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Етіологічні чинники (n = 57)	Кількість очей, n (% (P ± m))	Статистичний показник, вірогідність відмінностей (p)
Порушення режиму носіння контактних лінз	16 (28,07 ± 5,88)	$\chi^2 = 15,19$; $df = 5$; $p < 0,05$
Попадання стороннього тіла	13 (22,81 ± 5,51)	
Хімічні пошкодження	6 (10,53 ± 4,05)	
Синдром сухого ока	10 (17,54 ± 4,88)	
Блефарит	5 (8,77 ± 3,72)	
Порушення слізної плівки та іннервації рогівки	3 (5,26 ± 2,96)	
Імуносупресивний стан	4 (7,02 ± 3,35)	

Примітка: вірогідність міжгрупових порівнянь, $p < 0,05$, розрахована за допомогою χ^2 — критерій Пірсона.

Таблиця 2. Динаміка гостроти зору на очах з бактеріальним кератитом у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу ($M \pm SD$), $n = 57$

Показник	При зверненні	3-тя доба	10-та доба	1 місяць	3 місяці	p-value (ANOVA)
НКГЗ	0,09 $\pm$ 0,08	0,12 $\pm$ 0,09	0,18 $\pm$ 0,10	0,28 $\pm$ 0,11	0,42 $\pm$ 0,13	< 0,001
МКГЗ	0,13 $\pm$ 0,12	0,18 $\pm$ 0,13	0,26 $\pm$ 0,14	0,38 $\pm$ 0,15	0,54 $\pm$ 0,17	< 0,001

Примітка: статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірювань (Repeated Measures ANOVA).

поступове відновлення зорової функції з часом. НКГЗ статистично значуще збільшилася в 5 разів, МКГЗ — в 4 рази ($p < 0,001$) через 3 місяці після лікування порівняно з даними при зверненні, що вказує на покращення зорових функцій під впливом проведеного лікування.

У табл. 3–7 наведено динаміку показників ОКТ рогівки на очах з бактеріальним кератитом у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу ($M \pm SD$).

Як видно із табл. 3, на очах із бактеріальним кератитом на тлі цукрового діабету 2-го типу спостерігалось поступове вірогідне зменшення загальної товщини рогівки на 22 % ($p < 0,001$) через 3 місяці спостережень. Така тенденція може свідчити про зменшення набряку рогівки на фоні лікування та покращення морфофункціонального стану ока.

Як видно із табл. 4, у пацієнтів із бактеріальним кератитом на тлі цукрового діабету 2-го типу зафіксовано вірогідне зменшення товщини строми рогівки на 25 %

($p < 0,001$) впродовж лікування через 3 місяці спостережень. Отримані результати свідчать про поступове зниження набряку строми, що може розглядатися як ознака позитивної відповіді на терапію та зменшення запального процесу в тканинах рогівки.

Як видно із табл. 5, на очах із бактеріальним кератитом у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу спостерігається статистично значиме ($p < 0,001$) зменшення товщини інфільтрату в динаміці лікування на 86 % через 3 місяці спостережень, що вказує на поступове розсмоктування інфільтрату та відновлення прозорості рогівки.

Як видно із табл. 6, у пацієнтів із бактеріальним кератитом на тлі цукрового діабету 2-го типу спостерігається статистично значуще ($p < 0,001$) зменшення ширини інфільтрату на 86 % через 3 місяці спостережень, що свідчить про ефективність проведеного лікування та поступову регресію запального процесу.

Таблиця 3 Динаміка показника: загальна товщина рогівки (μm), $n = 57$

Період	При зверненні	3-тя доба	10-та доба	1 місяць	3 місяці
$M \pm SD$	770,23 $\pm$ 65,12	740,11 $\pm$ 62,34	710,56 $\pm$ 59,67	650,34 $\pm$ 54,78	600,45 $\pm$ 49,23
p-value (ANOVA)	< 0,001				

Примітка: статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірювань (Repeated Measures ANOVA).

Таблиця 4. Динаміка показника: товщина строми (μm), $n = 57$

Період	При зверненні	3-тя доба	10-та доба	1 місяць	3 місяці
$M \pm SD$	690,56 $\pm$ 68,11	660,34 $\pm$ 66,78	630,12 $\pm$ 63,22	580,45 $\pm$ 56,13	520,11 $\pm$ 48,09
p-value (ANOVA)	< 0,001				

Примітка: статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірювань (Repeated Measures ANOVA).

Таблиця 5. Динаміка показника: товщина інфільтрату (μm), $n = 57$

Період	При зверненні	3-тя доба	10-та доба	1 місяць	3 місяці
$M \pm SD$	402,12 $\pm$ 82,45	355,44 $\pm$ 79,12	290,56 $\pm$ 71,34	170,33 $\pm$ 58,23	55,12 $\pm$ 30,11
p-value (ANOVA)	< 0,001				

Примітка: статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірювань (Repeated Measures ANOVA).

Таблиця 6. Динаміка показника: ширина інфільтрату (μm), $n = 57$

Період	При зверненні	3-тя доба	10-та доба	1 місяць	3 місяці
$M \pm SD$	1750,23 $\pm$ 170,22	1500,11 $\pm$ 162,33	1100,45 $\pm$ 153,44	700,34 $\pm$ 120,11	250,45 $\pm$ 72,18
p-value (ANOVA)	< 0,001				

Примітка: статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірювань (Repeated Measures ANOVA).

Таблиця 7. Динаміка показника: площа інфільтрату (мм²), n = 57

Період	При зверненні	3-тя доба	10-та доба	1 місяць	3 місяці
M ± SD	0,58 ± 0,18	0,48 ± 0,16	0,36 ± 0,13	0,18 ± 0,08	0,05 ± 0,03
p-value (ANOVA)	< 0,001				

Примітка: статистичний аналіз проведено методом ANOVA для повторних вимірювань (Repeated Measures ANOVA).

Таблиця 8. Ускладнення бактеріального кератиту на очах пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Ускладнення (n = 57)	Кількість очей, n (% (P ± m))	Статистичний показник, вірогідність відмінностей (p)
Виразка рогівки	3 (5,26 ± 2,93)	$\chi^2 = 15,55; p < 0,05$
Передній увеїт	5 (8,77 ± 3,73)	
Помутніння рогівки	10 (17,54 ± 4,86)	
Рубцеві зміни рогівки	4 (7,02 ± 3,33)	
Васкуляризація рогівки	7 (12,28 ± 4,23)	
Васкуляризоване більмо рогівки	3 (5,26 ± 2,93)	
Вторинна глаукома	4 (7,02 ± 3,33)	
Перфорація рогівки	1 (1,75 ± 1,72)	
Рецидив кератиту	1 (1,75 ± 1,72)	

Примітка: для оцінки статистичної значущості відмінностей між частотами різних ускладнень використано χ^2 -критерій Пірсона

Як видно із табл. 7, у пацієнтів із бактеріальним кератитом на тлі цукрового діабету 2-го типу спостерігається статистично значуще ($p < 0,001$) зменшення площі інфільтрату на 91 % через 3 місяці спостережень, що відображає позитивну регресію інфільтрату.

Як видно із табл. 8, у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які становили другу групу спостереження, найчастішими ускладненнями бактеріального кератиту були помутніння рогівки (17,54 ± 4,86 %), васкуляризація рогівки (12,28 ± 4,23 %) та передній увеїт (8,77 ± 3,73 %). Дещо рідше спостерігалися рубцеві зміни рогівки (7,02 ± 3,33 %) та вторинна глаукома (7,02 ± 3,33 %). Виразка рогівки та васкуляризоване більмо були виявлені у 5,26 ± 2,93 % випадків кожне. Перфорація рогівки та рецидив кератиту відзначалися поодинокі — по 1 випадку (1,75 ± 1,72 %). Статистичний аналіз частоти ускладнень із застосуванням критерію χ^2 Пірсона виявив нерівномірність у розподілі різних типів ускладнень ($\chi^2 = 15,55$ при $df = 8, p < 0,05$), що свідчить про переважання окремих форм ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Обговорення

У світовій літературі наявні дані досліджень, які вказують на те, що порушений імунітет у середовищі гіперглікемії може призводити до підвищеної частоти та тяжкості бактеріальних інфекцій [14, 15].

Прозорість і гомеостаз рогівки значною мірою підтримуються епітелієм, і у разі травми чи інфекції швидке відновлення епітеліального шару та загоєння є надзвичайно важливими. Цукровий діабет (ЦД) збільшує вразливість до спонтанних травм рогівки, таких як ерозії та виразки епітелію. У пацієнтів із ЦД будь-яке пошкодження/травма епітелію рогівки заживає довше,

а епітеліальні ураження зберігаються протягом тривалого часу. Епітеліальні дефекти зазвичай стійкі до стандартного лікування. Епітеліальні дефекти, спричинені діабетичною кератопатією, що не загоїлися, можуть призводити до серйозних порушень зору [16].

Отже, в нашому дослідженні при аналізі особливостей клінічного перебігу БК у пацієнтів із ЦД 2-го типу з української популяції в умовах воєнного стану найбільш поширеним чинником розвитку БК виявилось порушення режиму носіння контактних лінз — 28,07 %, травматичне ураження рогівки сторонніми тілами — 22,81 %, синдром сухого ока — 17,54 %, хімічні ушкодження — 10,53 %, блефарит — 8,77 %, імуносупресивні стани — 7,02 %, порушення слізної плівки з іннервацією рогівки — 5,26 % ($\chi^2 = 15,19; df = 5; p < 0,05$). Статистичний аналіз частоти ускладнень показав такий розподіл: помутніння рогівки — 17,54 %, васкуляризація рогівки — 12,28 %, передній увеїт — 8,77 %, рубцеві зміни рогівки — 7,02 %, вторинна глаукома — 7,02 %, виразка рогівки та васкуляризоване більмо — 5,26 %, перфорація рогівки та рецидив кератиту — 1,75 % ($\chi^2 = 15,55$ при $df = 8, p < 0,05$). Упродовж 3 місяців лікування НКГЗ статистично значуще збільшилася в 5 разів, МКГЗ в 4 рази ($p < 0,001$), поступово зменшувалася: товщина рогівки на 22 %, товщина строми на 25 %, товщина та ширина інфільтрату на 86 %, площа інфільтрату на 91 % ($p < 0,001$).

Викликає інтерес встановлений нами факт, що в групі пацієнтів із бактеріальними кератитами та цукровим діабетом 2-го типу в умовах воєнного стану одним із провідних етіологічних чинників є порушення режиму носіння контактних лінз. На нашу думку, це значною мірою пов'язано, по-перше, з обмеженою доступністю як до самих контактних лінз, так і до засобів догляду за

ними, а по-друге, зі звичкою цього контингенту людей постійно носити контактні лінзи, а можливо й з непереносимістю окулярної корекції. Ці чинники, на нашу думку, більшою мірою належать до соціальних та ментальних.

Висновки

1. Вперше проведено комплексний аналіз етіологічних чинників, ускладнень та об'єктивної динаміки морфометричних параметрів рогівки у пацієнтів із ЦД 2-го типу з бактеріальним кератитом в умовах воєнного стану, що дало змогу визначити специфічні ризики та особливості перебігу захворювання в українській популяції.

2. У пацієнтів із ЦД 2-го типу найбільш поширеним чинником розвитку БК виявилось носіння контактних лінз — 28,07 %, травматичне ураження рогівки сторонніми тілами — 22,81 %, синдром сухого ока — 17,54 %, хімічні ушкодження після косметологічних процедур — 10,53 %, блефарит — 8,77 %, імуносупресивні стани — 7,02 % та порушення слізної плівки з іннервацією рогівки — 5,26 % ($\chi^2 = 15,19$; $df = 5$; $p < 0,05$).

3. Аналіз частоти ускладнень показав такий розподіл: помутніння рогівки — 17,54 %, васкуляризація рогівки — 12,28 %, передній увейт — 8,77 %, рубцеві зміни рогівки — 7,02 %, вторинна глаукома — 7,02 %, виразка рогівки та васкуляризоване більмо були у 5,26 %, перфорація рогівки та рецидив кератиту — 1,75 % ($\chi^2 = 15,55$ при $df = 8$, $p < 0,05$).

4. Упродовж 3 місяців лікування НКГЗ статистично значуще збільшилася в 5 разів, МКГЗ в 4 рази ($p < 0,001$), поступово зменшувалася: товщина рогівки на 22 %, товщина стріми на 25 %, товщина та ширина інфільтрату на 86 %, площа інфільтрату на 91 % ($p < 0,001$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Джерела підтримки відсутні.

Інформована згода. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Етичні норми. Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Відмова від відповідальності. Автори підтверджують, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи чи фонду.

Внесок авторів. А.С. Гудзь, С.В. Кадубець — збір даних і проведення досліджень, підготовка, написання рукопису, рецензування.

Список літератури

1. Заволока О.В., Бездітко П.А., Абрамова Л.П., Векшин В.О. Імунологічні особливості динаміки бактеріальних кератитів І ступеня тяжкості залежно від наявності цукрового діабету. *Харківська хірургічна школа*. 2021;3(108):63–8. doi: 10.37699/2308-7005.3.2021.12.

2. Заволока О.В., Бездітко П.А., Абрамова Л.П., Векшин В.О. Особливості цитокінового профілю слізної рідини у хворих на бактеріальний кератит II ступеня тяжкості та цукровий діабет. *Харківська хірургічна школа*. 2021;4(109):61–5. doi: 10.37699/2308-7005.4.2021.12.

3. Заволока О.В., Бездітко П.А., Карлійчук М.А. Особливості динаміки бактеріальних кератитів II ступеня тяжкості у хворих на цукровий діабет. *Офтальмол журнал*. 2021;4:3–8. doi: 10.31288/oftalmolzh2021438.

4. Алексеева О.В. Удосконалення лікування хворих на бактеріальний кератит з використанням гіпербаричної оксигенації та ліпосомального розчину на основі озону [дисертація]. Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; 2022. 168 с.

5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843.

6. Yu FX, Lee PSY, Yang L, et al. The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas. *Prog Retin Eye Res.* 2022;89:101039.

7. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care.* 2018;41:513–521.

8. Chang YS, Tai MC, Ho CH, et al. Risk of corneal ulcer in patients with diabetes mellitus: a retrospective large-scale cohort study. *Sci Rep.* 2020;10:7388.

9. Заволока О.В. Запальні захворювання рогівки у хворих на цукровий діабет 1 типу [дисертація]. Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; 2025. 347 с.

10. Zavoloka O, Bezditko P. Bacterial Keratitis in Type 1 Diabetic Patients: Course and Consequences. *Int J Ophthalmol Vis Sci.* 2021;6(2):115–21. doi: 10.11648/j.ijovs.20210602.19.

11. Zavoloka O. Clinical peculiarities of bacterial keratitis in type 1 diabetic patients. *East Eur Sci J.* 2021;7(71):25–9. doi: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.1.71.81.

12. Путієнко О.О., Панченко Ю.О., Могілевський С.Ю., Жупан Б.Б., Денисюк О.Ю., Гуліда А.О. Особливості викладання теми «Зміни органа зору при цукровому діабеті: класифікація, етіологія, патогенез, фактори ризику. Алгоритм ранньої діагностики» в умовах воєнного стану. *Проблеми вищої школи*. 2025;13(1):63. doi: 10.22141/2309-8147.13.1.2025.405.

13. Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Vasiuk VL, Nykytiuk LA, Yuzvenko VS, Mikulets LV. Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2024;20(5):394–399. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426.

14. Frydrych LM, Fattahi F, He K, Ward PA, Delano MJ. Diabetes and sepsis: risk, recurrence, and ruination. *Front Endocrinol.* 2017;8:271.

15. Simonsen JR, Karajamaki A, Antikainen AA, et al. Genetic factors affect the susceptibility to bacterial infections in diabetes. *Sci Rep.* 2021;11:9464.

16. Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea. *Vision research.* 2017;139:138–52.

Отримано/Received 20.04.2025

Рецензовано/Revised 13.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025 ■

Information about authors

Andrii Hudz, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department Ophthalmology, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: anhudz@gmail.com; phone: +380 (50) 370-44-87; <https://orcid.org/0009-0009-0146-6367>

Solomiia Kadubets, Assistant, Department Ophthalmology, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: solomia2208@gmail.com; phone: +380 (95) 625-70-08; <https://orcid.org/0000-0002-6494-5594>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Financial support — none.

Informed consent. All patients provided written informed consent prior to participation.

Ethical norms. This study involved human participants and was approved by the local ethics committee. The research was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. No animal studies were conducted.

Disclaimer. The authors declare that the opinions expressed in this manuscript are their own and do not necessarily reflect the official position of their affiliated institutions or funding agencies.

Authors' contribution. Hudz A., Kadubets S. — conceptualization, study design, data analysis and interpretation, manuscript preparation, review.

A.S. Hudz, S.V. Kadubets

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Features of etiological factors, clinical course, and incidence of complications of bacterial keratitis in patients with type 2 diabetes mellitus under martial law in Ukraine

Abstract. Background. Bacterial keratitis (BK) is a common and serious infectious eye condition that poses a threat to visual function. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) increases the risk of developing BK, as evidenced by a higher incidence of eye infections in patients with diabetes. Under the conditions of martial law in Ukraine, access to timely ophthalmological care is limited, which worsens the clinical course and complicates the treatment of BK in patients with T2DM. Modern methods, including optical coherence tomography (OCT), allow assessment of the morphofunctional state of the cornea and monitoring treatment dynamics. Objective: to investigate the features of etiological factors, clinical course, and the incidence of complications of bacterial keratitis in patients with type 2 diabetes mellitus under martial law in Ukraine. **Materials and methods.** Fifty-seven patients (57 eyes) with bacterial keratitis and T2DM were observed. Etiology, clinical features, visual acuity, and corneal OCT parameters were analyzed at baseline and during follow-up, within up to 3 months. Statistical analysis was performed using ANOVA, χ^2 , and other tests with a significance level of $p < 0.05$. **Results.** The most frequent etiological factors were improper contact lens use

(28.07 %), traumatic corneal injury by foreign bodies (22.81 %), dry eye syndrome (17.54 %), and chemical injuries (10.53 %). A gradual and significant improvement in visual acuity was noted: uncorrected visual acuity increased 5-fold, and best-corrected visual acuity increased 4-fold ($p < 0.001$). According to OCT data, there was a significant decrease in corneal thickness (by 22 %), stromal thickness (by 25 %), and thickness, width, and area of an infiltrate (by 86–91 %) over 3 months of treatment ($p < 0.001$). The most common complications were corneal opacities (17.54 %), vascularization (12.28 %), and anterior uveitis (8.77 %). **Conclusions.** In patients with type 2 diabetes mellitus, bacterial keratitis is most commonly associated with contact lens use and corneal trauma. Significant improvement in visual function and corneal morphological parameters was observed during treatment. These findings highlight the importance of timely diagnosis and adequate therapy of BK in patients with T2DM, especially under conditions of limited access to medical care.

Keywords: bacterial keratitis; type 2 diabetes mellitus; etiology; clinical course; complications; martial law

Кудриль І.В.

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна

Модель прогнозування діабетичної ретинопатії на підставі визначення трансформуючого фактора росту бета 1 і поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1*

Резюме. Актуальність. Наявність зв'язку трансформуючого фактора росту бета 1 (*TGF-β1*) з розвитком та прогресуванням діабетичної ретинопатії (ДР) зумовила спробу створення відповідної математичної моделі прогнозу ДР. **Мета:** встановити можливість прогнозування стадії ДР на підставі визначення вмісту *TGF-β1* у крові та внутрішньоочній рідині (ВОР), а також генотипу поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1*. **Матеріали та методи.** Обстежено 102 особи з цукровим діабетом 2-го типу, яких за стадіями ДР розділили на 3 групи: 1-ша — з непроліферативною ДР (35 осіб), 2-га — з препроліферативною (34 особи) і 3-тя — з проліферативною (33 особи). До контрольної групи увійшла 61 особа. У пацієнтів проводили стандартні офтальмологічні обстеження. Визначення *TGF-β1* у сироватці крові і ВОР проводили методом імуноферментного аналізу (Invitrogen Thermo Fisher Sci., США). Аліелі rs1800470 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology, США). Для аналізу зв'язку стадії ДР з факторами ризику проводили кореляційний аналіз та будували моделі узагальненої лінійної регресії (GLM). **Результати.** Позитивну кореляцію з прогресуванням ДР ($p < 0,05$) мали тривалість діабету, вміст *TGF-β1* у крові та ВОР, центральна товщина та об'єм сітківки. Зв'язок з ДР було показано і з компенсацією діабету ($p = 0,002$) — при некомпенсованому діабеті прогресування ДР було вірогідно вищим. Відбір сукупності незалежних факторів, пов'язаних зі стадією ДР, виділив 5 факторних ознак: компенсація діабету, вміст у крові глікованого гемоглобіну і *TGF-β1*, вміст у ВОР *TGF-β1*, а також генотип поліморфізму rs1800470. Модель прогнозувала стадію ДР із 100% точністю ($p < 0,001$). У розробленій моделі найбільше значення мали 3 ознаки: компенсація діабету, генотип rs1800470 та вміст у ВОР *TGF-β1*. Модель, побудована на цих трьох ознаках, адекватна ($p < 0,0001$) та мала точність 97,0 %. **Висновки.** Доведена важливість порушення шляху *TGF-β1*, збільшення вмісту якого відповідало тяжкості ДР. Отримана GLM дозволяла чітко диференціювати стадії ДР та кількісно відображала її тяжкість. **Ключові слова:** діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; *TGF-β1*; rs1800470; *TGFB1*; компенсація діабету; прогностична модель

Вступ

Розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) при цукровому діабеті (ЦД) характеризується численними морфологічними ознаками, такими як інтратретинальні аномалії, потовщення базальної мембрани капілярів, втрата перичитів та ендотеліальних клітин, фіброва-скульна проліферація та неоваскуляризація [1, 2]. Такі судинні порушення викликані ішемією та ендотеліальною дисфункцією, що, у свою чергу, зумовлено

секрецією численних біологічно активних речовин, які ініціюють каскад патогенетичних процесів у формуванні та еволюції ДР [3]. В основі цих механізмів лежать молекулярні порушення внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що керують адаптаційними метаболічними змінами [4].

Забезпечення адекватної метаболічної активності сітківки в умовах кризи мікроциркуляції та наростаючої гіпоксії потребує росту нових судин для доставки

кисню. Неоваскуляризація опосередкована активацією основного ангіогенного сигнального шляху — васкуло-ендотеліального фактора росту (VEGF), що ініціюється гіпоксією та ендотеліальною дисфункцією на фоні оксидативного стресу [5, 6].

Передумовою неоваскуляризації є фіброзно-васкулярна проліферація, яка запускається в умовах стійкої гіпоксії та забезпечується механізмом гліально-мезенхімального переходу клітин Мюллера, що трансдиференціюються у міофібробласти з розростанням сполучної тканини [7, 8]. Важливим учасником цих патогенетичних подій поряд із VEGF є трансформуючий фактор росту β (TGF- β) [9, 10].

Родина TGF- β є важливим регулятором фізіології очей, включаючи ангіогенез і нейрогенез [11]. Передача сигналів TGF- β націлена на гени, пов'язані з регуляцією клітинного циклу, виробленням позаклітинного матриксу та епітеліально-мезенхімальним переходом [12].

У патогенезі ДР TGF- β відіграє важливу роль в індукції апоптозу нейронів та клітин Мюллера, в регуляції процесів проліферації ендотелію та активності локального запалення [13]. Останній метааналіз показав, що концентрація TGF- β при непроліферативній ДР (НПДР) була значно підвищена (ВШ 2,44; ВІ 1,02–3,85; $p = 0,0007$) [14]. Отже, можна було вважати, що TGF- β є біомаркером ДР на ранніх стадіях.

Поліморфізми у гені, що кодує TGF- β 1 (*TGFB1*), визначають сприйнятливості до діабетичного пошкодження судин через ключову роль цього гена в регуляції фіброзу тканин [15]. Також показано, що поліморфізми гена *TGFB1* залучені до розвитку судинних ускладнень при ЦД 2-го типу [16] та прямо пов'язані з розвитком ПДР [17].

Таким чином, наведені дані доводили існування прямого зв'язку шляху TGF- β 1 з розвитком та прогресуванням ДР, що зумовило спробу створення відповідної математичної моделі для прогнозу тяжкості ДР.

Мета: встановити можливість прогнозування стадії ДР на підставі визначення вмісту трансформуючого фактора росту β 1 у крові та внутрішньоочній рідині, а також генотипу поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1*.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі кафедри офтальмології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та згідно з витягом з протоколу № 12 засідання комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 20 листопада 2023 р.

Дослідження було проспективним, когортним, випадок — контроль. Пацієнти, які були залучені в дослідження, надавали інформовану згоду.

Загалом до дослідження було залучено результати обстеження 102 осіб, які хворіли на ЦД 2-го типу, віком $65,9 \pm 0,84$ року, чоловіків було 33 (32,4 %), жінок — 69 (67,6 %). Встановлення діагнозу ДР проводилося відповідно до Наказу МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу» № 1118 від 21.12.2012 р. [18], згідно з яким виділяють три стадії ДР: НПДР, препроліферативна (ППДР) і ПДР. Відповідно до діагнозу пацієнтів було розподілено на три групи: 1-шу групу становили 35 осіб з НПДР, 2-гу — 34 особи, в яких було діагностовано ППДР, 3-тю — 33 особи з ПДР. До контрольної групи увійшла 61 особа, вони не мали ЦД та ДР і проходили оперативне лікування з приводу вікової катаракти.

Офтальмологічні дослідження включали візометрію, тонометрію за Гольдманом, біомікроскопію на щільній лампі Haag-Streit BQ 900 (Швейцарія), гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою контактних та безконтактних лінз (Volk Optical, USA), фотографування очного дна в 7 ділянках згідно з протоколами дослідження ETDRS, спектральну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на Optovue RTVue, Optovue (США). Визначали максимальну гостроту зору з корекцією (МГЗЗК, од.), внутрішньоочний тиск (ВОТ, мм рт.ст.); за допомогою ОКТ визначали центральні товщину (ЦТС, мкм) та об'єм сітківки (ЦОС, мм³).

Забір крові проводили зранку натще у кількості 3 мл з кубітальної вени, негайно після забору крові центрифугували для отримання сироватки. Забір внутрішньоочної рідини (ВОР) здійснювали через парацентез передньої камери до початку оперативного втручання або факоемульсифікації катаракти шляхом аспірації 0,05–0,1 мл через одноразовий шприц (Hemoplast, Etalon+, Україна) об'ємом 1,0 мл. Визначення TGF- β 1 у сироватці крові і ВОР та фактора росту сполучної тканини (СТГФ) у ВОР проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем Invitrogen Thermo Fisher Sci. (США).

Генотипи поліморфізму rs1800470 *TGFB1* (T869C; L10P) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі із застосуванням ампліфікатора Gene Amp® PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). Геномну ДНК виділяли з венозної крові (PureLink® Genomic DNA Kit For Purification of Genomic DNA; Invitrogen; США). Для генетичного аналізу застосовано тест-систему TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США).

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили за допомогою пакета програм MedCalc® версії 23.1.6 (MedCalc Software Ltd, Остенде, Бельгія; <https://www.medcalc.org>; 2025). У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05. Кореляційний аналіз факторних ознак зі стадією ДР проведено за показником r рангової кореляції Спірмена (для кількісних ознак) і за критерієм χ^2 — для якісних (компенсація діабету, стать і генотип rs1800470) [19].

Для аналізу зв'язку стадії ДР з факторами ризику було використано метод побудови моделей узагальненої лінійної регресії (GLM) [20]. Результуючу змінну — стадію ДР — було конвертовано у кількісну змінну Y, при цьому Y = 1 для діагнозу НПДР, Y = 2 для діагнозу ППДР і Y = 3 для діагнозу ПДР. В аналіз включено дані 102 пацієнтів (35 з діагнозом НПДР, 34 з діагнозом ППДР та 33 з діагнозом ПДР) для 14 ознак: вік, стать, компенсація діабету, тривалість діабету, МГЗЗК, ВОТ, ЦТС, ЦТО, вміст у крові глюкози і HbA1c, вміст TGF-β1 у сироватці крові і ВОР, вміст CTGF у ВОР, а також генотип поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1*.

Результати

У наших попередніх дослідженнях була надана характеристика загальних клінічних та офтальмологічних критеріїв перебігу ДР на різних стадіях [21] та зв'яз-

ку поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1* з ДР [22]. Було встановлено, що вміст TGF-β1 був суттєво збільшеним у пацієнтів з ДР порівняно з контролем, що особливо стосувалося вмісту цього фактора у ВОР, а поліморфізм rs1800470 гена *TGFB1* зумовлював гірший перебіг ДР, що було більш вираженим при ПДР.

На першому етапі даного дослідження був проведений кореляційний аналіз вивчених факторних ознак із стадіями ДР (табл. 1).

Чіткий позитивний зв'язок з прогресуванням ДР мали тривалість діабету ($r = 0,436$; $p < 0,001$), вміст TGF-β1 у крові ($r = 0,280$; $p = 0,004$) та ВОР ($r = 0,870$; $p < 0,001$), вміст CTGF у ВОР ($r = 0,828$; $p < 0,001$), а також показники ОКТ — ЦТС ($r = 0,508$; $p < 0,001$) і ЦОС ($r = 0,604$; $p < 0,001$). Зв'язок з ДР було показано і з компенсацією діабету ($p = 0,002$), тобто при некомпенсованому діабеті прогресування ДР було вірогідно вищим. При цьому вміст глюкози і глікованого гемоглобіну, ВОТ, генотип поліморфізму rs180047 і стать зв'язку з прогресуванням ДР не мали ($p > 0,1$).

На другому етапі у багатофакторних GLM було проведено відбір сукупності незалежних факторів, пов'язаних із показником Y (стадія ДР). Відбір проводився за методом покрокового включення/виключення ознак — Stepwise ($p_{\text{включення}} < 0,1$ та $p_{\text{виключення}} > 0,2$). Було виділено 6 факторних ознак: компенсація діабету, вміст у крові HbA1c і TGF-β1, вміст у ВОР TGF-β1 і CTGF, а також генотип поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1*.

З метою перевірки колінеарності факторних ознак для 6-факторної моделі розраховано дисперсійно-інфляційний показник (VIF), який дозволяв отримати вірогідні результати моделювання та здійснювати аналіз функціональних зв'язків між предикторами моделі [23] (табл. 2).

Найменші значення VIF мали показники вмісту у крові HbA1c і генотипи поліморфізму rs1800470, що означало їх максимальну незалежність і відсутність зв'язку з іншими показниками. Інші 4 ознаки, що увійшли у багатофакторну GLM: компенсація діабету, вміст у крові TGF-β1, вміст у ВОР TGF-β1 і CTGF — мали значення $VIF > 4$, що було свідченням їх мультиколінеарності, тобто сильного взаємозв'язку.

