

Том 14,
№ 2,
2026

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

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ



**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 14, № 2, 2026

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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 14, № 2, 2026

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,
державна установа «Інститут ока
Міністерства охорони здоров'я України»,
кафедра офтальмології дорослих та дитячого віку
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,
тел. +38 (044) 408-05-36, моб. +38 (063) 414-89-83
(Гуліда Анастасія Олегівна)
<https://ophthalm-journal.com>
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 23.12.2025 № 1693 (Додаток 4)
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 «А» в галузі науки І
за спеціальністю І2 — Медицина

Рекомендується до друку вченою радою НУОЗ України
імені П.Л. Шупика від 09.09.2026 року, протокол № 11

Підписано до друку 14.09.2026

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

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 13,49
Тираж 2000 прим. Зам. 2026-аоп-35.

Видавець Заславський О.Ю.
oleksandrzaslavsky@gmail.com
Свідоцтво 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)
Варивончик Д.В. (Дніпро, Україна)
Веселовська З.Ф. (Київ, Україна)
Веселовська Н.М. (Київ, Україна)
Венгер Л.В. (Одеса, Україна)
Вітовська О.П. (Київ, 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, 2026
© Заславський О.Ю., 2026

АРХІВ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ УКРАЇНИ

Arhiv oftal'mologії Ukraïni
Archive Of Ukrainian Ophthalmology

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 14, № 2, 2026

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,
State institution "Eye Institute
of the Ministry of Health of Ukraine",
Department of ophthalmology, Shupyk NHUU,
tel. +38 (044) 408-05-36, mob. +38 (063) 414-89-83
(Gulida Anastasiia)

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

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

anastasiagulida@gmail.com

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the 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 and PhD. Order of the MES from 23.12.2025, category "A" in the field of science I, specialty I2 – Medicine.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Shupyk National Healthcare University of Ukraine dated 09.09.2026, Protocol № 11

Signed for print 14.09.2026

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 13,49
Circulation 2000. Order 2026-aou-35.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
oleksandrzaslavsky@gmail.com
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)

Varyvonchuk Denys (Dnipro, Ukraine)

Venger Ludmila (Odesa, Ukraine)

Veselovska Nataliya (Kyiv, Ukraine)

Veselovska Zoya (Kyiv, Ukraine)

Vitovska Oksana (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, 2026
© Zaslavsky O.Yu., 2026

Зміст

Contents

Клінічна офтальмологія

Clinical Ophthalmology

Головкин В.В., Мальцев Д.В., Натрус Л.В.
Інтегрована концепція гетерогенності
хронічного запалення
та персоналізованих запальних фенотипів
при діабетичній ретинопатії 6

Гузун О.В., Задорожний О.С., Ситнікова В.О.,
Коновалова Н.В., Величко Л.М.
Клініко-патогенетичне фенотипування
як основа патогенетично орієнтованої системи
персоналізованого лікування
вторинної неоваскулярної глаукоми 15

Кір'ян Є.П.
Експресія miR-126 та її зв'язок зі стадіями
діабетичної ретинопатії у пацієнтів
із цукровим діабетом 2-го типу 27

Гузун О.В., Коновалова Н.В., Ковтун О.В.
Новий метод комплексного лікування
блефарокон'юнктивіту та дисфункції
мейбомієвих залоз у пацієнтів
із цукровим діабетом 2-го типу 35

Панченко Ю.О., Гуліда А.О., Лисенко Н.Р.,
Вербицький І.В., Могилевський С.Ю.
Особливості вітреоретинальних втручань
при ідіопатичних епіретинальних мембранах ... 45

Панченко Ю.О., Соріна А.О., Вербицький І.В.
Віддалені результати багатоетапного методу
лікування вторинної неоваскулярної глаукоми
при проліферативній діабетичній ретинопатії
та цукровому діабеті 2-го типу 53

Путієнко О.О., Руднєв М.О., Варивончик Д.В.,
Денисюк Л.І., Лисенко М.Г.
Результати вітреоретинальної хірургії
наскрізних ідіопатичних розривів макули
з діаметром основи більше ніж 1000 мкр
із застосуванням газово-повітряної суміші
перфторпропану, що слабо розширюється 61

Сердюк А.В., Могилевський С.Ю., Сердюк В.М.,
Бабенко М.С., Зяблицев С.В.
Сироваткові L- та E-селектини як незалежні
предиктори несприятливого розвитку
та перебігу діабетичної ретинопатії
при цукровому діабеті 2-го типу 68

V.V. Holovkyn, D.V. Maltsev, L.V. Natrus
An integrated concept of chronic
inflammation heterogeneity
and personalized inflammatory phenotypes
in diabetic retinopathy 6

O.V. Guzun, O.S. Zadorozhnyy, V.O. Sytnikova,
N.V. Konovalova, L.M. Velychko
Clinicopathogenetic phenotyping
as the basis for a pathogenetically
oriented personalized treatment system
in secondary neovascular glaucoma 15

Ye.P. Kirian
Expression of miR-126 and its relationship
with the stages of diabetic retinopathy
in patients with type 2 diabetes mellitus 27

O.V. Guzun, N.V. Konovalova, O.V. Kovtun
A new method of comprehensive treatment
for blepharoconjunctivitis and meibomian
gland dysfunction in patients
with type 2 diabetes mellitus 35

Yu.O. Panchenko, A.O. Gulida, N.R. Lysenko,
I.V. Verbytskyi, S.Yu. Mogilevskyy
Features of vitreoretinal surgery
for idiopathic epiretinal membranes 45

Yu.O. Panchenko, A.O. Sorina, I.V. Verbytskyi
Long-term results of a multistage treatment
for secondary neovascular glaucoma
and proliferative diabetic retinopathy
with type 2 diabetes mellitus 53

O.O. Putiienko, M.O. Rudniev, D.V. Varyvonchyk,
L.I. Denysiuk, M.H. Lysenko
Outcomes of vitreoretinal surgery
for full-thickness idiopathic macular holes
with a base diameter greater than 1,000 μm,
using a gas-air mixture
of low-expansion perfluoropropane 61

A.V. Serdiuk, S.Yu. Mogilevskyy, V.M. Serdiuk,
M.S. Babenko, S.V. Ziablitsev
Serum L- and E-selectins as independent
predictors of the adverse development
and course of diabetic retinopathy
in type 2 diabetes mellitus 68

Січкарь Д.В., Путієнко О.О., Туманова О.В., Денисюк Л.І., Вербицький І.В. Вивчення рівня ангіопоетину-2 у вітреальному вмісті в пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією і рецидивуючим гемофтальмом після вітректомії 77	D.V. Sichkar, O.O. Putienko, O.V. Tumanova, L.I. Denysiuk, I.V. Verbytskyi Assessment of angiopoietin-2 levels in the vitreous contents of patients with proliferative diabetic retinopathy and postvitrectomy recurrent vitreous hemorrhage 77
Скрипник Р.Л., Павленко Р.О., Жабоедова Н.В., Задорожна А.І. Особливості використання оптичної когерентної томографії для діагностики положення інтраокулярної лінзи 84	R.L. Skrypnyk, R.O. Pavlenko, N.V. Zhaboiedova, A.I. Zadorozhna Features of optical coherence tomography usage in evaluating intraocular lens position 84
Скрипник Р.Л., Красножан О.В. Особливості структури, ультраструктури капсули та епітелію кришталика при ускладненій катаракті 90	R.L. Skrypnyk, O.V. Krasnozhan Structural and ultrastructural features of the lens capsule and epithelium in complicated cataract 90

Експериментальні дослідження

Денисюк О.Ю., Гулда А.О. Ендотеліальна дисфункція як ключовий патогенетичний механізм формування мікроангіопатичних ускладнень при експериментальному цукровому діабеті ... 96	O.Yu. Denysiuk, A.O. Gulida Endothelial dysfunction as a key pathogenetic mechanism in the development of microangiopathic complications in experimental diabetes mellitus 96
Сірман Я.В., Пандей С.А., Савицький І.В., Єрьоменко Р.Ф., Горячий О.В. Оксидативне ушкодження ліпідів та його значення у формуванні діабетичних змін сітківки 102	Ya.V. Sirman, S.A. Pandei, I.V. Savytskyi, R.F. Yeromenko, O.V. Horiachyi Oxidative lipid damage and its significance in the development of diabetic retinal changes 102

Лікарю, що практикує

Вітовська О.П., Саргош В.В. Більше ніж амбліопія: рутинна периметрія як ключ до правильного менеджменту пацієнта при прихованій демієлінізації 111	O.P. Vitovska, V.V. Sarhosh More than amblyopia: routine perimetry as the key to proper patient management in subclinical demyelination 111
--	---

Головкин В.В.¹, Мальцев Д.В.², Натрус Л.В.²¹ Офтальмологічний центр ТОВ «Ексімер-Київ», м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Інтегрована концепція гетерогенності хронічного запалення та персоналізованих запальних фенотипів при діабетичній ретинопатії

Резюме. Актуальність. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених запальним механізмам діабетичної ретинопатії (ДР), універсального біомаркера, здатного прогнозувати розвиток захворювання, його прогресування або відповідь на лікування, досі не знайдено. У цій концептуальній статті запропоновано новий погляд на причини цієї невдачі, що базується на переосмисленні природи хронічного запалення при цукровому діабеті 2-го типу. На відміну від традиційного оглядового підходу представлена робота формує інтегровану концептуальну модель, створену шляхом критичного синтезу сучасних літературних даних, результатів власних експериментальних і клінічних досліджень авторів та сучасних принципів системної біології та прецизійної медицини. **Мета:** сформувати інтегровану концепцію гетерогенності хронічного запалення при діабетичній ретинопатії та визначити її значення для персоналізованої оцінки ризику, стратифікації пацієнтів і вибору терапевтичних стратегій. **Результати.** Запропоновано концепцію багатовимірної гетерогенності хронічного запалення, відповідно до якої запальна відповідь при ДР формується внаслідок взаємодії кількох взаємопов'язаних рівнів варіабельності: біологічного, метаболічного, імунного, тканинного (органоспецифічного) та часового. Особливу увагу приділено двом ключовим аспектам гетерогенності — органоспецифічності запальних механізмів і міжіндивідуальній варіабельності, що разом визначають формування індивідуального запального фенотипу пацієнта. У межах запропонованої концепції обґрунтовується, що відсутність універсального біомаркера є закономірним наслідком нелінійної та багаторівневої організації запального процесу, а не недостатності окремих досліджень. **Висновки.** Концепція індивідуального запального фенотипу відкриває нові можливості для переходу від пошуку окремих біомаркерів до інтегрованих мультиомних біомаркерних панелей, стратифікації пацієнтів за домінуючими патогенетичними механізмами та розвитку персоналізованих терапевтичних стратегій при ДР.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетична ретинопатія; концептуальна стаття; хронічне запалення; гетерогенність запалення; органоспецифічність; індивідуальний запальний фенотип; біомаркери; мультиоміка; прецизійна медицина

Вступ

Дані численних досліджень, опублікованих протягом останнього десятиліття, свідчать, що характерні морфологічні та функціональні зміни сітківки ока і нервової системи при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) не можуть бути повністю пояснені лише класичними метаболічними порушеннями, які супроводжують це захворювання. Терапевтичні стратегії, орієнтовані на нормалізацію глікемії та корекцію пов'язаних із гіперглікемією метаболічних розладів, хоча й демонструють

певну клінічну ефективність, але не забезпечують повного захисту тканин сітківки від прогресування патологічних змін [1]. Це свідчить про існування додаткових механізмів патогенезу органних уражень при ЦД2, які запускаються порушенням вуглеводного обміну, але надалі набувають відносної автономності та самостійно визначають характер і тяжкість структурних ушкоджень органів-мішеней. Саме тому значна увага сучасних досліджень зосереджена на вивченні системної та локальної запальної відповіді, яка супроводжує розвиток діабетичної ретинопатії.

тичних макро- і мікроангіопатій, ураження внутрішніх органів, сітківки ока та структур нервової системи при ЦД2 [2].

На сьогодні переконливо доведено, що хронічне запалення є невід'ємним складником патогенезу ЦД2, тобто його обов'язковою, а не факультативною характеристикою [3]. При цьому запальна реакція має вторинний характер відносно порушень метаболізму глюкози, а її інтенсивність значною мірою залежить від тривалості захворювання, рівня гіперглікемії та вираженості супутніх метаболічних змін. Водночас формування індивідуального запального профілю хворого визначається не лише особливостями перебігу ендокринопатії. На нього впливають численні додаткові фактори, серед яких вік і стать пацієнта, характер харчування, генетичні особливості систем імунної відповіді та імунорегуляції, стан імунної системи, попередній контакт із мікроорганізмами, склад кишкового мікробіому, супутні захворювання, а також застосування цукрознижувальних препаратів та інших засобів метаболічної терапії [4–7].

Під впливом великої кількості модифікуючих факторів формується певна невідповідність між метаболічним і запальним профілями пацієнта. Це дає змогу розглядати запалення не лише як наслідок порушень обміну речовин, а й як відносно автономний патогенетичний механізм, що суттєво впливає на розвиток уражень органів-мішеней, прогресування інвалідизації та погіршення прогнозу при ЦД2 [8].

Попри значну кількість запропонованих біомаркерів діабетичної ретинопатії (ДР), жоден із них на сьогодні не продемонстрував достатньої прогностичної цінності для широкого клінічного застосування. У зв'язку з цим протягом останніх років нашою науковою групою було проведено комплекс досліджень, присвячених вивченню різних патогенетичних механізмів розвитку ДР. Основними напрямками цих досліджень стали порушення ліпідного обміну, генетичні поліморфізми, ендотеліальна дисфункція, нейрозапалення, роль феритину та вітаміну D, функціонування транспортерів глюкози, а також вплив поведінкових факторів на перебіг захворювання [9–14]. Узагальнення цих результатів дало підстави переглянути концепцію оцінки діагностичних та прогностичних підходів розвитку ДР.

Цей оновлений концепт був сформований у результаті критичного синтезу сучасних даних про запальні механізми при ЦД2 та ДР, поєднаних з результатами наших попередніх експериментальних та клінічних досліджень. Замість проведення систематичного огляду ми спробували виявити концептуальні прогалини в сучасній парадигмі та запропонувати альтернативний погляд на розвиток захворювання, який відповідає сучасній тенденції до персоналізованої медицини з інтеграцією у мультиоміку.

Мета роботи: сформувати інтегровану концепцію гетерогенності хронічного запалення при діабетичній ретинопатії та з'ясувати її роль для персоналізованої оцінки ризику, стратифікації пацієнтів і вибору терапевтичних стратегій.