Для зниження ефекту мультиколінеарності факторних ознак із кінцевої моделі було виключено показник

Таблиця 1. Результати кореляційного аналізу зв'язку факторних ознак зі стадіями діабетичної ретинопатії

Факторна ознака	Показник r рангової кореляції Спірмена	P
Вік, років	-0,301	0,002
Тривалість діабету	0,436	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	0,030	0,764
HbA1c, %	0,072	0,471
TGF-β1 у крові, пг/мл	0,280	0,004
TGF-β1 у ВОР, пг/мл	0,870	< 0,001
CTGF у ВОР, нг/мл	0,828	< 0,001
МГЗЗК, од.	-0,587	< 0,001
ВОТ, мм рт.ст.	0,141	0,157
ЦТС, мкм	0,508	< 0,001
ЦОС, мкм³	0,604	< 0,001
Компенсація діабету	*	0,002
rs1800470	*	0,830
Стать	*	0,541

Примітка: * — для якісних ознак використано однофакторний аналіз та критерій χ^2 .

Таблиця 2. Аналіз шестифакторної моделі прогнозування стадії діабетичної ретинопатії

Фактор	b ± m	P	r _{semipartial}	VIF
Константа	0,01499 ± 0,2368	0,9496	—	—
Компенсація діабету	-0,6386 ± 0,1079	< 0,0001	0,184	4,23
HbA1c	-0,05117 ± 0,02064	0,015	0,077	1,30
rs180047	0,45900 ± 0,07849	< 0,0001	0,182	1,33
TGF-β1, ВОР	0,0037630 ± 0,0002919	< 0,0001	0,401	5,63
TGF-β1, кров	0,015590 ± 0,004407	0,0006	0,110	4,02
CTGF, ВОР	0,008956 ± 0,004086	0,0308	0,068	4,23

Примітки: b ± m — бета-коефіцієнт моделі (b) та його стандартна помилка (m); p — статистична значущість відмінності бета-коефіцієнта від 0; r_{semipartial} — показник частинної кореляції, який характеризує зв'язок зі стадією ДР; VIF — дисперсійно-інфляційний показник.

Таблиця 3. Аналіз п'ятифакторної моделі прогнозування стадії діабетичної ретинопатії

Фактор	b ± m	P	r _{semipartial}	VIF
Константа	0,15 ± 0,23	0,506	—	—
Компенсація діабету	−0,74 ± 0,10	< 0,001	−0,237	3,42
HbA1c	−0,058 ± 0,021	0,006	−0,088	1,27
rs1800470	0,45 ± 0,08	< 0,001	0,179	1,33
TGF-β1 у BOP	0,0043 ± 0,0002	< 0,001	0,893	1,40
TGF-β1 у крові	0,0180 ± 0,0004	< 0,001	0,126	3,85

Примітки: *b ± m* — бета-коефіцієнт моделі (*b*) та його стандартна помилка (*m*); *p* — статистична значущість відмінності бета-коефіцієнта від 0; *r_{semipartial}* — показник частинної кореляції, який характеризує зв'язок зі стадією ДР; *VIF* — дисперсійно-інфляційний показник.

вмісту у BOP CTGF, який мав сильний зв'язок з іншими факторами (*VIF* = 4,22) при доволі слабкому зв'язку (*r_{semipartial}* = 0,06811, табл. 2) з результируючою ознакою *Y*.

Таким чином, до кінцевої моделі було включено 5 факторів ризику: компенсація діабету, вміст у крові HbA1c і TGF-β1, вміст у BOP TGF-β1, а також генотип поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1*.

Моделю, побудована на указаних ознаках, адекватна (*p* < 0,001), корегований коефіцієнт детермінації *R²_{adj}* = 0,90, що свідчить про сильний зв'язок *Y* з цими факторами. У табл. 3 наведено аналіз показників моделі.

Показники *VIF* коефіцієнтів п'ятифакторної моделі не перевищували 4, що дозволяло говорити про низьку мультиколінеарність у розробленій моделі. У найбільшому ступені показник *Y* визначався за вмістом у BOP TGF-β1 (*r_{semipartial}* = 0,893).

На рис. 1 наведено значення *Y*, розраховане в рамках п'ятифакторної моделі, для пацієнтів із різними стадіями ДР.

Застосування 5-факторної моделі дозволяло прогнозувати стадію ДР за розрахованим показником *Y* із 100% точністю. При значенні *Y* менше 1,45 визначалася НПДР, при значеннях *Y* у діапазоні від 1,45 до 2,25 — ППДР і при значеннях *Y* вище за 2,25 — ПДР.

Подальша оптимізація отриманого прогностичного рівняння дозволила скоротити кількість факторних ознак до трьох без суттєвого зниження якості моделі. У кінцевий варіант увійшли такі показники: компенсація діабету, генотип поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1* та вміст у BOP TGF-β1. Моделю, побудована на указаних ознаках, адекватна (*p* < 0,0001), корегований коефіцієнт детермінації *R²_{adj}* = 0,88, що свідчить про сильний зв'язок *Y* з даними факторами (табл. 4).

Таблиця 4. Аналіз трифакторної моделі прогнозування стадії діабетичної ретинопатії

Фактор	b ± m	P	r _{semipartial}	VIF
Константа	0,64 ± 0,06	< 0,0001	—	—
Компенсація діабету	−0,47 ± 0,07	< 0,0001	−0,232	1,46
rs1800470	0,30 ± 0,08	0,0001	0,136	1,04
TGF-β1 у BOP	0,0043 ± 0,0002	< 0,0001	0,890	1,48

Примітки: *b ± m* — бета-коефіцієнт моделі (*b*) та його стандартна помилка (*m*); *p* — статистична значущість відмінності бета-коефіцієнта від 0; *r_{semipartial}* — показник частинної кореляції, який характеризує зв'язок зі стадією ДР; *VIF* — дисперсійно-інфляційний показник.

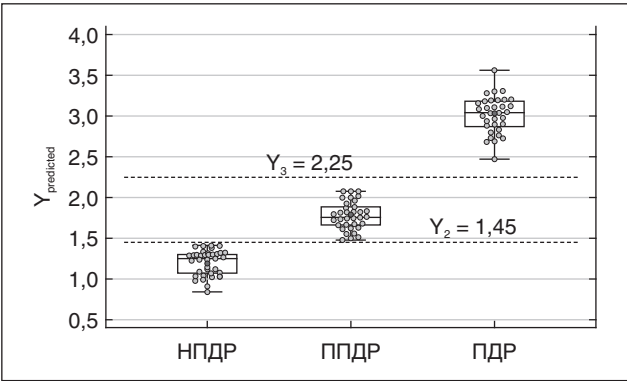


Рисунок 1. Розраховані значення *Y* та їх відповідність стадіям діабетичної ретинопатії у п'ятифакторній моделі; *Y_{predicted}* — розраховане значення стадії ДР; *Y₂* — межеве значення між НПДР і ППДР; *Y₃* — межеве значення між ППДР і ПДР

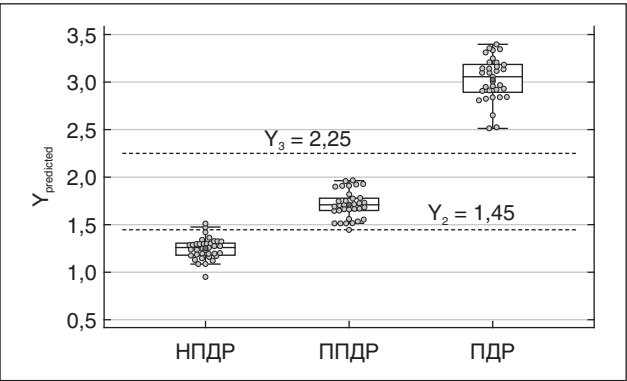


Рисунок 2. Розраховані значення *Y* та їх відповідність стадіям діабетичної ретинопатії у трифакторній моделі; *Y_{predicted}* — розраховане значення стадії ДР; *Y₂* — межеве значення між НПДР і ППДР; *Y₃* — межеве значення між ППДР і ПДР

На рис. 2 наведено значення Y , розраховане в рамках трифакторної моделі, для пацієнтів із різними стадіями ДР.

Застосування трифакторної моделі дозволяло прогнозувати стадію ДР за розрахованим показником Y із точністю 97,0 %. Межові значення Y у трифакторній моделі залишилися такими самими: при значенні Y менше 1,45 визначалася НПДР, при значеннях Y у діапазоні від 1,45 до 2,25 — ППДР і при значеннях Y вище за 2,25 — ПДР.

Основний внесок у визначення Y робив вміст TGF- β 1 у ВОР ($r_{\text{semipartial}} = 0,89$). Показники VIF коефіцієнтів трифакторної моделі не перевищували 1,5, що дозволяло говорити про відсутність мультиколінеарності у цій моделі. Найбільше показник Y визначався за вмістом у ВОР TGF- β 1 ($r_{\text{semipartial}} = 0,893$).

Необхідно зазначити, що обидві моделі безпомилково розраховували ймовірність ПДР, але для диференціації НПДР і ППДР більше підходила п'ятифакторна модель. При застосуванні трифакторної моделі значення Y від 1,4 до 1,6 мали невизначений характер.

Також важливе практичне значення мала можливість безперервної оцінки тяжкості ДР за запропонованими моделями. Для кожного клінічного випадку можна було розрахувати показник Y , який кількісно характеризував тяжкість ДР. Порівняння цього показника в динаміці спостереження могло бути критерієм прогресування ДР та ефективності її лікування.

Для ілюстрації такої залежності наводимо декілька клінічних прикладів з розрахунком показника Y за трифакторною моделлю.

Пацієнт П., 66 років, який мав некомпенсований діабет 2-го типу, НПДР, тривалість захворювання 15 років, вміст у крові глюкози 10,5 ммоль/л, глікованого гемоглобіну — 9,6 %, МГЗЗК — 1,0, ВОТ — 15 мм рт.ст., ЦТС — 220 мкм, ЦОС — 5,9 мкм³, вміст у крові TGF- β 1 — 720 пг/мл, вміст у ВОР TGF- β 1 — 266 пг/мл, вміст у ВОР CTGF — 2,12 нг/мл, був носієм гетерозиготного генотипу G/A rs1800470. Показник Y , розрахований за трифакторною моделлю, становив 1,31, що увійшло у діапазон НПДР (рис. 2).

Пацієнтка А., 62 роки, яка мала некомпенсований діабет 2-го типу, ППДР, тривалість захворювання 16 років, вміст у крові глюкози 7,2 ммоль/л, глікованого гемоглобіну — 8,9 %, МГЗЗК — 0,03, ВОТ — 18 мм рт.ст., ЦТС — 283 мкм, ЦОС — 7,47 мкм³, вміст у крові TGF- β 1 — 760 пг/мл, вміст у ВОР TGF- β 1 — 320 пг/мл, вміст у ВОР CTGF — 3,54 нг/мл, була носієм гетерозиготного генотипу G/A rs1800470. Показник Y , розрахований за трифакторною моделлю, становив 1,54, що увійшло у діапазон ППДР (рис. 2).

Пацієнтка Л., 55 років, яка мала некомпенсований діабет 2-го типу, ПДР, гемофтальм, неоваскуляризацію у склоподібному тілі, тривалість захворювання 33 роки, вміст у крові глюкози 10,7 ммоль/л, глікованого гемоглобіну — 7,4 %, МГЗЗК — 0,8, ВОТ — 18 мм рт.ст., ЦТС — 258 мкм, ЦОС — 7,48 мкм³, вміст у крові TGF- β 1 — 750 пг/мл, вміст у ВОР TGF- β 1 — 655 пг/мл, вміст у ВОР CTGF — 5,01 нг/мл, була носієм гетеро-

зиготного генотипу G/A rs1800470. Показник Y , розрахований за трифакторною моделлю, становив 2,97, що увійшло у діапазон ПДР (рис. 2).

Таким чином, розрахований показник Y чітко відповідав діапазону значень, характерних для певної стадії ДР, що може мати діагностичне значення. З іншого боку, доведена важливість порушення шляху TGF- β 1, збільшення вмісту якого відповідало тяжкості ДР, а також поліморфізму rs1800470 гена *TGFBI*.

Обговорення

У сучасній медицині все ширше застосовується прогностичний принцип, який дозволяє використовувати різні біомаркери як предиктори виникнення та прогресування захворювань, зокрема і ЦД [24]. Найчастіше у такі моделі включають демографічні показники: вік, стать, етнічну приналежність, статус тютюнопаління, тривалість і ступінь компенсації діабету за вмістом у крові HbA1c [24, 25]. За результатами однофакторного регресійного аналізу, стадія ДР була пов'язана з індексом маси тіла ($p = 0,035$), тривалістю ЦД ($p = 0,002$) та вмістом у крові ліпопротеїнів низької щільності ($p = 0,034$), глутаміно-шавелевооцтової трансамінази ($p = 0,016$) і сечовини ($p = 0,044$) [26]. Також показана можливість використання для прогнозування розвитку ДР генотипів поліморфізмів rs759853 і rs9640883 гена альдозоредуктази *AKR1B1* [27] та поліморфізмів rs2010963 і rs699947 гена *VEGFA* [28]. За результатами багатофакторного логістичного аналізу ризик прогресування НПДР визначали такі біомаркери: вік, вміст у крові HbA1c, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, протромбіновий індекс та ЦТС (AUC = 0,91; 95% ВІ 0,88–0,94; $p < 0,001$) [29].

У нашому дослідженні незалежними предикторами прогресування ДР виявилися збільшення вмісту у ВОР TGF- β 1 та поліморфізм rs1800470 гена *TGFBI*. Пояснення цього феномену може полягати у встановленому зв'язку ступеня активації шляху TGF- β 1 і метаболічних порушень при гіперглікемії. На рівні плазматичної мембрани TGF- β асоціюється з рецепторними кіназами, які опосередковують залежну від фосфорилування передачу сигналів до нижчих медіаторів, головним чином білків SMAD, і опосередковують залежну від олігомеризації передачу сигналів до убіквітинлігаз і внутрішньоклітинних протеїніназ [30]. В умовах глюкозотоксичності відбувається додаткова глікація рецепторних глікопротеїнів, що відображається в надлишковій активації TGF- β [31, 32]. Показано, що при ЦД 2-го типу TGF- β активується через гексозаміновий шлях метаболізму глюкози та запальну реакцію [3, 12]. TGF- β 1 є прозапальним цитокіном, який бере участь у патогенезі ДР, особливо на пізніх стадіях захворювання, та є потенційним біомаркером і фармакологічною мішенню [33].

Таким чином, прямий зв'язок глікування протеїнів та запалення при ЦД зі ступенем активації шляху TGF- β може пояснити чітку математичну залежність стадії ДР від вмісту TGF- β 1 у ВОР.

Ці дані цілком узгоджувалися з результатами, що були отримані нами та надавали підґрунтя для від-

повідного спрямування лікування. На доповнення до анти-VEGF-терапії, особливо на пізніх стадіях ДР (неоваскуляризація, крововилив у склоподібне тіло та фіброваскулярна проліферація із залученням склоподібного тіла), може бути запропонована анти-TGF- β 1-терапія. Загальна необхідність доповнення анти-VEGF-терапії на сьогодні не викликає сумніву [34]. Наприклад, показана ефективність одночасного застосування блокаторів ангіопоетину 2 через блокаду його рецепторів Tie-2 [35].

Такі міркування можуть бути доповнені геномними дослідженнями. Виходячи з наших попередніх даних, носії мутантного алеля *A* (генотипи *G/A* і *A/A*) поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1* мали більший вміст TGF- β 1 та тяжчий перебіг ДР порівняно з носіями предкової гомозиготи *G/G* [22]. Отже, носійство поліморфізму rs1800470 може розцінюватися як додаткове показання для призначення анти-TGF- β 1-терапії.

В основі класифікації ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study), що створена Міжнародною радою офтальмологів, лежить шкала оцінки кольорових фотографій очного дна в семи стандартних полях при дослідженні на фундус-камері з її клінічною модифікацією AirlainHouse [36]. На нашу думку, може бути перспективним вивчення взаємозв'язку цієї шкали та запропонованих нами критеріїв за три- або п'ятифакторними моделями. Не виключено, що безперервна шкала оцінки за показником Υ виявиться ефективною для доповнення шкали ETDRS, що може мати високе медичне та економічне значення.

Таким чином, визначення вмісту у крові та BOP TGF- β 1 та поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1* є цілком обґрунтованим та може мати своє діагностичне та прогностичне значення при ДР.

Висновки

1. Позитивний зв'язок з прогресуванням ДР ($p < 0,05$) мали тривалість діабету, вміст TGF- β 1 у крові та BOP, вміст CTGF у BOP, ЦТС і ЦОС. Зв'язок ДР було показано і з компенсацією діабету ($p = 0,002$): при некомпенсованому діабеті прогресування ДР було вірогідно вищим.

2. Відбір сукупності незалежних факторів, пов'язаних зі стадією ДР, що було проведено у багатофакторних лінійних моделях (GLM), виділив 5 факторних ознак: компенсація діабету, вміст у крові HbA1c і TGF- β 1, вміст у BOP TGF- β 1, а також генотип поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1*. Модель прогнозувала стадію ДР із 100% точністю ($p < 0,001$). При значенні Υ менше 1,45 визначалася НПДР, при значеннях Υ у діапазоні від 1,45 до 2,25 — ППДР, при значеннях Υ вище за 2,25 — ПДР.

3. У розробленій моделі найбільше значення мали такі незалежні змінні: компенсація діабету, генотип поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1* та вміст у BOP TGF- β 1. Модель, побудована на цих трьох ознаках, була адекватна ($p < 0,0001$) та мала точність 97,0 %.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Джерела підтримки відсутні.

Етичні норми. Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформативну згоду на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Відмова від відповідальності. Автор підтверджує, що висловлені у поданій статті думки є його власними, а не офіційними позиціями установи чи фонду.

Внесок авторів. Кудриль І.В. — збір даних і проведення досліджень, підготовка, написання рукопису.

Список літератури

1. Abramoff MD, Fort PE, Han IC, Jayasundera KT, Sohn EH, Gardner TW. Approach for a Clinically Useful Comprehensive Classification of Vascular and Neural Aspects of Diabetic Retinal Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(1):519-27. doi: 10.1167/iov.17-21873.
2. Baltă F, Cristescu IE, Mirescu AE, Baltă G, Zemba M, Tofolean IT. Investigation of retinal microcirculation in diabetic patients using adaptive optics ophthalmoscopy and optical coherence angiography. *J Diabetes Res.* 2022;2022:1516668. doi: 10.1155/2022/1516668.
3. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816.
4. Natrus LV, Mogilevskyy SYu, Panova TI, Rykov SO, Bykhovets MIu. A novel concept of differences in pathogenetic mechanism of diabetic retinopathy progression between type 2 diabetes mellitus patients differing in the PPAR γ genotype. *J. ophthalmol (Ukraine).* 2020;5:36-42. doi: 10.31288/oftalmolzh202053642.
5. Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, De Falco S, Joussen AM, Sennlaub F, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res.* 2021;84:100954. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100954.
6. Majidova SR. Evaluation of Hypoxia and Microcirculation Factors in the Progression of Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024 Jan 2;65(1):35. doi: 10.1167/iov.65.1.35.
7. Llorián-Salvador M, Cabeza-Fernández S, Gomez-Sanchez JA, de la Fuente AG. Glial cell alterations in diabetes-induced neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2024;81(1):47. doi: 10.1007/s00018-023-05024-y.
8. Wu D, Kanda A, Liu Y, Noda K, Murata M, Ishida S. Involvement of Müller Glial Autoinduction of TGF- β in Diabetic Fibrovascular Proliferation Via Glial-Mesenchymal Transition. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Dec 1;61(14):29. doi: 10.1167/iov.61.14.29.
9. Wheeler SE, Lee NY. Emerging roles of transforming growth factor β signaling in diabetic retinopathy. *J Cell Physiol.* 2017;232(3):486-9. doi: 10.1002/jcp.25506.
10. Wang X, Hui Q, Jin Z, Rao F, Jin L, Yu B, et al. Roles of growth factors in eye development and ophthalmic diseases. 2022;51(5):613-25. doi: 10.3724/zdxbyxb-2022-0603.
11. Hachana S, Larrivé B. TGF- β superfamily signaling in the eye: implications for ocular pathologies. *Cells.* 2022;11(15):2336. doi: 10.3390/cells11152336.

12. Liu H, Chen YG. The interplay between TGF- β signaling and cell metabolism. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:846723. doi: 10.3389/fcell.2022.846723.
13. Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Semin Immunopathol.* 2019;41(4):427-45. doi: 10.1007/s00281-019-00750-7.
14. Mason RH, Minaker SA, Luna GL, Bapat P, Farahvash A, Garg A, et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in nonproliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Can J. ophthalmol.* 2025 Feb;60(1):e100-e116. doi: 10.1016/j.cjco.2024.05.031.
15. Zhou D, Mou X, Liu K, Liu W, Xu Y, Zhou D. Association Between Transforming Growth Factor- β 1 T869C Gene Polymorphism and Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis in the Chinese Population. *Clin Lab.* 2019 Jul 1;65(7). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.181238.
16. Rodrigues KF, Pietrani NT, Sandrim VC, et al. Association of a Large Panel of Cytokine Gene Polymorphisms with Complications and Comorbidities in Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res.* 2015;2015:605965. doi: 10.1155/2015/605965.
17. Paine SK, Basu A, Mondal LK, et al. Association of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor beta, and interferon gamma gene polymorphisms with proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Mol Vis.* 2012;18:2749-57. PMID: 23213275; PMCID: PMC3513186.
18. Order of the Ministry of Health of Ukraine of 21.12.2012 № 1118 "On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for type 2 diabetes mellitus" Verkhovna Rada of Ukraine. [in Ukrainian]. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1118282-12#Text>.
19. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chalyy OV, Chalyy KO, Tsekhmister YaV. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018. 208 p. [Ukrainian]
20. Madsen H, Thyregod P. Introduction to General and Generalized Linear Models. Publisher: Chapman & Hall/CRC, 2011. doi: 10.1201/9781439891148.
21. Hudz AS, Kudryl IV. Role of growth factors (transforming growth factor β 1 and connective tissue growth factor) in the progression of diabetic retinopathy. *Archive of Ukrainian Ophthalmology.* 2024;12(3):143-148. doi: 10.22141/2309-8147.12.3.2024.384. [Ukrainian]
22. Hudz AS, Sergiienko VO, Kudryl IV, Mogilevskyy SIu, Gulida AO, Ziablitshev SV. Relationship of rs1800470 polymorphism of TGF β 1 gene with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Journal of Ophthalmology (Ukraine).* 2025;(523):3-8. <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh2025238>.
23. Gujarati DN, Porter DC. Basic Econometrics. 5th Edition, McGraw-Hill Irwin, 2009. 922 p.
24. Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020 Sep;63(9):1671-1693. doi: 10.1007/s00125-020-05181-w.
25. Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics for the development of complications in diabetes. *Diabetologia.* 2022 Nov;65(11):1867-1882. doi: 10.1007/s00125-022-05731-4.
26. Al Zabadi H, Taha I, Zagha R. Clinical and Molecular Characteristics of Diabetic Retinopathy and Its Severity Complications among Diabetic Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2022 Jul 7;11(14):3945. doi: 10.3390/jcm11143945.
27. Mogilevskyy SIu, Bushuieva OV. Predicting the development of diabetic retinopathy based on identification of rs759853 and rs9640883 in the AKR1B1 gene. *J. ophthalmol. (Ukraine).* 2017;4:3-8. <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh2017438>.
28. Hudz AS, Zakharevich GE, Petrenko OV, Lunova HH. Diabetic retinopathy development and progressing prediction in diabetes mellitus type 2. *Archive of Ukrainian Ophthalmology.* 2018;6(1):23-30. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.6.1.2018.172266>. [Ukrainian]
29. Mogilevskyy SIu, Serdiuk AV, Ziablitshev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *Oftalmologicheskii Zhurnal.* 2024;4:38-45. doi: 10.31288/ofthalmolzh202443845.
30. Tzavilaki K, Moustakas A. TGF- β signaling. *Biomolecules.* 2020;10(3):487. doi: 10.3390/biom10030487.
31. Chen PY, Qin L, Simons M. TGF β signaling pathways in human health and disease. *Front. Mol. Biosci.* 2023;10. doi.org/10.3389/fmolb.2023.1113061.
32. Callan A, Jha S, Valdez L, Baldado L, Tsin A. TGF- β signaling pathways in the development of diabetic retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(5):3052. doi.org/10.3390/ijms25053052.
33. Bonfiglio V, Platania CBM, Lazzara F, et al. TGF- β Serum Levels in Diabetic Retinopathy Patients and the Role of Anti-VEGF Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 15;21(24):9558. doi: 10.3390/ijms21249558.
34. Wang Z, Zhang N, Lin P, Xing Y, Yang N. Recent advances in the treatment and delivery system of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Feb 15;15:1347864. doi: 10.3389/fendo.2024.1347864.
35. Striglia E, Caccioppo A, Castellino N, Reibaldi M, Porta M. Emerging drugs for the treatment of diabetic retinopathy. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2020 Sep;25(3):261-271. doi: 10.1080/14728214.2020.1801631.
36. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs — An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology.* 2020;127(4S):99-119. doi: 10.1016/j.opthta.2020.01.030.

Отримано/Received 15.05.2025

Рецензовано/Revised 17.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025 ■

Information about author

Ivan V. Kudryl, Assistant, Department Ophthalmology, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: ivan.kudryl@gmail.com; phone: +380 (67) 680-45-84; <https://orcid.org/0009-0007-1108-5707>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Financial support — none.

Ethical norms. This study involved human participants and was approved by the local ethics committee. All patients provided written informed consent prior to participation. The research was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. No animal studies were conducted.

Disclaimer. The author declares that the opinions expressed in this manuscript are their own and do not necessarily reflect the official position of their affiliated institutions or funding agencies.

Authors' contribution. I.V. Kudryl — conceptualization, study design, data analysis and interpretation, manuscript preparation, review.

I.V. Kudryl

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Model for prediction of diabetic retinopathy based on determination of transforming growth factor beta 1 and polymorphism rs1800470 of the *TGFB1* gene

Abstract. Background. The existence of a connection between transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) and the development and progression of diabetic retinopathy (DR) led to an attempt to create an appropriate mathematical model for DR prognosis. Aim: to establish the possibility of predicting the stage of DR based on the determination of the content of TGF- β 1 in the blood and intraocular fluid (IOF), as well as the genotype of the rs1800470 polymorphism of the *TGFB1* gene. **Materials and methods.** 102 people with type 2 diabetes were examined and divided into 3 groups according to the stages of DR: 1st — non-proliferative DR (35 people), 2nd — preproliferative (34 people) and 3rd — proliferative (33 people). The control group consisted of 61 people. The patients underwent standard ophthalmic examinations. Evaluation of TGF- β 1 in blood serum and IOF was performed by enzyme immunoassay (Invitrogen Thermo Fisher Scientific, USA). Alleles rs1800470 were determined by real-time polymerase chain reaction (TaqMan Mutation Detection Assays, Life Technologies, USA). To analyze the relationship between the DR stage and risk factors, correlation analysis was performed and generalized linear models were built. **Results.** The duration of diabetes, content of TGF- β 1 in the blood and IOF,

central retinal thickness and volume had a positive correlation with the progression of DR ($p < 0.05$). The connection with DR was also shown with the compensation of diabetes ($p = 0.002$): in uncompensated diabetes, the progression of DR was significantly higher. The selection of a set of independent factors associated with the DR stage identified 5 factorial features: compensation of diabetes, the content of glycated hemoglobin and TGF- β 1 in the blood, the content of TGF- β 1 in IOF, as well as the rs1800470 genotype. The model predicted the DR stage with 100 % accuracy ($p < 0.001$). In the developed model, 3 features were of the greatest importance: compensation of diabetes, the rs1800470 genotype and the content of TGF- β 1 in IOF. The model built on these three features is adequate ($p < 0.0001$) and had an accuracy of 97.0 %. **Conclusions.** The importance of TGF- β 1 pathway disruption has been proven, an increase in its content corresponded to the severity of DR. The resulting generalized linear model allowed to clearly differentiate the stages of DR and quantitatively reflect its severity.

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes; transforming growth factor beta 1; rs1800470; *TGFB1*; diabetes compensation; prognostic model

Порівняльна оцінка результатів вітреоретинальної хірургії ідіопатичних епіретинальних мембран 3-ї та 4-ї стадій за Говетто із застосуванням та без застосування газової тампонади

Резюме. Актуальність. Вітреоретинальна хірургія ідіопатичних епіретинальних мембран (ЕРМ) є найбільш поширеним хірургічним втручанням на задньому відрізку ока. Видалення ЕРМ призводить до послаблення сітківки та сприяє відновленню її анатомічного рельєфу. При цьому в розвинутих стадіях процесу, коли через тривалу тракцію з боку ЕРМ розвивається зміщення шарів сітківки та її суттєве розтягнення, відновлення нормальної структури з нормальним фовеолярним контуром вкрай сповільнене, а іноді не відбувається взагалі. У таких випадках додатковий тиск на сітківку шляхом тампонади газово-повітряною сумішшю може позитивно впливати на відновлення рельєфу сітківки та поліпшення зорових функцій.

Мета: провести порівняльну оцінку результатів вітреоретинальної хірургії ідіопатичних ЕРМ 3-ї та 4-ї стадії за Говетто із застосуванням та без застосування газової тампонади. **Матеріали та методи.** Обстежено 58 пацієнтів (66 очей) з ідіопатичними ЕРМ. Перша група (3-тя стадія за Говетто) — 36 очей, на 20 очах операцію виконували із тампонадою 15% газово-повітряною сумішшю перфторпропану і на 16 очах — без тампонади вітреальної порожнини. Друга група (4-та стадія за Говетто) — 30 очей, з них 17 очей із тампонадою 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану та 13 очей без тампонади. Виконували стандартне вітреоретинальне втручання із видаленням задньої гіалоїдної мембрани та ЕРМ без видалення внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ), при пошкодженні ВПМ (6 очей у першій групі та 11 очей у другій групі) її видаляли протяжністю до середини відстані від фовеа до краю диска зорового нерва. **Результати.** Дослідження показали, що показники мінімальної товщини сітківки у фовеа, товщини центрального сектора сітківки, товщини всієї ділянки сітківки, що вимірювали, та об'єму ділянки, що вимірювали, значуще зменшились вже через 2 місяці на очах як з 3-ю, так і з 4-ю стадією захворювання при застосуванні газової тампонади; у випадках завершення операції без тампонади у цьому терміні спостереження зменшення цих показників не було значущим. Застосування тампонади дозволило статистично значуще збільшити кількість очей із нормальною еліпсоїдною зоною вже через 6 місяців та 1 рік спостереження як за 3-ї, так і за 4-ї стадії захворювання. У пацієнтів без тампонади вітреальної порожнини збільшення кількості очей із нормальною еліпсоїдною зоною навіть через рік спостереження не було значущим. Застосування газової тампонади дозволило вже через 2 місяці значуще поліпшити максимально кориговану гостроту зору (МКГЗ) із її подальшим поліпшенням протягом року спостереження. Відновлення МКГЗ на очах без тампонади було значно повільнішим порівняно з випадками без тампонади.