Обговорення

Доведено, що запальний процес при ЦД2 має хронічний характер і зберігається протягом усього перебігу захворювання. На відміну від рецидивно-ремітуючих запальних станів він характеризується персистенцією, хоча його інтенсивність може змінюватися залежно від ступеня компенсації діабету та впливу різноманітних додаткових стохастичних факторів [15]. Встановлено також, що при ЦД2 одночасно реалізуються два взаємопов'язані рівні запальної відповіді: системне запалення, яке відображається змінами циркулюючих медіаторів у крові, та локальне (тканинне) запалення, що формується безпосередньо в органах-мішенях [16]. Хоча тканинна запальна реакція виникає на тлі системної активації імунних механізмів, її прояви суттєво відрізняються залежно від ураженого органа. Відмінності обумовлені морфологічною організацією тканин, їхньою функціональною спеціалізацією та особливостями локального клітинного мікрооточення [17]. Отже, запальний процес при ЦД2 не однорідний, а є складною інтеграцією системного та органоспецифічного компонентів. При цьому тканинне запалення характеризується вираженою гетерогенністю, поєднуючи загальні механізми системної імунної відповіді з унікальними особливостями окремих органів [18]. Це дає змогу розглядати не єдиний універсальний запальний процес, а сукупність органоспецифічних варіантів хронічного запалення, кожен із яких має власні молекулярні механізми, морфологічні прояви та клінічні наслідки. Саме тому особливого значення набуває дослідження тканинного запалення в окремих органах-мішенях, насамперед у структурах органа зору та нервової системи, які є найбільш уразливими при ЦД2 [19].

Сучасні уявлення свідчать, що системна запальна відповідь при ЦД2 є багатокомпонентним процесом, який реалізується через одночасну активацію кількох взаємопов'язаних механізмів із залученням різних клітинних популяцій, медіаторів та сигнальних шляхів. Співвідношення цих механізмів також варіює між пацієнтами, що визначає індивідуальну гетерогенність запального процесу [20]. Формування такого хронічного низькоінтенсивного запалення тісно пов'язане з гіперглікемією, інсулінорезистентністю та супутніми метаболічними порушеннями [21]. Умовно його можна розглядати як сукупність трьох взаємозалежних патогенетичних компонентів.

Першим із них є первинна запальна відповідь, що виникає внаслідок активації клітин вродженого імунітету під впливом хронічної гіперглікемії, дисліпідемії та інших метаболічних стресорів. Цей процес супроводжується розвитком прозапальної гіперцитокінемії та активацією основних механізмів вродженого імунного захисту [22]. У тканині сітківки така форма хронічного запалення спричиняє порушення функції ретинальних судин, ушкодження нейрогліальних і нейрональних елементів та підтримує патологічне мікрооточення, що створює передумови для розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії [23].

Другий — активація системи природженого імунітету, що викликає оксидативний стрес з продукцією віль-

них радикалів кисню, хлору, азоту, перекисним окисненням ліпідів, виснаженням антиоксидантних систем, індукує мітохондріальну дисфункцію, що пошкоджує клітини органів-мішеней, порушує мікроциркуляцію і призводить до подальшого підвищеного утворення прозапальних цитокінів [24].

Третій компонент визначається як активація імунної системи і є наслідком первинного залучення системи природженого імунітету. Хронічний стан запалення активує імунокомпетентні клітини, призводить до синтезу специфічних комплексів імунних прозапальних цитокінів лімфоцитарного походження (так званих лімфокінів), відміни периферичної толерантності резидентних автореактивних клонів та продукції різноманітних аутоантитіл, що, зокрема, може погіршувати стан очей і призводити до втрати зору [25].

Цю триаду патологічних процесів, які формують сукупне запалення, як ключовий механізм, що впливає на розвиток ДР, можна детальніше розшифрувати через кілька основних компонентів.

Одним із ключових механізмів розвитку метаболічно-індукованого запалення при ЦД2 є патологічна активація клітин вродженого та адаптивного імунітету. Хронічна гіперглікемія, інсулінорезистентність та супутні метаболічні порушення стимулюють гіперактивацію моноцитів, макрофагів та інших імунокомпетентних клітин, що супроводжується надмірною продукцією прозапальних медіаторів. До них належать монокіни $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 та $\text{IL-1}\beta$ [26], а також лімфокіни IL-2 , $\text{IFN-}\gamma$ і $\text{TNF-}\beta$ [27]. Тривала секреція цих цитокінів підтримує хронічний запальний процес і забезпечує його поширення із системного кровотоку до органів-мішеней через гістогематичні бар'єри, формуючи локальне тканинне запалення [28].

Важливою патогенетичною ланкою ЦД2 є також розвиток генералізованого оксидативного стресу. Надлишок глюкози стимулює утворення великої кількості реактивних форм кисню, зокрема супероксид-аніону, гідроксильного радикала та синглетного кисню, а також реактивних форм азоту, насамперед пероксинітриду, і реактивних сполук хлору, включаючи гіпохлорит-аніон. Сукупна дія цих високоактивних молекул на тлі виснаження антиоксидантної системи призводить до розвитку генералізованого вільнорадикального стресу. Його наслідком є послідовне ушкодження клітинних структур: спочатку мембран із розвитком перекисного окиснення ліпідів, далі — білкових компонентів цитоплазми, а згодом і ядерної ДНК, що розглядається як прояв вільнорадикальної генотоксичності. У тканинах сітківки оксидативний стрес спричиняє додаткове пошкодження нейросенсорних та судинних елементів, прискорюючи розвиток і прогресування ДР [29].

Поеднана дія хронічного запалення та оксидативного стресу закономірно призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції. Порушення функціонального стану ендотелію супроводжується зміною проникності судинної стінки, структурним ремоделюванням мікросудинного русла та втратою нормальної регуляції судинного тону. Наслідком цих процесів стають звуження або оклюзія капілярів, погіршення тканинної перфузії та

розвиток ішемічних змін у органах-мішенях. Для сітківки ока такі порушення створюють передумови до прогресуючого погіршення зорової функції та розвитку характерних проявів діабетичної ретинопатії [30].

Особливе місце серед механізмів хронічного запалення в нервовій системі та органі зору посідає персистуюча активація мікроглії. Ці резидентні імунні клітини центральної нервової системи реагують на метаболічні порушення, характерні для ЦД2, а також на прозапальні сигнали, що надходять із системної циркуляції. Після активації мікрогліальні клітини переходять у прозапальний фенотип і починають інтенсивно синтезувати цитокіни, хемокіни, матриксні металопротеїнази, реактивні форми кисню та інші біологічно активні молекули. Одночасно знижується продукція нейротрофічних факторів, необхідних для підтримання життєздатності нейронів. У результаті формується локальне самопідтримуване нейрозапалення, яке сприяє прогресуванню дистрофічних і нейродегенеративних процесів у сітківці й інших структурах зорового аналізатора [31].

Тривале персистування запального процесу супроводжується поступовим накопиченням структурних ушкоджень в органах-мішенях, що зрештою призводить до прогресуючого зниження їхньої функціональної спроможності. У сітківці ока хронічна активація прозапальних сигнальних шляхів стимулює процеси патологічного ремоделювання тканин, зокрема розвиток фіброзу та неоваскуляризації. Формування нових, структурно і функціонально неповноцінних кровоносних судин супроводжується утворенням фіброзних рубців, порушенням архітекtonіки сітківки та поступовим погіршенням зорової функції [32].

Отже, сучасні уявлення про патогенез ЦД2 дають змогу розглядати хронічне запалення не як єдиний універсальний процес, а як багаторівневу систему взаємопов'язаних системних і органоспецифічних запальних реакцій. Їх формування визначається взаємодією метаболічних, імунних, генетичних та мікроекологічних факторів, що зумовлює виражену міжіндивідуальну та тканинну гетерогенність. Саме ця гетерогенність значною мірою визначає особливості розвитку уражень органів-мішеней, швидкість їхнього прогресування та клінічний прогноз при ЦД2.

Величезна кількість робіт присвячена вивченню вже вказаних запальних маркерів та інших молекул гострої фази $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 , VEGF, MCP-1, феритину, CRP, NLRP3, GFAP тощо. Однак жоден з них не став клінічно визнаним предиктором прогресування ДР або маркером оцінки терапевтичної відповіді. Попередні підходи до вивчення патогенезу захворювання у більшості базувалися на розумінні загальної системної відповіді організму людини на метаболічні тригери, які є ключовими патернами ушкодження при ЦД2 (рис. 1). Незважаючи на те, що системне запалення має спільне патогенетичне ядро, очевидно, що в кожному органі формується власний набір домінуючих механізмів при реалізації цих шляхів і, відповідно, формується свій набір біомаркерів або по-різному змінюється їхній вміст. І це не завжди відбувається лінійно. Метаболічно індуковане хронічне запалення при ЦД2 характеризується

певною гетерогенністю, насамперед органоспецифічною, що визначає особливості ураження окремих органів-мішеней, та індивідуальною, що формує персональний запальний фенотип пацієнта й зумовлює різну швидкість прогресування ДР та відповідь на терапію.

Спочатку наш погляд на гетерогенність запалення при ЦД2 обмежувався двома осями. Перша вісь органна, обґрунтована різноманітністю органів, їхнім клітинним складом, походженням в ембріогенезі, різноманітністю функцій, запрограмованою тривалістю життєдіяльності тощо. Це давало підставу вважати, що реалізація навіть універсальних базових сигнальних шляхів може бути різною. Так, наприклад, сигнальна система відгуку неструктурованих протеїнів (UPR) як відображення функціонального напруження в клітині у відповідь на неправильно згорнені протеїни і стрес ендоплазматичного ретикулу (ЕР) має інвертні дані про вміст основного біомаркера — шаперону GRP78 в нейронах гіпоталамуса і в гастроцитах шлунка експериментальних тварин [33–34]. На тлі ЦД2 в нейронах вентромедіального ядра гіпоталамуса рівень шаперону GRP78 зменшувався в 2 рази, оскільки він секвеструвався в цистерну ЕР для поєднання із місфолдінговими протеїнами та їхньої інактивації. При цьому вміст трансмембранних UPR-датчиків ATF6, IRE1, PERK значно підвищувався для активації ядерної транскрипції та компенсації вмісту шаперону в системі [33]. Проте в епітеліальних клітинах шлунка шурів реакція на стрес

ЕР визначалася по-іншому. У гастроцитах на тлі ЦД2 було виявлено вірогідне збільшення GRP78 у 1,5 рази порівняно з контролем. Доведено, що гландулоцити шлунка на тлі ЦД2 перебувають у стані функціонального напруження та стресу ЕР, основною ознакою якого є підвищення у цитоплазмі шаперону GRP78 та внутрішньоядерна активація експресії ATF6, що функціонально характеризується зменшенням синтезу та дисбалансу складу муцину. За умов стресу ЕР основну протидію місфолдіngu чинить шаперон GRP78, який відчіпляється від мембрани, заходить у цистерни та знешкоджує незгорнуті протеїни. Шлях ATF6 активується за будь-яких умов та активує транскрипцію відповідних сайтів оновлення вмісту як GRP78, так і ATF6. Шляхи IRE-1 та PERK активуються у гландулоцитах за різних обставин і спрямовані на інші регуляторні дії, які притаманні сенсорам [34]. Тобто це приклад органоспецифічної гетерогенності, який свідчить, що одні й ті самі біомаркери не можуть бути еквівалентно використані для оцінки функціонального напруження в усіх органах і клітинах.

Структура тканин ока та головного мозку, так само як і організація локальної імунної системи в цих компартментах організму людини, суттєво відрізняється від таких у внутрішніх органах. Відповідно, біомаркери оцінки інтенсивності та характеру місцевого запалення в сітківці ока та тканині ЦНС можуть суттєво відрізнятися від таких в інших відділах тіла людини, що, ймовірно, зумовлює необхідність диференційованих

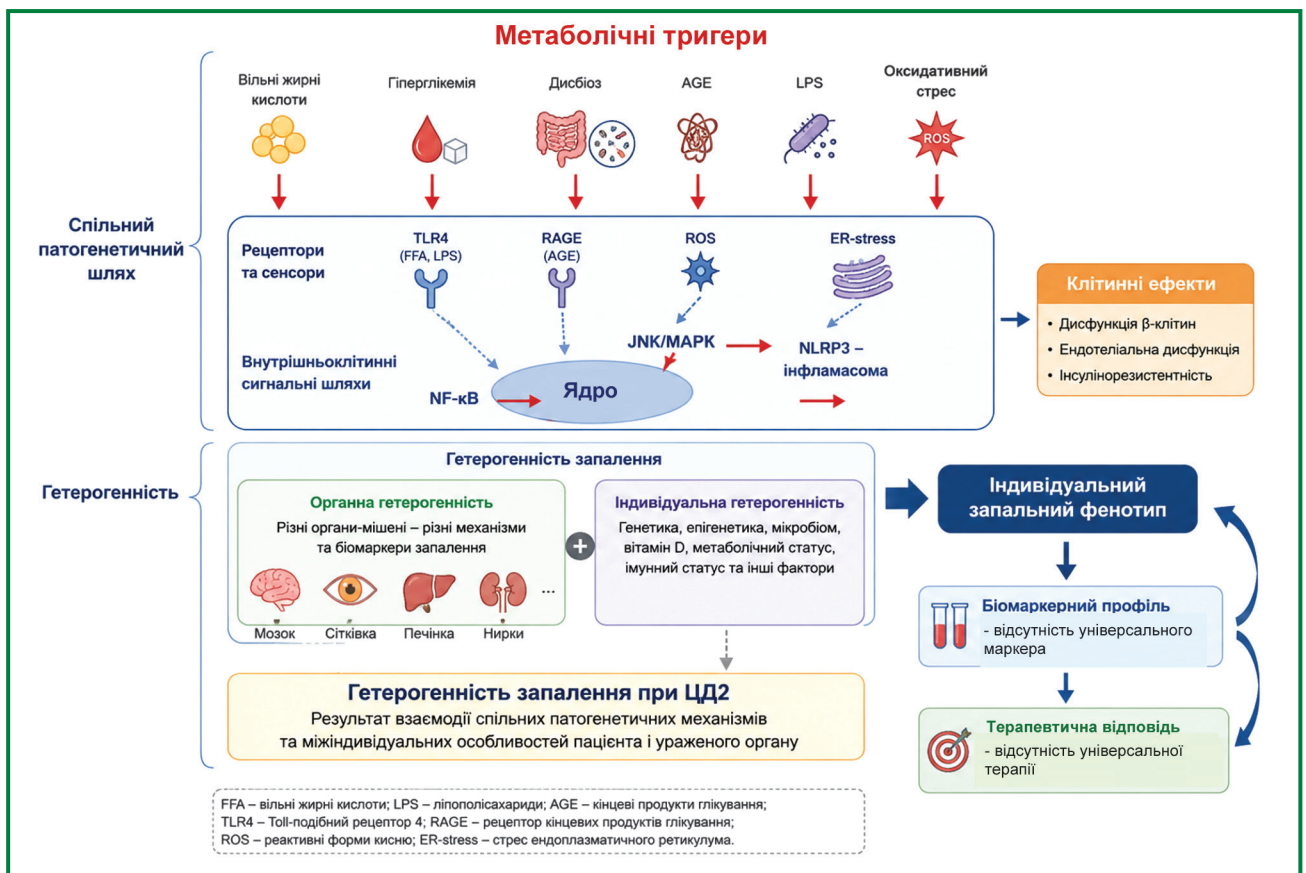


Рисунок 1. Причинно-наслідкова схема, що пояснює гетерогенність запалення як причину невдачі пошуку універсального біомаркера і універсальної терапії діабетичної ретинопатії



Рисунок 2. Запальна гетерогенність є багатовимірною, а не лінійною

терапевтичних втручань, спрямованих на корекцію запальних змін. Це означає, що потрібен диференційований органоспецифічний підхід до оцінки й корекції метаболічно-асоційованої запальної реакції при ЦД2.