Висновки. Проведені дослідження підтвердили високу ефективність застосування 15% газово-повітряної суміші перфторпропану на очах із 3-ю стадією ЕРМ за Говетто та 20% газово-повітряної суміші на очах із 4-ю стадією за Говетто в досягненні більш швидкого відновлення рельєфу сітківки, відновлення еліпсоїдної зони та гостроти зору порівняно із хірургією без тампонади вітреальної порожнини.

Ключові слова: ідіопатичні епіретинальні мембрани; вітреоретинальна хірургія; оптична когерентна томографія; максимально коригована гострота зору

Вступ

Вітреоретинальна хірургія ідіопатичних епіретинальних мембран (ЕРМ) є найбільш поширеним хірургічним втручанням на задньому відрізку ока. Поширеність цієї патології значно зростає з віком і становить 28,9 % у віці 80 років. Видалення ЕРМ, яка має виражені контрактильні властивості, призводить до послаблення сітківки та сприяє відновленню її анатомічного рельєфу [1, 2]. При цьому в розвинутих стадіях процесу, коли через тривалу тракцію з боку ЕРМ розвивається зміщення шарів сітківки та її суттєве розтягнення, відновлення нормальної структури з нормальним фовеолярним контуром вкрай сповільнене, а іноді не відбувається взагалі [3].

Сучасна методика вітреоретинальної хірургії базується на основних етапах: видалення склоподібного тіла із видаленням ЕРМ, і саме питання необхідності тривалої тампонади вітреальної порожнини як кінцевого етапу втручання з метою швидшого та ефективного відновлення рельєфу сітківки залишається дискусійним.

У літературі є декілька робіт, що аналізують ефективність газової або повітряної тампонади в хірургії ЕРМ. Так, було показано, що порівняння двох груп хворих із застосуванням повітряної тампонади та без неї не виявило значущих відмінностей від 6 місяців до 2 років спостереження [4]. При цьому в роботі не розділяли хворих залежно від стадії розвитку процесу, що є суттєвим недоліком. Проте інше дослідження свідчило про те, що повітряна тампонада призводить до швидшого анатомічного відновлення порівняно з відсутністю тампонади [5].

Згідно з класифікацією Говетто 3-тя стадія характеризується відсутністю фовеолярної ямки із наявністю безперервного ектопічного внутрішнього фовеального шару (ЕВФС), але шари сітківки все ще чітко визначені. При 4-й стадії фовеальна ямка відсутня, є ЕВФС із пошкодженими шарами сітківки [6]. При цих стадіях товщина сітківки значно збільшена і сітківка суттєво розтягнута, тому додатковий тиск на сітківку шляхом тампонади газово-повітряною сумішшю може позитивно впливати на відновлення рельєфу сітківки та поліпшення зорових функцій. Таким чином, вивчення впливу тривалої внутрішньої газової тампонади у вітреоретинальній хірургії ЕРМ є актуальним.

Мета: провести порівняльну оцінку результатів вітреоретинальної хірургії ідіопатичних ЕРМ 3-ї та 4-ї стадій за Говетто із застосуванням та без застосування газової тампонади.

Матеріали та методи

У дослідження включено 58 пацієнтів (66 очей) з ідіопатичними ЕРМ. Середній вік пацієнтів становив $68,0 \pm 6,5$ року. Жінок було 32, чоловіків — 26. У першу групу (3-тя стадія за Говетто) було включено 36 очей, на 20 очах операцію виконували із тампонадою 15% газово-повітряною сумішшю перфторпропану і на 16 очах — без тампонади вітреальної порожнини. У другій групі (4-та стадія за Говетто) було 30 очей — 17 очей із тампонадою 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану та 13 очей без тампонади вітреальної порожнини.

Вітреоретинальне втручання виконували калібром 25 або 23G, після виконання субтотальної вітректомії із видаленням задньої гіалоїдної мембрани видаляли ЕРМ без видалення внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ), при пошкодженні ВПМ (6 очей у першій групі та 11 очей у другій групі) забарвлювали макулярну зону повторно та видаляли ВПМ протяжністю до середини відстані від фовеа до краю диска зорового нерва. Пацієнтам із тампонадою 15% газово-повітряною сумішшю перфторпропану рекомендували дотримуватись вимушеного положення голови обличчям донизу протягом 10 днів, а з тампонадою 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану — до 14 днів.

Пацієнтів не включали в дослідження, якщо вони мали в анамнезі попередні вітреоретинальні втручання, внутрішньоочні ін'єкції або лазеркоагуляцію, із діагностованою вторинною ЕРМ або ЕРМ із пошировим отвором, пацієнтів з тракційним вітреомакулярним синдромом, пацієнтів з тяжкими захворюваннями макули, як-от прогресуюча стадія вікової макулярної дегенерації, волога форма, телеангіектазії або увеїт; помірною або тяжкою діабетичною ретинопатією; міопією високого ступеня (осьова довжина > 26 мм або рефракційна похибка < -6,0 дптр); глаукомою; неконтрольованими системними захворюваннями.

Усім пацієнтам було проведено комплексне офтальмологічне обстеження, зокрема визначення максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ), аплікаційну тонометрію, дослідження на щільній лампі, непрямую офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію (ОКТ) та кольорову фотографію очного дна. ОКТ проводилася на апараті REVO NX (Optopol). За результатами ОКТ-дослідження визначали такі вихідні показники: товщину центральної зони сітківки, товщину сітківки у верхньому, назальному, темпоральному та нижньому секторах парамакулярної зони та порушення еліпсоїдної зони (ЕЗ).

Результати хірургії оцінювали в середньому через 2, 6 місяців та 1 рік, враховуючи максимально кориговану гостроту зору, наявність або відсутність метаморфопсій та стан сітківки за даними ОКТ. Для статистичної обробки отриманих даних використовували параметричний критерій Стюдента та непараметричний критерій χ^2 .

Результати

Як у першій (3-тя стадія за Говетто), так і у другій групі (4-та стадія за Говетто) операції перебігали без ускладнень в усіх випадках та завершилися повним видаленням ЕРМ із заднього полюса ока.

У ранньому післяопераційному періоді на 3 очах у пацієнтів першої групи та 6 очах у другій групі у випадках, коли операцію завершували без газової тампонади, спостерігався незначний крововилив у порожнину склоподібного тіла.

Кількість газу у вітреальній порожнині на очах першої групи із використанням 15% газово-повітряної суміші перфторпропану була до 75 %, а на очах із використанням 20% газово-повітряної суміші перфторпропану (друга група) — 75 % і вище.

Динаміка стану сітківки за даними ОКТ через 2, 6 місяців та 1 рік після лікування в першій групі пацієнтів (3-тя стадія за Говетто) наведена в табл. 1, 2.

Як видно з наведених в таблицях даних, на очах із 3-ю стадією ЕРМ за Говетто без газової тампонади мінімальна товщина сітківки у фовеа поступово зменшувалась протягом року спостереження, при цьому через 2 місяці зменшення не було значущим, через 6 місяців та 1 рік цей показник значуще зменшився порівняно з вихідним. Товщина центрального сектора сітківки та товщина всієї ділянки сітківки, що вимірювали, теж поступово зменшувались протягом року спостереження, зі значущими змінами тільки через 6 місяців та рік спостереження. Повне видалення ЕРМ із заднього полюса ока призвело до значущого зменшення об'єму ділянки сітківки, що вимірювали, що свідчить про суттєве відновлення рельєфу сітківки, особливо через рік спостереження. При цьому треба зазначити, що всі показники,

які вивчалися, були значно вищі за середню норму в популяції. Після проведення оперативного втручання порушення ЕЗ, яке було на 7 очах до операції (43,8 %), через 1 рік залишилось тільки на 3 (18,8 %), причому ці позитивні зміни в цій групі спостереження не були вірогідними ($\chi^2 = 2,33$, $p3 = 0,13$).

На очах із 3-ю стадією ЕРМ за Говетто, на яких операція завершувалась газовою тампонадою, мінімальна товщина сітківки у фовеа, товщина центрального сектора сітківки та товщина всієї ділянки сітківки, що вимірювали, значуще зменшилась вже через 2 місяці після операції на відміну від очей без тампонади, з подальшим значущим зменшенням у всіх термінах спостереження порівняно із вихідними показниками. Видалення ЕРМ, яке супроводжувалось тривалою газовою тампонадою, призвело до значущого зменшення об'єму ділянки сітківки, що вимірювали, також через 2 місяці спостереження, з подальшим значущим зменшенням,

Таблиця 1. Стан сітківки за даними ОКТ до лікування, через 2, 6 місяців та 1 рік у пацієнтів першої групи (3-тя стадія за Говетто) без тампонади вітреальної порожнини (M ± SD)

Показники, що вивчали	До лікування, n = 16	2 місяці, n = 16	6 місяців, n = 16	1 рік, n = 16	Вірогідність відмінностей
Мінімальна товщина фовеа, мкр	437,39 ± 73,17	412,19 ± 65,64	381,56 ± 60,23	368,67 ± 55,18	t = 1,08, p1 > 0,05 t = 2,36, p2 < 0,05 t = 3,00, p3 < 0,05
Товщина центрального сектора, мкр	490,25 ± 93,78	467,32 ± 80,35	430,19 ± 70,25	401,89 ± 67,58	t = 1,32, p1 > 0,05 t = 2,12, p2 < 0,05 t = 3,08, p3 < 0,05
Товщина всієї ділянки, що вимірювали, мкр	388,73 ± 68,96	359,53 ± 64,13	332,96 ± 62,49	318,96 ± 59,09	t = 1,24, p1 > 0,05 t = 2,41, p2 < 0,05 t = 3,09, p3 < 0,05
Об'єм ділянки, що вимірювали, мм³	10,37 ± 1,61	9,67 ± 1,33	9,35 ± 1,14	9,18 ± 1,02	t = 1,34, p1 > 0,05 t = 2,09, p2 < 0,05 t = 2,53, p3 < 0,05
Порушення ЕЗ (кількість очей): – має місце – не має	7 9	5 11	4 12	3 13	$\chi^2 = 0,53$, p1 = 0,46 $\chi^2 = 1,25$, p2 = 0,26 $\chi^2 = 2,33$, p3 = 0,13

Примітки: тут і в табл. 2–4: p1 — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 2 місяці; p2 — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 6 місяців; p3 — вірогідність відмінностей між даними до лікування та через 1 рік.

Таблиця 2. Стан сітківки за даними ОКТ до лікування, через 2, 6 місяців та 1 рік у пацієнтів першої групи (3-тя стадія за Говетто) із тампонадою вітреальної порожнини (M ± SD)

Показники, що вивчали	До лікування, n = 20	2 місяці, n = 20	6 місяців, n = 20	1 рік, n = 20	Вірогідність відмінностей
Мінімальна товщина фовеа, мкр	440,79 ± 76,17	391,18 ± 61,74	349,48 ± 55,98	338,54 ± 54,08	t = 2,26, p1 < 0,05 t = 4,32, p2 < 0,01 t = 4,89, p3 < 0,01
Товщина центрального сектора, мкр	494,11 ± 94,13	436,76 ± 84,55	394,83 ± 71,68	381,76 ± 69,89	t = 2,43, p1 < 0,05 t = 4,26, p2 < 0,01 t = 4,88, p3 < 0,01
Товщина всієї ділянки, що вимірювали, мкр	390,03 ± 69,06	341,43 ± 62,98	324,76 ± 60,59	310,95 ± 58,74	t = 2,32, p1 < 0,05 t = 3,21, p2 < 0,05 t = 3,94, p3 < 0,01
Об'єм ділянки, що вимірювали, мм³	10,38 ± 1,70	9,44 ± 1,17	9,23 ± 1,10	9,09 ± 1,08	t = 2,11, p1 < 0,05 t = 2,55, p2 < 0,05 t = 2,86, p3 < 0,05
Порушення ЕЗ (кількість очей): – має місце – не має	9 11	5 15	3 17	3 17	$\chi^2 = 1,76$, p1 = 0,18 $\chi^2 = 4,29$, p2 = 0,03 $\chi^2 = 4,29$, p3 = 0,03

що свідчить про скоріше відновлення рельєфу сітківки при газовій тампонаді. Найбільш важливий показник, пов'язаний з відновленням гостроти зору, це стан ЕЗ сітківки, застосування газової тампонади дозволило значуще збільшити кількість очей із нормальною ЕЗ з 11 (55 %) до операції до 17 (85 %) після операції вже через 6 місяців спостереження ($\chi^2 = 4,29$, $p = 0,03$).

Також треба зазначити, що порівняння всіх показників стану сітківки як до операції, так і в усіх термінах спостереження на очах із газовою тампонадою та без неї не виявило значущих відмінностей, що, можливо, пов'язано з невеликою кількістю очей у групах порівняння.

МКГЗ на очах без газової тампонади до операції у більшості випадків — 12 (75 %) — була < 0,4, на очах із газовою тампонадою така гострота зору була в 15 випадках (75 %). Динаміка МКГЗ до та після лікування на очах із тампонадою та без неї наведена на рис. 1.

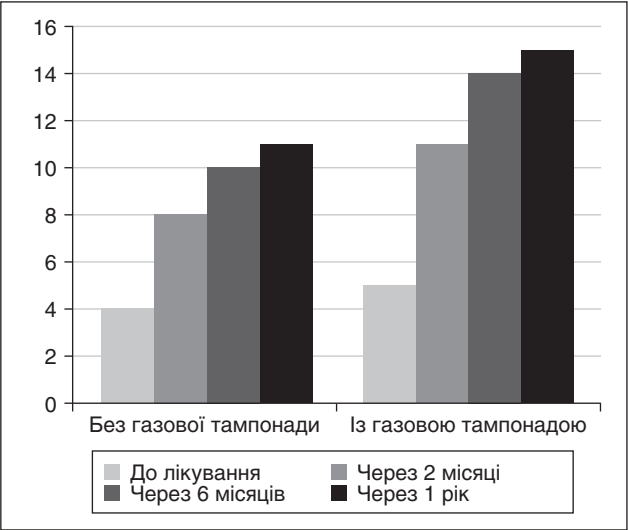


Рисунок 1. Динаміка МКГЗ до та після видалення ЕРМ на очах із 3-ю стадією за Говетто, прооперованих із застосуванням та без застосування газової тампонади

Як видно з наведених на рис. 1 даних, після видалення ЕРМ у групі без газової тампонади значущо збільшилась кількість очей із гостротою зору 0,4–0,7 порівняно з вихідною у термін 6 місяців ($\chi^2 = 4,57$, $p = 0,033$) та 1 рік ($\chi^2 = 6,15$, $p = 0,013$). У групі із застосуванням газової тампонади це збільшення також було вірогідним у термін 6 місяців ($\chi^2 = 8,12$, $p = 0,004$) та 1 рік ($\chi^2 = 10,0$, $p = 0,002$). Порівняння МКГЗ у групах із газовою тампонадою та без неї не виявило значущих відмінностей в усіх термінах спостереження.

Важливим ефектом операції також було зменшення кількості очей із метаморфопсіями з 14 (87,5 %) до операції до 8 (50 %) через 1 рік на очах без газової тампонади та з 18 (90 %) до операції до 8 (40 %) через 1 рік на очах із газовою тампонадою, причому хворі, у яких метаморфопсії залишалися, відмічали суттєве зменшення викривлення ліній.

Динаміка стану сітківки за даними ОКТ через 2, 6 місяців та 1 рік після лікування в другій групі пацієнтів (4-та стадія за Говетто) наведена в табл. 3, 4.

Наведені в таблицях результати хірургії на очах із 4-ю стадією ЕРМ за Говетто без газової тампонади свідчать про те, що показники мінімальної товщини сітківки у фовеа, товщини центрального сектора сітківки, товщини всієї ділянки сітківки, що вимірювали, та об'єму ділянки, що вимірювали, зменшувались протягом року спостереження, при цьому через 2 місяці це зменшення не було значущим, через 6 місяців та 1 рік ці показники значуще зменшилися порівняно з вихідними. Порівняння динаміки цих показників з аналогічними показниками на очах із газовою тампонадою свідчило про те, що газова тампонада дозволила значуще зменшити товщину та об'єм сітківки вже через 2 місяці, тобто найбільш тривала газова тампонада, яка забезпечувалась 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану, дозволила швидше зменшити основні показники стану центральної зони сітківки в середньому на 20 % з подальшим більш вираженим зменшенням цих показників порівняно з очима без тампонади у термін 6 місяців та 1 рік спостереження.

Таблиця 3. Стан сітківки за даними ОКТ до лікування, через 2, 6 місяців та 1 рік у пацієнтів другої групи (4-та стадія за Говетто) без тампонади вітреальної порожнини (M ± SD)

Показники, що вивчали	До лікування, n = 13	2 місяці, n = 13	6 місяців, n = 13	1 рік, n = 13	Вірогідність відмінностей
Мінімальна товщина фовеа, мкр	478,18 ± 81,23	413,45 ± 72,67	382,16 ± 69,89	365,38 ± 66,98	t = 1,52, p1 > 0,05 t = 3,25, p2 < 0,05 t = 4,11, p3 < 0,01
Товщина центрального сектора, мкр	569,23 ± 97,56	499,95 ± 85,67	451,87 ± 79,93	431,12 ± 76,93	t = 1,92, p1 > 0,05 t = 3,35, p2 < 0,05 t = 4,01, p3 < 0,01
Товщина всієї ділянки, що вимірювали, мкр	420,12 ± 70,08	386,14 ± 66,85	354,16 ± 62,47	340,98 ± 60,12	t = 1,26, p1 > 0,05 t = 2,53, p2 < 0,05 t = 3,09, p3 < 0,05
Об'єм ділянки, що вимірювали, мм³	11,41 ± 2,02	10,39 ± 1,99	9,51 ± 1,58	9,34 ± 1,49	t = 1,30, p1 > 0,05 t = 2,71, p2 < 0,01 t = 3,01, p3 < 0,05
Порушення ЕЗ (кількість очей): – має місце – не має	11 2	8 5	7 6	7 6	$\chi^2 = 1,76$, p1 = 0,18 $\chi^2 = 2,89$, p2 = 0,09 $\chi^2 = 2,89$, p3 = 0,09

Таблиця 4. Стан сітківки за даними ОКТ до лікування, через 2, 6 місяців та 1 рік у пацієнтів другої групи (4-та стадія за Говетто) із тампонадою вітреальної порожнини (M ± SD)

Показники, що вивчали	До лікування, n = 17	2 місяці, n = 17	6 місяців, n = 17	1 рік, n = 17	Вірогідність відмінностей
Мінімальна товщина фовеа, мкр	488,61 ± 82,67	399,34 ± 71,67	360,52 ± 67,28	348,87 ± 65,18	t = 3,35, p1 < 0,05 t = 4,95, p2 < 0,01 t = 5,48, p3 < 0,01
Товщина центрального сектора, мкр	574,38 ± 99,15	489,89 ± 84,67	428,48 ± 78,53	418,12 ± 76,93	t = 2,68, p1 < 0,05 t = 4,76, p2 < 0,01 t = 5,12, p3 < 0,01
Товщина всієї ділянки, що вимірювали, мкр	418,73 ± 69,98	370,01 ± 65,14	343,16 ± 61,24	330,76 ± 59,42	t = 2,10, p1 < 0,05 t = 3,35, p2 < 0,05 t = 3,91, p3 < 0,01
Об'єм ділянки, що вимірювали, мм³	11,47 ± 2,04	10,16 ± 1,89	9,35 ± 1,51	9,22 ± 1,47	t = 2,18, p1 < 0,05 t = 3,47, p2 < 0,05 t = 3,75, p3 < 0,05
Порушення ЕЗ (кількість очей): – має місце – не має	15 2	12 5	7 10	6 11	χ² = 1,62, p1 = 0,21 χ² = 8,24, p2 = 0,004 χ² = 10,09, p3 = 0,002

Після проведення оперативного втручання на очах із 4-ю стадією ЕРМ за Говетто без тампонади вітреальної порожнини порушення ЕЗ, яке було на 11 очах до операції (84,6 %), через 1 рік залишилось на 7 (53,8 %) ($\chi^2 = 2,89$, $p3 = 0,09$), тобто статистично значущого відновлення ЕЗ сітківки не відбулося. При цьому у випадках із застосуванням тривалої газової тампонади кількість очей з відновленням ЕЗ зменшилась з 15 (88,2 %) до операції до 7 (41,2 %) через рік ($\chi^2 = 10,09$, $p = 0,00$), зміни були статистично значущими.

Також треба зазначити, що на очах з 4-ю стадією ЕРМ за Говетто, так само, як і на очах з 3-ю стадією ЕРМ за Говетто, порівняння всіх показників стану сітківки як до операції, так і в усіх термінах спостереження на очах із газовою тампонадою та без неї не виявило значущих відмінностей, що, можливо, пов'язано з невеликою кількістю очей у групах порівняння.

МКГЗ на очах з 4-ю стадією ЕРМ за Говетто без газової тампонади до операції у більшості випадків — 10 (76,9 %) — була < 0,3, на очах із газовою тампонадою така гострота зору була в 13 випадках (76,5 %). Динаміка МКГЗ до та після лікування на очах із тампонадою та без неї наведена на рис. 2.

Як видно з наведених на рис. 2 даних, після видалення ЕРМ на очах із 4-ю стадією за Говетто в групі без газової тампонади значущо збільшилась кількість очей із гостротою зору 0,3–0,6 порівняно з вихідною у термін 6 місяців ($\chi^2 = 3,94$, $p = 0,047$) та 1 рік ($\chi^2 = 5,57$, $p = 0,018$). У групі із застосуванням газової тампонади це збільшення було вірогідним вже через 2 місяці ($\chi^2 = 4,37$, $p = 0,037$) і у термін 6 місяців ($\chi^2 = 7,56$, $p = 0,006$) та 1 рік ($\chi^2 = 9,53$, $p = 0,002$). Порівняння МКГЗ у групах із газовою тампонадою та без неї не виявило значущих відмінностей в усіх термінах спостереження.

У пацієнтів із 4-ю стадією ЕРМ за Говетто метаморфозії зустрічаються майже в 100 % випадків. Проведене оперативне втручання дозволило зменшити кількість очей з наявністю цього симптому на очах без тампонади з 12 (92,3 %) до операції до 8 (61,5 %) через 1 рік спостереження. На очах із використанням газової тампонади — з

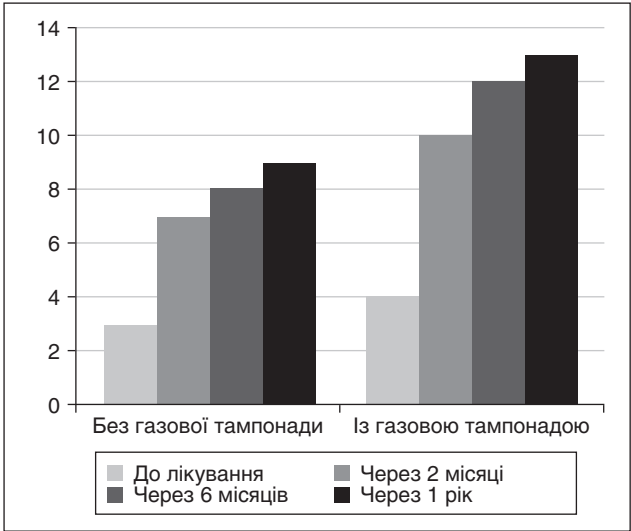


Рисунок 2. Динаміка МКГЗ до та після видалення ЕРМ на очах із 4-ю стадією за Говетто, прооперованих із застосуванням та без застосування газової тампонади

16 (94,2 %) до операції до 9 (52,9 %) у термін 1 рік спостереження, причому хворі, у яких метаморфозії залишалися, відмічали суттєве зменшення викривлення ліній.

Обговорення

Видалення контрактильної фібропластичної тканини з внутрішньої поверхні сітківки дозволяє на початкових стадіях захворювання відновити анатомічний рельєф сітківки та поліпшити гостроту зору [7]. Прогресування захворювання до 3–4-ї стадії за Говетто супроводжується найбільш вираженими змінами сітківки, які можуть бути необоротними, і оперативне втручання є єдиним методом часткового відновлення рельєфу сітківки та гостроти зору. На сьогодні задоволеність пацієнтів результатами хірургії ЕРМ на цих стадіях захворювання не перевищує 40 %, що пов'язано з недостатнім відновленням гостроти зору, а також збереженням виражених метаморфозій після операції [8].

У цьому дослідженні була проведена порівняльна оцінка ефективності хірургічного лікування ЕРМ 3-ї та 4-ї стадій за класифікацією Говетто із застосуванням тампонади вітреальної порожнини газопо-повітряною сумішшю та без тампонади вітреальної порожнини в кінці операції. Дослідження показали, що показники мінімальної товщини сітківки у фовеа, товщини центрального сектора сітківки, товщини всієї ділянки сітківки, що вимірювали, та об'єму ділянки, що вимірювали, значуще зменшились вже через 2 місяці на очах як із 3-ю, так і з 4-ю стадією захворювання при застосуванні газової тампонади; у випадках завершення операції без тампонади у цьому терміні спостереження зменшення цих показників не було значущим. Таким чином, застосування тампонади дозволяє швидше відновити рельєф сітківки з подальшим більш вираженим зменшенням її товщини у термін спостереження 6 місяців та 1 рік. Найбільш важливим ефектом застосування тампонади було статистично значуще збільшення кількості очей із нормальною ЕЗ вже через 6 місяців та 1 рік спостереження як за 3-ї, так і за 4-ї стадії захворювання. У пацієнтів без тампонади вітреальної порожнини збільшення кількості очей із нормальною ЕЗ навіть через рік спостереження не було значущим. Особливістю цього дослідження було максимальне збереження ВПМ, на очах із 3-ю стадією тільки в 6 випадках (16,7 %), а на очах із 4-ю стадією — в 11 випадках (36,7 %), ВПМ була видалена мінімально (протяжністю до середини відстані від фовеа до краю диска зорового нерва).

У переважній більшості досліджень видалення ЕРМ супроводжується видаленням ВПМ, що є дуже травматичним для сітківки та викликає в подальшому витончення шару нервових волокон [9]. Отримані в цьому дослідженні дані щодо зменшення товщини центрального сектора сітківки та відновлення ЕЗ після застосування газової тампонади як за 3-ї, так і за 4-ї стадії за Говетто є дещо кращими, ніж у низці досліджень, у яких ВПМ видаляли від аркади до аркади в усіх випадках [10, 11].

Таким чином, проведені дослідження підтвердили високу ефективність застосування 15% газопо-повітряної суміші перфторпропану на очах із 3-ю стадією ЕРМ за Говетто та 20% газопо-повітряної суміші на очах із 4-ю стадією за Говетто в досягненні більш швидкого відновлення рельєфу сітківки, відновлення ЕЗ та гостроти зору порівняно з хірургією без тампонади вітреальної порожнини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Путієнко О.О. — концептуалізація, методологія; Парій І.О. — формальний аналіз, статистична обробка матеріалів та написання статті.

Список літератури

1. Matoba R, Morizane Y. Surgical Treatment of Epiretinal Membrane. *Acta Med Okayama*. 2021;75(4):03-413.
2. Ng CH, Cheung N, Wang JJ, Islam AF, Kawasaki R, Meuer SM, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology*. 2011;118:694-9.
3. Huanhuan Li, Conghui Zhang, Hui Li, Shuai Yang, Yao Liu, Fang Wang. Effects of disorganization of retinal inner layers for Idiopathic epiretinal membrane surgery: the surgical status and prognosis. *BMC Ophthalmology*. 2023;23(108):1-9.
4. Kyuhwan Jang, Daniel Duck-Jin Hwang, Jayoung Ahn, Gisung Son, Ji In Park, Joonhong Sohn. Comparison of the effect of air tamponade versus no tamponade after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Scientific Reports*. 2021;11:5082. doi.org/10.1038/s41598-021-84442-z.
5. Leitritz MA, et al. Early postoperative changes of the foveal surface in epiretinal membranes: COMPARISON of 23-gauge macular surgery with air vs. balanced salt solution. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2014;252:1213-9.
6. Govetto A, Lalane RA, III, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights into epiretinal membranes: presence of ectopic inner foveal layers and a new optical coherence tomography staging scheme. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:99-113.
7. Kunavisarut P, Supawongwattana M, Patikulsila D, et al. Idiopathic Epiretinal Membranes: Visual Outcomes and Prognostic Factors. *Turk J Ophthalmol*. 2022;52:109-118.
8. Kinoshita T, Imaizumi H, Okushiba U, Miyamoto H, Ogino T and Mitamura Y. Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity and OCT parameters after successful epiretinal membrane surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;53:3592-3597.
9. Xin Ye, Jiahao Xu, Shucheng He, et al. Quantitative evaluation of dissociated optic nerve fibre layer (DONFL) following idiopathic macular hole surgery. *Eye*. 2023;37:1451-1457.
10. Yang HS, Choi S, Kim S, et al. Epiretinal membrane: Correlations among clinical, immunohistochemical, and biochemical features and their prognostic implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(14):25. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.14.25>.
11. Post M, Cicinelli MV, Zanzottera EC, Marchese A, Bandello F, Coppola M. Prevalence and risk factors of ellipsoid zone damage after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Retina*. 2022;42(2):256-264.

Отримано/Received 16.08.2025

Рецензовано/Revised 25.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025 ■

Information about authors

Oleksii Putiienko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology of Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alputienko@gmail.com; phone: +380 (50) 646-11-92; <https://orcid.org/0009-0006-9570-5151>

Illia Parii, PhD-student, Department of Ophthalmology of Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: parii.ilya@gmail.com; phone: +380 (68) 647-88-86; <https://orcid.org/0009-0008-9069-0784>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This study did not receive external funding.

Authors' contribution. O.O. Putiienko — conceptualization, methodology; I.O. Parii — formal analysis, statistical processing of materials and writing of the article.