Якщо звернутися до більш поширених біомаркерів запалення, зокрема IL-1 β , TNF- α , феритину, VEGF тощо, стає зрозуміло, що ці біомаркери є обґрунтовано інформативними. Однак очікування, що один біомаркер зможе описати усю багатовимірну систему, є необґрунтованим. Кожен із показників характеризує лише окремий компонент патогенезу ДР. Наприклад, IL-1 β відображає активацію інфламасоми, TNF- α — вроджену імунну відповідь, VEGF — ангиогенез, феритин — порушення метаболізму заліза та реакцію гострої фази. Проте жоден біомаркер не здатний інтегрально відобразити всю складність запальної відповіді при ДР, що пояснює відсутність універсального маркера для прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування. Проблема полягає в тому, що сама запальна відповідь є мультифакторною, нелінійною та гетерогенною. Отже, пошук одного універсального біомаркера є методологічно обмеженим, а перспективним напрямом є ідентифікація індивідуальних запальних фенотипів на основі інтегрованих біомаркерних панелей.

Друга вісь подвійної гетерогенності — міжіндивідуальна, що є результатом впливу факторів індивідуальної варіабельності. Важко перерахувати кількість статей, які доводять, що для формування сумарного патерну запальної реакції важливі не тільки фактичні розлади метаболізму при ЦД2 та можливості епігенетичної регуляції, а й низка додаткових факторів, таких як нутритивний та психоемоційний статус, стан імунної системи, інфекції та інтоксикації, коморбідні стани, активність мікробіому тощо [35]. Серед факторів нутритивного статусу, окрім дієти, найбільш дослідженим прихованим модулюючим фактором є сироваткова концентрація вітаміну D₃ та ліпідів [11, 36]. Дефіцит вітаміну D₃ може поглиблювати не тільки метаболічні порушення при ЦД2, а й інтенсивність системного й

локального запалення і тяжкість асоційованих уражень органів-мішеней [37]. Зокрема, показано, що дефіцит вітаміну D₃ асоційований з вищими сироватковими концентраціями загального холестерину, ЛПНЩ та ЛПВЩ у пацієнтів із ЦД2 [11].

Як ми вже вказували, формування наведеного концепту базується на трьох взаємодоповнюючих джерелах доказів: джерелах літератури про запальні механізми при діабетичній ретинопатії; наших попередніх експериментальних та клінічних дослідженнях, що вивчали низку запальних біомаркерів, метаболізм заліза, вплив вітаміну D, метаболізм гомоцистеїну та нейрозапальні зміни тощо; останніх досягненнях у системній біології та прецизійній медицині.

Ретельний аналіз впливу факторів на розвиток ДР при ЦД2 нашої думки, що подвійна гетерогенність запалення може залишитися однією з характеристик моделі (органна + міжіндивідуальна). Насправді ж різноманітність проявів перебігу захворювання у пацієнтів визначається значно більшою кількістю осей і вимірювань (рис. 2).

Отже, гетерогенність запалення при ДР визначається як мультифакторна, нелінійна, динамічна система, яка враховує органоспецифічність та у кожного пацієнта має свій відбиток (рис. 3). Сьогодні активно використовують термін inflammatory fingerprint або personal inflammatory phenotype, що визначає існування індивідуального запального профілю кожного пацієнта [38–40]. Наприклад: в одного пацієнта домінує шлях IL-1 β /NLRP3; у другого — феритин/залізо залежне запалення; у третього — нейрозапалення (NNE, гліоз); у четвертого — епігенетичний компонент (MTHFR, гомоцистеїн); у п'ятого — дефіцит вітаміну D₃ як модифікатор імунної відповіді. Це не різні хвороби, а різні запальні фенотипи одного захворювання.

Отже, ми доходимо висновку, що запалення є гетерогенним, і окремі біомаркери не можуть адекватно характеризувати ДР, а майбутні дослідження повинні спрямовуватися на інтегровані мультиомні запальні профілі.

Результати

Протягом останніх десятиліть дослідження ДР були зосереджені на пошуку універсального запального біомаркера, який міг би прогнозувати розвиток захворювання, його прогресування та відповідь на лікування. Було запропоновано сотні потенційних біомаркерів: IL-1 β , IL-6, TNF- α , VEGF, MCP-1, CRP, феритин, NLRP3, GFAP тощо. Незважаючи на значний обсяг накопичених даних, жоден із них не став універсальним клінічним маркером. Це свідчить не про недостатність окремих досліджень, а про фундаментальне обмеження існуючої концепції.

Ми висуваємо припущення, що головною причиною цієї невдачі є те, що запалення при ЦД2 є не лінійним процесом, а багатовимірною, мультифакторною та динамічною біологічною системою. У центрі цієї концепції лежить гетерогенність процесу. Запальна відповідь формується під одночасним впливом кількох взаємодіючих рівнів варіабельності.

Перший рівень становить біологічна гетерогенність, яка визначається генетичними та епігенетичними особливостями організму, що впливають на індивідуальну реактивність імунної системи.

Другий рівень — метаболічна гетерогенність, яка відображає різні комбінації гіперглікемії, дисліпідемії, інсулінорезистентності, оксидативного стресу, AGE та інших метаболічних тригерів.

Третій рівень — імунна гетерогенність, що проявляється різною активністю NF- κ B, NLRP3-інфламасоми, JNK/MAPK, різним співвідношенням прозапальних і протизапальних цитокінів, ступенем активації мікроглії та макрофагів.

Четвертий рівень представлений тканинною (органною) гетерогенністю. Незважаючи на існування спільних патогенетичних механізмів, кожний орган-мішень реалізує власну програму запалення. Сітківка, головний мозок, печінка, нирки чи жирова тканина відрізняються клітинним складом, локальними сигнальними шляхами та набором біомаркерів.

П'ятий рівень — часова гетерогенність. Запальні механізми не є статичними. Вони змінюються залежно від стадії діабету, стадії діабетичної ретинопатії, тривалості захворювання, проведеної терапії та адаптивних механізмів організму.

Таким чином, жоден із цих рівнів не існує ізольовано. Вони постійно взаємодіють між собою, утворюючи нелінійну мережу взаємозв'язків. Саме ця взаємодія формує індивідуальний запальний фенотип пацієнта.

Ми пропонуємо розглядати індивідуальний запальний фенотип як інтегральний результат взаємодії біологічних, метаболічних, імунних, тканинних та часових факторів. Це означає, що два пацієнти з однаковою тривалістю діабету або однаковим рівнем HbA1c можуть мати принципово різні механізми ушкодження сітківки.

В одного пацієнта може домінувати активація NLRP3-інфламасоми, та IL-1 β -залежне запалення. У іншого провідним може бути порушення метаболізму заліза з підвищеним феритином. У третього — нейрозапалення та активація мікроглії. В одного вирішальне значення мають генетичні або епігенетичні фактори, а в іншого — дефіцит вітаміну D, як модифікатора імунної відповіді. Це не різні захворювання і не різні форми діабетичної ретинопатії. Це різні варіанти реалізації одного патологічного процесу, тобто різні індивідуальні запальні фенотипи.

Саме тому не існує універсального біомаркера, який однаково добре характеризував би всіх пацієнтів. Кожен окремий біомаркер відображає лише один аспект складної багатовимірної системи. Із цієї концепції закономірно випливає і новий підхід до використання біомаркерів. Майбутнє належить не окремим молекулам, а біомаркерним панелям, що інтегрують інформацію про різні рівні запальної відповіді. Такі панелі повинні поєднувати дані геноміки, транскриптоміки, протеоміки, метаболоміки та клінічного фенотипування пацієнта. У такій моделі біомаркери перестають бути самоціллю. Вони стають інструментом ідентифікації індивідуального запального

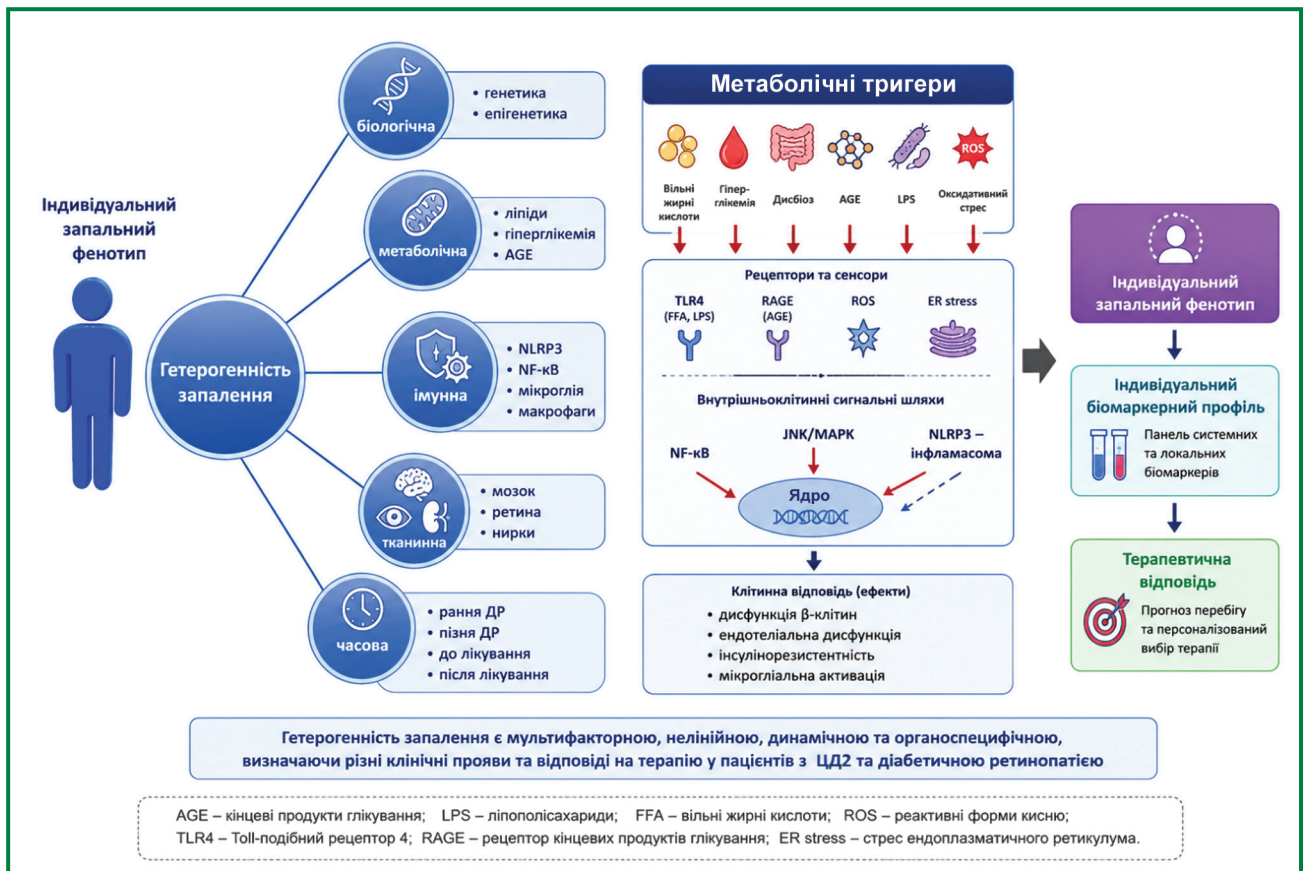


Рисунок 3. Концептуальний погляд на формування індивідуального запального фенотипу пацієнта з ДР на тлі ЦД2 з урахуванням багатовимірної гетерогенності запалення

фенотипу, прогнозування перебігу діабетичної ретинопатії та вибору персоналізованої терапії. Запропонована концепція формує тестовану наукову гіпотезу, яка може бути перевірена шляхом інтегрованого мультиомного профілювання пацієнтів із подальшою кластеризацією індивідуальних запальних фенотипів та аналізом їхнього зв'язку з прогресуванням ДР і відповіддю на терапію.

Висновки

1. Пропонуємо змінити сучасну парадигму вивчення впливу запалення на перебіг ДР на тлі ЦД2: перейти від пошуку універсального біомаркера до концепції індивідуального запального фенотипу, сформованого внаслідок багатовимірної та нелінійної гетерогенності запалення. Саме ця концепція, на нашу думку, може стати методологічною основою для розробки мультиомних біомаркерних панелей і розвитку прецизійної медицини пацієнтів із ЦД2 та розвитком ДР.

2. Розроблена нами та запропонована концепція не заперечує існуючих знань про роль окремих біомаркерів, а інтегрує їх у єдину багатовимірну модель патогенезу, яка може слугувати методологічною основою для майбутніх мультиомних досліджень та розвитку персоналізованої офтальмології.

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

Інформація про фінансування. Джерела підтримки відсутні.

Етичні норми. Це дослідження проводилося за участю людей і було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. 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 їхніми власними, а не офіційними позиціями установи чи фонду.

Внесок авторів. Натрус Л.В. — розробка концепції дослідження, формулювання мети і завдання, узагальнення результатів і наукове редагування статті; Головкин В.В. — збір даних і проведення досліджень, підготовка, написання рукопису, рецензування, розробка концепції дослідження, формулювання мети і завдання, узагальнення результатів і наукове редагування статті; Мальцев Д.В. — збір даних і проведення досліджень, підготовка, написання рукопису, рецензування.

Список літератури

1. Liu Q, He X, Liu Y. Burden of type 2 diabetes in working-age adults (20–54 years): a GBD 2021 analysis projecting trends to 2035 and exploring the potential benefits of physical activity. *Front Public Health*. 2026 Jan 5;13:1706523.
2. Pawlukianiec C, Karpiesenko K, Żendzian-Piotrowska M, Zalewska A, Maciejczyk M. Neuroprotective effects of calcitriol in a rat model of type 2 diabetes: Targeting neuroinflammation, glycation, oxidative stress and metabolic dysfunction. *Biomed Pharmacother*. 2026 Jan 17;195:119008.

3. Wevers A, San Roman-Mata S, Navarro-Ledesma S, Pruimboom L. Effects of Photobiomodulation on Metabolic, Inflammatory, and Neurological Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2025 Dec 31;27(1):440.
4. Li Z, Zhou F, Sun X, Zhao H, Jin Y, He P, Jia Y. Jiangzhi Quban Recipe improves type 2 diabetes mellitus complicated with hyperlipidemia by multi-target regulation of the inflammation-metabolism network: network pharmacology analysis and clinical validation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2026 Jan 20;46(1):83-93.
5. Khungala A, Patel V, Babaria M, Vaghasiya RB, Gupta S. Evaluation of Hematological Changes in Type 2 Diabetes Mellitus and Their Correlation with Glycemic Control. *J Pharm Bioallied Sci*. 2025 Dec;17(Suppl 4):S3102-S3104.
6. Ali N. Serum Uric Acid as a Mediator of Insulin Resistance: Molecular Mechanisms and Metabolic Pathways. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2026 Jan;9(1):e70163.
7. Zhang Z, Wang S, Sun G, Pan D. Intermittent Fasting and Probiotics for Gut Microbiota Modulation in Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Nutrients*. 2025 Dec 30;18(1):119.
8. Dobre MZ, Virgolici B, Dunca-Stefan DCA, Doicin IC, Stanescu-Spinu II. Inflammation-Insulin Resistance Crosstalk and the Central Role of Myokines. *Int J Mol Sci*. 2025 Dec 20;27(1):60.
9. Rykov SO, Prokopenko YuV, Natrus LV, Panchenko YuO. Role of polymorphisms of folate-cycle enzymes in diabetic retinopathy progression in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2022;(5):3-11. doi: 10.31288/oftalmolzh20225311.
10. Panchenko IuO, Tsybul'skyi VS, Natrus LV, Zakharevych HLe. Level of neuroinflammatory markers in patients with diabetic retinopathy on the background of type 2 diabetes mellitus and genetically determined hyperhomocysteinemia. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2024;(4):28-37. doi: 10.31288/oftalmolzh202442837.
11. Panchenko IO, Natrus LV, Tsybul'skyi VS, Maltsev DV, Hanyuk VM. Study of plasma vitamin D₃ concentration as a modulator of lipid profile, inflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Arch Ukr Ophthalmol*. 2025;13(3):172-178. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.421.
12. Hanyuk VM, Petrenko OV, Natrus LV. Study of factors affecting fatty acid metabolism in patients with proliferative diabetic retinopathy and different duration of diabetes mellitus. *Arch Ukr Ophthalmol*. 2020;8(1):25-32. doi: 10.22141/2309-8147.8.1.2020.200733.
13. Natrus LV, Tsybul'skyi VS, Hanyuk VM, Panchenko IO. Ferritin in the blood of patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy: a marker of inflammation or anemia? *Fiziol Zh*. 2024;70(6):9-16. doi: 10.15407/fz70.06.009.
14. Natrus LV, Gayova LV, Byhovets MYu, Osadchuk YuS, Kononov SE. The value of regulatory effects on lipid metabolism during complicated diabetes mellitus. *Fiziol Zh*. 2020;66(1):25-34. doi: 10.15407/fz66.01.025.
15. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(5):442-449.
16. Dharmarajan S, Carrillo C, Qi Z, Wilson JM, Baucum AJ 2nd, Sorenson CM, et al. Retinal inflammation in murine models of type 1 and type 2 diabetes with diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2023 Nov;66(11):2170-2185.
17. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khatatb M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother*. 2023 Dec;168:115734.

18. Pellegrini V, La Grotta R, Carreras F, Giuliani A, Sabbatinelli J, Olivieri F, et al. Inflammatory Trajectory of Type 2 Diabetes: Novel Opportunities for Early and Late Treatment. *Cells*. 2024 Oct 8;13(19):1662.
19. Floyd JL, Prasad R, Dupont MD, Adu-Rutledge Y, Anshumali S, Paul S, et al. Intestinal neutrophil extracellular traps promote gut barrier damage exacerbating endotoxaemia, systemic inflammation and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2025 Apr;68(4):866-889.
20. Elsayed MS, Elshal M, Helal MG, Ibrahim T. Targeting the underlying immune mechanism of diabetes-induced myocardial dysfunction via modulation of SIRT-3/p53/TIGAR/PFKFB-3 and SIRT-3/NF- κ B signaling pathways as a potential controlling strategy. *Biomed Pharmacother*. 2026 Jan;194:118901.
21. Mitrea A, Ștefan AG, Vladu IM, Clenciu D, Stan SI, Efrem IC, et al. A Composite Score of Insulin Resistance and Inflammation Biomarkers for Predicting Lower Limb Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2025 Dec 9;26(24):11859.
22. De Lourdes Ochoa-González F, González-Curiel IE, Cervantes-Villagrana AR, Fernández-Ruiz JC, Castañeda-Delgado JE. Innate Immunity Alterations in Type 2 Diabetes Mellitus: Understanding Infection Susceptibility. *Curr Mol Med*. 2021;21(4):318-331.
23. Kim Y, Hyun C, Lee M. Discovering potential pathways between type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy: A big data analysis of the South Korean National Sample Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Aug 4;102(31):e34576.
24. Brandimonte-Hernández M, Hernández-Ruiz A, Ruiz-Ojeda FJ, Gil Á. Effects of Food Bioactive Compounds on Oxidative Stress and the Antioxidant Defense System in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Rev*. 2026 Jan 14:nuaf292.
25. Saadh MJ, Allela OQB, Kareem RA, Kyada A, Malathi H, Nathiya D, et al. Immune cell dysfunction: A critical player in development of diabetes complications. *Curr Res Transl Med*. 2025 Jul-Sep;73(3):103510.
26. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016 Oct;86:100-109.
27. Ssekamatte P, Sitenda D, Nabatanzi R, Nakibuule M, Kibirige D, Kyazze AP, et al. A quadral biosignature of IFN- γ , IL-2, IL-12 and IP-10 increases the diagnostic potential for latent tuberculosis among diabetic patients in Uganda. *BMC Immunol*. 2025 Nov 7;26(1):88. doi: 10.1186/s12865-025-00771-y.
28. Qiao L, Tang X, Peng J, Xie Q, Wu M, Chen X, Tang Z. Blood and imaging biomarkers of blood-brain barrier disruption in diabetic individuals with cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res*. 2026 Jan 20. doi: 10.1007/s40520-025-03316-w. Epub ahead of print.
29. Xu YX, Zhang XY, Wang L, Ma HC, Xue SQ, Gu JH, et al. Therapeutic potential of oral edaravone in diabetic endothelial dysfunction through NF- κ B and p38 pathway inhibition. *Eur J Pharmacol*. 2026 Jan 20;1012:178500.
30. Mousavi M, Jeddi S, Norouzirad R, Ghasemi A. The Effect of Hyperoxia on Nitric Oxide Metabolism in the Skeletal Muscle of Male Type 2 Diabetic Rats. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2025 Sep;8(5):e70090.
31. Darwish R, Alcibahy Y, Bucheeri S, Albishtawi A, Tama M, Shetty J, Butler AE. The Role of Hypothalamic Microglia in the Onset of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Neuro-Immune Perspective. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 7;25(23):13169.
32. Chen C, Zhang WJ, Ding Q, Shen SM, Ye Y, Huang Z, et al. Choroidal Structural Alterations in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Without Clinical Diabetic Retinopathy Using Ultra-Widefield Swept-Source OCTA: A Cross-Sectional Study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2026 Jan 14:105349.
33. Natrus L, Osadchuk Y, Lisakovska OO, Labudzinskiy DO, Yulia GK, Chaikovskiy YB. Effect of propionic acid on diabetes-induced impairment of unfolded protein response signaling and astrocyte/microglia crosstalk in rat ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Neural Plast*. 2022;2022:6404964. doi: 10.1155/2022/6404964.
34. Klys Y, Kerimov T, Savosko S, Osadchuk Y, Smirnov S, Natrus L. Unfolded protein response in gastric glandulocytes of rats with the pharmacological correction of type 2 diabetes. *Gastro*. 2023 Oct. 15;57(3):127-34. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.550>.
35. Reinecke K, Kleynhans L, Ronacher K, Loots DT. Characterizing the tuberculosis and type 2 diabetes mellitus comorbidity in a South African cohort using untargeted GCxGC-TOFMS metabolomics. *Metabolomics*. 2026 Jan 19;22(1):19.
36. Cui X, Liang Z. Association between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, vitamin D₃, and diabetic gastric motility disorders in type 2 diabetes mellitus. *World J Hepatol*. 2025 Nov 27;17(11):112060.
37. Milewicz A, Kos-Kudła B, Ruchała M, Hubalewska-Dydejczyk A, Kajdaniuk D, Marek B. Is vitamin D deficiency a risk factor for obesity-related morbidity, prediabetes, and type 2 diabetes — a literature review and proposals from the experts of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol*. 2025;76(6):579-585.
38. Le TN, Bright R, Truong VK, Li J, Juneja R, Vasilev K. Key biomarkers in type 2 diabetes patients: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Jan;27(1):7-22. doi: 10.1111/dom.15991. Epub 2024 Oct 2. PMID: 39355932; PMCID: PMC11618249.
39. Harm T, Autenrieth SE, Mezger K, Rohlfing AK, Dittman H, la Fougère C, et al. The inflammatory fingerprint reveals immune cell populations associated with disease activity in cardiac sarcoidosis. *Clin Res Cardiol*. 2026 May 18. doi: 10.1007/s00392-026-02939-x. Epub ahead of print. PMID: 42149235.
40. Hu X, Chen S, Ye S, Chen W, Zhou Y. New insights into the role of immunity and inflammation in diabetic kidney disease in the omics era. *Front. Immunol*. 2024;15:1342837. doi: 10.3389/fimmu.2024.1342837.

Отримано/Received 15.02.2026

Рецензовано/Revised 02.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2026

Information about authors

Volodymyr Holovkyn, PhD in Medicine, Medical Director, Ophthalmological Center "Eximer-Kyiv" LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr_golovkin@ukr.net; phone: +380 (50) 706-73-27; <https://orcid.org/0009-0006-1654-3503>

Dmytro Maltsev, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmaltsev@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6615-3072>

Larysa Natrus, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lnatrus777@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1763-0618>

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. 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 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. L.V. Natrus — contributed to the development of the study concept, formulation of the study aim and objectives, interpretation of the results, and scientific editing of the manuscript; V.V. Holovkyn — was responsible for data collection, conducting the study, manuscript preparation and writing, and critical revision of the manuscript, contributed to the development of the study concept, formulation of the study aim and objectives, interpretation of the results, and scientific editing of the manuscript; D.V. Maltsev — contributed to data collection, conducting the study, manuscript preparation and writing, and critical revision of the manuscript.

V.V. Holovkyn¹, D.V. Maltsev², L.V. Natrus²

¹ Ophthalmological Center "Eximer-Kyiv" LLC, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

An integrated concept of chronic inflammation heterogeneity and personalized inflammatory phenotypes in diabetic retinopathy

Abstract. Background. Despite the significant amount of research on the inflammatory mechanisms of diabetic retinopathy (DR), a universal biomarker capable of predicting the development of the disease, its progression or response to treatment has not yet been found. This conceptual article proposes a new perspective on the reasons for this failure, based on a rethinking of the nature of chronic inflammation in type 2 diabetes mellitus. In contrast to the traditional review approach, the presented work forms an integrated conceptual model created through a critical synthesis of modern literature data, the results of the authors' own experimental and clinical studies and modern principles of systemic biology and precision medicine. Objective: to formulate an integrated concept of the heterogeneity of chronic inflammation in DR and to determine its significance for personalized risk assessment, patient stratification, and the selection of therapeutic strategies. **Results.** The concept of multidimensional heterogeneity of chronic inflammation is proposed, according to which the inflammatory response in DR is formed as a result of the interaction of several interrelated levels

of variability: biological, metabolic, immune, tissue (organ-specific) and temporal. Particular attention is paid to two key aspects of heterogeneity — organ specificity of inflammatory mechanisms and interindividual variability, which together determine the formation of the individual inflammatory phenotype of a patient. Within the framework of the proposed concept, it is justified that the absence of a universal biomarker is a natural consequence of the nonlinear and multilevel organization of the inflammatory process, and not the insufficiency of some studies. **Conclusions.** The concept of an individual inflammatory phenotype opens up new opportunities for the transition from the search for specific biomarkers to integrated multiomic biomarker panels, stratification of patients according to dominant pathogenetic mechanisms and the development of personalized therapeutic strategies in DR.