O.O. Putiienko, I.O. Parii

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Comparative evaluation of the results of vitreoretinal surgery for idiopathic epiretinal membranes of stages 3 and 4 by Govetto with and without gas tamponade

Abstract. Background. Vitreoretinal surgery for idiopathic epiretinal membranes (ERMs) is the most common surgical intervention performed on the posterior segment of the eye. Removal of the ERM leads to retinal relaxation and contributes to the restoration of its anatomical profile. However, in advanced stages of the process, when prolonged traction from the ERM causes displacement of retinal layers and significant stretching, the restoration of normal structure with a regular foveal contour is extremely slow and, in some cases, does not occur at all. In such situations, additional pressure on the retina by means of gas-air mixture tamponade may have a beneficial effect on the recovery of retinal morphology and improvement of visual function. Purpose: to perform a comparative assessment of the outcomes of vitreoretinal surgery for idiopathic ERMs of stage 3 and 4 by Govetto, with and without gas tamponade. **Materials and methods.** A total of 58 patients (66 eyes) with idiopathic ERMs were examined. Group 1 (stage 3 by Govetto) included 36 eyes: in 20 eyes, surgery was performed with tamponade using a 15% perfluoropropane gas-air mixture, and in 16 eyes, without vitreous cavity tamponade. Group 2 (stage 4 by Govetto) included 30 eyes: 17 eyes with tamponade using a 20% perfluoropropane gas-air mixture, and 13 eyes without tamponade. A standard vitreoretinal procedure was performed with removal of the posterior hyaloid membrane and ERM without peeling of the internal limiting membrane (ILM). In cases of ILM damage (6 eyes in group 1 and 11 eyes in group 2), the

ILM was peeled up to the midpoint between the fovea and the optic disc margin. **Results.** The study demonstrated that parameters such as minimal foveal thickness, central retinal thickness, total measured retinal thickness, and retinal volume decreased significantly as early as 2 months after surgery in both stage 3 and stage 4 cases when gas tamponade was applied. In eyes operated without tamponade, a decrease in these parameters at the same follow-up period was not statistically significant. Gas tamponade also led to a statistically significant increase in the number of eyes with a normal ellipsoid zone at 6 months and 1 year of follow-up in both stages of the disease. In the group without vitreous cavity tamponade, an increase in the number of eyes with a normal ellipsoid zone remained statistically insignificant even at 1 year. Application of gas tamponade resulted in significant improvement of best-corrected visual acuity as early as 2 months, with further improvement during the 1-year follow-up. Recovery of best-corrected visual acuity in eyes without tamponade was significantly slower compared to those with tamponade. **Conclusions.** The study confirmed the high efficacy of applying a 15% perfluoropropane gas-air mixture in eyes with stage 3 ERM by Govetto and a 20% mixture in eyes with stage 4 ERM by Govetto in achieving faster restoration of retinal morphology, recovery of ellipsoid zone and visual acuity compared to surgery without vitreous cavity tamponade. **Keywords:** idiopathic epiretinal membranes; vitreoretinal surgery; optical coherence tomography; best-corrected visual acuity

Могілевський С.Ю.¹, Сердюк А.В.², Зяблицев С.В.³¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ендотелін-1 як біомаркер діабетичної ретинопатії та фактор її прогресування

Резюме. Актуальність. У сучасних умовах високу актуальність має розробка простих програм скринінгу з використанням доступних показників, які можна застосовувати як біомаркери. Потенційно у такій якості можна розглядати ендотелін-1 (ЕТ-1), який залучений у механізми ранніх судинних порушень при діабетичній ретинопатії (ДР). **Мета:** визначити вміст ЕТ-1 при різних стадіях ДР та можливість його використання як діагностичного та прогностичного фактора її прогресування. **Матеріали та методи.** Обстежено 136 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, яких розподілили на групи: 1-ша — з непроліферативною (НПДР; 60 очей), 2-га — з препроліферативною (ППДР; 42 ока) та 3-тя — з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Проведено обстеження та лікування пацієнтів протягом 2 років. У сироватці крові проводили визначення ЕТ-1 імуноферментним методом. Аналіз результатів проводився в пакеті EZR v. 1.54 (Австрія). **Результати.** У пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та ДР встановлено значне збільшення вмісту у крові ЕТ-1 порівняно з контрольною групою без діабету. При НПДР він перевищував контрольний рівень у 2,2 раза, при ППДР і ПДР — у 3,8–4,1 раза ($p < 0,001$). Вміст ЕТ-1 при ППДР і ПДР не відрізнявся ($p > 0,05$), але був вищим, ніж при НПДР (у 1,7–1,9 раза; $p < 0,05$). Таким чином, при розвитку ДР ЕТ-1 мав два піки — перший при розвитку НПДР (межовий рівень — більше 1,015 нг/мл) і другий — при подальшому прогресуванні НПДР (більше 2,0 нг/мл; точність прогнозу — 92,5 %). Вміст ЕТ-1 мав прямі зв'язки з систолічним ($r = 0,512$) та діастолічним ($r = 0,432$) тиском, глікемією натще ($r = 0,187$), центральними товщиною ($r = 0,491$) та об'ємом сітківки ($r = 0,478$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r = 0,566$), загального холестерину ($r = 0,352$) та його фракцій. Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався при збільшенні вмісту ЕТ-1 ($p < 0,001$; ВШ = 5,18; 95% ВІ 2,69–9,98). **Висновки.** Отримані результати підтвердили та конкретизували можливість застосування вмісту у крові ЕТ-1 як високоінформативного біомаркера НПДР та прогнозу її прогресування.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетична ретинопатія; прогноз; моделювання; ендотелін-1; біомаркери

Вступ

За останні двадцять років поширеність цукрового діабету (ЦД) у світі значно зросла, що супроводжується постійно високою захворюваністю на діабетичну ретинопатію (ДР) [1]. Це збільшує актуальність скринінгових досліджень для раннього виявлення осіб, які мають ознаки порушення зору внаслідок хронічної гіперглікемії та потребують комплексного офтальмологічного обстеження і відповідного лікування.

Значний вплив на організацію процесу скринінгу, моніторингу та лікування ДР мала пандемія COVID-19. Так, у 2020 році у США середня затримка в наданні медичної допомоги пацієнтам з ДР, які пропустили свої прийоми під час пандемії, становила 5,34 тижня [2]. Кількість інтравітреальних ін'єкцій для лікування ДР значно зменшилася в усьому світі під час пандемії, приблизно з 30 % до майже 100 % порівняно з відповідними показниками 2019 року. Також суттєво зменшилася

кількість обстежених пацієнтів (на 58 %) у 2020 році порівняно із показниками у 2015–2019 рр. [3]. Крім того, починаючи з 2021 р. спостерігалось збільшення кількості випадків найтяжчих форм ДР, зокрема тяжкої ДР, проліферативної ДР та неоваскулярної глаукоми.

Однак пандемія COVID-19 прискорила розвиток інструментів скринінгу ДР, завдяки чому поширеність ДР у США у 2021 році зменшилася порівняно з 2019 роком з 3,11 % населення до 2,89 % [4]. Хоча пандемія і скінчилася, її підсумки показали високу актуальність простих неінвазивних програм скринінгу з використанням доступних пристроїв та лабораторних показників в умовах обмеженого доступу до спеціалістів-офтальмологів.

Найбільш значущими факторами ризику ДР є загальна тривалість діабету, тривалість неконтрольованої гіперглікемії, показником чого є високий рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) та наявність артеріальної гіпертензії [5, 6]. Крім того, має значення нефропатія та ожиріння з високим індексом маси тіла [7]. Відомий чіткий зв'язок між традиційними ліпідними маркерами та ДР, а ліпідознижувальна терапія може бути ефективним додатковим засобом зниження ризику розвитку ДР [8].

Біомаркери — це вимірювані біологічні індикатори, які відображають нормальні або патологічні процеси в організмі [6]. Їх можна використовувати для діагностики, стадіювання, характеристики та моніторингу захворювань, індивідуалізації терапевтичних втручань та моніторингу реакцій на терапію [9]. При ДР їх можна виявляти в різних рідинах організму, таких як кров, сльози або навіть тканини ока, що може бути неінвазивним та точним способом діагностики та моніторингу. Щоб зрозуміти цінність біомаркера, необхідно знати патофізіологічний зв'язок між ним та відповідною клінічною кінцевою точкою [6, 9].

Ендотелін-1 (ЕТ-1) — це гормон, що складається з 21 амінокислоти, синтезується ендотелієм та допомагає підтримувати базальний судинний тонус і метаболічну функцію в нормальних умовах, а при гіперглікемії зумовлює вазоконстрикцію, впливає на ліпідний профіль плазми та сигналізацію інсуліну, обумовлюючи зв'язок інсулінорезистентності, ожиріння і мікросудинних ускладнень [10]. ЕТ-1 є найбільш поширеним членом родини білків ендотеліну (ЕТ-1, ЕТ-2 та ЕТ-3). Він має потужну вазоконстрикторну дію і синтезується переважно пошкодженим ендотелієм з проліферативними, про-фібротичними та прозапальними властивостями [11].

Зниження продукції оксиду азоту та збільшення продукції ЕТ-1 у судинній стінці можуть сприяти оксидативному стресу та хронічному метаболічному запаленню з розвитком ендотеліальної дисфункції та підвищеною вазоконстрикторною активністю [12]. Збільшена продукція ЕТ-1 сприяє старінню артерій та розвитку атеросклеротичних змін, які пов'язані зі збільшенням жорсткості артерій. Крім того, він бере участь у комплексній регуляції артеріального тиску через синергетичну взаємодію з ангіотензином II, регулює вироблення катехоламінів та симпатичну активність, впливає на ниркову гемодинаміку та водно-сольовий баланс, а також регулює активність барорецепторів та скоротливість міокарда [12].

При ЦД продемонстровано підвищений рівень ЕТ-1 у плазмі крові [11]. Також він був значно вищим у пацієнтів з ДР, ніж у контрольній групі без діабету, та позитивно корелював з індексом резистентності і від'ємно з піковими систолічним і діастолічним об'ємами центральної артерії сітківки (дані флуоресцентної ангіографії) [13]. Таким чином, збільшення вмісту ЕТ-1 у плазмі крові відповідає порушенням очної гемодинаміки та може відігравати важливу роль у ранній діагностиці ДР.

Мета: визначити вміст ендотеліну-1 при різних стадіях діабетичної ретинопатії та можливість його використання як діагностичного та прогностичного фактора її прогресування.

Матеріали та методи

За дизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим.

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження був отриманий дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

Було обстежено 136 пацієнтів з ЦД2 та ДР, в яких враховували показники найгіршого за станом ДР ока. Пацієнтів відповідно до стадії ДР було розподілено на групи: 1-ша — з непроліферативною ДР (НПДР; 60 очей), 2-га — з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-тя — з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Вік пацієнтів за стадіями ДР суттєво не відрізнявся і становив у 1-й групі 65 (59–72) років, у 2-й — 64,5 (59–71) року і у 3-й групі — 66 (61,75–71,25) років; різниця за критерієм Крускала — Уолліса незначуща ($p = 0,245$).

Протягом 2 років спостереження пацієнтам було проведено лікування різними методами. Консервативне лікування призначалося пацієнтам 1-ї групи та включало цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангіопротекцію, за необхідності фібрати та статини, метаболічну терапію. Лазерне лікування призначалося у 2-й та 3-й групі пацієнтів і включало панретинальну (ПРЛК) та за необхідності фокальну лазеркоагуляцію. Анти-VEGF-терапія призначалася переважно пацієнтам 2-ї та 3-ї груп та включала інтравітреальне введення препаратів 1 раз на місяць. Курс лікування становив 5 ін'єкцій. Хірургічне лікування проводили переважно у пацієнтів 3-ї групи, яке включало трипортову закриту субтотальну вітректомію 25 Ga з етапом ПРЛК і видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою 18% газоповітряною сумішшю C_3F_8 або силіконовою олією 5700 мПа залежно від стадії процесу. Комбіноване лікування призначалося переважно пацієнтам 2-ї і 3-ї груп та включало комбінацію інтравітреального введення анти-VEGF-препаратів, ПРЛК та трипортової закритої субтотальної вітректомії 25 Ga.

Таблиця 1. Вміст ендотеліну-1 (пг/мл) у сироватці крові пацієнтів за групами (Me; QI–QIII)

Група пацієнтів				p
Контроль	1-ша (НПДР)	2-га (ППДР)	3-тя (ПДР)	
0,68 (0,513–0,925) ^{1, 2, 3}	1,49 (1,245–1,85) ^{0, 2, 3}	2,56 (2,250–2,86) ^{0, 1}	2,8 (2,29–3,02) ^{0, 1}	< 0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння — за критерієм Данна: ⁰ — відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p < 0,05$; ¹ — відмінність від 1-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ² — відмінність від 2-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$; ³ — відмінність від 3-ї групи статистично значуща, $p < 0,05$.

Відсутність прогресування ДР визначали при стабільності офтальмологічних показників, повільне прогресування визначали при погіршенні деяких показників, а швидке прогресування — при встановленні наступної стадії ДР та/або суттєвому погіршенні більшості показників (для пацієнтів з ПДР).

Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz CCP-3100 та цифровому фороптері HDR-7000 Huvitz, статична периметрія на приладі Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефрактометрі HRK-7000 Huvitz, тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000, кератопахиметрія на приладі OculusPentacam AXL; біомікроскопія на щільній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; оптична когерентна томографія (ОКТ) на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; за необхідності — фотографування очного дна за допомогою фундускамери Topcon TRS-NW7SF, за показаннями проводили флуоресцентну ангіографію. Визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об’єм сітківки (ЦОС, мм³). У сироватці крові проводили визначення ET-1 імуноферментним методом (Peninsula Laboratories, Inc., США) із застосуванням плашкового фотометра STAT FAX303/Plus (Awareness Technology, Inc., США).

Аналіз результатів дослідження проводили в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [14]. Закон розподілу змінних відрізнявся від нормального, тому для подання даних наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI — QIII). При статистичному аналізі порівняння проведені за критерієм Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння — за критерієм Данна, критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05 [15].

Для визначення межових порогів вмісту вч-СРП для стадії ДР використані методи багатокласової класифікації [16]. Кореляційний аналіз проведено з визначенням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для аналізу зв’язку з ризиком прогресування ДР використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії [14]. Адекватність моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC — Area under the ROC curve) [17]. Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідні інтервали (ВІ).

Результати

Вміст ET-1 у сироватці крові пацієнтів з різними стадіями ДР суттєво зростав порівняно з контрольною групою (табл. 1). Так, у пацієнтів з НПДР він був більше контрольного рівня у 2,2 раза, при ППДР — у 3,8 раза, при ПДР — у 4,1 раза ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). При цьому вміст ET-1 у пацієнтів з ППДР і ПДР статистично значуще не відрізнявся ($p > 0,05$), але був вищим за такий у пацієнтів з НПДР (у 1,7–1,9 раза; $p < 0,05$). Таким чином, при розвитку ДР ET-1 мав дві сходинки росту — перша при НПДР, друга — при прогресуванні ретинопатії до стадії ППДР.

Цю тенденцію наочно відображає рис. 1. Відмічено суттєве зростання медіан та міжквартильних інтервалів при НПДР і ППДР/ПДР.

Отримані результати обґрунтовували можливість використання вмісту ET-1 як діагностичного біомаркера ДР. Для розрахунку оптимальних порогів класифікації був застосований метод One-vs-All [16], який виділив 3 класи відповідно до груп дослідження (рис. 1). Оптимальний поріг для кожного класу обирали за Youden Index: для 1-го класу (контроль) він становив 0 пг/мл, для 2-го (НПДР) — 1,015 пг/мл і для 3-го (ППДР/ПДР) — 2,0 пг/мл.

У табл. 2 наведені прогностичні характеристики цього розподілу. Значення чутливості коливалися від 86,2 до 90 %, специфічності — від 90 до 100 %. Загальна точність прогнозу становила 92,5 % (95% ВІ 87,4–95,7 %).

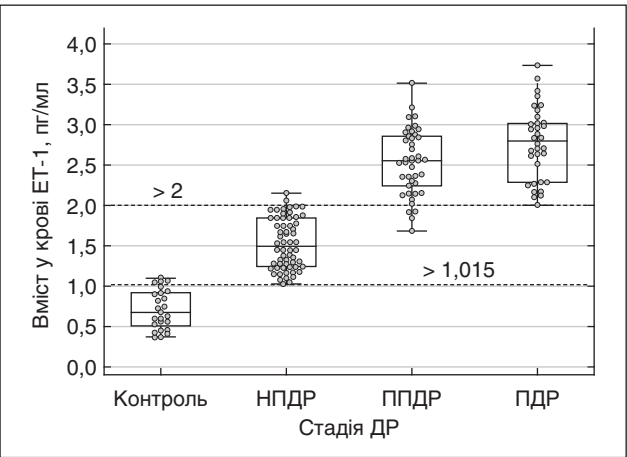


Рисунок 1. Діаграма вмісту ET-1 у групах (пг/мл): тоновані кружечки — вміст ET-1 у пацієнтів різних груп; горизонтальні рисочки у прямокутниках — медіани (Me); у прямокутниках — значення I і III квартилів (Q_I — Q_{III}); вертикальні планки з рисками — мінімальні та максимальні значення; всі міжгрупові різниці статистично значущі при $p < 0,05$; наведені межові значення вмісту ET-1 при різних стадіях ДР

Таблиця 2. Розподіл кількості випадків у групах залежно від вмісту ET-1 у сироватці крові та аналітичні характеристики прогнозу

	Вміст ET-1, мкг/л		
	≤ 1,015	1,016–2,0	> 2,0
Група			
Контроль, n = 25	25	0	0
1-ша (НПДР), n = 60	4	54	2
2-га (ППДР), n = 42	0	5	37
3-тя (ПДР), n = 34	0	1	33
Прогностичні характеристики			
Чутливість, %	86,2	90,0	97,2
Специфічність, %	100	90,0	92,1
Точність, %	97,1	94,1	97,65

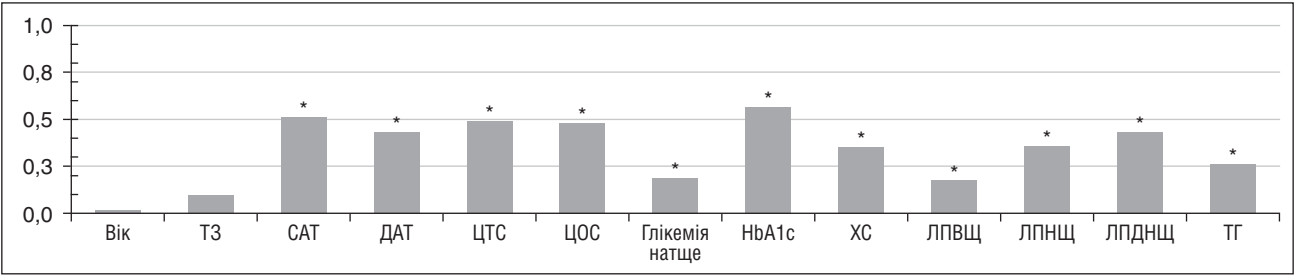


Рисунок 2. Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена вмісту у сироватці крові ET-1 з віком (вік), тривалістю захворювання на діабет (ТЗ), систолічним (САТ) та діастолічним тиском (ДАТ), центральними товщиною (ЦТС) та об’ємом сітківки (ЦОС), глікемією натще, вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c), загальною холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а також тригліцеридів (ТГ); * — $p < 0,05$

Наведені розрахунки дозволили визначити межові рівні ET-1 при різних стадіях ДР. Значення менші 1,015 пг/мл були характерні для контрольної групи. При вмісті ET-1 від 1,016 до 2,0 пг/мл у пацієнтів була НПДР (чутливість — 90 %, специфічність — 90 %). Вміст ET-1 більше 2,0 пг/мл притаманний пацієнтам з ППДР і ПДР (чутливість — 97,2 %, специфічність — 92,1 %). Таким чином, дійсно було виявлено два пороги ET-1, які відповідали прогресуванню ДР спочатку до НПДР (більше 1,015 пг/мл), а потім — прогресуванню НПДР до ПДР (більше 2,0 пг/мл).

Кореляційний аналіз показав численні прямі взаємозв’язки ET-1 з клінічними та офтальмологічними показниками (рис. 3). Детальну характеристику цих показників у пацієнтів, що брали участь у даному дослідженні, опубліковано нами раніше [18, 19].

Вміст ET-1 був прямо пов’язаний з систолічним ($r = 0,512$; $p < 0,0001$) та діастолічним ($r = 0,432$; $p < 0,0001$) тиском, глікемією натще ($r = 0,187$; $p = 0,03$), центральними товщиною (ЦТС; $r = 0,491$; $p < 0,0001$) та об’ємом сітківки (ЦОС; $r = 0,478$; $p < 0,0001$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r = 0,566$; $p < 0,0001$),

загальною холестерину ($r = 0,352$; $p < 0,0001$), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ; $r = 0,175$; $p = 0,04$), низької (ЛПНЩ; $r = 0,358$; $p < 0,0001$) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ; $r = 0,434$; $p < 0,0001$), а також тригліцеридів ($r = 0,262$; $p = 0,002$). Максимальні значення були характерні для вмісту у крові глікованого гемоглобіну, ЦТС, ЦОС та рівнів систолічного і діастолічного тиску.

На наступному етапі дослідження було поставлене завдання — з’ясування зв’язку ET-1 з прогресуванням ДР протягом 2 років спостереження. У нашому попередньому дослідженні на великій когорті пацієнтів (358 очей) було показано, що швидке прогресування через 2 роки спостереження було відмічено у 41,6 %, у решти пацієнтів було відмічено повільне прогресування або його відсутність [20]. Для вирішення цього завдання використаний метод побудови моделей логістичної регресії [14]. Результуюча змінна $Y = 0$ для пацієнтів, у яких через 2 роки була досягнута відсутність прогресування або повільне прогресування ДР (57 пацієнтів), змінна $Y = 1$ для пацієнтів, у яких спостерігалось швидке прогресування захворювання (79 пацієнтів). У табл. 3 наведено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 3. Аналіз однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії за вмістом ET-1

Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі ВШ (95% ВІ)	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% ВІ)
1,64 ± 0,33	< 0,001	5,18 (2,69–9,98)	0,77 (0,69–0,84)

Примітки: ВШ — відношення шансів; ВІ — вірогідний інтервал; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою).

Ризик прогресування ДР збільшувався у 5,2 раза на кожний 1 пг/мл збільшення вмісту в крові ЕТ-1 ($p < 0,001$; ВШ = 5,18; 95% ВІ 2,69–9,98). На рис. 3 наведено криву операційних характеристик прогресування ДР через 2 роки спостереження за вмістом ЕТ-1. Площа під кривою операційних характеристик прогнозу $AUC = 0,77$ (95% ВІ 0,61–0,84), що свідчить про сильний зв'язок вмісту ЕТ-1 з прогресуванням ДР. Чутливість моделі становила 81,0 % (95% ВІ 73,5–90,4 %), специфічність — 64,9 % (95% ВІ 57,7–78,6 %).

Таким чином, встановлено, що вміст у сироватці крові ЕТ-1 можна вважати біомаркером ДР та її прогресування. Були розроблені межові діапазони його вмісту у крові для НПДР і ППДР/ПДР та встановлений ризик прогресування ДР протягом 2 років спостереження.

Обговорення

У нашому попередньому дослідженні було показано, що з прогресуванням ДР найбільшою мірою були пов'язані показники вмісту в крові глікованого гемоглобіну, центральні товщина та об'єм сітківки [19]. Крім того, мали значення вік та вміст у крові ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності. У цій роботі ми продовжили пошук значущих біомаркерів розвитку та прогресування ДР та дослідили вміст у сироватці крові ЕТ-1 та можливість його застосування як біомаркера ДР.

Встановлене збільшення вмісту ЕТ-1 при ЦД2 і ДР можна пояснити через розвиток гіпоксії, яка вважається наслідком ішемії сітківки [12]. Моделі на тваринах показали, що введення ЕТ-1 у заднє склоподібне тіло або зоровий нерв призводить до фізіологічних та клітинних пошкоджень ішемічного походження, включаючи обструкцію кровотоку в сітківці, підвищену скотопічну b-хвилю в електроретинограмі та апоптоз гангліонарних клітин сітківки [21]. Крім того, було показано, що гіперглікемія посилює індуковане ЕТ-1 звуження венул сітківки людини шляхом активації ендотелінових рецепторів типу А [22]. Інше дослідження, що вимірювало ЕТ-1 у водянистій волозі, виявило вищі концентрації ЕТ-1 та зниження загального кровотоку в сітківці у пацієнтів з ранньою НПДР [23].

Нами було показано двофазове збільшення вмісту ЕТ-1 при прогресуванні ДР, що узгоджувалося з даними про те, що рівень ЕТ-1 у внутрішньоочній рідині був значно вищим в очах з прогресуючою ДР, ніж в очах з ранньою ДР та контрольної групи [24]. У тканинах епіретинальних мембран, що були видалені під час вітректомії pars plana в очах з ПДР, також визначені надвисокі рівні ЕТ-1 [25].

Шляхом проведення ROC-аналізу показано, що вміст в сироватці крові ЕТ-1 поряд з васкулоендотеліальним фактором росту А (VEGF-A) та магнієм є прогностичним маркером ПДР [26]. У випадках ПДР спостерігалися вищі рівні у крові ЕТ-1 і VEGF-A та низькі рівні магнію порівняно з НПДР. Це повністю узгоджувалося з отриманими нами результатами щодо прогнозу прогресування ДР протягом 2 років: ризик багаторазово збільшувався залежно від початкового підвищення вмісту ЕТ-1.

Загалом наведені літературні дані добре узгоджувалися з нашим результатом визначення двофазної реакції

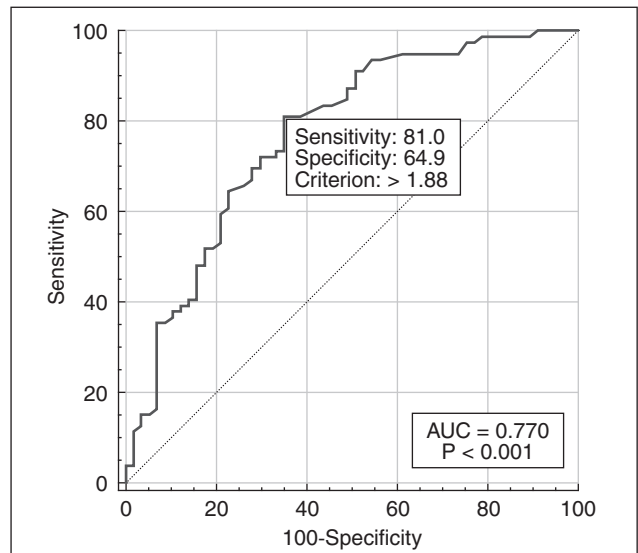


Рисунок 3. ROC-крива операційних характеристик моделі прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії за вмістом у крові ЕТ-1: Sensitivity — чутливість отриманої моделі; Specificity — специфічність отриманої моделі; Criterion — розрахований критерій Y моделі; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); P — критерій статистичної значущості

ЕТ-1: перший приріст (поріг 1,015 пг/мл) віддзеркалював розвиток НПДР, другий (поріг 2,0 пг/мл) — перехід до ППДР і ПДР. На нашу думку, таке спостереження відкриває можливість проведення скринінгу ДР, об'єктивізує діагноз ще на догоспітальному етапі та допоможе спрогнозувати прогресування ДР протягом тривалого часу. Наші клінічні спостереження дозволили чітко сфокусувати значення ЕТ-1 саме для формування НПДР, тобто початкової стадії ретинопатії, коли переважне значення належить порушенням локального кровообігу у сітківці. В подальшому, коли у розвитку ДР на перший план виходять окислювальний стрес, метаболічне запалення, ангиогенез, апоптоз, проліферація та інші патологічні процеси, вміст ЕТ-1 зазнає повторного піку, що, можливо, пов'язано з системними зсувами артеріального тиску і метаболізму. При ППДР і ПДР, коли у сітківці відбувається суттєве прогресування патологічних змін, вміст ЕТ-1 у крові залишається високим, але не має тенденції до збільшення.

У великому когортному сингапурському дослідженні (2057 пацієнтів з ЦД2) визначення ризику діабетичної периферичної нейропатії показало зв'язок з рівнем ЕТ-1, артеріальним тиском та тривалістю діабету [27]. У нашому дослідженні показана позитивна кореляція вмісту ЕТ-1 з систолічним і діастолічним тиском, що підтверджувало патологічний зв'язок ЕТ-1 з вазоконстрикцією при ЦД2. Крім того, ЕТ-1 мав зв'язок з показниками вуглеводного і ліпідного обмінів, даними ОКТ (ЦТС і ЦОС), що показувало його важливу комплексну патогенетичну роль при ЦД2 та мало відношення до розвитку і прогресування ДР. Відомо, що екзогенний ЕТ-1 здатний викликати периферичну інсулінорезистентність у здорових людей, що було показано при проведенні еуглікемічного гіперінсуліне-

мічного клемп-тесту у поєднанні з внутрішньовенною інфузією ET-1 [28]. Екзогенний ET-1 зменшував інсулінозалежне поглинання глюкози скелетними м'язами без зменшення в них кровотоку. Навпаки, сам інсулін може регулювати судинний тонус шляхом збільшення синтезу та вивільнення ET-1 [29].

Значення ET-1 у патогенезі ДР доводять результати експериментального застосування його антагоністів. Так, використання антагоніста рецептора ендотеліну типу А, атрасентану, у мишей з діабетом, індукованим стрептозотоцином, показало значуще послаблення зниження швидкості кровотоку в артеріях сітківки [30]. Цей ефект був більшим у менших артеріолах сітківки. Таким чином, ET-1 відіграє важливу роль у ранньому зниженні кровотоку сітківки при діабеті.

Місцеве застосування в аналогічній моделі ДР антагоніста обох типів ендотелінових рецепторів бозентану (у вигляді очних крапель) призвело до значного зменшення реактивного гліюзу, апоптозу та інших ознак нейродегенерації в діабетичній сітківці [31].

У тваринній моделі ЦД2 з розвитком ДР у мишей db/db (рецесивна точкова мутація у гені рецептора лептину *LEPR*, що супроводжується ожирінням, гіперглікемією та інсулінорезистентністю) тривале введення атрасентану запобігало пошкодженню судин сітківки зі зменшенням втрати перицитів та дегенерації капілярів за відсотком безклітинних капілярів [32]. Крім того, відмічено гальмування посиленого при ДР апоптозу у нейроретинальних шарах та судинних перицитах сітківки.

Експресія ET-1, ET-2 та їх рецепторів обох типів збільшувалася в сітківці та пігментному епітелії/судинній оболонці спонтанно гіпертензивних щурів з діабетом [33]. Цьому запобігало інтравітреальне введення блокаторів рецепторів ендотеліну (BQ123 та BQ788), що також супроводжувалося зменшенням витоку судин сітківки, гліюзу клітин Мюллера, експресії VEGF та запальних факторів. Ці дані довели існування локальної ET-системи у сітківці, яка має значення при діабеті та гіпертензії, а також потенційну користь від її блокування.