Keywords: type 2 diabetes; diabetic retinopathy; conceptual article; chronic inflammation; inflammation heterogeneity; organ specificity; individual inflammatory phenotype; biomarkers; multiomics; precision medicine

Гузун О.В.¹, Задорожний О.С.¹, Ситнікова В.О.², Коновалова Н.В.², Величко Л.М.¹¹ ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України», м. Одеса, Україна² Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Клініко-патогенетичне фенотипування як основа патогенетично орієнтованої системи персоналізованого лікування вторинної неоваскулярної глаукоми

Резюме. Мета: розробити та обґрунтувати клініко-патогенетичне фенотипування як основу патогенетично орієнтованої системи персоналізованого лікування вторинної неоваскулярної глаукоми (НВГ) на підставі інтеграції клінічних, лабораторних, гемодинамічних і морфологічних показників. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне одноцентрове когортне дослідження 224 пацієнтів (224 ока) із вторинною неоваскулярною глаукомою, що розвинулася внаслідок проліферативної діабетичної ретинопатії ($n = 133$) або оклюзії вен сітківки ($n = 91$). Тривалість спостереження становила 36 місяців. Виконували комплексне офтальмологічне, гемодинамічне та морфологічне обстеження з визначенням показників системного запалення (SII, SIRI, AISI), ICAM-1 (CD54), CD95, показника очної мікроциркуляції (RQ) та максимальної товщини циліарного тіла (СВТmax). Для інтегральної оцінки біологічної активності застосовано аналіз головних компонент (РСА) з формуванням показника Integrated Biological Activity Score (IBAS). Лікувальне навантаження оцінювали за допомогою Cumulative Burden Index (CBI). **Результати.** На підставі комплексної оцінки клінічних, лабораторних, гемодинамічних і морфологічних показників сформовано чотири клініко-патогенетичні фенотипи вторинної НВГ: компенсований (31,7 %), ішемічно-мікроциркуляторний (30,8 %), запально-ендотеліальний (25,9 %) та проліферативно-деструктивний (11,6 %). Аналіз головних компонент підтвердив існування єдиного інтегрального патогенетичного процесу ($\text{Eigenvalue} = 4,38$; пояснена дисперсія — 88,0 %). Значення IBAS статистично значуще відрізнялися між фенотипами (Kruskal-Wallis: $H = 129,81$; $p < 0,001$). Клініко-патогенетичні фенотипи вірогідно відрізнялися за довгостроковими результатами лікування ($\chi^2 = 145,83$; $p < 0,001$), ризиком невдачі лікування ($RR = 35,50$; 95% ДІ 9,08–138,74) та лікувальним навантаженням, яке закономірно зросло зі збільшенням тяжкості фенотипу. На підставі отриманих результатів розроблено фенотип-орієнтований алгоритм як складову патогенетично орієнтованої системи персоналізованого лікування вторинної неоваскулярної глаукоми. **Висновки.** Запропонована система клініко-патогенетичного фенотипування забезпечує біологічно та клінічно обґрунтовану стратифікацію пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою. IBAS кількісно характеризує активність інтегрального патогенетичного процесу, тоді як клініко-патогенетичні фенотипи відображають його різні рівні, визначають довгостроковий прогноз, очікуване лікувальне навантаження та слугують основою для персоналізованого вибору послідовності, інтенсивності й терапевтичних цілей лікування.

Ключові слова: вторинна неоваскулярна глаукома; проліферативна діабетична ретинопатія; оклюзія вен сітківки; клініко-патогенетичне фенотипування; персоналізоване лікування; інтегральний показник біологічної активності; трансклеральна циклофотокоагуляція

Список скорочень: AISI — Aggregate Index of Systemic Inflammation (сукупний індекс системного запалення); anti-VEGF — anti-vascular endothelial growth factor therapy (терапія антисудинним ендотеліальним фактором росту); CBI — Cumulative Burden Index (інтегральний показник лікувального навантаження); CBTmax — Maximum Ciliary Body Thickness (максимальна товщина цилиарного тіла); CD54 (ICAM-1) — Intercellular Adhesion Molecule-1 (молекула міжклітинної адгезії-1); CD95 (Fas) — рецептор Fas (маркер апоптотичної активності); IBAS — Integrated Biological Activity Score (інтегральний показник біологічної активності); МКГЗ — максимально коригована гострота зору; НВГ — неоваскулярна глаукома; ОВС — оклюзія вен сітківки; PCA — Principal Component Analysis (аналіз головних компонент); ПДР — проліферативна діабетична ретинопатія; ПРЛК — панретинальна лазерна коагуляція; SII — Systemic Immune-Inflammation Index (індекс системного імунного запалення); SIRI — Systemic Inflammatory Response Index (індекс системної запальної реакції); ТСК ЦФК — трансклеральна циклофотокоагуляція; ВОТ — внутрішньоочний тиск; Weiss — класифікація ступеня рубцевої райдужки та іридокорнеального кута за Weiss.

Вступ

Вторинна неоваскулярна глаукома (НВГ) належить до найбільш тяжких форм вторинної глаукоми та є одним із найсерйозніших ускладнень ішемічних захворювань сітківки, насамперед проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДР) й оклюзії вен сітківки (ОВС). Незважаючи на впровадження інтравітреальної anti-VEGF-терапії, панретинальної лазерної коагуляції (ПРЛК), сучасних методів медикаментозного та хірургічного лікування, зокрема трансклеральної циклофотокоагуляції (ТСК ЦФК), НВГ залишається однією з провідних причин необоротної втрати зору, болісної сліпоти та втрати очного яблука. Частота невдач лікування, потреба у повторних втручаннях і ризик прогресування захворювання залишаються високими [1–3].

Сучасна стратегія лікування НВГ ґрунтується на комбінованому застосуванні anti-VEGF-препаратів, ПРЛК, медикаментозного контролю внутрішньоочного тиску (ВОТ) та антиглаукомних втручань. Водночас більшість клінічних рекомендацій визначають перелік рекомендованих методів лікування, але не містять чітких критеріїв вибору їх послідовності, інтенсивності чи часу застосування залежно від індивідуальних особливостей перебігу захворювання [4]. Це особливо важливо, оскільки навіть у пацієнтів з однаковою етіологією, ступенем рубцевої райдужки та рівнем ВОТ результати лікування можуть істотно відрізнятися.

Сучасні уявлення про патогенез НВГ свідчать, що ішемія сітківки та VEGF-опосередкований ангіогенез є лише початковими ланками патологічного процесу. Подальше прогресування захворювання визначається взаємодією системного запалення, ендотеліальної дисфункції, порушень очної мікроциркуляції, активації

апоптозу та структурного ремоделювання переднього сегмента ока [3, 5–7]. Це свідчить про клініко-патогенетичну неоднорідність вторинної НВГ та обмеженість традиційної стратифікації, що базується переважно на клінічних характеристиках.

Концепція персоналізованої медицини передбачає інтеграцію клінічних, структурних, функціональних і молекулярних характеристик пацієнта для прогнозування перебігу захворювання та вибору лікування [8–10]. Для глаукоми, вікової макулярної дегенерації, діабетичної ретинопатії та оклюзії вен сітківки вже запропоновано підходи до стратифікації ризику й прогнозування відповіді на лікування на основі інтеграції структурних, мультимодальних візуалізаційних і цитокінових показників [8, 10, 11]. Водночас для вторинної НВГ досі відсутня клінічно придатна патогенетично обґрунтована система, яка б поєднувала різнорівневі біомаркери з вибором лікувальної тактики [3, 12].

У попередніх дослідженнях нами встановлено, що системні запальні індекси (SII, SIRI, AISI), маркери ендотеліальної активації (ICAM-1 (CD54)), апоптотичної активності (CD95), показники очної мікроциркуляції та морфологічні зміни цилиарного тіла незалежно асоціюються з тяжкістю неоваскулярного процесу, ефективністю лікування та довгостроковим прогнозом [13–16]. Узагальнення цих результатів дозволило сформувати чотири клініко-патогенетичні фенотипи вторинної НВГ, однак їх клінічна валідність і можливість використання для персоналізації лікування залишалися невивченими.

Гіпотеза дослідження полягала в тому, що інтеграція клінічних, лабораторних, гемодинамічних і морфологічних показників у межах клініко-патогенетичних фенотипів відображає різні рівні активності єдиного інтегрального патогенетичного процесу вторинної НВГ, що дозволяє прогнозувати результати лікування, оцінювати очікуване лікувальне навантаження та обґрунтовувати персоналізований вибір лікувальної тактики.

Мета: розробити та обґрунтувати клініко-патогенетичне фенотипування як основу патогенетично орієнтованої системи персоналізованого лікування вторинної неоваскулярної глаукоми на підставі інтеграції клінічних, лабораторних, гемодинамічних і морфологічних показників.

Матеріал та методи

Проведено проспективне одноцентрове когортне дослідження на базі ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» у 2021–2025 роках. У дослідження включено 224 ока 224 пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою, що розвинулася внаслідок проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДР, $n = 133$) або оклюзії вен сітківки (ОВС, $n = 91$). Тривалість проспективного спостереження становила 36 місяців.

Етичні аспекти. Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації (2013) та вимог належної клінічної практики (Good Clinical Practice).

Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (протокол № 4 від 2024 р.). Усі учасники надали письмову інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні. Обробку персональних даних здійснювали у деперсоналізованому вигляді з дотриманням вимог конфіденційності. Усі діагностичні та лікувальні втручання відповідали сучасним стандартам офтальмологічної практики і не виходили за межі рутинного клінічного ведення пацієнтів.

Клінічне обстеження

Усім пацієнтам проводили комплексне офтальмологічне обстеження, що включало визначення максимального коригованої гостроти зору (МКГЗ), вимірювання внутрішньоочного тиску, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оцінку ступеня рубцевої райдужки та іридокорнеального кута за класифікацією Weiss, ультразвукову біомікроскопію, а також лабораторне визначення системних запальних індексів SII, SIRI, AISI, експресії ICAM-1 (CD54) та CD95 (Fas).

Для оцінки структурних змін циліарного тіла визначали його максимальну товщину (CBTmax) [17]. Лікувальне навантаження оцінювали за кількістю інтравітреальних ін'єкцій anti-VEGF, сеансів ТСК ЦФК, процедур ПРЛК, за потребою в антиглаукомній хірургії та інтегральним показником Cumulative Burden Index (CBI) протягом 36 місяців спостереження.

Критерії оцінки ефективності лікування

Кінцеві точки визначали відповідно до вихідної тяжкості та клініко-патогенетичного фенотипу вторинної НВГ. Для компенсованого, ішемічно-мікроциркуляторного та запально-ендотеліального фенотипів первинною кінцевою точкою був клінічний успіх, який визначали як досягнення контрольованого рівня ВОТ, відсутність прогресування рубцевої передньої сегмента, стабільність або поліпшення МКГЗ та відсутність потреби в додатковому інвазивному втручанні протягом періоду спостереження.

У пацієнтів із проліферативно-деструктивним фенотипом, для якого були характерні виражене структурне ремоделювання переднього сегмента, висока активність неоваскулярного процесу та декомпенсований перебіг захворювання, основною клінічною метою лікування вважали досягнення та підтримання індивідуального цільового рівня ВОТ, клінічну стабілізацію ока, припинення прогресування неоваскуляризації, усунення або клінічно значуще зменшення больового синдрому та збереження очного яблука.

Повторні сеанси ТСК ЦФК розглядали як складову етапної лікувальної стратегії, а не як критерій неефективності лікування, якщо після їх виконання досягалася клінічна стабілізація.

Вторинними кінцевими точками були регрес рубцевої передньої сегмента, потреба в системній гіпотензивній терапії, частота повторних втручань, розвиток післяопераційних ускладнень та збереження очного яблука.

Формування клініко-патогенетичних фенотипів

На першому етапі дослідження виконано комплексний аналіз клінічних, лабораторних, гемодинамічних та морфологічних показників, на підставі якого сформовано чотири клініко-патогенетичні фенотипи вторинної НВГ: компенсований, ішемічно-мікроциркуляторний, запально-ендотеліальний та проліферативно-деструктивний.

Фенотипування проводили за попередньо визначеним ієрархічним алгоритмом із використанням ступеня рубцевої за Weiss, показника очної мікроциркуляції RQ, системних індексів запалення SII, SIRI, AISI, рівнів ICAM-1 (CD54), CD95 та CBTmax. Кожного пацієнта відносили лише до одного фенотипу відповідно до домінуючого патогенетичного механізму. За наявності ознак кількох фенотипів остаточну класифікацію здійснювали на користь фенотипу, що відповідав найбільш вираженому патогенетичному процесу та асоціювався з вищим ризиком несприятливого перебігу.

Розробка клінічної моделі персоналізації лікування

На заключному етапі результати фенотипування інтегрували з показниками ефективності лікування, лікувального навантаження та довгострокового прогнозу (36 місяців). На підставі отриманих даних сформовано клінічну модель персоналізації лікування, яка визначає рекомендовану послідовність лікувальних втручань залежно від домінуючого патогенетичного механізму та фенотип-специфічної терапевтичної мети.

Статистичний аналіз виконували із застосуванням програми JASP Team (2024), JASP Version 0.19.2. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk. Оскільки більшість досліджуваних показників мала розподіл, відмінний від нормального, кількісні дані наведено як медіану та міжквартильний інтервал (Me [Q1; Q3]). Для порівняння двох незалежних груп використовували Mann-Whitney U test. При порівнянні трьох і більше незалежних груп застосовували Kruskal-Wallis test із подальшим Dunn's post hoc test із поправкою Holm для множинних порівнянь. Категоріальні змінні аналізували за допомогою Pearson's χ^2 test або Fisher's exact test; для парних порівнянь категоріальних змінних застосовували pairwise Fisher's exact test із поправкою Holm.

Для оцінки латентної структури біологічних показників застосовували Principal Component Analysis (PCA). Придатність даних до факторного аналізу оцінювали за Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure, а факторизованість — за Bartlett's test of sphericity. Індивідуальні значення першої головної компоненти використовували для формування Integrated Biological Activity Score (IBAS). Відмінності IBAS між фенотипами оцінювали за Kruskal-Wallis test із подальшими множинними попарними порівняннями Dunn's post hoc test із поправкою Holm.

Прогностичну значущість клініко-патогенетичних фенотипів оцінювали шляхом розрахунку Relative Risk (RR) із 95% confidence interval (95% CI). Усі статистичні тести були двобічними. Рівень статистичної значущості вважали вірогідним при $p < 0,05$.

Результати
Формування інтегрального показника
біологічної активності (Integrated Biological
Activity Score, IBAS)

Одним із ключових завдань дослідження було визначити, чи відображають показники системного запалення, ендотеліальної активації та апоптотичної активності незалежні патогенетичні механізми, чи характеризують єдиний інтегральний біологічний процес, пов'язаний із прогресуванням вторинної неоваскулярної глаукоми.

З метою інтегральної оцінки взаємопов'язаних системних біомаркерів проведено аналіз головних компонент (PCA), який дозволяє зменшити розмірність корельованих даних і виділити латентний компонент, що відображає спільний патогенетичний процес [18]. До аналізу включено п'ять найбільш інформативних біомаркерів: системний індекс імунного запалення (SII), системний індекс запальної відповіді (SIRI), агрегований системний індекс запалення (AISI), рівень міжклітинної молекули адгезії ICAM-1 (CD54) та експресію рецептора апоптозу CD95. Такий підхід дозволяє інтегрувати інформацію, що міститься в окремих біомаркерах, у єдиний композитний показник, який відображає спільний патогенетичний процес [18].