Таким чином, проведене дослідження встановило діагностичне та прогностичне значення вмісту у крові ET-1 та показало його важливу роль у виникненні та прогресуванні НПДР. Були встановлені межові діапазони вмісту ET-1 для різних стадій ДР, що мали досить високу точність прогнозування (92,5 %), а також ризик прогресування ДР протягом 2 років за вмістом ET-1.

Висновки

1. У пацієнтів з ЦД2 та ДР встановлено значне збільшення вмісту у крові ET-1 порівняно з контрольною групою без діабету. При НПДР він перевищував контрольний рівень у 2,2 раза, при ППДР і ПДР — у 3,8–4,1 раза ($p < 0,001$).

2. Визначено межові рівні ET-1: при НПДР він становив 1,015 пг/мл, при ППДР/ПДР — 2,0 пг/мл (точність прогнозу становила 92,5 %).

3. Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався при збільшенні вмісту ET-1 ($p < 0,001$; ВШ = 5,18; 95% ВІ 2,69–9,98).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Зовнішнього фінансування дослідження не передбачалося.

Схвалення до публікації. Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису.

Відмова від відповідальності. Автори підтверджують, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи чи фонду.

Інформована згода. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Етичні норми. Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Внесок авторів. Сердюк А.В. — концепція і дизайн дослідження, написання тексту; Зяблицев С.В., Могілевський С.Ю. — аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
2. Ahmed I, Liu TYA. The Impact of COVID-19 on Diabetic Retinopathy Monitoring and Treatment. *Curr Diab Rep*. 2021 Sep 8;21(10):40. doi: 10.1007/s11892-021-01411-6.
3. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Sagarra R, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Metabolic Control of Diabetic Patients in Diabetic Retinopathy and Its Screening. *J Clin Med*. 2022 Nov 30;11(23):7121. doi: 10.3390/jcm11237121.
4. Centers for Disease Control and Prevention Vision & Eye Health Surveillance System (VEHSS), Vision Health Initiative. Accessed on 12 June 2025. Available online: <https://www.cdc.gov/visionhealth/vehss/project/index.htm>.
5. Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2021 Aug;12(8):1322-1325. doi: 10.1111/jdi.13480.
6. Błaszczewicz M, Walulik A, Florek K, Górecki I, Sławatyniec O, Gomułka K. Advances and Perspectives in Relation to the Molecular Basis of Diabetic Retinopathy — A Review. *Biomedicines*. 2023 Nov 1;11(11):2951. doi: 10.3390/biomedicines11112951.
7. Kaštelan S, Tomić M, Gverović Antunica A, et al. Body mass index: a risk factor for retinopathy in type 2 diabetic patients. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:436329. doi: 10.1155/2013/436329.
8. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1320-5. doi: 10.2337/diacare.25.8.1320.
9. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017 Mar 17;76:9.23.1-9.23.17. doi: 10.1002/cpph.19. PMID: 28306150.
10. Jenkins HN, Rivera-Gonzalez O, Gibert Y, Speed JS. Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance. *Obes Rev*. 2020 Dec;21(12):e13086. doi: 10.1111/obr.13086.
11. Ergul A. Endothelin-1 and diabetic complications: focus on the vasculature. *Pharmacol Res*. 2011 Jun;63(6):477-82. doi: 10.1016/j.phrs.2011.01.012.

12. Kostov K. The Causal Relationship between Endothelin-1 and Hypertension: Focusing on Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, Vascular Remodeling, and Blood Pressure Regulation. *Life (Basel)*. 2021 Sep 20;11(9):986. doi: 10.3390/life11090986.
13. Xu W, Wang HY, Zhao XH, Wang PJ. Values of ocular hemodynamics and serum endothelin-1 in the early diagnosis of diabetic retinopathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013 Jan 1;93(1):37-40. Chinese. PMID: 23578452.
14. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
15. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, et al. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].
16. Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for Multi-Class Classification [Internet]. *Machine Learning Mastery*; 2021 [cited 2025 May 28]. Available from: <https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification>.
17. Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(77):1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.
18. Serdiuk AV. Glycated hemoglobin as a prognostic factor for the progression of non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Archives of Ophthalmology of Ukraine*. 2024;2(12):26-30. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2309-8147.12.2.2024.377>.
19. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyblytsev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *J. ophthalmol. (Ukraine)*. 2024;(4):38-45. <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh202443845>.
20. Serdiuk AV, Mogilevskyy SYu, Zyblytsev SV, Denisiuk OYu. Effectiveness of treatment for different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;7(20):491-498. [Ukrainian] <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1447>.
21. Cheung SS, Leung JW, Lam AK, Lam KS, Chung SS, Lo AC, Chung SK. Selective over-expression of endothelin-1 in endothelial cells exacerbates inner retinal edema and neuronal death in ischemic retina. *PLoS One*. 2011;6(10):e26184. doi: 10.1371/journal.pone.0026184.
22. Chen YL, Rosa RH Jr, Kuo L, Hein TW. Hyperglycemia Augments Endothelin-1-Induced Constriction of Human Retinal Venules. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Aug 3;9(9):1. doi: 10.1167/tvst.9.9.1.
23. Khuu LA, Tayyari F, Sivak JM, et al. Aqueous humor endothelin-1 and total retinal blood flow in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2017 Oct;31(10):1443-1450. doi: 10.1038/eye.2017.74.
24. Kang HM, Hasanuzzaman M, Kim SW, Koh HJ, Lee SC. Elevated aqueous endothelin-1 concentrations in advanced diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2022 May 11;17(5):e0268353. doi: 10.1371/journal.pone.0268353.
25. Chang W, Lajko M, Fawzi AA. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. *PLoS One*. 2018 Jan 19;13(1):e0191285. doi: 10.1371/journal.pone.0191285.
26. Niranjani G, Srinivasan AR, Srikanth K, et al. Evaluation of Circulating Plasma VEGF-A, ET-1 and Magnesium Levels as the Predictive Markers for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Indian J Clin Biochem*. 2019 Jul;34(3):352-356. doi: 10.1007/s12291-018-0753-y.
27. Pek SLT, Lim SC, Ang K, Kwan PY, et al. Endothelin-1 predicts incident diabetic peripheral neuropathy in Type 2 Diabetes: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2020 Apr;182(4):429-438. doi: 10.1530/EJE-19-0523.
28. Ottosson-Seeberger A, Lundberg JM, Alvestrand A, Ahlborg G. Exogenous endothelin-1 causes peripheral insulin resistance in healthy humans. *Acta Physiol Scand*. 1997 Oct;161(2):211-20. doi: 10.1046/j.1365-201X.1997.00212.x.
29. Anfossi G, Russo I, Doronzo G, Trovati M. Relevance of the vascular effects of insulin in the rationale of its therapeutical use. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007 Dec;7(4):228-49. doi: 10.2174/187152907782793581.
30. Wang Z, Yadav AS, Leskova W, Harris NR. Attenuation of streptozotocin-induced microvascular changes in the mouse retina with the endothelin receptor A antagonist atrasentan. *Exp Eye Res*. 2010 Nov;91(5):670-5. doi: 10.1016/j.exer.2010.08.008.
31. Bogdanov P, Simó-Servat O, Sampedro J, et al. Topical Administration of Bosentan Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 13;19(11):3578. doi: 10.3390/ijms19113578.
32. Chou JC, Rollins SD, Ye M, Batlle D, Fawzi AA. Endothelin receptor-A antagonist attenuates retinal vascular and neuroretinal pathology in diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr 17;55(4):2516-25. doi: 10.1167/iovs.13-13676.
33. Alrashdi SF, Deliyanti D, Wilkinson-Berka JL. Intravitreal administration of endothelin type A receptor or endothelin type B receptor antagonists attenuates hypertensive and diabetic retinopathy in rats. *Exp Eye Res*. 2018 Nov;176:1-9. doi: 10.1016/j.exer.2018.06.025.

Отримано/Received 23.04.2025

Рецензовано/Revised 18.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025

Information about authors

Sergiy Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; phone: +380 (50) 368-25-58; <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

Anton Serdiuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Family Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anton777serdiuk@gmail.com, anton777serdiuk@icloud.com; phone: +380 (96) 314-45-19; <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

Serhii Ziblitsev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: zsv1965@gmail.com; phone: +380 (50) 328-23-87; <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. No external funding for the study was anticipated.

Approval for publication. All authors analyzed the results and approved the final manuscript.

Disclaimer. The authors confirm that the opinions expressed in the submitted article are their own and not the official positions of the institution or foundation.

Informed consent. All patients gave informed consent to participate in the study.

Ethical norms. This work was conducted with human subjects. This study was approved by the local bioethics committee. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. This study did not involve animal experiments.

Authors' contribution. A.V. Serdiuk — research concept and design, text writing; S.V. Ziblitsev, S.Yu. Mogilevskyy — analysis of the data obtained.

S.Yu. Mogilevskyy¹, A.V. Serdiuk², S.V. Ziablitsev³

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Endothelin-1 as a biomarker of diabetic retinopathy and a factor in its progression

Abstract. Background. In modern conditions, the development of simple screening programs using available indicators that can be used as biomarkers is highly relevant. Potentially, endothelin-1 (ET-1), which is involved in the mechanisms of early vascular disorders in diabetic retinopathy (DR), can be considered as such. Aim of the study was to determine the content of ET-1 at different stages of DR and the possibility of its use as a diagnostic and prognostic factor of DR progression. **Materials and methods.** 136 patients with type 2 diabetes mellitus were examined and divided into groups: 1st — non-proliferative (NPDR, 60 eyes), 2nd — preproliferative DR (PPDR; 42 eyes) and 3rd — proliferative DR (PDR; 34 eyes). Patients were examined and treated for 2 years. ET-1 in blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The results were analyzed in the EZR v. 1.54 package (Austria). **Results.** In patients with type 2 diabetes and DR, a significant increase in the content of blood ET-1 was found compared to the control group without diabetes. In NPDR, it exceeded the control level by 2.2 times, in PPDR and PDR — by 3.8–4.1 times ($p < 0.001$). The

content of ET-1 in PPDR and PDR did not differ ($p > 0.05$) but was higher than in NPDR (by 1.7–1.9 times; $p < 0.05$). Thus, in the development of DR, ET-1 had two peaks — the first one in the NPDR development (the threshold level is above 1.015 pg/ml) and the second one — in the further NPDR progression (more than 2.0 pg/ml; the accuracy of the prediction is 92.5 %). ET-1 content had direct relationships with systolic ($r = 0.512$) and diastolic pressure ($r = 0.432$), fasting glycemia ($r = 0.187$), central retinal thickness ($r = 0.491$) and volume ($r = 0.478$), levels of glycated hemoglobin ($r = 0.566$), total cholesterol ($r = 0.352$) and its fractions. The risk of DR progression after 2 years of observation increased with increasing ET-1 content ($p < 0.001$; odds ratio 5.18; 95% confidence interval 2.69–9.98). **Conclusions.** The obtained results confirmed and specified the possibility of using ET-1 level in the blood as a highly informative biomarker of NPDR and the prognosis of its progression.

Keywords: type 2 diabetes; diabetic retinopathy; prognosis; modeling; endothelin-1; biomarkers

Денисюк О.Ю.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Зміни функціонального стану ендотелію при діабетичній ретинопатії (експериментальне моделювання)

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет залишається одним із найпоширеніших захворювань серед осіб працездатного віку. Недостатнє дослідження патогенетичних тригерів у розвитку цієї патології веде до стрімкого розвитку судинних ускладнень, зокрема діабетичної ретинопатії. **Мета:** вивчення функціонального стану ендотелію за умов експериментальної діабетичної ретинопатії у щурів. **Матеріали та методи.** Було застосовано стрептозотоцинову модель цукрового діабету 2-го типу. Дослідження виконувалось на 60-й та 120-й день з урахуванням рівня ендотеліну-1, фактора Віллебранда, антигену t-PA, ICAM-1 та VCAM. **Результати.** Показано вірогідне підвищення рівня ендотеліну-1, фактора Віллебранда, VCAM з одночасним зниженням рівня t-PA. На локальному рівні встановлений ріст молекули ICAM-1. Такі зміни вже на 60-ту добу експерименту спровоковані вираженою альтерацією ендотеліальних клітин при дисфункції стінки ендотелію. Ендотеліальна дисфункція, у свою чергу, веде до дизрегуляції балансу біологічно активних речовин, які відповідають за міжклітинну взаємодію, функціонування судин та стан системи гемостазу. **Висновки.** Зміни функціонального стану стінки ендотелію є важливою прогностичною патогенетичною ланкою в розвитку мікросудинних діабетичних ускладнень, зокрема діабетичної ретинопатії. Дослідження є важливим внеском у розуміння патогенезу мікросудинних діабетичних ускладнень та у потенційні підходи до їх терапії.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; ендотеліальна дисфункція; маркери; патогенез

Вступ

Сьогодні проблема цукрового діабету (ЦД) з огляду на його поширеність, тяжкість перебігу та розвиток ускладнень є однією із найактуальніших у світі [1]. Згідно з даними Міжнародної федерації діабету, у 2024 році ЦД діагностовано в понад 500 млн осіб, з яких у 91 % — ЦД 2-го типу, а до 2045 року прогнозується зростання захворюваності до 700 млн осіб, що буде становити понад 10 % всієї популяції [1, 2]. За умов ЦД порушується більшість метаболічних процесів в організмі, що веде до росту ризику уражень тканин, а в перспективі може викликати серйозні діабетичні судинні ускладнення [3].

У зв'язку з відсутністю своєчасного звернення пацієнтів та пізньою діагностикою ЦД 2-го типу на час встановлення діагнозу 50 % хворих вже мають ускладнення, пов'язані з розвитком мікро- та макроангіопатій. Серед них найчастіше зустрічається діабетична рети-

нопатія (ДР). Сьогодні в літературних джерелах висвітлені лише деякі патогенетичні аспекти розвитку цього діабетичного ускладнення, однак більшість механізмів все ще залишаються маловивченими, що ускладнює діагностику та підходи до корекції цього захворювання [4–6].

Мета: вивчення функціонального стану ендотелію за умов експериментальної ДР.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проведене на нелінійних лабораторний щурах масою 180,0–200,0 г. Контролем слугували інтактні щури, які внутрішньошлунково отримували дистильовану воду. З метою відтворення ЦД 2-го типу використовували стрептозотоцинову модель, в основі якої лежать головні патогенетичні ланки ЦД 2-го типу у людини — порушення

секреції та дії інсуліну, що характеризується розвитком інтолерантності до вуглеводів, відносною недостатністю секреції інсуліну у відповідь на підвищений рівень глюкози та збереженням секреторної реакції на неглюкозні секретогени. Щурам одноразово внутрішньовенно вводили стрептозотонин (SigmaAldrich Chemie GmbH, Німеччина) у дозі 65 мг/кг. Для зниження діабетогенної дії стрептозотонину за 15 хвилин до його введення внутрішньоочеревинно вводили нікотинамід (Afton Pharma, Індія) у дозі 230 мг/кг, який дозволяє зберегти до 40 % запасів панкреатичного інсуліну у дослідних щурів, за рахунок чого у тварин розвивається стабільна базальна гіперглікемія.

Дослідження ендотеліальної дисфункції (ЕД) у щурів з відтвореною патологією проводили в динаміці: на 60-ту та 120-ту добу спостереження [7].

Для характеристики змін ендотелію проведено вивчення рівня фактора Віллебранда (фВ), ендотеліну-1, VCAM та антигену t-РА. Для оцінки кількості антигену t-РА користувалися імунохімічним методом, рівень ендотеліну-1, фВ, VCAM вивчали за імуноферментним аналізом. Рівень молекули ICAM-1 досліджували на локальному рівні з використанням імуноферментного методу [7].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми Statistica 10.0. Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослід-

них груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень вірогідності приймали при $p < 0,05$.

Результати

Встановлено, що у щурів на 60-ту добу рівень ендотеліну-1 підвищувався в 2,1 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. На 120-ту добу цей показник зріс в 2,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою та в 1,2 раза ($p < 0,05$) щодо даних, одержаних на 60-ту добу. З метою більш детального вивчення стану ендотелію було проаналізовано зміни рівня фВ. На 60-ту добу експерименту рівень фВ у контрольній групі тварин становив $206,3 \pm 11,6 \%$ (проти $125,3 \pm 36,3 \%$ в інтактних тварин), на 120-ту добу — $245,6 \pm 20,2\%$ (табл. 1).

При вивченні показника t-РА встановлено, що у щурів зі змодельованою ДР на 60-ту добу дослідження цей маркер вірогідно знижувався в 1,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою тварин ($1,90 \pm 0,09$ нг/мл проти $3,1 \pm 0,1$ нг/мл); на 120-ту добу — в 2,1 раза ($p < 0,05$) відповідно ($1,50 \pm 0,06$ нг/мл проти $3,1 \pm 0,1$ нг/мл).

При вивченні рівня VCAM відзначали такі зміни: на 60-ту добу показник вірогідно підвищувався в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою ($1594,3 \pm 36,4$ нг/мл проти $1033,4 \pm 25,4$ нг/мл); на 120-ту добу — в 1,9 раза відповідно ($p < 0,05$) ($2003,5 \pm 39,2$ нг/мл проти $1033,4 \pm 25,4$ нг/мл). Вірогідне зниження рівня t-РА та одночасне підвищення VCAM вказувало на підвищену активність ендотелію, яка пов'язана з його пошкодженням, на 60-ту добу спостереження та проявляється змінами судинного тонуусу й погіршенням реології крові (через підвищену адгезію лейкоцитів та тромбоцитів).

Одним з локальних медіаторів запалення та ЕД, що бере участь у патогенезі діабетичних уражень сітківки ока, є молекули міжклітинної адгезії, зокрема її розчинні (плазмові) форми у вигляді ICAM (табл. 2). Нами встановлено, що на 60-ту добу спостереження рівень ICAM-1 вірогідно підвищувався порівняно з інтактними щурами в 1,8 раза ($p < 0,05$) ($0,32 \pm 0,04$ пг/мг білка проти $0,18 \pm 0,02$ пг/мг білка).

Таблиця 1. Ендотеліальні фактори в сироватці крові щурів за умов експериментальної діабетичної ретинопатії ($X \pm Sx$)

Показник	Інтактна група (n = 10)	Контрольна група (n = 20)	
		На 60-ту добу	На 120-ту добу
Ендотелін-1, пг/мл	$3,3 \pm 0,3$	$6,8 \pm 1,1^*$	$8,1 \pm 1,4^{**}$
Фактор Віллебранда, %	$125,3 \pm 36,3$	$206,3 \pm 11,6^*$	$245,6 \pm 20,2^{**}$
t-РА, нг/мл	$3,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,09^*$	$1,5 \pm 0,06^{**}$
VCAM, нг/мл	$1033,4 \pm 25,4$	$1594,3 \pm 36,4^*$	$2003,5 \pm 39,2^{**}$

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою тварин; ** — $p < 0,05$ щодо показників, одержаних на 60-ту добу; n — кількість тварин у групі.

Таблиця 2. Зміни рівня молекули ICAM-1 на локальному рівні за умов експериментальної діабетичної ретинопатії ($X \pm Sx$)

Показник	Інтактна група (n = 10)	Контрольна група (n = 20)	
		На 60-ту добу	На 120-ту добу
ICAM-1, пг/мл білка	$0,18 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,04^*$	$0,43 \pm 0,04^*$

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою тварин; n — кількість тварин у групі.

На 120-ту добу експерименту концентрація цієї молекули адгезії підвищувалася в 2,4 раза ($p < 0,05$) щодо інтактних щурів ($0,43 \pm 0,04$ пг/мг білка проти $0,18 \pm 0,02$ пг/мг білка) та в 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з результатами, одержаними на 60-ту добу ($0,43 \pm 0,04$ пг/мг білка проти $0,32 \pm 0,04$ пг/мг білка).

Обговорення

У патогенезі мікросудинних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу, зокрема ДР, одну із ключових ролей відіграє стан ендотелію та базальної мембрани судинної стінки [8, 9].

Зміни рівня ендотеліну-1, фВ, t-PA, ICAM-1 та VCAM свідчать про ЕД, що обумовлена вираженою альтерацією ендотеліальних клітин вже на 60-ту добу експерименту. Отже, ці показники можна вважати як патогенетичними факторами розвитку мікроангіопатичних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу, так і прогностичними критеріями для розрахунку ймовірності виникнення цих ускладнень. Одержані нами результати підтверджують відомі з літературних джерел дані щодо порушення функціонування ендотелію як ключової складової розвитку ДР. Це в першу чергу пов'язано з чутливістю ендотеліоцитів до оксидативного стресу, хронічної гіперглікемії та гіперліпідемії. Зазначена тріада патологічних змін веде до ушкоджень клітин ендотелію, дизрегуляції балансу біологічно активних речовин, які відповідають за міжклітинну взаємодію, функціонування судин та стан системи гомеостазу [9–11].

Ендотелін-1 — класичний представник класу ендотелінів, один із найпотужніших вазоконстрикторів. Також діє як мітоген на гладку мускулатуру судин, сприяючи, таким чином, розвитку судинних реакцій. Зміна рівня ендотеліну-1 у більшості тканин не викликає надлишкового навантаження, але при цьому змінюється їх функціональна активність, що особливо важливо для судин сітківки, кіркової речовини нирок. Авторегуляція судин сітківки визначається як здатність кровоносних судин підтримувати постійний кровотік при зміненому перфузійному тиску, щоб відповідати тканинному кисню та метаболічним потребам. Збій саме цієї системи є досить важливим у патогенетичних механізмах ДР. У свою чергу, ендотелін-1 викликає вазоконстрикцію судин сітківки, а також обумовлює мітогенну дію на перицити. Тобто зміни у взаємодії перицит — ендотелін-1 можуть відігравати провідну роль, викликаючи ранні гемодинамічні та гістопатологічні аномалії, що виявляються при ДР [11–13].

VCAM — поверхнева молекула адгезії, сприяє адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, синтезується лише ендотелієм, а підвищення її рівня свідчить про порушення функціонального стану ендотелію [14]. У свою чергу, t-PA — антитромбогенний фактор, що активує плазміноген, зв'язується з фібрином, запускаючи фібриноліз в утворених тромбах. Одержані нами результати корелюють із раніше одержаними даними. Так, в одному з експериментів на тваринах продемонстровано, що гіперглікемія активує експресію VCAM-1 та адгезію лейкоцитів у ретинальних судинах, а блокада, навпаки, зменшує проникність судин і синтез запальних цитокінів. Дове-

дено, що розчинна VCAM-1 разом з Е-селектином діє на ендотеліальні клітини як ангіогенний фактор. Тому обговорюється гіпотеза, що блокада обох розчинних молекул адгезії, як-от Е-селектин та VCAM-1, може запобігти розвитку ДР та її подальшому прогресуванню [15–18].

У свою чергу, ICAM-1 — це білок, що відіграє важливу роль у взаємодії між клітинами за умов прогресування запального процесу. Він знаходиться на поверхні різних клітин, як-от ендотеліальні клітини, лімфоцити та макрофаги. ICAM-1 відіграє ключову роль у встановленні контакту між цими клітинами, а також у регулюванні різних процесів, як-от міграція лімфоцитів та адгезія до «оголеного» ендотелію. При стимуляції цитокінами, особливо інтерлейкіном-1 і фактором некрозу пухлини α , експресія ICAM-1 на цитоплазматичній мембрані різко підвищується [17–20].

Висновки

1. У дослідженні встановлено, що моделювання діабетичної ретинопатії супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції. Виявлене підвищення рівня ендотеліну-1, фактора Віллебранда, VCAM та зниження концентрації t-PA. Останні поряд з класичними маркерами ушкодження ендотелію можуть слугувати додатковими критеріями прогнозування розвитку змін функціонального стану ендотелію судин за умов діабетичної ретинопатії.

2. На локальному рівні відмічали вірогідне підвищення рівня молекули ICAM-1.

3. Зміни функціонального стану стінки ендотелію є важливою прогностичною патогенетичною ланкою в розвитку мікросудинних діабетичних ускладнень, зокрема діабетичної ретинопатії.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Денисюк О.Ю. — концептуалізація, методологія; формальний аналіз; статистична обробка матеріалів та написання статті.

Список літератури

1. Harreiter, J., & Roden, M. (2023). *Diabetes mellitus — Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023)* [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 135(Suppl. 1), 7–17. <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02122-y>.
2. Cloete, L. (2022). *Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management*. *Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain): 1987)*, 37(1), 61–66. <https://doi.org/10.7748/ns.2021.e11709>.
3. Lu, Y., Wang, W., Liu, J., Xie, M., Liu, Q., & Li, S. (2023). *Vascular complications of diabetes: A narrative review*. *Medicine*, 102(40), e35285. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035285>.

4. Chong, D.D., Das, N., & Singh, R.P. (2024). Diabetic retinopathy: Screening, prevention, and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 91(8), 503-510. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.24028>.
5. Jonas, J.B. (2024). Diabetic retinopathy. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* (Philadelphia, Pa.), 13(3), 100077. <https://doi.org/10.1016/j.apjo.2024.100077>.
6. Seo, H., Park, S.J., & Song, M. (2025). Diabetic Retinopathy (DR): Mechanisms, Current Therapies, and Emerging Strategies. *Cells*, 14(5), 376. <https://doi.org/10.3390/cells14050376>.
7. Rai, B.B., Maddess, T., & Nolan, C.J. (2025). Functional diabetic retinopathy: A new concept to improve management of diabetic retinal diseases. *Survey of Ophthalmology*, 70(2), 232-240. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2024.11.010>.
8. Wei, L., Sun, X., Fan, C., Li, R., Zhou, S., & Yu, H. (2022). The pathophysiological mechanisms underlying diabetic retinopathy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 963615. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.963615>.
9. Yang, J., & Liu, Z. (2022). Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 816400. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.816400>.
10. Yao, X., Zhao, Z., Zhang, W., Liu, R., Ni, T., Cui, B., et al. (2024). Specialized Retinal Endothelial Cells Modulate Blood-Retina Barrier in Diabetic Retinopathy. *Diabetes*, 73(2), 225-236. <https://doi.org/10.2337/db23-0368>.
11. Zhou, J., & Chen, B. (2023). Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*, 12(9), 1342. <https://doi.org/10.3390/cells12091342>.
12. Shen, J., San, W., Zheng, Y., Zhang, S., Cao, D., Chen, Y., & Meng, G. (2023). Different types of cell death in diabetic endothelial dysfunction. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 168, 115802. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115802>.
13. Jia, G., Bai, H., Mather, B., Hill, M.A., Jia, G., & Sowers, J.R. (2024). Diabetic Vasculopathy: Molecular Mechanisms and Clinical Insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 804. <https://doi.org/10.3390/ijms25020804>.
14. Bianco, L., Arrigo, A., Aragona, E., Antropoli, A., Berni, A., Saladino, A., et al. (2022). Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 937999. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.937999>.
15. Simó, R., Simó-Servat, O., Bogdanov, P., & Hernández, C. (2022). Diabetic Retinopathy: Role of Neurodegeneration and Therapeutic Perspectives. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* (Philadelphia, Pa.), 11(2), 160-167. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000510>.
16. Mrugacz, M., Bryl, A., & Zorena, K. (2021). Retinal Vascular Endothelial Cell Dysfunction and Neuroretinal Degeneration in Diabetic Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 458. <https://doi.org/10.3390/jcm10030458>.
17. Yun, J.H. (2021). Interleukin-1 β induces pericyte apoptosis via the NF- κ B pathway in diabetic retinopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 546, 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.01.108>.
18. Zhou, J., & Chen, B. (2023). Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*, 12(9), 1342. <https://doi.org/10.3390/cells12091342>.
19. Aouiss, A., Anka Idrissi, D., Kabine, M., & Zaid, Y. (2019). Update of inflammatory proliferative retinopathy: Ischemia, hypoxia and angiogenesis. *Current Research in Translational Medicine*, 67(2), 62-71. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2019.01.005>.
20. Ziegler, D., Porta, M., Papanas, N., Mota, M., Jermendy, G., Beltramo, E., et al. (2022). The Role of Biofactors in Diabetic Microvascular Complications. *Current Diabetes Reviews*, 18(4), e250821195830. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210825112240>.

Отримано/Received 10.04.2025

Рецензовано/Revised 14.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025 ■

Information about author

Oliha Denysiuk, PhD in Medicine, Assistant, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.olga.den@gmail.com; phone: +380 (97) 850-65-28; <https://orcid.org/0000-0001-5648-5228>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This study did not receive external funding.

Authors' contribution. O.Yu. Denysiuk — conceptualization, methodology; formal analysis; statistical processing of materials and writing of the article.

O.Yu. Denysiuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Changes in the endothelial functional state on the background of diabetic retinopathy (experimental modelling)

Abstract. Background. Diabetes mellitus remains one of the most widespread diseases among working-age individuals. The insufficient investigation of pathogenetic triggers in the development of this condition leads to the rapid progression of vascular complications, particularly diabetic retinopathy. Objective: to study the functional state of the endothelium under conditions of experimental diabetic retinopathy in rats. **Materials and methods.** A streptozotocin-induced model of type 2 diabetes mellitus was used. The study was conducted on days 60 and 120, taking into account the levels of endothelin-1, von Willebrand factor, tissue plasminogen activator (t-PA) antigen, intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule (VCAM). **Results.** There was a significant increase in the levels of endothelin-1, von Willebrand factor, VCAM, accompanied by a decrease in t-PA levels. A local

increase in ICAM-1 expression was also observed. These changes, evident as early as day 60 of the experiment, were triggered by marked endothelial cell alteration due to endothelial wall dysfunction. Endothelial dysfunction, in turn, leads to the imbalance of biologically active substances responsible for intercellular interaction, vascular function, and the state of the hemostatic system. **Conclusions.** Changes in the functional state of the endothelial wall represent an important prognostic and pathogenetic link in the development of microvascular diabetic complications, particularly diabetic retinopathy. The study provides valuable insights into the pathogenesis of microvascular diabetic complications and potential therapeutic approaches.

Keywords: diabetic retinopathy; endothelial dysfunction; biomarkers; pathogenesis

УДК 617.735-06:616.379-008.64]:577.152.3:615.277.3.03

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.13.2.2025.413>

Усенко К.О., Михайловська В.В., Зяблицев С.В.

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

Ретинальний вміст плазміногену і плазміну при експериментальній діабетичній ретинопатії та вплив фармакологічної блокади клітинних протеїнказ

Резюме. Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) супроводжується порушенням регуляції протеолізу, зокрема активацією плазмінової системи, що сприяє нейрозапаленню та нейродегенерації сітківки. Вивчення ретинального вмісту плазміногену і плазміну та впливу фармакологічної блокади клітинних протеїнказ дозволяє уточнити роль цих компонентів у патогенезі ДР та обґрунтувати нові підходи до її патогенетичного лікування. **Мета:** визначити вміст у тканині сітківки плазміногену і плазміну та вплив на нього фармакологічного блокатора клітинних протеїнказ сорафенібу при експериментальній ДР. **Матеріали та методи.** У щурів-самців лінії Wistar моделювали ДР шляхом одноразового введення стрептозотоцину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, China). Щурів було розподілено на 4 групи: контрольна, з введенням інсуліну (30 ОД; NovoNordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark), інгібітору протеїнказ сорафенібу (Cipla, Індія) у дозі 50 мг/кг і з введенням інсуліну та сорафенібу. Імуноблотингове дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл проти плазміногену і плазміну (Invitrogen, США). **Результати.** При розвитку експериментальної ДР за відсутності лікування відмічено суттєве накопичення в сітківці плазміногену і плазміну: збільшення через 28 діб та 2 місяці в 18,9 та 33,1 раза і в 10,5 та 12,7 раза відповідно ($p < 0,001$). Введення інсуліну та інгібітору протеїнказ сорафенібу як окремо, так і разом не впливало на приріст вмісту плазміногену. Приріст вмісту плазміну не змінювався при окремій дії інгібітору протеїнказ сорафенібу та гальмувався в 1,4–1,5 раза ($p < 0,05$) при дії інсуліну та комбінації інсуліну з сорафенібом. Експресія каспази-3 у контрольній групі суттєво збільшувалася в гангліонарних клітинах, відростках астроцитів та клітин Мюллера сітківки, відмічено розрідження гангліонарних клітин та ознаки їх дегенерації. Цьому запобігало введення інсуліну та комбінації інсуліну з сорафенібом. **Висновки.** При ДР відзначається суттєве накопичення плазміногену і плазміну в сітківці, що вказує на активацію плазмінової системи. Інсулін і його комбінація з сорафенібом частково знижують рівень плазміну та зменшують експресію каспази-3, запобігаючи нейродегенерації. Це підтверджує перспективність фармакологічної модуляції клітинних протеїнказ у ретинопротекції при ДР.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; плазміноген; плазмін; сорафеніб

Вступ

Діабетична ретинопатія (ДР) залишається провідною причиною необоротної втрати зору серед працездатного населення, становлячи критичну медико-соціальну проблему сучасності. Глобальна поширеність ДР серед пацієнтів із цукровим діабетом становить 22,27 % (95% ДІ: 19,73–25,03) з регіональними варіаціями від 13,37 % у Центральній та

Південній Америці до 35,9 % в африканських країнах [1]. Особливо загрозливою є ситуація в Латинській Америці та Карибському регіоні, де поширеність ДР досягає 40,6 % серед пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу [2].

Епідеміологічна значущість проблеми підтверджується прогресивним зростанням абсолютної кількості хворих: з 1990 до 2015 року кількість випадків слі-

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologії Ukraini»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Усенко Катерина Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра офтальмології та оптометрії, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: usenko1205@gmail.com; тел.: +380 (97) 952-38-41

For correspondence: Kateryna Usenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology and Optometry, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: usenko1205@gmail.com; phone: +380 (97) 952-38-41

Full list of authors information is available at the end of the article.

поти внаслідок ДР зростає вдвічі (з 200 до 400 тисяч), а помірного та важкого зорового порушення — з 1,4 до 2,6 мільйона осіб [3]. Прогнозовані демографічні тенденції та зростання поширеності цукрового діабету дозволяють очікувати подальшого збільшення цих показників.

ДР являє собою складне мультифакторне захворювання, в основі якого лежать взаємопов'язані патофізіологічні механізми: окисний стрес, хронічне запалення та нейродегенерація [4]. Окисний стрес розглядається як центральна ланка патогенезу ДР, оскільки гіперглікемія безпосередньо призводить до надмірного утворення активних форм кисню (АФК), включаючи супероксид-іони, пероксид водню та гідроксильні радикали [5].

Накопичення АФК в ендотеліальних клітинах судин сітківки ініціює каскад патологічних процесів: активацію поліолового шляху, протеїнкінази С, посилене утворення кінцевих продуктів глікації (AGEs) [6]. Ключовими компонентами патогенезу є дисфункція мітохондрій та зниження активності транскрипційного фактора Nrf2, що підвищує рівень АФК і апоптоз у перичитах сітківки [7].

Хронічне малосимптомне запалення відіграє критичну роль у патогенезі ДР через підвищення судинної проникності, збільшення ретинального кровотоку та активацію системи комплементу [8]. Основними запальними медіаторами виступають адгезивні молекули (ICAM-1, CD18), цитокіни (IL-1 β , IL-6, TNF- α) та хемокини (CCL3, CCL15, CCL21) [9].

Концепція нейросудинної одиниці (NVU) розглядає функціональний комплекс нейронів, глії, імунних та судинних клітин, які координують забезпечують цілісність гематоретинального бар'єра [10]. Порушення функції NVU призводить до структурних і функціональних ушкоджень як мікросудин, так і нейронів, що обґрунтовує необхідність комплексного підходу до лікування ДР.

Фібринолітична система відіграє критичну роль у підтримці гомеостазу згортання крові та судинної прохідності через розщеплення фібрину плазмінном. Плазміноген активується до плазіну за допомогою тканинного активатора плазіногену (tPA) та урокіназоподібного активатора плазіногену (uPA) [11].

При цукровому діабеті 1-го типу спостерігаються значні порушення фібринолітичної системи, які відрізняються від таких при цукровому діабеті 2-го типу. Рівні α 2-антиплазіну — основного інгібітору плазіну — вірогідно підвищені в пацієнтів із діабетом 1-го типу та корелюють із рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) [12]. Комплекс плазіну — α 2-антиплазіну асоціюється з ДР та її проліферативними формами, які становлять загрозу для зору [12].

Особливу роль відіграє рецептор урокіназного активатора плазіногену (uPAR), який сприяє перичелюлярному протеолізу та вважається маркером інвазивних процесів [13]. Інгібітор активатора плазіногену 1 (PAI-1) циркулює у плазмі крові, концентруючись у тромбоцитах, та регулює активність системи фібринолізу [14].

Важливим регулятором фібринолітичної активності є інсулін через його вплив на експресію PAI-1. Інсулін стимулював секрецію PAI-1 дозозалежним чином і збільшував транскрипцію PAI-1 у 2,2 раза через зв'язування з інсуліновим рецептором [15]. Ключовим сигнальним механізмом регуляції PAI-1 інсуліном є шлях PI3K/Akt, який є критично важливим для інсулініндукованої секреції та транскрипції PAI-1. Протеїнкіназа С (PKC) також відіграє важливу роль — її інгібування повністю блокує індукцію PAI-1 інсуліном [15]. MAPK/ERK-шлях забезпечує фосфорилування ERK2 та його блокування, знижує як базальну, так і інсулін-індуковану транскрипцію PAI-1 на понад 75 % [15].

Отже, інсулін і пов'язані з ним протеїнкінази виступають важливими регуляторами фібринолітичної активності, що має особливе значення для розуміння патогенезу судинних ускладнень при ДР та розробки терапевтичних підходів.

Мета: визначити вміст у тканині сітківки плазміногену і плазіну та вплив на нього фармакологічного блокатора клітинних протеїнкіназ сорафенібу при експериментальній діабетичній ретинопатії.

Матеріали та методи

При виконанні роботи ми керувалися нормами та принципами Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальними етичними принципами експериментів на тваринах, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики (2001) та експертним висновком комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

До дослідження залучено 45 тримісячних шурів-самців лінії Wistar вагою 140–160 г. Експериментальний цукровий діабет і ДР моделювали на 60 шурах-самцях шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, China), розчиненого в холодному 0,1 М цитратному буфері (рН 4,5). 5 тварин використано для отримання початкових даних (інтактні). Протягом 16 годин до виконання ін'єкції тварин не годували, а протягом 24 годин після — поїли 5% розчином глюкози. У подальшому кожні три доби контролювали рівень глікемії за допомогою глюкометра та одноразових тест-смужок (ACCUChek Instant, Roche, Mannheim, Germany) у крові, забраній з хвостової вени натще. Через 3 доби після ін'єкції вміст глюкози в крові тварин, яким вводили стрептозотозин, був не менше 15 ммоль/л. Тварин спостерігали протягом 2 місяців.

Через 7 діб тварин зі стійкою гіперглікемією ($n = 40$) сліпим випадковим способом розділили на 4 групи по 10 особин. У 1-й групі (контроль) лікування гіперглікемії не проводили. У 2-й групі тваринам через день внутрішньоочеревинно вводили інсулін короткої дії (Actrapid HM Penfill, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) у дозі 30 ОД. Тваринам 3-ї групи *per os* щоденно

вводили розчин інгібітору протеїнкіназ (ІПК) сорафенібу (200 мг, Cipla, Індія) у дозі 50 мг/кг у вигляді саше. Тваринам 4-ї групи вводили інсулін (за схемою 2-ї групи), а також розчин сорафенібу (за схемою 3-ї групи).

Тварин виводили з експерименту через 28 днів і 2 місяці в кількості по 5 особин у кожній групі шляхом смертельної ін'єкції тіопенталу (75 мг/кг). Визначення вмісту плазміногену і плазміну в лізатах тканини сітківки проводили методом імуноблотингу. Зразки тканини витримували в скрапленому азоті, подрібнювали та гомогенізували в 50 ммоль Tris-HCl буфері (pH 7,4) з додаванням інгібіторів фосфатаз та протеаз (Pierce Protease and Phosphatase inhibitor, ThermoScientific, США, № A32961). Електрофорез проводили у 8% поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію (SDS-PAGE) у камері для вертикального гелі-електрофорезу (BioRad, США). Протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану за допомогою електроблоту. Мембрани інкубували з антитілами до плазміногену (Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України, м. Київ) [16].

Антитіла до актину (β -actin (loading control), № MA5-15739, mouse, 1 : 3,000, Invitrogen, США) використовували для його детекції як контролю нанесення протеїну. Після первинної інкубації мембрани відмивали та обробляли антивидовими вторинними антитілами, кон'югованими з пероксидазою хрому (goat anti-rabbit or anti-mouse IgG, Invitrogen, США, cat. nos. G-21234 and 31430, respectively, 1 : 8,000 diluted). Напівкількісний аналіз проводили денситометрично, використовуючи програмне забезпечення TotalLab (TL120, Nonlinear Inc., США). Результати імуноблот-аналізу вмісту виражали в умовних одиницях від контрольної величини оптичної густини відповідної поліпептидної зони на блотограмах, нормованої за вмістом актину в кожному зразку.

Для морфологічних досліджень очі занурювали в 10% розчин нейтрального формаліну та заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікромомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2–3 мкм. Імуно-

гістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних мишачих антитіл проти каспази-3 (74T2, ThermoFisher Scientific, США), застосовували систему детекції Master Polymer Plus Detection (Master Diagnostica, Іспанія). Зрізи додатково забарвлювали гематоксилином. Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів ZEISS із системою обробки результатів Axio Imager. A2 (Німеччина). Оцінку вираженості експресії проводили згідно з рекомендаціями D.J. Dabbs (2014) на підставі візуально-аналогової шкали: 0 балів — забарвлення відсутнє; 1 бал (+) — слабка інтенсивність забарвлення; 2 бали (++) — середня інтенсивність забарвлення; 3 бали (+++) — висока інтенсивність забарвлення [17].

Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описову статистику проводили з розрахунком середніх значень та їхніх стандартних похибок. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення $p < 0,05$.

Результати

Імуноблотингове дослідження показало збільшення вмісту як плазміногену, так і плазміну в сітківці при розвитку ДР (рис. 1). В інтактних тварин вміст обох факторів був надзвичайно малим, що було пов'язано із захисною функцією гематоретинального бар'єра [18].

Через 28 днів та 2 місяці відбувалося поступове накопичення обох факторів у тканинах сітківки: вміст плазміногену збільшувався відповідно у 18,9 та 33,1 раза, вміст плазміну — у 10,5 та 12,7 раза ($p < 0,001$ для всіх випадків).

У нашому дослідженні в окремих експериментальних серіях застосовано введення інсуліну, ІПК сорафенібу та комбіноване введення цих препаратів. У всіх групах через 2 місяці лікування вміст плазміногену був збільшеним рівною мірою та не відрізнявся від такого у контролі. Це підтверджувало припущення про те, що вміст плазміногену в сітківці за умов розвитку ДР збільшувався через підвищення проникності капілярів сіт-

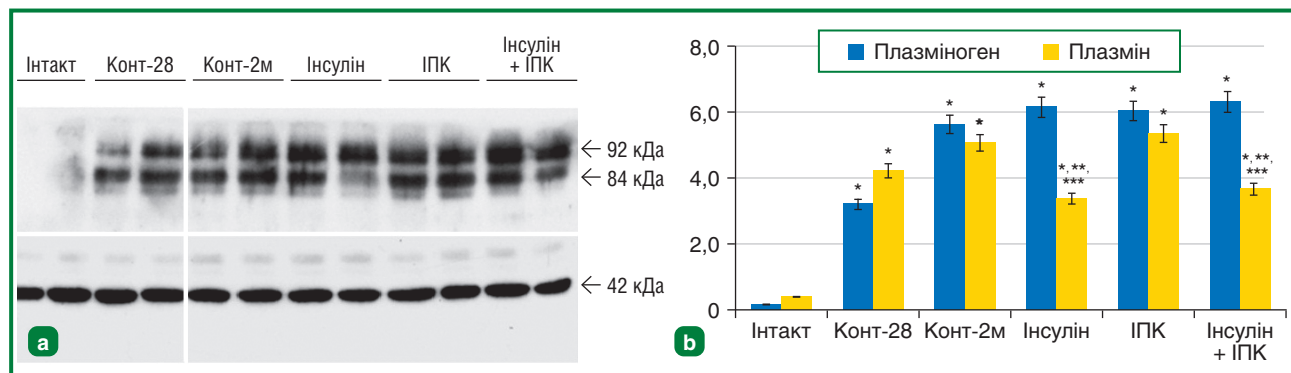


Рисунок 1. Вміст плазміногену і плазміну в тканині сітківки інтактних щурів (Інтакт), у контрольній групі через 28 днів (Конт-28) і 2 місяці (Конт-2м), при введенні інсуліну (Інсулін), сорафенібу (ІПК) і комбінованому введенні інсуліну та сорафенібу (Інсулін+ІПК): а — репрезентативні блотограми плазміногену і плазміну; б — результати денситометричного аналізу блотограм плазміногену і плазміну (співвідношення з рівнем актину); * — $p < 0,05$ порівняно з рівнем інтактних щурів; ** — $p < 0,05$ порівняно з контрольним рівнем через 2 місяці; *** — $p < 0,05$ порівняно з рівнем при введенні сорафенібу

ківки, імовірно, внаслідок запалення. Навіть введення інсуліну та менші значення глікемії в цих групах суттєво не вплинули на накопичення плазміногену.

Однак введення інсуліну сприяло зменшенню вмісту плазміну, який утворюється при включенні активаторів плазміногену (урокиназного або тканинного) — серинових протеаз, які перетворюють фізіологічний зимоген плазміноген на активний плазмін, трипсиноподібну ендопептидазу широкої субстратної специфічності [18]. При застосуванні інсуліну окремо або в комбінації з ІПК сорафенібом відмічено зниження вмісту плазміну, який був нижчим, ніж у контролі через 2 місяці, в 1,4–1,5 раза ($p < 0,05$). Окреме введення ІПК сорафенібу такого ефекту не мало: вміст плазміну відповідав контрольним значенням.

Активация системи плазміноген/плазмін у сітківці супроводжується активацією матричних металопротеїназ, руйнуванням позаклітинного матриксу, передусім ламініну, та апоптозом гангліонарних клітин [19].

У зв'язку з цим у нашому дослідженні було проведено імуногістохімічне виявлення маркера апоптозу каспази-3 у сітківці при розвитку експериментальної ДР (рис. 2).

У контрольній групі було відмічено інтенсивне каспаза-3-позитивне забарвлення відростків астроцитів та клітин Мюллера, що свідчило про активацію експресії каспази-3 та посилення апоптозу (рис. 2а, б). Інтенсивність забарвлення відповідала 3 балам за шкалою D.J. Dabbs. Паралельно відмічено розрідження гангліонарних клітин, їх виражену вакуолізацію, яка чергувалася з гіперхромією нейронів, пікноз ядер, що свідчить про виражені дегенеративні зміни нервових клітин. Застосування інсуліну і більшою мірою комбінації інсуліну з сорафенібом сприяло зменшенню інтенсивності каспаза-3-позитивного забарвлення вздовж внутрішньої поверхні сітківки (рис. 2в, г). Інтенсивність забарвлення за шкалою D.J. Dabbs відповідала 1–2 балам. Відзначено збереження гангліонарних

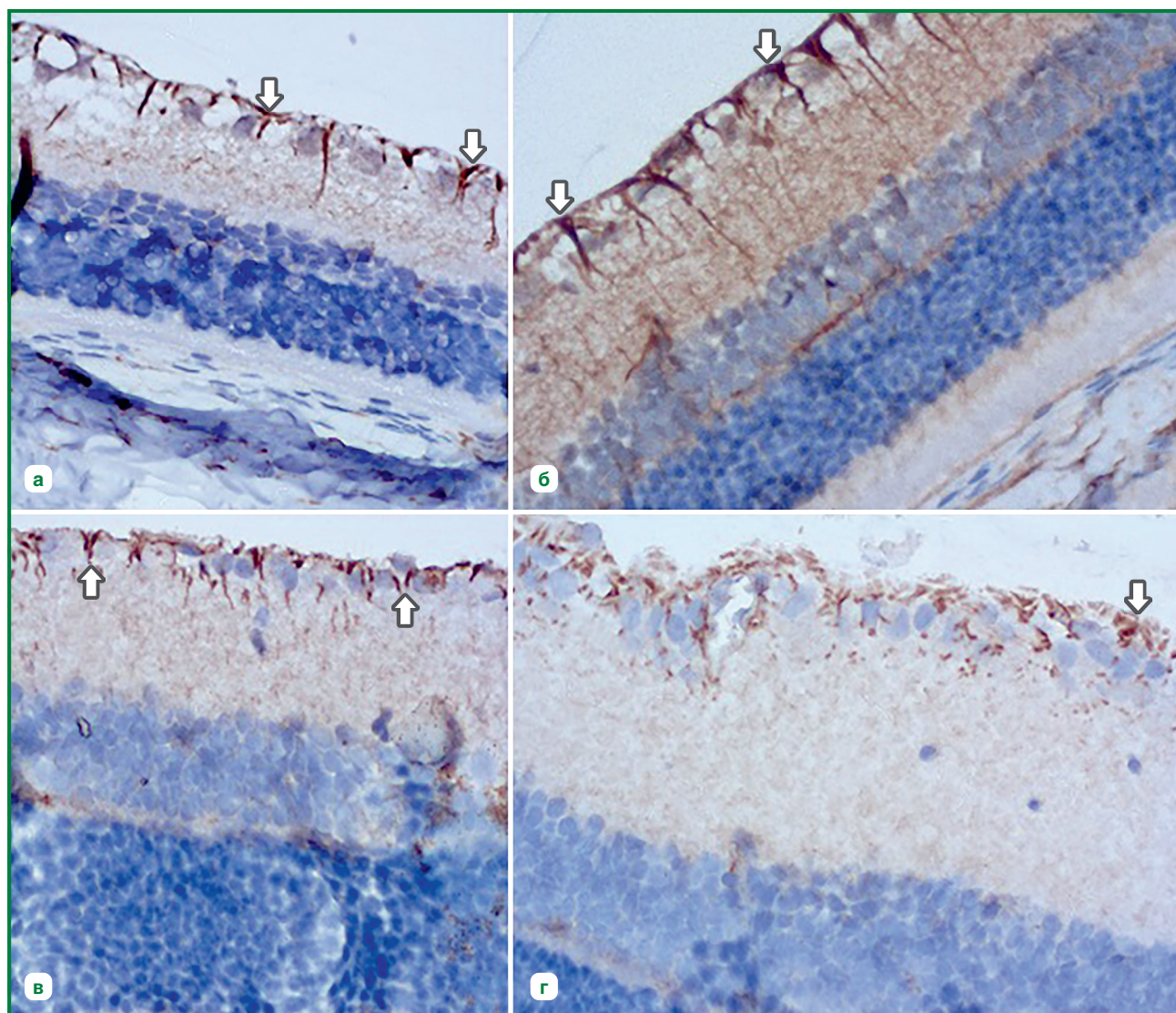


Рисунок 2. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження каспази-3 у сітківці щура, дозобарвлення гематоксилином, $\times 400$: а, б — нелікований контроль через 28 діб та 2 місяці; в, г — через 2 місяці при введенні інсуліну (в) і інсуліну з ІПК сорафенібом (г); білі стрілки — позитивно забарвлені клітини і волокна в шарі гангліонарних клітин та нервових волокон

клітин. Такі зміни свідчать про захисний вплив ІПК сорафенібу, що було показано в наших попередніх публікаціях [20, 21].

Обговорення

Роль плазмінової системи в ремоделюванні матриксу та патогенезі ДР

Плазміноген-плазмінова система відіграє ключову роль у регуляції тканинної перебудови сітківки при ДР, виходячи далеко за межі класичної фібринолітичної функції [22]. Активна форма системи — плазмін — являє собою багатофункціональну серинову протеазу, здатну деградувати не лише фібрин, але й компоненти позаклітинного матриксу, що призводить до порушення структурної цілісності гематоретинального бар'єра та активації каскаду патологічних процесів.

У патофізіології ДР плазмінова система реалізує свої ефекти через декілька взаємопов'язаних механізмів. По-перше, активація tPA та uPA призводить до локального утворення плазміну на поверхні ендотеліальних клітин сітківки. Цей процес опосередковує протеолітичну деградацію білків щільних контактів, зокрема оклюдину, що є критичним компонентом гематоретинального бар'єра [23]. Деградація оклюдину металопроїназами MMP-2 та MMP-9, які активуються плазміном, призводить до порушення парacellularної проникності та розвитку макулярного набряку.

Особливо важливим є той факт, що при експериментальній ДР спостерігається підвищення рівня tPA та індукція активності uPA у тканині сітківки, що асоціюється з активацією плазміногену до активного плазміну [24]. Гангліонарні клітини сітківки конститутивно експресують tPA та вивільняють його в позаклітинний простір при гіперстимуляції глутаматних рецепторів, що характерно для діабетичних ускладнень. Це призводить до каскадної активації апоптозу спочатку в шарі гангліонарних клітин, а згодом — у внутрішньому та зовнішньому ядерному шарах сітківки, що ми й спостерігали у наших дослідженнях.

Крім прямого протеолітичного впливу, плазмінова система регулює активність численних факторів росту та цитокінів, включаючи судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), який відіграє центральну роль у неоваскуляризації сітківки [25]. VEGF індукуює синтез і вивільнення tPA та PAI, що сприяє поділу, проліферації та міграції ендотеліальних клітин, підвищує судинну проникність і активність ферментів, які змінюють міжклітинний матрикс. При проліферативній ДР високі рівні експресії tPA, PAI та VEGF вірогідно корелюють між собою, що свідчить про їх синергічну участь у патологічному ангиогенезі.

Отже, плазмінова система забезпечує динамічну регуляцію мікрооточення тканин сітківки при ДР, опосередковуючи як первинні механізми пошкодження (протеоліз, апоптоз), так і компенсаторні процеси (неоваскуляризація). Розуміння цих механізмів створює підґрунтя для розробки таргетних терапевтичних стратегій, спрямованих на модуляцію активності плазмінової системи при діабетичних ускладненнях ока.

Аналіз накопичення плазміногену і плазміну при нелікованій ДР

Результати нашого дослідження виявили суттєві зміни в ретинальному вмісті компонентів фібринолітичної системи при експериментальній ДР. В інтактних тварин вміст плазміногену та плазміну був надзвичайно малим, що підтверджує захисну функцію гематоретинального бар'єра та селективну проникність для білків плазми крові в нормальних умовах [26].

Індукція діабету в наших дослідженнях призвела до прогресивного накопичення обох компонентів фібринолітичної системи в ретинальній тканині. Через 28 діб після індукції ДР спостерігалось багаторазове підвищення вмісту плазміногену та плазміну порівняно з контрольними значеннями. Ці зміни мали виражену тенденцію до подальшого прогресування.

Принципово важливим є аналіз співвідношення плазміноген/плазмін, яке змінилось з 1,0 у контрольній групі до 2,6 через два місяці після індукції діабету. Це свідчить про те, що накопичення плазміногену переважає його активацію до плазміну, вказуючи на порушення регуляції системи активації плазміногену при ДР.

Механізми спостережуваних змін можуть включати декілька компонентів. По-перше, порушення гематоретинального бар'єра при ДР сприяє інфільтрації білків плазми, включаючи плазміноген, у ретинальну тканину [27]. По-друге, дисбаланс між накопиченням плазміногену та його активацією може бути результатом порушення експресії або активності tPA та uPA. Дослідження показали, що при ушкодженні ретинальної тканини відбувається підвищення активності tPA й індукція активності uPA [28], однак ці зміни можуть бути недостатніми для ефективної активації накопиченого плазміногену. Крім того, активатори плазміногену можуть сприяти ексайтотоксичному ушкодженню сітківки [24].

Клінічне значення виявленого дисбалансу є багатограним. Надмірне накопичення плазміногену без відповідної активації може призводити до порушення деградації позаклітинного матриксу, сприяючи прогресуванню фіброзу та неоваскуляризації, характерних для пізніх стадій ДР. Водночас навіть часткова активація великих кількостей плазміногену може спричиняти деградацію білків щільних контактів, таких як оклюдин, VE-кадгерин тощо, що призводить до подальшого порушення гематоретинального бар'єра та прогресування патологічного процесу.

Вплив інсулінотерапії на ретинальний вміст плазміногену і плазміну

Результати нашого дослідження виявили диференційований вплив інсулінотерапії на компоненти фібринолітичної системи в ретинальній тканині. Через 2 місяці лікування в усіх групах вміст плазміногену залишався підвищеним і не відрізнявся від контрольної (нелікованої) групи. Це означає, що навіть при зниженні глікемії завдяки інсуліну накопичення плазміногену зберігається, що свідчить про незалежність цього процесу від рівня цукру в крові.

Плазмін, однак, реагував на лікування інакше: при застосуванні інсуліну (окремо або разом із ІПК сорафенібом) вміст плазміну зменшувався в 1,4–1,5 раза порівняно з нелікованим контролем ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що інсулін впливає на активацію плазміногену, знижуючи перетворення його на активний плазмін. Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про подвійну роль інсулінотерапії при ДР. З одного боку, інсулін забезпечує ефективний глікемічний контроль, що є фундаментальним принципом запобігання мікросудинним ускладненням діабету [29]. З іншого боку, гостра інтенсивна інсулінотерапія може викликати парадоксальне погіршення ретинопатії через активацію HIF-1 α /VEGF-опосередкованих механізмів, що призводить до підвищення судинної проникності [30].

Також механізм зниження вмісту плазміну під впливом інсуліну може бути пов'язаний з кількома факторами. По-перше, інсулін може впливати на експресію або активність tPA та uPA, що регулюють перетворення плазміногену в плазмін. По-друге, інсулінотерапія може модулювати рівень PAI-1, що також контролює активацію фібринолітичної системи.

Збереження високого рівня плазміногену при зниженні вмісту плазміну створює специфічний патофізіологічний профіль, який може мати як протективні, так і потенційно негативні наслідки. З одного боку, зниження активності плазміну може зменшувати деградацію білків щільних контактів ендотелію та сприяти стабілізації гематоретинального бар'єра. З іншого боку, надмірне накопичення плазміногену може створювати субстрат для майбутньої активації протеолітичної системи при додаткових патологічних стимулах.

Клінічні дослідження демонструють складність взаємодії між інсулінотерапією та розвитком діабетичних ускладнень. Дані Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) вказують на підвищений ризик макулярного набряку при використанні вищих доз екзогенного інсуліну, що може бути пов'язано з активацією EGFR-опосередкованих сигнальних шляхів у пігментному епітелії сітківки [31].

Протизапальні ефекти інсулінотерапії також відіграють важливу роль у модуляції фібринолітичної системи. Нормалізація глікемії призводить до зниження експресії прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α), молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1) та факторів ангіогенезу (VEGF) у різних типах ретинальних клітин, включаючи ендотеліальні клітини, перицити та клітини Мюллера [32]. Ці зміни можуть опосередковано впливати на регуляцію плазміногенної системи та пояснювати спостережувані відмінності в накопиченні плазміногену і плазміну.

Отже, наші результати підтверджують складність впливу інсулінотерапії на патофізіологічні процеси при ДР та демонструють необхідність диференційованого підходу до розуміння ролі фібринолітичної системи в розвитку діабетичних ускладнень.

Роль фармакологічної блокади клітинних протеїнкіназ сорафенібом

Сорафеніб (BAY 43-9006) був розроблений як селективний інгібітор C-Raf- та B-Raf-кіназ, проте подальші

дослідження виявили його полікіназну активність щодо VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , Flt3, c-Kit і Ret [33]. Аномальна активація сигнального каскаду Ras-Raf-MEK1/2-ERK1/2, що зустрічається приблизно в 30 % злоякісних пухлин людини, стала теоретичним обґрунтуванням для застосування даного препарату при різних патологічних станах.

Механізм дії сорафенібу не обмежується лінійним гальмуванням каскаду Raf-MEK-ERK. Препарат індукує апоптоз через пошкодження мітохондрій, пригнічення синтезу білків (включно з антиапоптичним білком Mcl-1), викликає ендоплазматичний стрес, підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію та активацію PERK [34]. Важливо, що загальне гальмування трансляції білків відбувається незалежно від пригнічення шляху MEK/ERK, що свідчить про широкий спектр біологічних ефектів препарату.

У нашому дослідженні при застосуванні лише сорафенібу зниження рівня плазміну не відмічено, його концентрація залишалася високою. Це може пояснюватися тим, що сорафеніб не впливає безпосередньо на систему активаторів плазміногену. Його дія спрямована переважно на інгібування сигнальних шляхів (MAPK/ERK, VEGFR, PDGFR), що беруть участь у прозапальних реакціях, але не безпосередньо у ферментативному перетворенні плазміногену.

Додатково встановлено, що сорафеніб гальмує активацію JNK та індукцію апоптозу через інгібування ZAK-кінази та TAOK2 [34]. Цей ефект не залежний від класичного ERK-сигналювання і не пов'язаний з парадоксальною активацією ERK. Проте, незважаючи на широке інгібування клітинних протеїнкіназ, дія сорафенібу не охоплює плазміноген-активуючі системи, що підтверджується відсутністю зниження рівня плазміну в тканинах сітківки при ДР.