Адекватність вибірки для проведення PCA підтверджено результатами тесту КМО та критерію сферичності Bartlett. Аналіз виявив одну домінуючу головну компоненту (PC1) із власним значенням 4,38, яка пояснювала 88,0 % загальної дисперсії досліджуваних показників. Найбільші факторні навантаження на PC1 мали AISI (0,95), SII (0,95), SIRI (0,94), ICAM-1 (CD54) (0,94) та CD95 (0,90) (табл. 1).

Оскільки перша головна компонента акумулювала більшість інформації, що містилася у досліджуваних біомаркерах, її використовували як інтегральний показник біологічної активності IBAS. Коефіцієнти у формулі відповідали нормалізованим факторним навантаженням PC1.

IBAS розраховували за формулою:

$$IBAS = 0,445 \times Z(SII) + 0,460 \times Z(SIRI) + 0,470 \times Z(AISI) + 0,436 \times Z(CD54) + 0,423 \times Z(CD95),$$

де $Z(x) = (x - \text{mean})/SD$; $Z(x)$ — стандартизоване значення відповідного біомаркера; mean — середнє значення показника у досліджуваній вибірці; SD — стандартне відхилення.

Отриманий показник є безрозмірним композитним індексом, який інтегрує системне запалення (SII, SIRI, AISI), ендотеліальну активацію (ICAM-1 (CD54)) та апоптотичну активність (CD95). Вищі значення IBAS відповідають більшій сумарній біологічній активності патологічного процесу, тоді як нижчі свідчать про його меншу вираженість.

Формування клініко-патогенетичних
фенотипів вторинної неоваскулярної
глаукоми

На підставі комплексної оцінки клінічних, лабораторних, гемодинамічних та морфологічних показників усіх пацієнтів було стратифіковано на чотири клініко-патогенетичні фенотипи вторинної неоваскулярної глаукоми.

Фенотипування проводили за ієрархічним принципом із урахуванням домінуючого патогенетичного механізму. Як фенотип-визначальні критерії використовували ступінь рубеозу за Weiss, показник очної мікроциркуляції RQ, системні індекси запалення SII, SIRI та AISI, рівень ICAM-1 (CD54), експресію CD95 та максимальну товщину циліарного тіла (CBTmax).

Компенсований фенотип визначали за мінімальною клінічною активністю неоваскулярного процесу, низькими рівнями системних біомаркерів та відносно збереженими показниками локальної мікроциркуляції. Ішемічно-мікроциркуляторний фенотип виділяли за наявності переважних порушень локальної очної гемодинаміки при помірній системній біологічній активнос-

Таблиця 1. Формування інтегрального показника IBAS за результатами аналізу головних компонент

Показник	Патогенетична характеристика	Факторне навантаження (PC1)
AISI	Інтегральний показник системного запалення	0,95
SII	Системне запалення	0,95
SIRI	Імунозапальна відповідь	0,94
ICAM-1 (CD54)	Ендотеліальна активація	0,94
CD95	Апоптотична активність	0,90
Характеристика моделі PCA		
Показник		Значення
Власне значення (Eigenvalue) PC1		4,38
Пояснена дисперсія, %		88,0

Примітки: IBAS (Integrated Biological Activity Score) — композитний показник, сформований на основі першої головної компоненти (PC1), отриманої методом аналізу головних компонент (PCA). Вищі значення IBAS відповідають більшій вираженості системного запалення, ендотеліальної активації та апоптотичної активності.

ті. Запально-ендотеліальний фенотип характеризувався підвищенням системних індексів запалення та ICAM-1 (CD54). Проліферативно-деструктивний фенотип визначали за поєднанням вираженого рубцеозу, високої апоптотичної активності, структурного ремоделювання переднього сегмента та найбільш тяжкого клінічного перебігу.

У результаті такого алгоритму компенсований фенотип становив 31,7 % вибірки (71/224), ішемічно-мікроциркуляторний — 30,8 % (69/224), запально-ендотеліальний — 25,9 % (58/224), а проліферативно-деструктивний — 11,6 % (26/224). Клінічна, лабораторна, гемодинамічна та морфологічна характеристика сформованих фенотипів наведена в табл. 2.

Між фенотипами виявлено статистично значущі відмінності за більшістю досліджуваних показників: BOT, МКГЗ, Weiss, RQ, SII, SIRI, AISI, CD54, CD95 та CBTmax (усі $p < 0,05$). Це підтвердило, що сформовані групи відрізнялися не лише за клінічною тяжкістю, але й за домінуючими патогенетичними характеристиками.

Максимальна товщина циліарного тіла також вірогідно відрізнялася між фенотипами (Kruskal-Wallis $H = 14,81$; $p = 0,002$). Середні ранги CBTmax послідовно збільшувалися від компенсованого (54,5) та ішемічно-мікроциркуляторного (55,3) фенотипів до запально-ендотеліального (67,5) і проліферативно-деструктивного (91,8), що свідчило про прогресування структурного ремоделювання циліарного тіла зі зростанням активності патологічного процесу.

Таким чином, сформовані клініко-патогенетичні фенотипи мали статистично підтверджені клінічні, лабораторні, гемодинамічні та морфологічні відмінності, що стало підґрунтям для подальшої оцінки їх біологічної обґрунтованості за допомогою PCA та інтегрального показника IBAS.

Валідація клініко-патогенетичних фенотипів за допомогою IBAS

Для біологічної валідації сформованих клініко-патогенетичних фенотипів проведено порівняльний аналіз індивідуальних значень інтегрального показника біологічної активності (IBAS).

Аналіз виявив статистично значущі відмінності IBAS між сформованими фенотипами (Kruskal-Wallis test: $H = 129,81$; $p < 0,001$), що підтвердило їх біологічну неоднорідність та різний рівень активності інтегрального патогенетичного процесу (рис. 1).

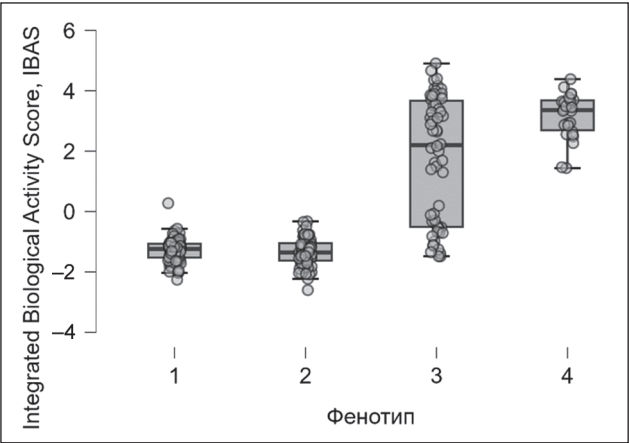


Рисунок 1. Розподіл інтегрального показника біологічної активності (IBAS) залежно від клініко-патогенетичного фенотипу вторинної неоваскулярної глаукоми. Показник IBAS сформовано методом PCA шляхом інтеграції системних маркерів запалення (SII, SIRI, AISI), ендотеліальної активації (ICAM-1 (CD54)) та апоптотичної активності (CD95). Фенотипи: 1 — компенсований; 2 — ішемічно-мікроциркуляторний; 3 — запально-ендотеліальний; 4 — проліферативно-деструктивний. Відмінності між групами оцінювали за Kruskal-Wallis test: $H = 129,81$; $p < 0,001$

Таблиця 2. Клінічні, лабораторні, гемодинамічні та морфологічні характеристики клініко-патогенетичних фенотипів вторинної неоваскулярної глаукоми

Показник	Компенсований (n = 71)	Ішемічно- мікроциркуляторний (n = 69)	Запально- ендотеліальний (n = 58)	Проліферативно- деструктивний (n = 26)	p
	Me [Q1; Q3]				
BOT, мм рт.ст.	33 [33; 36]	33 [32; 36]	40 [33; 42]	40 [38; 42]	< 0,001
МКГЗ	0,03 [0,01; 0,08]	0,02 [0,01; 0,06]	0,01 [0,00; 0,02]	0,00 [0,00; 0,01]	< 0,001
Weiss	1 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 2]	3 [3; 3]	< 0,001
RQ	3,00 [2,80; 3,49]	4,00 [2,76; 4,00]	4,00 [2,30; 4,95]	2,20 [1,90; 4,93]	0,002
SII	396,5 [369,6; 427,4]	387,5 [369,4; 420,0]	539,2 [482,4; 671,9]	670,7 [563,0; 672,1]	< 0,001
SIRI	0,53 [0,51; 0,60]	0,54 [0,48; 0,67]	0,96 [0,59; 1,13]	1,08 [0,97; 1,13]	< 0,001
AISI	104,5 [94,5; 116,7]	104,0 [87,8; 125,7]	236,9 [138,1; 309,1]	292,2 [252,0; 313,9]	< 0,001
CD54, кл/мкл	358 [334; 383]	353 [336; 373]	590 [368; 617]	605 [566; 641]	< 0,001
CD95, кл/мкл	612 [564; 639]	610 [553; 635]	788 [624; 878]	874 [809; 905]	< 0,001
CBTmax, мм	1,63 [1,57; 1,66]	1,60 [1,58; 1,68]	1,63 [1,58; 1,70]	1,68 [0,65; 1,75]	0,002

Примітки: дані наведено як Me [Q1; Q3], якщо не зазначено інше. Статистичний аналіз виконували за допомогою Kruskal-Wallis test з подальшими множинними попарними порівняннями Dunn's post hoc test із поправкою Holm. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Найнижчі значення IBAS визначалися при компенсованому фенотипі, тоді як найвищі — при проліферативно-деструктивному. Для ішемічно-мікроциркуляторного фенотипу було характерне помірне підвищення показника, а при запально-ендотеліальному спостерігалось його подальше вірогідне зростання. Попарний аналіз Dunn підтвердив статистично значущі відмінності між більшістю фенотипів, що відображало послідовне збільшення IBAS від компенсованого до проліферативно-деструктивного фенотипу.

IBAS інтегрував п'ять системних біомаркерів (SII, SIRI, AISI, ICAM-1 (CD54) та CD95) у єдиний композитний показник, який кількісно характеризував активність інтегрального патогенетичного процесу. Показник очної мікроциркуляції (RQ) не увійшов до складу головної компоненти, що підтвердило його відносну незалежність від системної біологічної активності та доцільність виділення ішемічно-мікроциркуляторного фенотипу як окремого клініко-патогенетичного варіанта вторинної НВГ.

Прогностичне значення клініко-патогенетичних фенотипів

Наступним етапом дослідження була оцінка прогностичної значущості запропонованих клініко-патогенетичних фенотипів щодо довгострокових результатів лікування вторинної НВГ.

Результати 36-місячного спостереження продемонстрували статистично значущі відмінності частоти успішного лікування між фенотипами (табл. 3). Загальне порівняння підтвердило високу статистичну значущість виявлених відмінностей ($\chi^2 = 145,83$; $p < 0,001$).

Найвищу ефективність лікування зареєстровано у пацієнтів із компенсованим та ішемічно-мікроциркуляторним фенотипами, у яких клінічного успіху було досягнуто відповідно у 97,2 та 97,1 % випадків. При запально-ендотеліальному фенотипі цей показник становив 32,8 %. У пацієнтів із проліферативно-деструктивним фенотипом клінічного успіху за критеріями, застосованими для ранніх фенотипів, не зареєстровано. Водночас в усіх випадках вдалося досягти органозбері-

гаючого результату лікування, що відповідало терапевтичній меті для даного фенотипу.

Для кількісної оцінки прогностичного значення фенотипів було розраховано відносний ризик (Relative Risk, RR) невдачі лікування відносно компенсованого фенотипу. При ішемічно-мікроциркуляторному фенотипі ризик невдачі практично не відрізнявся від такого у компенсованій групі (RR = 1,03; 95% ДІ 0,15–7,18; $p = 1,000$). Натомість при запально-ендотеліальному фенотипі ризик невдачі лікування зростав майже у 24 рази (RR = 23,86; 95% ДІ 6,01–94,74; $p < 0,001$), а при проліферативно-деструктивному фенотипі досягав максимального значення (RR = 35,50; 95% ДІ 9,08–138,74; $p < 0,001$).

Таким чином, сформовані клініко-патогенетичні фенотипи продемонстрували чітку прогностичну стратифікацію пацієнтів. Послідовне зниження частоти успішного лікування та зростання ризику його невдачі від компенсованого до проліферативно-деструктивного фенотипу підтвердили їх клінічну валідність як інструменту прогнозування перебігу захворювання.

Клініко-патогенетичні фенотипи та лікувальне навантаження

Для оцінки практичної значущості запропонованих клініко-патогенетичних фенотипів проаналізовано лікувальне навантаження протягом 36-місячного спостереження. Оцінювали частоту застосування anti-VEGF-терапії, ПРЛК, кількість сеансів та сумарне енергетичне навантаження ТСК ЦФК, потребу в повторній ТСК ЦФК, антиглаукомній хірургії та інтегральний показник лікувального навантаження (СВІ) (табл. 4).

Аналіз показав статистично значущі відмінності лікувального навантаження між клініко-патогенетичними фенотипами за більшістю досліджуваних показників (усі $p < 0,05$). Із прогресуванням від компенсованого до проліферативно-деструктивного фенотипу закономірно зростали потреба у повторних втручаннях та інтегральний показник лікувального навантаження (СВІ), що відображало послідовне збільшення інтенсивності лікування відповідно до тяжкості патологічного процесу.

Таблиця 3. Кількісний прогноз результатів лікування залежно від клініко-патогенетичного фенотипу

Фенотип	n	Успіх, n (%)	Невдача, n (%)	Відносний ризик (RR) невдачі (95% ДІ)	p
Компенсований	71	69 (97,2)	2 (2,8)	1,00	–
Ішемічно-мікроциркуляторний	69	67 (97,1)	2 (2,9)	1,03 (0,15–7,18)	1,000
Запально-ендотеліальний	58	19 (32,8)	39 (67,2)	23,86 (6,01–94,74)	< 0,001
Проліферативно-деструктивний	26	0 (0,0)	26 (100,0)	35,50 (9,08–138,74)	< 0,001
Загальне порівняння між фенотипами: $\chi^2 = 145,83$; $p < 0,001$.					