Отримані результати підкреслюють важливість розрізнення ефектів сигнал-блокуючих препаратів та їх впливу на протеолітичні системи. Хоча сорафеніб значно впливає на клітинні сигнальні каскади, стрес ендоплазматичного ретикулуму та трансляцію білків, його терапевтичний потенціал при ДР обмежений відсутністю прямого впливу на плазміноген-активаційну систему. Це свідчить про те, що плазмінова активація у даному випадку регулюється шляхами, не залежними від основних мішеней сорафенібу, а блокада клітинних кіназ не є ключовим регулятором ферментативної активності плазміну в даному контексті.

Синергізм інсуліну і сорафенібу: комбінований ефект і патофізіологічне значення

Комбіноване лікування інсуліном і ІПК сорафенібом продемонструвало більш виражене зниження вмісту плазміну порівняно з монотерапією. Такий ефект можна розцінювати як результат синергізму: інсулін нормалізує метаболічне середовище й гальмує активацію ферментативного каскаду, тоді як сорафеніб пригнічує прозапальні сигнали, які можуть підтримувати активність урокіназної системи. Водночас вміст плазміногену залишався високим, що вказує на збере-

ження судинної проникності. Отже, лише комбінація препаратів дозволяє впливати на декілька патогенетичних ланок ДР одночасно — гіперглікемію, запалення та протеоліз.

Патофізіологічне обґрунтування синергічного ефекту базується на плейотропних властивостях інсуліну, що охоплюють нейропротекторні та судинозахисні механізми. Інсулін чинить антитромботичну дію за рахунок зниження рівнів тканинного фактора та PAI-1, що сприяє обмеженню активації плазміну та пригніченню гіперактивації фібринолітичної системи [35]. Крім того, інсулін пригнічує експресію прозапальних транскрипційних факторів, зменшуючи запальну відповідь.

Механізм синергізму реалізується і через взаємодоповнюючі сигнальні шляхи. Інсулін активує PI3K/Akt-каскад, який у нормі сприяє клітинній виживаності та може модулювати активацію плазміногену [36]. Водночас сорафеніб інгібує MAPK/ERK- та VEGF-залежні прозапальні каскади, що додатково зменшує стимуляцію протеолітичних систем. Поєднання цих механізмів забезпечує більш ефективне пригнічення ферментативної активності плазміну порівняно з монотерапією.

Важливим аспектом нейропротекторної дії інсуліну є його здатність регулювати гомеостаз заліза через пригнічення експресії DMT1 (divalent metal transporter 1) в умовах ішемії [37]. Це знижує токсичне перевантаження залізом та окисний стрес — ключові ланки патогенезу ДР. У поєднанні з протизапальним ефектом сорафенібу це створює потужний нейропротекторний ефект.

Клінічне значення виявленого синергізму полягає в можливості застосування комбінованої терапії для більш ефективного контролю протеолітичних процесів при ДР. Комбінація знижувала рівень плазміну ще ефективніше, що може вказувати на синергізм: інсулін гальмує активацію, а сорафеніб додатково пригнічує прозапальні сигнали, які активують ферментативний каскад. Це підтверджує, що поєднання антигіперглікемічного та сигнал-блокуючого впливу може давати нейропротекторний ефект.

Отримані результати демонструють, що ефективність комбінованої терапії зумовлена не простим сумуванням ефектів, а справжнім синергізмом на рівні молекулярних механізмів. Інсулін забезпечує метаболічну стабілізацію та пряме пригнічення активації плазміногену, тоді як сорафеніб блокує додаткові прозапальні сигнали, які підтримують протеолітичну активність. Така багатоцільова стратегія може стати основою для розробки нових підходів до терапії ДР, спрямованих на одночасне пригнічення кількох патогенетичних ланок захворювання.

Апоптоз: каспаза-3 і морфологічні зміни як наслідок активації плазмінової системи

Функціональний наслідок змін у плазміновій системі можна простежити через активацію апоптозу, що є ключовим механізмом нейродегенерації при ДР [38, 39]. Каспаза-3 є центральною виконавчою каспазою, яка відповідає за протеолітичну деградацію клітинних субстратів під час апоптозу [40]. Її активація є надій-

ним маркером програмованої загибелі клітин навіть до появи морфологічних ознак, таких як фрагментація ДНК [41].

У групі нелікованого контролю імуногістохімічний аналіз виявив виражену позитивну реакцію до каспази-3 у гангліонарному шарі, переважно в клітинах Мюллера та відростках астроцитів. Морфологічно спостерігалось розрідження гангліонарних клітин, вакуолізація нейронів, пікноз та гіперхромія ядер, що свідчить про глибокі дегенеративні зміни внаслідок активації апоптотичного каскаду. Ці результати вказували на прогресуючий апоптоз нейронів, зумовлений гіперглікемією, оксидативним стресом та запаленням, характерними для ДР [38, 42]. Застосування інсуліну зменшувало кількість каспаза-3-позитивних клітин у гангліонарному шарі та інтенсивність забарвлення. Морфологічно відмічено часткове збереження гангліонарного шару та зниження рівня вакуолізації. Це вказувало на часткове пригнічення апоптозу під впливом інсуліну, імовірно, за рахунок поліпшення глікемічного контролю та модуляції проапоптотичних сигнальних шляхів PI3K/Akt [43].

Найбільш виражений нейропротекторний ефект спостерігався при комбінованому лікуванні інсуліном і сорафенібом, що призводило до значного зниження експресії каспази-3: більшість клітин була негативною, а інтенсивність забарвлення не перевищувала 1 бал за шкалою D.J. Dabbs. Морфологічно спостерігалось збереження структури гангліонарного шару, а також відсутність вираженої вакуолізації, пікнозу ядер або інших ознак нейродегенерації. Це свідчило про сильний нейропротекторний ефект комбінованої терапії, який реалізувався через пригнічення апоптозу. Принципова можливість такого підходу була показана також для застосування антиапоптотичних засобів після ішемії-реперфузії сітківки [44].

Висока експресія каспази-3 у нелікованих тварин вказувала на активний апоптоз, імовірно, індукований плазміном, який, діючи протеолітично на позаклітинний матрикс, може викликати нейрозапалення та спричинити загибель нейронів [38]. Патофізіологічне обґрунтування антиапоптотичного ефекту базується на кількох механізмах.

По-перше, плазмінова система, зокрема плазмін, шляхом деградації позаклітинного матриксу та індукції нейрозапалення може опосередковано активувати внутрішньоклітинні сигнали загибелі клітин [38].

По-друге, важливу роль у розвитку апоптозу відіграє TNF- α , який індукується гіперглікемією, оксидативним стресом та дією VEGF через активацію транскрипційного фактора NF- κ B [5]. Блокада TNF- α значно знижує активацію каспаз 8 і 3, що вказує на ключову роль цього цитокіну у механізмах ретинального апоптозу при діабеті.

По-третє, додатковим механізмом нейропротекції є регуляція мітохондріального гомеостазу. Підвищення рівня мітохондріальної форми білка Sx43 (mtSx43) запобігає фрагментації мітохондрій, знижує експресію проапоптотичного білка Вах, зменшує рівні активованої каспази-3 і розщепленого PARP [43]. Порушення

транслокації Сх43 до мітохондрій може зумовлювати підвищене утворення активних форм кисню (ROS) та прогресування клітинної загибелі.

Комбінована терапія демонструє синергічний ефект через багатоцільовий вплив: інсулін забезпечує метаболічну стабілізацію та активацію PI3K/Akt-каскаду виживання, тоді як сорафеніб як інгібітор клітинних протеїнкіназ (зокрема, Raf/MEK/ERK, VEGFR) за умов ДР може гальмувати апоптотичні сигнальні шляхи, знижуючи рівень проапоптотичних факторів у сітківці. Дапагліфлозин також демонструє захисний ефект через зниження фосфорилування ERK1/2 та cPLA2, що зменшує продукцію ROS — ключових медіаторів апоптозу [45].

Клінічне значення виявлених змін полягає у встановленні зв'язку між активністю плазмінової системи та інтенсивністю апоптозу в сітківці [46]. Отримані дані дозволяють припустити, що вплив на плазмінову систему опосередковано регулює каскад апоптозу через ініціацію експресії каспази-3 у гангліонарних клітинах сітківки. Такий підхід може стати основою для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на одночасне пригнічення протеолітичних процесів та апоптотичної загибелі нейронів при ДР [47].

Висновки

1. При розвитку експериментальної ДР за відсутності лікування відмічено суттєве накопичення у сітківці плазміногену і плазміну: через 28 днів та 2 місяці відмічено збільшення у 18,9 та 33,1 раза і в 10,5 та 12,7 раза відповідно ($p < 0,001$).

2. Введення інсуліну і ІПК сорафенібу як окремо, так і разом не впливало на приріст вмісту плазміногену. Приріст вмісту плазміну не змінювався при окремій дії ІПК сорафенібу та гальмувався в 1,4–1,5 раза ($p < 0,05$) при дії інсуліну та комбінації інсуліну з сорафенібом.

3. Експресія каспази-3 у контрольній групі суттєво збільшувалася в гангліонарних клітинах, відростках астроцитів та клітин Мюллера сітківки, відмічено розрідження гангліонарних клітин та ознаки їх дегенерації. Цьому запобігало введення інсуліну та комбінації інсуліну з сорафенібом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, є фрагментом НДР кафедри «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер держреєстрації 0120U105324).

Внесок авторів. Усенко К.О. — дизайн дослідження, збір та обробка матеріалів, написання тексту; Михайловська В.В. — збір та обробка матеріалів, написання тексту; Зяблицев С.В. — концепція дослідження, аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580–1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
2. Medina-Ramirez SA, Soriano-Moreno DR, Tuco KG, et al. Prevalence and incidence of diabetic retinopathy in patients with diabetes of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(4):e0296998. doi: 10.1371/journal.pone.0296998.
3. 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.
4. Wei L, Sun X, Fan C, Li R, Zhou S, Yu H. The pathophysiological mechanisms underlying diabetic retinopathy. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:963615. doi: 10.3389/fcell.2022.963615.
5. Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):E1816. doi: 10.3390/ijms19061816.
6. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: A complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(12):1257–1270. doi: 10.1080/14712598.2018.1545836.
7. Wang W, Zhao H, Chen B. DJ-1 protects retinal pericytes against high glucose-induced oxidative stress through the Nrf2 signaling pathway. *Sci Rep*. 2020;10(1):2477. doi: 10.1038/s41598-020-59408-2.
8. Sinclair SH, Schwartz SS. Diabetic retinopathy—an underdiagnosed and undertreated inflammatory, neuro-vascular complication of diabetes. *Front Endocrinol*. 2019;10:843. doi: 10.3389/fen-2019.00843.
9. van der Wijk AE, Hughes JM, Klaassen I, Van Noorden C, Schlingemann RO. Is leukostasis a crucial step or epiphenomenon in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Leukoc Biol*. 2017;102(4):993–1001. doi: 10.1189/jlb.3RU0417-139.
10. Xia F, Ha Y, Shi S, Li Y, Li S, Luisi J, et al. Early alterations of neurovascular unit in the retina in mouse models of tauopathy. *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9(1):51. doi: 10.1186/s40478-021-01149-y.
11. Katz JM, Tadi P. Physiology, Plasminogen Activation. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539745/>.
12. Polat SB, Ugurlu N, Yulek F, et al. Evaluation of serum fibrinogen, plasminogen, α 2-anti-plasmin, and plasminogen activator inhibitor levels (PAI) and their correlation with presence of retinopathy in patients with type 1 DM. *J Diabetes Res*. 2014;2014:317292. doi: 10.1155/2014/317292.
13. Persson M, Kjaer A. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) as a promising new imaging target: potential clinical applications. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33(5):329–37. doi: 10.1111/cpf.12037.
14. Sillen M, Declerck PJ. A Narrative Review on Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Its (Patho)Physiological Role: To Target or Not to Target? *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2721. doi: 10.3390/ijms22052721.
15. Banfi C, Eriksson P, Giandomenico G, et al. Transcriptional Regulation of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Gene by Insulin:

Insights Into the Signaling Pathway. Diabetes. 2001;50(7):1522-30. doi: 10.2337/diabetes.50.7.1522.

16. Yatsenko TA, Kharchenko SM. Polyclonal antibodies against human plasminogen: purification, characterization and application. *Biotechnologia Acta.* 2020;6(13):50-57. <https://doi.org/10.15407/biotech13.06.050>.

17. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. 960 p.

18. Zhang X, Chaudhry A, Chintala SK. Inhibition of plasminogen activation protects against ganglion cell loss in a mouse model of retinal damage. *Mol Vis.* 2003;9:238-48. Available from: <http://www.molvis.org/molvis/v9/a35/>.

19. Chintala SK. Tissue and urokinase plasminogen activators instigate the degeneration of retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma. *Exp Eye Res.* 2016;143:17-27. doi: 10.1016/j.exer.2015.10.003.

20. Usenko KO. Effect of receptor protein kinase inhibition on the morphogenesis of experimental diabetic retinopathy. *J Ophthalmol (Ukraine).* 2025;1(522):47-53. doi: 10.31288/ofthalmolzh202514753.

21. Usenko KO, Rykov SO, Dyadyk OO, Zablitshev SV. Effect of cellular protein kinases blockage on the S100 retina expression in experimental diabetic retinopathy. *Pathologia.* 2024;3(21):226-31. doi: 10.14739/2310-1237.2024.3.316604.

22. Yatsenko T, Skrypnyk M, Troyanovska O, et al. The Role of the Plasminogen/Plasmin System in Inflammation of the Oral Cavity. *Cells.* 2023 Jan 30;12(3):445. doi: 10.3390/cells12030445.

23. Giebel S, Menicucci G, McGuire P, et al. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest.* 2005;85:597-607. doi: 10.1038/labinvest.3700251.

24. Mali RS, Cheng M, Chintala SK. Plasminogen activators promote excitotoxicity-induced retinal damage. *FASEB J.* 2005 Aug;19(10):1280-9. doi: 10.1096/fj.04-3403com.

25. Wu SL, Zhan DM, Xi SH, He XL. Roles of tissue plasminogen activator and its inhibitor in proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2014 Oct 18;7(5):764-7. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.04.

26. Andreas P, Joachim S, Rolf MS, Helmut S. Growth Factor Alterations in Advanced Diabetic Retinopathy: A possible Role of Blood Retina Barrier Breakdown. *Diabetes.* 1997;46(Suppl 2):S26-S30. doi: 10.2337/diab.46.2.S26.

27. Sirén V, Immonen I. uPA, tPA and PAI-1 mRNA expression in periretinal membranes. *Curr Eye Res.* 2003;27(5):261-267. doi: 10.1076/ceyr.27.5.261.17223.

28. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1375-1394. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.024.

29. Sugimoto M, Cutler A, Shen B, et al. Inhibition of EGF signaling protects the diabetic retina from insulin-induced vascular leakage. *Am J Pathol.* 2013;183(3):987-995. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.05.017.

30. Poulaki V, Qin W, Joussen AM, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1 α and VEGF. *J Clin Invest.* 2002;109(6):805-815. doi: 10.1172/JCI13776.

31. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1859-1868. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.023.

32. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(5):343-358. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.002.

33. Vin H, Ching G, Ojeda SS, et al. Sorafenib suppresses JNK-dependent apoptosis through inhibition of ZAK. *Mol Cancer Ther.* 2014 Jan;13(1):221-9. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0561.

34. Rahmani M, Davis EM, Crabtree TR, Habibi JR, et al. The kinase inhibitor sorafenib induces cell death through a process involving induction of endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol.* 2007 Aug;27(15):5499-513. doi: 10.1128/MCB.01080-06.

35. Lioutas VA, Novak V. Intranasal insulin neuroprotection in ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2016 Mar;11(3):400-1. doi: 10.4103/1673-5374.179040.

36. Liu J, Liu Y, Meng L, Ji B, Yang D. Synergistic Antitumor Effect of Sorafenib in Combination with ATM Inhibitor in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Int J Med Sci.* 2017 Apr 9;14(6):523-529. doi: 10.7150/ijms.19033.

37. Fenaroli F, Valerio A, Ingrassia R. Ischemic Neuroprotection by Insulin with Down-Regulation of Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) Expression and Ferrous Iron-Dependent Cell Death. *Biomolecules.* 2024 Jul 15;14(7):856. doi: 10.3390/biom14070856.

38. Stadelmann C, Lassmann H. Detection of apoptosis in tissue sections. *Cell Tissue Res.* 2000;301:19-31. doi: 10.1007/s004410000203.

39. Ahmed M, Abu El-Asrar, Lieve Dralands, Luc Missotten, Ibrahim A Al-Jadaan, Karel Geboes. Expression of Apoptosis Markers in the Retinas of Human Subjects with Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(8):2760-2766. doi: 10.1167/iovs.03-1392.

40. Mohr S, Xi X, Tang J, Kern TS. Caspase activation in retinas of diabetic and galactosemic mice and diabetic patients. *Diabetes.* 2002;51:1172-1179.

41. Kowluru RA, Koppolu P. Diabetes-induced activation of caspase-3 in retina: effect of antioxidant therapy. *Free Radic Res.* 2002;36:993-999.

42. Joussen AM, Doehmen S, Le ML, et al. TNF- α mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations. *Mol Vis.* 2009 Jul 25;15:1418-28. PMID: 19641635.

43. Sankaramoorthy A, Roy S. High Glucose-Induced Apoptosis Is Linked to Mitochondrial Connexin 43 Level in RRECs: Implications for Diabetic Retinopathy. *Cells.* 2021 Nov 10;10(11):3102. doi: 10.3390/cells10113102.

44. Lam TT, Abler AS, Tso MOM. Apoptosis and caspases after ischemia-reperfusion injury in rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:967-975.

45. Hu Y, Xu Q, Li H, Meng Z, et al. Dapagliflozin Reduces Apoptosis of Diabetic Retina and Human Retinal Microvascular Endothelial Cells Through ERK1/2/cPLA2/AA/ROS Pathway Independent of Hypoglycemic. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 24;13:827896. doi: 10.3389/fphar.2022.827896.

46. Jasmiad N, Abd Ghani R, Agarwal R, et al. Relationship between serum and tear levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2022;22:357. doi: 10.1186/s12886-022-02550-4.

47. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest.* 1998;102(4):783-791. doi: 10.1172/JCI2425.

Отримано/Received 11.04.2025

Рецензовано/Revised 19.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025 ■

Information about authors

Kateryna Usenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology and Optometry, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: usenko1205@gmail.com; phone: +380 (97) 952-38-41; <https://orcid.org/0000-0001-9907-6109>

Viktoriia Mykhailovska, Student, Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: v28mail@gmail.com; phone: +380 (68) 140-09-37; <https://orcid.org/0009-0000-7218-4222>

Serhii Ziablitshev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: zsv1965@gmail.com; phone: +380 (50) 328-23-87; <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was carried out at the Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University, is a fragment of the research project of the department "Development of new methods of diagnosis, treatment and prevention of refractive, inflammatory, dystrophic and traumatic diseases of the organ of vision and their clinical and experimental justification" (state registration number 0120U105324).

Authors' contribution. K.O. Usenko — research design, collection and processing of materials, writing the text; V.V. Mykhailovska — collection and processing of materials, writing the text; S.V. Ziablitshev — concept and analysis of the obtained data.

K.O. Usenko, V.V. Mykhailovska, S.V. Ziablitshev
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Retinal plasminogen and plasmin content in experimental diabetic retinopathy and the effect of pharmacological blockade of cellular protein kinases

Abstract. Background. Diabetic retinopathy (DR) is accompanied by dysregulation of proteolysis, in particular activation of the plasmin system, which contributes to neuroinflammation and neurodegeneration of the retina. The study of the retinal content of plasminogen and plasmin and the effect of pharmacological blockade of cellular protein kinases allows us to clarify the role of these components in the pathogenesis of DR and to substantiate new approaches to its pathogenetic treatment. Objective: to determine the content of plasminogen and plasmin in the retinal tissue and the effect of sorafenib, a cellular protein kinase inhibitor, on it in experimental DR. **Materials and methods.** DR was modeled in male Wistar rats by a single injection of streptozotocin (50 mg/kg; Sigma-Aldrich Co, China). Rats were divided into 4 groups: control; with the administration of insulin (30 U; Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark), a protein kinase inhibitor sorafenib (Cipla, India) at a dose of 50 mg/kg, and with the administration of insulin and sorafenib. Immunoblotting was performed using monoclonal antibodies against plasminogen and plasmin (Invitrogen, USA). **Results.** With the development of experimental DR in the absence of

treatment, there was a significant accumulation of plasminogen and plasmin in the retina: after 28 days and 2 months, by 18.9 and 33.1 and by 10.5 and 12.7 times, respectively ($p < 0.001$). The administration of insulin and sorafenib both separately and together did not affect an increase in plasminogen content. An increase in plasmin level did not change with the separate action of the sorafenib and was inhibited by 1.4–1.5 times ($p < 0.05$) with insulin and the combination of insulin with sorafenib. The expression of caspase-3 in the control group significantly increased in ganglion cells, processes of astrocytes and Müller cells; ganglion cell loss and signs of their degeneration were noted. This was prevented by the administration of insulin and the combination of insulin with sorafenib. **Conclusions.** In DR, there was a significant accumulation of plasminogen and plasmin in the retina, which indicates the activation of the plasmin system. Insulin and its combination with sorafenib partially reduce plasmin level and caspase-3 expression, preventing neurodegeneration. This confirms the promising potential of pharmacological modulation of cellular protein kinases for retinal protection in DR. **Keywords:** diabetic retinopathy; plasminogen; plasmin; sorafenib

Євчев Ф.Д., Єпішева С.М., Дьячкова З.Є., Терещенко А.А.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Неврит зорового нерва як ускладнення запальної патології приносових порожнин

Резюме. Актуальність. Орбітальні ускладнення синуситів — це група захворювань очної ямки, які розвиваються на тлі запальних уражень придаткових пазух носа. За даними багатьох авторів, перше місце посідає запалення верхньощелепних пазух, на другому місці — запалення решітчастих лабіринтів, на третьому — сфеноїдальних пазух. **Мета:** проаналізувати частоту виникнення і подати клінічну характеристику невриту зорового нерва, що виник унаслідок запалення приносових порожнин. **Матеріали та методи.** Обстежені 43 пацієнти (43 ока) — 14 жінок (32,6 %) і 29 чоловіків (67,4 %) віком від 19 до 58 років з діагнозом неврит зорового нерва. Після огляду та збору анамнезу ми запідозрили, що неврит виник унаслідок запалення приносових порожнин. У всіх пацієнтів спостерігався монолатеральний процес. Проводилися загальноклінічне обстеження, визначення гостроти зору, поля зору, офтальмоскопія, комп'ютерна томографія, передня і задня риноскопія, фарингоскопія, рентгеноскопія в прямих проєкціях і прицільній боковій проєкції, ендоскопія. **Результати.** Основні клінічні скарги пацієнтів на погіршення або втрату зору, головний біль, частіше в зоні скроні й потилиці та при нахилі голови вперед, ускладнення дихання і виділення з носа, слабкість, температуру дають нам підстави запідозрити запальний процес у приносових пазухах. Найбільш поширеною причиною виникнення неврит зорового нерва внаслідок запалення приносових пазух визнано сфеноїдити. Це пов'язано з тим, що найбільш часто зоровий нерв розташовується близько до задньої гратчастої та клиноподібної пазух без контакту або поглиблення стінки. На другому місці — гайморити, на третьому — фронтити. **Висновки.** Сфеноїдит найбільш часто діагностується як причина серйозних ускладнень, як-от неврит зорового нерва і менінгіт. Запалення приносових пазух можуть давати дуже серйозні ускладнення: неврит зорового нерва, менінгіт, тромбоз печеристого синуса. У всіх випадках, коли це захворювання лише запідозрено, необхідно терміново вживати заходів щодо диференціальної діагностики й лікування. Найчастіше в запальний процес зорового нерва (неврит) залучена сфеноїдальна пазуха, що потребує негайного лікування для запобігання ускладненням. **Ключові слова:** неврит зорового нерва; приносові порожнини; синусити; сфеноїдити; запалення; діагностика

Вступ

Зоровий нерв, сонні артерії та зоровий канал формуються до появи навколоносових синусів і пов'язані з вродженими варіантами будови стінок клиноподібних синусів. Орбітальні ускладнення синуситів — це група захворювань очної ямки, які розвиваються на тлі запальних уражень придаткових пазух носа. За даними багатьох авторів, перше місце посідає запалення верхньощелепних пазух, на другому місці — запалення решітчастих лабіринтів, на третьому — сфеноїдальних пазух. Сфеноїдит нерідко спостерігається в комбінації з ураженням приносових пазух, частіше з етмоїдитами, оскільки інфекція

із задніх комірок решітчастого лабіринту поширюється на клиноподібну пазуху, тому симптоматика гострого і хронічного сфеноїдиту маскується етмоїдитом [1]. До основних клінічних проявів належать набряк і гіперемія повік, обмеження рухів очного яблука, екзофтальм, біль при пальпації або в стані спокою, інтоксикаційний синдром. Незалежно від локалізації запального процесу в тій чи іншій пазусі клінічні прояви будуть схожі. Неврит зорового нерва як ускладнення запалення приносових порожнин виникає внаслідок орбітальних ускладнень, що виникають через анатомічну близькість пазух та очних ямок, наявність судинних і нервових комунікацій.

У хворих на неврит зорового нерва внаслідок переднього увеїту відбувається набряк і потовщення діаметра зорового нерва за даними комп'ютерної томографії [2].

Риносинусит включає симптоматичне запалення приносних пазух, це поширене захворювання вражає приблизно 1 із 7 дорослих у Сполучених Штатах і пов'язане зі значною захворюваністю й фінансовими витратами [3]. Інфекція поширюється найчастіше гематогенним шляхом, у першу чергу за наявності інфекційного запалення в прилеглих структурах: приносних пазухах, зубошелепній ділянці, структурах оболонки мозку. Можливе гематогенне занесення інфекції, що реалізується через передню очну вену і крилопіднебінне сплетення, які збирають кров з передніх синусів параносових і задніх відділів носової порожнини. У дітей середовищем для бактерій і продуктів їхньої життєдіяльності може бути носослизний канал. Ускладнення орбітальних уражень пов'язані з неадекватною або невчасно розпочатою терапією. При швидко наростаючих набряках клітковини очниці відбувається здавлення і розвивається ішемія очного нерва, що може призвести до сліпоти [4, 5]. У доступній літературі ми не знайшли відомостей про частоту виникнення, особливості клінічного перебігу невриту зорового нерва як ускладнення запалення приносних порожнин.

Мета: провести аналіз частоти виникнення і подати клінічну характеристику невриту зорового нерва, що виник унаслідок запалення приносних порожнин.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням у Центрі мікрохірургії ока багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету (ЦМО БМЦ ОНМедУ) перебували 43 пацієнти (43 ока) віком від 19 до 58 років з діагнозом неврит зорового нерва — 14 жінок (32,6 %) і 29 чоловіків (67,4 %). Після огляду та збору анамнезу ми запідозрили, що неврит виник унаслідок запалення приносних порожнин. У всіх пацієнтів спостерігався монолатеральний процес. Проводилися загальноклінічні офтальмологічні дослідження (визначення гостроти зору, поля зору, офтальмоскопія), загальний аналіз крові, сечі, комп'ютерна томографія. Крім того, виконувались передня і задня риноскопія, фарингоскопія, рентгеноскопія в прямих проєкціях і прицільний боковий проєкції, ендоскопія.

У роботі були передбачені заходи з безпеки та захисту здоров'я пацієнтів, дотримання їхніх прав, людської

гідності та моральних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України. Письмова інформована згода була отримана від кожного учасника дослідження.

Результати

Після ретельного обстеження та збору анамнезу було визначено, що більшість хворих відчули зниження зору після перенесеного гострого респіраторного вірусного захворювання. Скарги, що найбільш часто турбували хворих, подані в табл. 1.

Таблиця 1. Розподіл клінічних скарг серед обстежених пацієнтів і статистична оцінка їхньої частоти (n = 43)

Скарги пацієнтів	Кількість хворих, які відзначили скарги, n (%)
Зниження гостроти зору	43 (100)
Головний біль, що посилюється при нахилі голови вперед	36 (83,7)
Відчуття важкості в голові	34 (79,0)
Відчуття слабкості й розбитості	32 (74,4)
Озноб, підвищення температури	41 (95,3)
Утруднення носового дихання	43 (100)
Слизові або гнійні виділення з носа	41 (95,3)
Набряклість повік	37 (86,0)
Диплопія	16 (37,2)
$\Sigma/\chi^2 = 15,98; df = 8; p < 0,05$	

Примітка: використано χ^2 -критерій відповідності (goodness-of-fit) для перевірки гіпотези про рівномірний розподіл скарг.

Отже, усі хворі окрім загальних ознак запалення мали скарги на зниження гостроти зору, слизові та гнійні виділення з носа, головний біль та інші характерні скарги.

При розборі симптомів і скарг хворих ми проаналізували клінічні прояви та причини їх виникнення, ці дані наведено в табл. 2.

Після проведеного обстеження нами були виявлені найбільш часті причини запалення зорового нерва, серед них сфеноїдит, гайморит, фронтит, етмоїдит. Отримані дані наведені в табл. 3.

Таблиця 2. Симптоми, скарги, клінічні прояви та причини їх виникнення у хворих

Симптом	Прояви	Причини виникнення
Головний біль (центральный)	Відчуття тиску в скроні та потилиці	Подразнення нервових закінчень у клиноподібному синусі
Біль за очима, диплопія, зниження зору	Залучення зорового нерва	Близькість анатомічних структур
Постназальний синдром	Густе стікання з носоглотки з гіркотою в роті	Скупчення виділень у задній порожнині носа
Постійна закладеність носа	Не піддається лікуванню	Набряк вихідного отвору
Слабкість, температура	Системна загальна відповідь	Загальна інтоксикація організму

Таблиця 3. Причини запалення зорового нерва відповідно до захворювання приносних порожнин

Приносні пазухи	Кількість пацієнтів, n (%)
Сфеноїдит	19 (44,2)
Гайморит	14 (32,6)
Фронтит	7 (16,3)
Етмоїдит	3 (6,9)
$\Sigma/\chi^2 = 14,16; df = 3; p < 0,01$	

Примітка: використано χ^2 -критерій відповідності (χ^2 goodness-of-fit test) для перевірки гіпотези про рівномірний розподіл частоти ураження приносних пазух.