Примітки: успіх лікування визначали як збереження або поліпшення клінічного стану через 36 місяців спостереження; невдачу — як недосягнення цільового клінічного результату. RR розраховано для ризику невдачі лікування відносно компенсованого фенотипу. Дані наведено як n (%). Для порівняння частот застосовували критерій χ^2 або точний критерій Фішера; 95% довірчі інтервали RR обчислено методом Katz.

Для інтегральної оцінки лікувального навантаження сформовано показник СВІ, який поєднував кількість інтравітреальних ін'єкцій anti-VEGF, процедур ПРЛК, сеансів ТСК ЦФК, сумарне лазерне енергетичне навантаження та виконання антиглаукомної операції. Значення СВІ статистично значуще зростали від компенсованого до проліферативно-деструктивного фенотипу (рис. 2).

У пацієнтів із проліферативно-деструктивним фенотипом інтерпретацію СВІ здійснювали з урахуванням клінічних особливостей захворювання, оскільки виконання ПРЛК або інтравітреальної anti-VEGF-терапії нерідко було неможливим через помутніння оптичних середовищ, гемофтальм або декомпенсації ока. Тому поряд із СВІ кінцевими критеріями ефективності лікування для цього фенотипу залишалися клінічна стабілізація, контроль больового синдрому та збереження очного яблука.

Таким чином, СВІ кількісно характеризував лікувальне навантаження, яке закономірно зростало від компенсованого до проліферативно-деструктивного фенотипу (Kruskal-Wallis test: $H = 62,92$; $p < 0,001$), що підтверджувало суттєві відмінності лікувальної тактики між клініко-патогенетичними фенотипами.

Фенотип-орієнтований алгоритм персоналізованого лікування вторинної неоваскулярної глаукоми

Отримані результати свідчать, що пацієнти із вторинною НВГ відрізняються за активністю інтегрального патогенетичного процесу, який поєднує системне запалення, ендотеліальну активацію та апоптотичну активність, а також за вираженістю локальних мікро-

циркуляторних порушень. Це стало підґрунтям для розробки фенотип-орієнтованого алгоритму персоналізованого лікування, заснованого на комплексній оцінці клінічних, лабораторних та інструментальних показників (табл. 5).

На підставі комплексної оцінки клінічних, лабораторних та інструментальних показників розроблено фенотип-орієнтований алгоритм персоналізованого

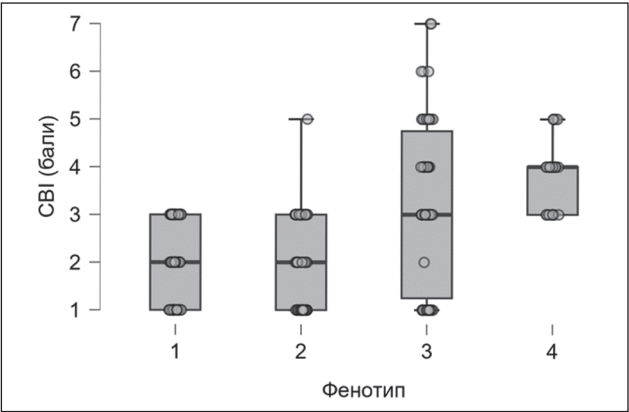


Рисунок 2. Розподіл інтегрального показника лікувального навантаження (СВІ) залежно від клініко-патогенетичного фенотипу вторинної неоваскулярної глаукоми. Фенотипи: 1 — компенсований; 2 — ішемічно-мікроциркуляторний; 3 — запально-ендотеліальний; 4 — проліферативно-деструктивний. СВІ інтегрує кількість інтравітреальних ін'єкцій anti-VEGF, процедур ПРЛК, сеансів ТСК ЦФК, сумарне лазерне енергетичне навантаження та виконання антиглаукомної операції протягом 36 місяців спостереження. Відмінності між групами оцінювали за Kruskal-Wallis test: $H = 62,92$; $p < 0,000$

Таблиця 4. Лікувальне навантаження протягом 36-місячного спостереження залежно від клініко-патогенетичного фенотипу вторинної неоваскулярної глаукоми

Показник	Компенсований [1] (n = 71)	Ішемічно- мікроциркуляторний [2] (n = 69)	Запально- ендотеліальний [3] (n = 58)	Проліферативно- деструктивний [4] (n = 26)	P
	Me [Q1; Q3] або n (%)				
Anti-VEGF	36 (50,7) [#]	32 (46,4)	16 (27,6)	5 (19,2)	0,005
ПРЛК	36 (50,7) [#]	35 (50,7)	17 (29,3) [†]	1 (3,8) ^ε	< 0,001
Курси ТСК ЦФК	1 [1; 1] ^{**}	1 [1; 1] [‡]	2 [1; 3] [†]	3 [2; 3] ^ε	< 0,001
Повторна ТСК ЦФК	1 (1,4) ^{**}	2 (2,9) [‡]	38 (65,5) [†]	26 (100,0) ^ε	< 0,001
Сумарна енергія ТСК ЦФК, Дж	36 [30,0; 39,6] ^{**}	35,1 [29,4; 39,6] [‡]	81,9 [45; 97,0] [†]	106,2 [99; 120,6] ^ε	< 0,001
Індекс тяжкості ускладнень	0 [0; 3] ^{**}	0 [0; 3] [‡]	2 [1; 3,8]	3 [1; 3] ^ε	< 0,001
СВІ	3 [3; 6] ^{**}	3 [3; 6] [‡]	6 [5; 8] [†]	7 [6; 8] ^ε	< 0,001

Примітки: фенотипи: 1 — компенсований; 2 — ішемічно-мікроциркуляторний; 3 — запально-ендотеліальний; 4 — проліферативно-деструктивний. Дані наведено як Me [Q1; Q3] або n (%). Для порівняння кількісних показників застосовували Kruskal-Wallis test із подальшим Dunn's post hoc test та поправкою Holm; для категоріальних показників — Pearson's χ^2 test або Fisher's exact test, для парних порівнянь — pairwise Fisher's exact test із поправкою Holm. Позначення міжгрупових порівнянь: * — $p(1-3)$; [#] — $p(1-4)$; [‡] — $p(2-3)$; ^ε — $p(2-4)$; [†] — $p(3-4)$. СВІ (Cumulative Burden Index) — інтегральний показник лікувального навантаження, що враховував кількість інтравітреальних ін'єкцій anti-VEGF, процедур ПРЛК, сеансів ТСК ЦФК, сумарне лазерне енергетичне навантаження та виконання антиглаукомної операції протягом 36 місяців спостереження. ПРЛК — панретинальна лазерна коагуляція; ТСК ЦФК — трансклеральна циклофотокоагуляція; anti-VEGF — терапія інгібіторами судинного ендотеліального фактора росту.

лікування вторинної НВГ (табл. 5). Запропонований алгоритм передбачає вибір послідовності лікувальних втручань залежно від клініко-патогенетичного фенотипу.

На відміну від існуючих рекомендацій, запропонований алгоритм змінює не перелік методів лікування, а їх пріоритетність. При ранніх фенотипах основним є усунення ретинальної ішемії (ПРЛК ± anti-VEGF), тоді як при тяжких фенотипах першочерговим стає швидкий контроль ВОТ та стабілізація стану ока за допомогою ТСК ЦФК.

ІBAS використовували як науковий інструмент для кількісної оцінки інтегрального патогенетичного процесу та біологічного обґрунтування клініко-патогенетичного фенотипування. Практичне прийняття клінічних рішень здійснювали на підставі комплексної оцінки клінічних, лабораторних та інструментальних показників відповідно до запропонованого алгоритму.

Обговорення

Вторинна НВГ традиційно розглядається як тяжке ускладнення ретинальної ішемії, за якого хронічна гіпоксія індукує VEGF-залежний ангиогенез, рубець райдужки, неоваскуляризацію іридокорнеального

кута, формування фіброваскулярної мембрани та прогресуюче підвищення ВОТ [2, 19, 20]. На цьому ґрунтується сучасний мультимодальний підхід, що поєднує anti-VEGF-терапію, ПРЛК, медикаментозний контроль ВОТ, антиглаукомну хірургію та ТСК ЦФК [2, 21]. Водночас суттєва варіабельність результатів лікування навіть за однакової етіології, подібного ступеня рубцеозу та рівня ВОТ свідчить, що перебіг НВГ не можна пояснити лише VEGF-залежною неоваскуляризацією або механічним порушенням відтоку внутрішньоочної рідини [22–24].

Отримані дані підтверджують участь у прогресуванні вторинної НВГ взаємопов'язаних механізмів системного запалення, ендотеліальної активації, апоптозу, порушень очної мікроциркуляції та структурного ремоделювання переднього сегмента ока [2, 20, 25]. У попередніх дослідженнях нами було показано прогностичне значення ICAM-1 (CD54), CD95, SII, SIRI та AISI щодо потреби у повторних втручаннях і довгострокових результатів лікування [14, 26]. Проте оцінка окремих біомаркерів не відображає їхньої спільної участі в патологічному процесі, особливо за умов тісної кореляції та мультиколінеарності.

Саме тому Principal Component Analysis у цій роботі використовували не для класифікації пацієнтів, а для

Таблиця 5. Фенотип-орієнтований алгоритм персоналізованого лікування вторинної неоваскулярної глаукоми

Клініко-патогенетичний фенотип	Послідовність лікувальних втручань
Компенсований	1-й етап: завершення або розширення ПРЛК, включаючи передню ПРЛК. Anti-VEGF — за наявності активного рубцеозу, перед ПРЛК або іншим втручанням. Медикаментозна гіпотензивна терапія. 2-й етап: ТСК ЦФК — за недостатнього контролю ВОТ або прогресування неоваскуляризації райдужки та/або іридокорнеального кута
Ішемічно-мікроциркуляторний	1-й етап: максимально рання ПРЛК або її завершення, включно з передньою ПРЛК. Anti-VEGF — для швидкого регресу активної неоваскуляризації та створення умов для лазерного лікування. Медикаментозна гіпотензивна терапія. 2-й етап: ТСК ЦФК — за недостатнього контролю ВОТ або прогресування неоваскуляризації. Паралельно — корекція модифікованих системних гемодинамічних факторів спільно з терапевтом
Запально-ендотеліальний	1-й етап: за декомпенсованого ВОТ, больового синдрому або недостатньої прозорості оптичних середовищ — ТСК ЦФК у поєднанні з максимальною медикаментозною гіпотензивною терапією. 2-й етап: після стабілізації — anti-VEGF; за технічної можливості — тотальна ПРЛК. Паралельно — оцінка та корекція супутнього системного запального або судинного стану профільним спеціалістом. 3-й етап: за недостатнього ефекту — повторна ТСК ЦФК або антиглаукомне хірургічне втручання
Проліферативно-деструктивний	1-й етап: ТСК ЦФК як органозберігаюче гіпотензивне втручання у поєднанні з максимальною медикаментозною терапією. 2-й етап: після стабілізації та за технічної можливості — anti-VEGF і тотальна ПРЛК. 3-й етап: за збереженого зорового потенціалу та недостатнього контролю ВОТ — ранній розгляд дренажної або іншої антиглаукомної хірургії. Повторна ТСК ЦФК допускається як етап органозберігаючого лікування за наявності клінічного ефекту

Примітки: МКГЗ — максимально коригована гострота зору; ВОТ — внутрішньоочний тиск; ПРЛК — пан-ретинальна лазерна коагуляція; ТСК ЦФК — трансклеральна циклофотокоагуляція; anti-VEGF — інтравітреальна терапія інгібіторами судинного ендотеліального фактора росту. Параметри ТСК ЦФК визначають індивідуально з урахуванням клініко-патогенетичного фенотипу, вихідного рівня ВОТ, стану переднього сегмента ока, зорового потенціалу та результатів математичного моделювання температурної відповіді тканин. При проліферативно-деструктивному фенотипі ПРЛК та anti-VEGF виконують за достатньої прозорості оптичних середовищ і можливості візуалізації очного дна.

перевірки гіпотези про існування інтегрального патогенетичного процесу. Придатність даних до багатовимірного аналізу підтверджували КМО = 0,81 та Bartlett's test of sphericity ($\chi^2 = 1877,78$; $p < 0,001$). Єдина головна компонента пояснювала 88 % загальної дисперсії та об'єднувала SII, SIRI, AISI, ICAM-1 (CD54) і CD95. Це свідчить, що системне запалення, ендотеліальна активність і апоптотична відповідь є не ізольованими явищами, а взаємопов'язаними складовими одного патогенетичного процесу. Така інтерпретація узгоджується з концепцією інтегрованих біологічних систем, у яких окремі маркери відображають різні прояви спільної фізіологічної або патологічної регуляції [17, 18, 27].

Для кількісної характеристики цього процесу запропоновано Integrated Biological Activity Score (IBAS). Його не слід розглядати як новий рутинний лабораторний індекс: IBAS є науковим композитним показником, який підтверджує спільну варіабельність системних запальних індексів, ICAM-1 (CD54) та CD95 і дозволяє кількісно оцінити інтегральну біологічну активність захворювання. До складу IBAS увійшли саме ті біомаркери, прогностичне значення яких щодо довгострокових результатів лікування вторинної НВГ було продемонстровано нами раніше [26]. Значення IBAS суттєво відрізнялися між фенотипами (Kruskal-Wallis test: $H = 129,81$; $p < 0,001$) і послідовно зростали від компенсованого до проліферативно-деструктивного варіанта. Отже, запропоновані фенотипи відображають не лише різний ступінь клінічної тяжкості, а й неоднакову активність патогенетичного процесу.

Показник очної мікроциркуляції RQ не увійшов до головної компоненти. Це свідчить про його відносну незалежність від системної запально-ендотеліальної та апоптотичної активності й підтверджує доцільність виділення ішемічно-мікроциркуляторного фенотипу як окремого клініко-патогенетичного варіанта. Локальні гемодинамічні порушення, системне запалення й ангіогенез взаємодіють при ішемічних захворюваннях сітківки, але не є взаємозамінними процесами [5, 25, 28].

Структурне підґрунтя фенотипування доповнювали дані ультразвукової біомікроскопії, які відображали морфометричні зміни циліарного тіла залежно від тривалості та тяжкості НВГ. Поєднання високої інтегральної біологічної активності зі структурним ремоделюванням переднього сегмента найбільш характерне для проліферативно-деструктивного фенотипу і може обмежувати ефективність фільтраційних та дренажних втручань [29, 30].

Такий підхід відповідає сучасному напрямку розвитку персоналізованої медицини, що передбачає перехід від оцінки окремих біомаркерів до інтегрованих мультимодальних моделей, у яких клінічні, візуалізаційні, функціональні та цитокінові показники спільно використовують для прогнозування відповіді на лікування [11, 27].