Отже, найчастіше неврит зорового нерва розвивається у хворих на сфеноїдит і гайморит. Найбільш складною є діагностика запалення клиноподібних пазух порівняно з патологічними процесами в інших пазухах. Вирішальними в діагностиці сфеноїдиту є дані комп'ютерної томографії та обстеження ЛОР-органів. Гнійний сфеноїдит може давати дуже серйозні ускладнення: неврит зорового нерва, менінгіт, тромбоз печеристого синуса. Тому в усіх випадках, коли це захворювання лише запідозрено, необхідно вживати всіх заходів для його підтвердження чи виключення.

Обговорення

Головне місце в диференціальній діагностиці пацієнтів з невритом зорового нерва, що є наслідком запалення приносних порожнин, посідає комп'ютерна томографія і консультації оториноларинголога. Крім того, низка авторів спостерігали зміну кровопостачання при запаленні судинної оболонки ока [6].

При реоофтальмографічному дослідженні тонічних властивостей судин виявлено вірогідно значиме збільшення тону дрібних і крупних судин очей у хворих на неврит зорового нерва на тлі переднього увеїту на 14,2 і 17,2 % відносно таких показників у пацієнтів без невриту. Встановлено, що розвиток неврити зорового нерва у хворих на передній увеїт супроводжується збільшенням параметрів структур ока (товщина перипапільних волокон і судинної оболонки, діаметр зорового нерва на вході в орбіту, у ретробульбарній ділянці й середньому відділі), а також гемодинамічних показників ока (об'ємне пульсове кровонаповнення, швидкість об'ємного кровонаповнення, тонічні властивості крупних і дрібних судин), про що свідчить наявність вірогідного прямого кореляційного зв'язку в усіх випадках [7]. При невриті зорового нерва, особливо на тлі запальної реакції з боку приносних пазух, також спостерігаються всі ознаки запалення, у тому числі порушення гемодинаміки, підвищення температури. Визначена роль запалення приносних пазух у виникненні переднього ідіопатичного увеїту з послідовним розвитком неврити зорового нерва [8].

Було класифіковано зв'язок зорових нервів з клиноподібними пазухами. Відповідно до класифікації Де-Лано виділяють 4 типи відношення зорового нерва до задніх околоносових синусів: 1) нерви типу 1 проходять поруч із клиноподібною пазухою без поглиблення

стінки; 2) нерви типу 2 проходять поруч із клиноподібною пазухою, викликаючи поглиблення стінки пазухи; 3) нерви типу 3 проходять через клиноподібну пазуху; 4) нерви типу 4 проходять безпосередньо поряд з клиноподібною пазухою і заднім гратчастим повітряним осередком [9], що призводить до різних типів запалення. Спостерігалися пневматизація переднього клиноподібного відростка та кісткова дегісценція зорового нерва. У пацієнтів із пневматизацією задньої носової перегородки суттєвих змін зорового нерва не спостерігалось. Проте при виконанні операції важливо враховувати, що при пневматизації переднього клиноподібного відростка та великій пневматизації клиноподібних пазух можливі суттєві зміни зорового нерва [10].

Найбільш часто зоровий нерв розташовується близько до задньої гратчастої та клиноподібної пазух без контакту або поглиблення стінки [11]. Основні клінічні скарги пацієнтів, як-от погіршення або втрата зору, частіше монолатерально, головний біль, частіше в зоні скроні та потилиці, а також при нахилі голови вперед, ускладнення дихання та виділення з носа, слабкість, температура, дають нам підстави запідозрити запальний процес у приносних пазухах. Найчастіше в це залучена сфеноїдальна пазуха. Слід також звернути увагу на гайморит і фронтит, що теж можуть стати причиною запалення зорового нерва.

Висновки

- 1. Сфеноїдит найбільш часто діагностується як причина серйозних ускладнень, як-от неврит зорового нерва, менінгіт. У всіх випадках необхідно проводити лікування в офтальмолога в співпраці з оториноларингологом.
- 2. Запалення приносних пазух можуть давати дуже серйозні ускладнення: неврит зорового нерва, менінгіт, тромбоз печеристого синуса. Тому в усіх випадках, коли це захворювання лише запідозрено, необхідно терміново вживати заходів щодо диференціальної діагностики й лікування.
- 3. Найчастіше в запальний процес зорового нерва (неврит) залучена сфеноїдальна пазуха, що потребує негайного лікування для запобігання ускладненням.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Фінансова підтримка відсутня. Робота виконувалася відповідно до плану наукових досліджень «Оптимізація діагностики, лікування і профілактики розвитку дегенеративних і запальних захворювань органа зору», 2020–2024 рр. (номер держреєстрації 0119U003575).

Етичні норми. Дослідження проведено відповідно до положень Гельсінської декларації про моральне регулювання медичних досліджень, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України.

Внесок авторів. Євчев Ф.Д. — концепція і дизайн роботи; Єпішева С.М. — аналіз матеріалу, інтерпретація отриманих даних; Дьячкова З.Е. — збір та аналіз матеріалу, оформлення роботи; Терещенко А.А. — аналіз літератури, збір та аналіз матеріалу.

Список літератури

1. Jacquir A, Facon F, Vidal V. Sphenoid sinusitis. *J Neuroradiol*. 2003;30(4):211-218.
2. Kovtun AV, Venger LV, Khramenko NI. Possibility of early diagnosis of complications of optic neuritis in patients with anterior uveitis according to coherent tomography of the eye orbit. In: *RAD Conference Proceedings*. 2020;4:109-12. DOI: 10.21175/RadProc.2020.23. www.rad-proceedings.org [in Ukrainian].
3. Ott K. Computed Tomography of Adult Rhinosinusitis. *Radiol Technol*. 2018 Jul;89(6):571CT-591CT. PMID: 30420540.
4. Usmani T, Fatima E, Raj V, Aggarwal K. Prospective Study to Evaluate the Role of Multidetector Computed Tomography in Evaluation of Paranasal Sinus Pathologies. *Cureus*. 2022 Apr 10;14(4):e24011. doi: 10.7759/cureus.24011. PMID: 35547426; PMCID: PMC9090213.
5. Ducloyer J-B et al. Optic neuritis classification in 2021. *European Journal of Ophthalmology*. 2021 Jul 3;11206721211028050. doi: 10.1177/11206721211028050.
6. Kovtun OV, Venher LV, Khramenko NI. The nature of the change in hemodynamics of the eye of patients with chronic anterior idiopathic uveitis, the development of neuritis of the visual nerve with its transition to atrophy. *Odesa Medical Journal*. 2021; 5:40-47 [in Ukrainian].
7. Venher LV, Kovtun OV, Khramenko NI. Morphometric features of eye structures according to OCT and changes in hemodynamics in patients with anterior uveitis complicated by optic neuritis. *Odesa Medical Journal*. 2022;1-2(179-180):32-38 [in Ukrainian].
8. Venher LV, Kovtun OV, Savko VV. Study of the paranasal sinuses according to computed tomography data in patients with anterior idiopathic uveitis without complications and with the development of neuritis of the visual nerve. *Ophthalmol Magazine*. 2022;1:37-43 [in Ukrainian].
9. DeLano MC, Fun FY, Zinreich SJ. Relationship of the optic nerve to the posterior paranasal sinuses: a CT anatomic study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Apr;17(4):669-75. PMID: 8730186; PMCID: PMC8337258.
10. Sapçı T, Derin E, Almaç S, Cumali R, Saydam B, Karavuş M. The relationship between the sphenoid and the posterior ethmoid sinuses and the optic nerves in Turkish patients. *Rhinology*. 2004 Mar;42(1):30-4. PMID: 15072031.
11. Heskova G, Mellova Y, Holomanova A, Vybohova D, Kunertova L, Marcekova M, Mello M. Assessment of the relation of the optic nerve to the posterior ethmoid and sphenoid sinuses by computed tomography. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2009 Jun;153(2):149-52. doi: 10.5507/bp.2009.025. PMID: 19771141.

Отримано/Received 10.05.2025

Рецензовано/Revised 15.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025 ■

Information about authors

Fedir Yevchev, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: fedir.yevchev@onmedu.edu; phone: +380 (63) 349-26-18; <https://orcid.org/0000-0002-1630-811X>

Svitlana Yepisheva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General, Pediatric and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: 7033801@gmail.com, max_max7033801@gmail.com; phone: +380 (93) 849-49-18; <https://orcid.org/0009-0002-9043-5480>

Zinaida Diachkova, Assistant, Department of General, Pediatric and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: muradianzina@gmail.com; phone: +380 (93) 656-87-9; <https://orcid.org/0009-0003-0251-5489>

Anastasiia Tereshchenko, Assistant, Department of General, Pediatric and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: anastasiashapovalova5@gmail.com; phone: +380 (93) 079-69-43; <https://orcid.org/0009-0008-1936-5655>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. There is no financial support. The work was carried out in accordance with the scientific research plan "Optimization of diagnostics, treatment and prevention of the development of degenerative and inflammatory diseases of the organ of vision", 2020–2024 (state registration number 0119U003575).

Ethical norms. The research conducted is based on the provisions of the Declaration of Helsinki on the Moral Regulation of Medical Research, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the relevant laws of Ukraine.

Authors' contribution. F.D. Yevchev — concept and design of the work; S.M. Yepisheva — analysis of the material, interpretation of the obtained data; Z.E. Diachkova — collection and analysis of material, design of the work; A.A. Tereshchenko — literature review, collection and analysis of material.

F.D. Yevchev, S.M. Yepisheva, Z.E. Diachkova, A.A. Tereshchenko
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Optic neuritis as a complication of inflammatory pathology of the paranasal sinuses

Abstract. Background. Orbital complications of sinusitis are a group of diseases of the eye socket that develop against the background of inflammatory lesions of the paranasal sinuses. According to many authors, inflammation of the maxillary sinuses ranks first followed by inflammation of the ethmoidal labyrinths and of the sphenoid sinuses. Objective: to analyze the frequency of occurrence and clinical characteristics of optic neuritis, which arose as a result of inflammation of the paranasal sinuses. **Materials and methods.** We examined 43 patients (43 eyes), 14 women (32.6 %) and 29 men (67.4 %) aged 19 to 58 years, with a diagnosis of optic neuritis. After examination and history taking, we suspected that neuritis was caused by inflammation of the paranasal sinuses. In all patients, a unilateral process was observed. A general clinical examination, determination of visual acuity, visual fields, ophthalmoscopy, computed tomography, anterior and posterior rhinoscopy, pharyngoscopy, radiography in direct projections and aiming lateral projection, endoscopy were carried out. **Results.** The main clinical complaints of patients about deterioration or loss of vision, headaches, more often in the area of the temple and

the back of the head, and when tilting the head forward, difficulty breathing and discharge from the nose, weakness, temperature give us reason to suspect an inflammatory process in the paranasal sinuses. Sphenoiditis is recognized as the most common cause of optic neuritis due to inflammation of the paranasal sinuses. This is because the optic nerve is most often located close to the posterior ethmoid and sphenoid sinuses without contact or deepening of the wall. Sinusitis ranks second, followed by frontal sinusitis. **Conclusions.** Sphenoiditis is most often diagnosed as the cause of serious complications, such as optic neuritis, meningitis. Inflammation of the paranasal sinuses can cause very serious complications: optic neuritis, meningitis, cavernous sinus thrombosis. In all cases when this disease is only suspected, it is necessary to urgently take measures for differential diagnosis and treatment. Most often, the sphenoid sinus is involved in the inflammatory process of the optic nerve (neuritis), which requires immediate treatment to prevent complications.

Keywords: optic neuritis; paranasal sinuses; sinusitis; sphenoiditis; inflammation; diagnosis

Євчев Ф.Д., Єпішева С.М., Дьячкова З.Є., Терещенко А.А.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Особливості клінічного перебігу невриту зорового нерва внаслідок сфеноїдиту

Резюме. Актуальність. Неврит зорового нерва є найчастішою причиною ушкодження зорового нерва в осіб молодого віку і відрізняється різноманітністю етіологічних факторів, включно з інфекційними, автоімунними й демієлінізуючими захворюваннями. **Мета:** визначити особливості клінічного перебігу невриту зорового нерва внаслідок сфеноїдиту. **Матеріали та методи.** Обстежено 35 пацієнтів віком від 18 до 52 років з діагнозом неврит зорового нерва, середній вік хворих — $31,2 \pm 15,7$ року. Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: перша група — 27 хворих (27 очей) — отримувала системну протизапальну, імуносупресивну, десенсибілізуючу терапію, електрофорез антибактеріальних речовин, а пацієнтам другої групи — 8 хворих (8 очей), у яких було діагностовано запалення зорового нерва на тлі сфеноїдиту, окрім означеної терапії виконували ендоназальний електрофорез антибактеріального, антисептичного засобу з використанням кортикостероїдних і антигістамінних препаратів. Проводилося загальноклінічне обстеження, визначення гостроти зору, поля зору, офтальмоскопія, комп'ютерна томографія, передня і задня риноскопія, фарингоскопія, рентгеноскопія в прямих проєкціях і прицільній боковій проєкції, ендоскопія. **Результати.** У хворих на неврит зорового нерва на тлі сфеноїдиту на фоні загальної протизапальної терапії були купіровані запальні ознаки захворювання (зник головний біль, біль при натисканні в зоні носа, поліпшилися носове дихання і нюх тощо), підвищилася гострота зору ($p < 0,02$) і відбулося розширення сумарного поля зору ($p < 0,05$). Частіше пацієнти скаржилися на головний біль у зоні скроні й потилиці та при нахилі голови вперед, ускладнення дихання і виділення з носа, слабкість, підвищення температури й погіршення зору. **Висновки.** Одними з клінічних диференціальних показників при діагностиці неврит зорового нерва на тлі сфеноїдиту можуть стати головний біль, біль при натисканні в зоні носа, погіршення носового дихання й нюху. Діагностику неврит зорового нерва необхідно виконувати офтальмологу сумісно з оториноларингологом, використовуючи променеві методи діагностики, риноскопію, фарингоскопію. Ми рекомендуємо для лікування хворих на запалення зорового нерва на тлі сфеноїдиту використовувати вакуумне промивання носових порожнин і ендоназальний електрофорез антибактеріальних, антисептичних та десенсибілізуючих препаратів на фоні загальної протизапальної терапії.

Ключові слова: неврит зорового нерва; приносіві пазухи; сфеноїдит; запалення

Неврит зорового нерва (НЗН) є найчастішою причиною ушкодження зорового нерва в осіб молодого віку і відрізняється різноманітністю етіологічних факторів, включно з інфекційними, автоімунними й демієлінізуючими захворюваннями. За оцінками численних досліджень, захворюваність становить 1,5–5,1 випадку на 100 000 осіб [1, 2]. При ранній діагностиці й адекватному лікуванні в більшості хворих відбувається повне одужання без будь-яких ускладнень, але в деяких випадках у разі недостатньої діагностики причин захворювання, своєчасно не наданого лікування хвороба

набуває хронічного перебігу. Залучення в запальний процес зорового нерва часто призводить до часткової атрофії зорового нерва, що є однією з основних причин сліпоты [3].

Відомо, що втрата зору внаслідок неврит зорового нерва відбувається швидко і часом характеризується необоротними ускладненнями, обумовленими пізньою і часом помилковою діагностикою захворювання. Слід звернути увагу на оптичний неврит, пов'язаний з різноманітною патологією, у тому числі неврит, що виникає внаслідок захворювання приносівих порожнин.

Як відомо, головними клінічними ознаками НЗН є поява запального ексудату, набряку нервових волокон, а також токсичний і механічний вплив ексудату, що тисне на зоровий нерв. Крім того, патологія приносових пазух може провокувати запалення судинної оболонки ока, а саме передній, середній і задній увеїт.

Досить часто причиною невриту зорового нерва є сфеноїдит — запальний процес, що вражає одну з найбільш глибоко розташованих структур у ділянці черепа — клиноподібну пазуху. Сфеноїдальні пазухи є парними порожнинами, розташованими в тілі клиноподібної кістки, яка знаходиться в центрі черепа, за носовою порожниною та під гіпофізом, що робить діагностику й лікування сфеноїдиту особливо складними.

Запалення може виникнути внаслідок інфекції, алергії або ускладнення після інших захворювань носових пазух. Ці пазухи можуть істотно змінювати свій розмір і форму, а їхні стінки надзвичайно тонкі [4].

Формування орбітальних ускладнень при синуситах відбувається через анатомічну близькість пазух та очних ямок, наявність судинних і нервових комунікацій. Переважає гематогенний шлях інфікування, що реалізується через передню очну вену й крилопіднебінне сплетення, які збирають кров з передніх синусів приносових і задніх відділів носової порожнини. Рідше зустрічається контактний шлях поширення, зумовлений тотальним порушенням гемодинаміки орбіти.

Інструментальні методи дослідження відіграють ключову роль у підтвердженні діагнозу сфеноїдиту. Комп'ютерна томографія вважається золотим стандартом у діагностиці захворювань пазух носа, оскільки дозволяє детально оцінити стан клиноподібної пазухи, наявність і ступінь запалення, а також виявити можливі ускладнення. У хворих на неврит зорового нерва внаслідок запалення судинної оболонки відбуваються функціональні й морфологічні зміни стану очей [5, 6]. Зв'язок виникнення неврит зорового нерва зі сфеноїдитом і його перебіг не було достатньо висвітлено в сучасній літературі. На наш погляд, на це слід звернути увагу як практичним лікарям, так і науковцям.

Мета: визначити особливості клінічного перебігу неврит зорового нерва, що розвинувся внаслідок сфеноїдиту.

Матеріали та методи

Під спостереженням у Центрі мікрохірургії ока багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету (ЦМО БМЦ ОНМедУ) перебували 35 пацієнтів віком від 18 до

52 років з діагнозом неврит зорового нерва. Середній вік хворих становив $31,2 \pm 15,7$ року, серед них жінок було 20 (57,2 %), чоловіків — 15 (42,8 %). В усіх пацієнтів діагностовано неврит зорового нерва, монологічний процес. Проводилися загальноклінічні офтальмологічні дослідження (визначення гостроти зору, поля зору, офтальмоскопія), загальні аналізи крові, сечі, комп'ютерна томографія. Крім того, для діагностики сфеноїдиту проводилася передня і задня риноскопія, фарингоскопія, рентгеноскопія в прямих проєкціях і прицільній боковій проєкції, ендоскопія за допомогою ендоскопа (телескопа) Хопкінса з кутом зору 0–30°. Після ретельного обстеження неврит зорового нерва як наслідок сфеноїдиту було діагностовано у 8 осіб (8 очей), серед них 6 жінок і 2 чоловіки. Пацієнтів було розподілено на дві групи: перша група — 27 хворих (27 очей) — отримувала системну протизапальну, імуносупресивну, десенсибілізуючу терапію, електрофорез антибактеріальних речовин, а пацієнтам другої групи — 8 хворих (8 очей), у яких було діагностовано запалення зорового нерва на тлі сфеноїдиту, окрім означеної терапії застосовували ендоназальний електрофорез антибактеріального, антисептичного засобу з використанням кортикостероїдних і антигістамінних препаратів. Ендоназальний електрофорез: активний електрод у вигляді носової турунди. Анод позитивний. Сила струму 0,3–0,5–0,8–1 мА; експозиція — 3–5–10 хв. Термін спостереження — 15 діб. Крім того, проводили вакуумне промивання носа (метод Проетца) з метою очищення носових ходів і приносових порожнин від слизу, гною та алергенів — 10 сеансів.

Для оцінки кількісних даних визначали середнє арифметичне варіаційного ряду (М) і стандартне відхилення (SD).

Результати

При спостереженні за пацієнтами другої групи ми звернули увагу на такі загальні ознаки захворювання: у хворих на неврит унаслідок сфеноїдиту окрім погіршення гостроти зору і звуження поля зору ми спостерігали головний біль, як гострий, так і тупий, що посилюється в нічний час і при нахилах голови, біль у ділянці потилиці, верхній частині шиї, за очима і при рухах очного яблука — це відбувається внаслідок того, що клиноподібна пазуха знаходиться в безпосередній близькості до зорових нервів. Також пацієнти відчувають загальну слабкість, підвищення температури тіла, відзначають появу носових виділень, біль при натисканні в зоні

Таблиця 1. Показники середньої гостроти зору і поля зору у хворих обох груп до і після лікування (М ± m)

Дослідження	Перша група (n = 27 очей)		Друга група (n = 8 очей)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Гострота зору	0,25 ± 0,03	0,55 ± 0,02	0,20 ± 0,05	0,75 ± 0,02
p	< 0,02		< 0,02	
Сумарне поле зору, градуси	450,0 ± 1,8	532,0 ± 3,4	451,0 ± 2,1	569,0 ± 2,1
p	< 0,05		< 0,05	

Примітка: p — вірогідність відмінностей (приймається при p < 0,05).

носа. Поряд з цим нерідко спостерігається утруднення носового дихання і погіршення нюху. У той же час хворі на неврит зорового нерва з першої групи, окрім погіршення гостроти зору та звуження поля зору, інших скарг не пред'являли.

У результаті проведених досліджень виявлено, що у хворих, які лікувалися з приводу неврити зорового нерва на тлі сфеноїдиту, значно підвищилася гострота зору. Відбулося розширення сумарного поля зору (табл. 1).

Щодо усунення загальних симптомів захворювання, то через 3–4 доби після початку лікування у хворих з невритом зорового нерва на тлі сфеноїдиту був відсутній головний біль, біль при рухах очного яблука, при натисканні в зоні носа. На 5–6-ту добу пацієнти відчували поліпшення носового дихання і нюху. Зір поступово поліпшувався.

Обговорення

Неврит зорового нерва належить до запальних уражень зорового нерва, які призводять до порушень зорових функцій, погіршення гостроти зору, втрати поля зору, що може призвести до сліпоти. Найчастіше запалення зорового нерва зустрічається в людей молодого віку, воно може бути першим проявом захворювань центральної нервової системи, гайморитів, фронтитів та інших запальних процесів приносних порожнин [7, 8]. У роботах низки авторів було відзначено зміни гемодинаміки ока при запаленні судинної оболонки й зорового нерва [7]. Крім того, дослідниками було визначено зміни стану приносних порожнин у хворих на ідіопатичний увеїт з таким ускладненням, як неврит зорового нерва [8, 9]. Усі ці дані відповідають отриманим нами результатам досліджень. За даними сучасної літератури, більшість випадків НЗН є ідіопатичними [10], але це не означає, що немає причини запалення, найімовірніше, хворий не пройшов глибокого, багатобічного обстеження. У роботах вітчизняних авторів визначались імунологічний статус і чутливість Т-лімфоцитів периферичної крові до нейротрансмітерів адреналіну й ацетилхоліну у хворих на неврит зорового нерва, а також наслідки захворювання [11]. Отже, зміни імунологічного статусу, погіршення резистентності організму, як правило, відбуваються на тлі запального процесу в організмі. Дуже важливим є визначення етіології та санація патологічного вогнища. З огляду на це ми рекомендуємо при запальному процесі, що стосується ока, обов'язково виконувати комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію приносних порожнин та отримати консультацію оториноларинголога, а з метою санації вогнища запалення використовувати вакуумне промивання та ендоназальний електрофорез протизапальних речовин.

Висновки

1. Одними з клінічних диференціальних показників при діагностиці неврити зорового нерва на тлі сфеноїдиту можуть стати головний біль, біль при натисканні в зоні носа, погіршення носового дихання і нюху.

2. Діагностику неврити зорового нерва необхідно виконувати офтальмологу сумісно з оториноларингологом, використовуючи променеві методи діагностики, риноскопію, фарингоскопію.

3. Ми рекомендуємо хворим на запалення зорового нерва на тлі сфеноїдиту виконувати ендоназальний електрофорез антибактеріальних, антисептичних і десенсибілізуючих препаратів на фоні загальної протизапальної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Фінансова підтримка відсутня. Робота виконувалася відповідно до плану наукових досліджень «Оптимізація діагностики, лікування і профілактики розвитку дегенеративних і запальних захворювань органа зору», 2020–2024 рр. (номер держреєстрації 0119U003575).

Етичні норми. Дослідження проводилося відповідно до положень Гельсінської декларації про моральне регулювання медичних досліджень, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України.

Внесок авторів. Євчев Ф.Д. — концепція і дизайн роботи; Єпішева С.М. — аналіз матеріалу, інтерпретація отриманих даних; Дьячкова З.Е. — збір і аналіз матеріалу, оформлення роботи; Терещенко А.А. — аналіз літератури, збір і аналіз матеріалу.

Список літератури

1. Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Soderstrom M, Link H. Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden, 1990–1995: II. Time and space patterns. *Arch Neurol.* 1999;56:975–980.
2. Soelberg K, Jarius S, Skejoe H, Engberg H et al. A population-based prospective study of optic neuritis. *Mult Scler.* 2017;23:1893–1901.
3. Assever S et al. The Acute Optic Neuritis Network (ACON): Study protocol of a non-interventional prospective multicenter study on diagnosis and treatment of acute optic neuritis. *Frontiers in Neurology.* 2023 Feb 24;14:1102353. doi: 10.3389/fneur.2023.1102353.
4. Brook I. Bacteriology of chronic sphenoid sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111:1002–1004.
5. Kovtun AV, Venger LV, Khramenko NI. Possibility of early diagnosis of complications of optic neuritis in patients with anterior uveitis according to coherent tomography of the eye orbit. In: *RAD Conference Proceedings.* 2020;4:109–12. DOI: 10.21175/RadProc.2020.23. www.rad-proceedings.org (in Ukrainian).
6. Venher LV, Kovtun OV, Khramenko NI. Morphometric features of eye structures according to OCT and changes in hemodynamics in patients with anterior uveitis complicated by optic neuritis. *Odesa Medical Journal.* 2022;1–2(179–180):32–38 (in Ukrainian).
7. Kovtun OV, Venher LV, Khramenko NI. The nature of the change in hemodynamics of the eye of patients with chronic anterior idiopathic uveitis, the development of neuritis of the visual nerve with its transition to atrophy. *Odesa Medical Journal.* 2021;5:40–47 (in Ukrainian).
8. Venher LV, Kovtun OV, Savko VV. Study of the paranasal sinuses according to computed tomography data in patients with anterior idiopathic uveitis without complications and with the development of

neuritis of the visual nerve. *Ophthalmol Magazine*. 2022;1:37-43 (in Ukrainian).

9. Park IH, Song JS, Choi H, Kim TH, Hoon S, Lee SH, Lee HM. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Dec;74(12):1347-50. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.08.018. PMID: 20863577.

10. Saitakis G, Chwalisz BK. Treatment and Relapse Prevention of Typical and Atypical Optic Neuritis. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 29;23(17):9769. doi: 10.3390/ijms23179769.

11. Храменко Н.І., Величко Л.М., Коновалова Н.В., Богданова О.В., Серебряна Т.М., Журавок Ю.О. Особливості імунологічного статусу та чутливості Т-лімфоцитів периферичної крові до функціональних нейротрансмітерів у хворих на неврит зорового нерва. *Офтальмологічний журнал*. 2023. № 4(513). С. 14-21.

Отримано/Received 15.05.2025

Рецензовано/Revised 16.07.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025 ■

Information about authors

Fedir Yevchev, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: fedir.yevchev@onmedu.edu; phone: +380 (63) 349-26-18; <https://orcid.org/0000-0002-1630-811X>

Svitlana Yepisheva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General, Pediatric and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: 7033801@gmail.com, max_max7033801@gmail.com; phone: +380 (93) 849-49-18; <https://orcid.org/0009-0002-9043-5480>

Zinaida Diachkova, Assistant, Department of General, Pediatric and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: muradianzina@gmail.com; phone: +380 (93) 656-87-9; <https://orcid.org/0009-0003-0251-5489>

Anastasiia Tereshchenko, Assistant, Department of General, Pediatric and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: anastasiashapovalova5@gmail.com; phone: +380 (93) 079-69-43; <https://orcid.org/0009-0008-1936-5655>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. There is no financial support. The work was carried out in accordance with the scientific research plan "Optimization of diagnostics, treatment and prevention of the development of degenerative and inflammatory diseases of the organ of vision", 2020–2024 (state registration number 0119U003575).

Ethical norms. The research conducted is based on the provisions of the Declaration of Helsinki on the Moral Regulation of Medical Research, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the relevant laws of Ukraine.

Authors' contribution. F.D. Yevchev — concept and design of the work; S.M. Yepisheva — analysis of the material, interpretation of the obtained data; Z.E. Diachkova — collection and analysis of material, design of the work; A.A. Tereshchenko — literature review, collection and analysis of material.

F.D. Yevchev, S.M. Yepisheva, Z.E. Diachkova, A.A. Tereshchenko
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Features of the clinical course of optic neuritis due to sphenoiditis

Abstract. Background. Optic neuritis is the most common cause of optic nerve damage in young people and is characterized by a variety of etiological factors, including infectious, autoimmune, and demyelinating diseases. Objective: to determine the features of the clinical course of optic neuritis due to sphenoiditis. **Materials and methods.** We examined 35 patients aged 18 to 52 years with a diagnosis of optic neuritis, their average age was 31.2 ± 15.7 years. Patients were randomized into two groups. The first group of 27 patients (27 eyes) received systemic anti-inflammatory, immunosuppressive, desensitizing therapy, electrophoresis of antibacterial substances. In the second group of 8 patients (8 eyes), who were diagnosed with inflammation of the optic nerve on the background of sphenoiditis, in addition to the indicated therapy, endonasal electrophoresis of an antibacterial, antiseptic agent was conducted, using corticosteroid and antihistamine drugs. A general ophthalmic examination was done along with determination of visual acuity, visual fields, ophthalmoscopy, computed tomography, anterior and posterior rhinoscopy, pharyngoscopy, fluoroscopy in direct and targeted lateral projections, endoscopy. **Results.** In patients with optic neuritis on the background of sphenoiditis, the inflam-

matory symptoms of the disease (headache, pain when pressing in the nose area disappeared, nasal breathing and smell improved) were relieved, visual acuity increased ($p < 0.02$) and the total visual field expanded ($p < 0.05$) following general anti-inflammatory therapy. More often, patients complained of headache in the temple and occipital area and when tilting the head forward, difficulty breathing and nasal discharge, weakness, fever and deterioration of vision. **Conclusions.** One of the clinical differential indicators in the diagnosis of optic neuritis on the background of sphenoiditis can be headaches, pain when pressing in the nose area, deterioration of nasal breathing and smell. Diagnosis of optic neuritis should be performed by an ophthalmologist in conjunction with an otorhinolaryngologist, using radiological methods, rhinoscopy, pharyngoscopy. It is recommended to use vacuum lavage of the nasal cavities and endonasal electrophoresis of antibacterial, antiseptic and desensitizing drugs against the background of general anti-inflammatory therapy for the management of patients with optic neuritis due to sphenoiditis.

Keywords: optic neuritis; accessory sinuses; sphenoiditis; inflammation