Клінічна значущість запропонованого фенотипування підтверджувалася статистично значущими відмінностями довгострокових результатів лікування між фенотипами ($\chi^2 = 145,83$; $p < 0,001$). Зі збільшенням активності інтегрального патогенетичного процесу ефективність лікування закономірно знижувалася, тоді

як ризик несприятливого перебігу зростав. Це підтверджує, що прогноз вторинної НВГ визначається комплексом домінуючих патогенетичних механізмів.

Важливо, що клініко-патогенетичні фенотипи значно відрізнялися за лікувальним навантаженням: зі зростанням активності інтегрального патогенетичного процесу закономірно збільшувалися потреба у повторних втручаннях та значення СВІ (Kruskal-Wallis test: $H = 62,92$; $p < 0,001$). Це підтверджує, що фенотипування дозволяє прогнозувати не лише ймовірність досягнення клінічного успіху, а й очікуваний обсяг лікування, що стало підґрунтям для розробки патогенетично орієнтованої системи персоналізованого лікування вторинної НВГ.

Ці результати стали підґрунтям для фенотип-орієнтованої персоналізації лікування. При компенсованому фенотипі пріоритетними є завершення або розширення ПРЛК із передньою ПРЛК, anti-VEGF за наявності активного рубцеозу та медикаментозний контроль ВОТ [31]. При ішемічно-мікроциркуляторному варіанті першочергового значення набуває максимально раннє усунення ретинального ішемічного стимулу шляхом ПРЛК, тоді як anti-VEGF забезпечує швидкий регрес активної неоваскуляризації та створює умови для лазерного лікування [2, 3, 32]. При недостатній компенсації захворювання рекомендоване проведення ТСК ЦФК та обов'язкова корекція мікроциркуляторних порушень.

При запально-ендотеліальному фенотипі поєднання високої системної біологічної активності з декомпенсованим ВОТ, больовим синдромом або недостатньою прозорістю оптичних середовищ обґрунтовує застосування ТСК ЦФК як першого етапу. Після стабілізації стану ока проводять anti-VEGF-терапію та, за можливості, передню або тотальну ПРЛК, а також місцеву (або системну) протизапальну терапію. Для проліферативно-деструктивного фенотипу пріоритетними є клінічна стабілізація, контроль больового синдрому, підтримання індивідуально цільового ВОТ і збереження очного яблука. У цій групі ТСК ЦФК є початковим органозберігаючим втручанням, а anti-VEGF, ПРЛК і антиглаукомну хірургію застосовують після стабілізації та з урахуванням зорового потенціалу й технічної можливості.

Особливе місце ТСК ЦФК у запропонованій моделі зумовлене тим, що її гіпотензивний ефект меншою мірою залежить від стану трабекулярного апарату та реалізується шляхом зменшення продукції водянистої вологи через вплив на циліарне тіло. Це особливо важливо при фіброзно-судинній облітерації кута та вираженому структурному ремоделюванні [33–36]. Диференційований вибір параметрів ТСК ЦФК здійснюють з урахуванням фенотипу, вихідного ВОТ, стану переднього сегмента та результатів математичного моделювання температурної відповіді тканин ока [37].

Отже, практична цінність запропонованої моделі полягає не у заміні клінічного рішення розрахунком IBAS, а у поєднанні двох рівнів. Науковий рівень представлений IBAS як кількісною характеристикою інтегрального патогенетичного процесу; клінічний — фенотипуванням, що визначає прогноз, очікуване ліку-

вальне навантаження, алгоритм послідовності втручань і терапевтичні цілі. Запропонований підхід не є альтернативою чинним рекомендаціям, а забезпечує їх персоналізоване застосування відповідно до домінуючого патогенетичного механізму.

Дослідження має обмеження: воно виконане в одному спеціалізованому центрі, а сформована модель не пройшла незалежної зовнішньої валідації. Крім того, запропонована послідовність втручань є патогенетично обґрунтованою моделлю, клінічну ефективність якої необхідно підтвердити у багатоцентрових проспективних дослідженнях.

Таким чином, вторинну НВГ доцільно розглядати як біологічно та клінічно гетерогенне захворювання, перебіг якого визначається різним внеском системного запалення, ендотеліальної активації, апоптозу, мікроциркуляторних порушень і структурного ремоделювання. Інтеграція IBAS, клініко-патогенетичного фенотипування, прогнозу та фенотип-специфічної лікувальної тактики створює підґрунтя для патогенетично орієнтованої системи персоналізованого лікування вторинної НВГ.

Висновки

1. На підставі комплексної інтеграції клінічних, лабораторних, гемодинамічних та морфологічних показників розроблено систему клініко-патогенетичного фенотипування вторинної неоваскулярної глаукоми, яка забезпечує біологічно й клінічно обґрунтовану стратифікацію пацієнтів на чотири фенотипи: компенсований, ішемічно-мікроциркуляторний, запально-ендотеліальний та проліферативно-деструктивний. Виділені фенотипи статистично значуще відрізняються за клінічними проявами, рівнем біологічної активності та довгостроковими результатами лікування ($\chi^2 = 145,83$; $p < 0,001$).

2. За допомогою аналізу головних компонент встановлено, що системне запалення (SII, SIRI, AISI), ендотеліальна активація (ICAM-1 (CD54)) та апоптотична активність (CD95) характеризують єдиний інтегральний патогенетичний процес при вторинній неоваскулярній глаукомі. Для його кількісної оцінки запропоновано композитний показник Integrated Biological Activity Score (IBAS), який інтегрує 88,0 % загальної варіабельності досліджуваних біомаркерів та закономірно зростає від компенсованого до проліферативно-деструктивного фенотипу (Kruskal-Wallis test: $H = 129,81$; $p < 0,001$).

3. Клініко-патогенетичне фенотипування продемонструвало високу прогностичну цінність щодо довгострокових результатів лікування та очікуваного лікувального навантаження. Порівняно з компенсованим фенотипом ризик невдачі лікування становив $RR = 1,03$ (95% ДІ 0,15–7,18) для ішемічно-мікроциркуляторного, $RR = 23,86$ (95% ДІ 6,01–94,74) — для запально-ендотеліального та $RR = 35,50$ (95% ДІ 9,08–138,74) — для проліферативно-деструктивного фенотипу ($p < 0,001$). Водночас інтегральний показник лікувального навантаження Cumulative Burden Index (CBI) статистично значуще зростає відповідно до тяжкості клініко-патогенетичного фенотипу (Kruskal-Wallis test: $H = 62,92$; $p < 0,001$).

4. На підставі отриманих результатів розроблено патогенетично орієнтовану систему персоналізованого лікування вторинної неоваскулярної глаукоми, яка поєднує інтегральну оцінку біологічної активності патологічного процесу (IBAS), клініко-патогенетичне фенотипування та фенотип-орієнтований алгоритм вибору послідовності, інтенсивності й терапевтичних цілей сучасних методів лікування залежно від домінуючого патогенетичного механізму.

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

Інформація про фінансування. Джерела фінансової підтримки відсутні.

Етичні норми. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (із наступними редакціями), вимог належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та чинного законодавства України. Протокол дослідження (протокол № 4 від 2024 р.) схвалено локальною комісією з питань етики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Внесок авторів. Гузун О.В. — концепція та дизайн дослідження, збір клінічного матеріалу, статистичний аналіз, інтерпретація результатів, написання рукопису; Задорожний О.С. — наукове керівництво, розробка концепції дослідження, критичне редагування рукопису; Ситнікова В.О. — аналіз літературних джерел, інтерпретація клінічних даних, участь у підготовці рукопису; Коновалова Н.В. — аналіз та інтерпретація результатів, критичне редагування тексту; Велічко Л.М. — методологічне забезпечення дослідження, аналіз отриманих результатів, остаточне затвердження рукопису.

Список літератури

- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1901–11. doi: 10.1001/jama.2014.3192.
- Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran GV, Philip R, et al. Neovascular glaucoma — A review. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):525–534. doi: 10.4103/ijo.IJO_1591_20.
- Verma S, Midha N, Udenia H, Dada T. Updates in the treatment of neovascular glaucoma: From conventional approaches to novel therapies. *Indian J Ophthalmol*. 2025 Oct 1;73(10):1412–1421. doi: 10.4103/IJO.IJO_841_25.
- Pazos M, Traverso CE, Viswanathan A, et al.; European Glaucoma Society Guidelines Task Force. *European Glaucoma Society — Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 6th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2025;109(Suppl 1):1–212. doi: 10.1136/bjophthalmol-2025-egsguidelines.
- Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2015 Nov;49:67–81. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.002.
- Semeraro F, Cancarini A, dell'Omo R, Rezzola S, Romano MR, Costagliola C. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease. *J Diabetes Res*. 2015;2015:582060. doi: 10.1155/2015/582060.

7. Lim R, Shah M, Aref AA. Current perspectives on cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2024;35(2):117-123. doi: 10.1097/ICU.0000000000000932.
8. Jin W, Tu X, Chen X, Zhang J. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the incidence of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2026 Jan 12;16:1712767. doi: 10.3389/fendo.2025.1712767.
9. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):793-5. doi: 10.1056/NEJMp1500523.
10. Kaštelan S, Nikuševa-Martić T, Pašalić D, Matejić T, Gverović Antunica A. Precision Medicine in Diabetic Retinopathy: The Role of Genetic and Epigenetic Biomarkers. *J Clin Med.* 2025 Dec 11;14(24):8778. doi: 10.3390/jcm14248778.
11. Munk MR, Ceklic L, Stillenmunkes R, Chaudhary V, Waheed N, Chhablani J, de Smet MD, Tillmann A. Integrated Assessment of OCT, Multimodal Imaging, and Cytokine Markers for Predicting Treatment Responses in Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema: A Comparative Review of Anti-VEGF and Steroid Therapies. *Diagnostics (Basel).* 2024 Sep 7;14(17):1983. doi: 10.3390/diagnostics14171983.
12. Urbonavičiūtė D, Buteikienė D, Janulevičienė I. A Review of Neovascular Glaucoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2022 Dec 18;58(12):1870. doi: 10.3390/medicina58121870.
13. Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Velychko LM, Bogdanova OV, Dumbrăveanu LG, Cușnir VV, Korol AR. The effect of intercellular adhesion molecule-1 and glycated haemoglobin on the management of diabetic neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol.* 2024;68(2):135-142. doi: 10.22336/rjo.2024.25.
14. Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Bogdanici CM, Vychuzhanin VV, Velychko LM, Korol AR, et al. Neural network-supported prognostic assessment of apoptotic and inflammatory markers in neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol.* 2026;70(1):111-120. doi: 10.22336/rjo.2026.14.
15. Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Bogdanici CM, Vychuzhanin VV, Khramenko NI, Velichko LM, et al. Systemic inflammatory and microcirculatory determinants of long-term outcomes in neovascular glaucoma: a multicenter cohort study. *Rom J Ophthalmol.* 2026;70(2):295-304. doi: 10.22336/rjo.2026.39.
16. Гузун О.В., Задорожний О.С., Ситнікова В.О., Коновалова Н.В., Ковальчук О.Г. Морфометрія цилиарного тіла та системне запалення при вторинній неоваскулярній глаукомі. *Ukr J Ophthalmol.* 2026;(1):46-54. doi: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202614654>.
17. Morrisette-Thomas V, Cohen AA, Fülöp T, Riesco É, Legault V, Li Q, et al. Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev.* 2014 Jul;139:49-57. doi: 10.1016/j.mad.2014.06.005.
18. Cohen AA, Milot E, Li Q, Bergeron P, Poirier R, Dusseault-Bélanger F, et al. Detection of a novel, integrative aging process suggests complex physiological integration. *PLoS One.* 2015 Mar 11;10(3):e0116489. doi: 10.1371/journal.pone.0116489.
19. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2007 Sep;26(5):470-85. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.06.001.
20. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous.* 2016 Nov 14;2:26. doi: 10.1186/s40942-016-0051-x.
21. Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma: etiopathogenesis and treatment. *Rom J Ophthalmol.* 2021;65(4):315-329. doi: 10.22336/rjo.2021.66.
22. Takihara Y, Inatani M, Fukushima M, Iwao K, Iwao M, Tanihara H. Trabeculectomy with mitomycin C for neovascular glaucoma: prognostic factors for surgical failure. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):912-918. doi: 10.1016/j.ajo.2008.11.015.
23. Higashide T, Ohkubo S, Sugiyama K. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Trabeculectomy following Intraocular Bevacizumab Injection for Neovascular Glaucoma. *PLoS One.* 2015 Aug 14;10(8):e0135766. doi: 10.1371/journal.pone.0135766.
24. Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL, Gedde SJ, Rosenfeld PJ, et al. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond).* 2016;30(3):463-472. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.259>.
25. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and Pathogenesis of Central Retinal Vein Occlusion. *J Clin Med.* 2020 Oct 27;9(11):3457. doi: 10.3390/jcm9113457.
26. Гузун О.В., Задорожний О.С., Вичужанін В.В., Величко Л.М., Богданова О.В., Король А.Р. Системні запальні маркери як предиктори ефективності лікування вторинної неоваскулярної глаукоми: результати 24-місячного спостереження. *Архів офтальмології України.* 2026;14(1):12-19. doi: 10.22141/2309-8147.14.1.2026.431.
27. Jolliffe IT, Cadima J. Principal component analysis: a review and recent developments. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2016;374(2065):20150202. doi: 10.1098/rsta.2015.0202.
28. Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res.* 2023 May;18(5):976-982. doi: 10.4103/1673-5374.355743.
29. Pavlin CJ, Harasiewicz K, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol.* 1992 Apr 15;113(4):381-9. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76159-8.
30. Ishikawa H, Schuman JS. Anterior segment imaging: ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmol Clin North Am.* 2004 Mar;17(1):7-20. doi: 10.1016/j.ohc.2003.12.001.
31. Rittiphairot T, Roberti G, Michelessi M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Apr 3;4(4):CD007920. doi: 10.1002/14651858.CD007920.pub4.
32. Sun Y, Liang Y, Zhou P, Wu H, Hou X, Ren Z, et al. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term. *BMC Ophthalmol.* 2016 Aug 30;16(1):150. doi: 10.1186/s12886-016-0327-9.
33. Гузун О.В., Дунаєва Л.М., Насінник І.О. Ризик погіршення зорових функцій у хворих на вторинну неоваскулярну глаукому з синехіальним закриттям іридокорнеального кута після діодної трансклеральної циклофотокоагуляції. *Journal of Ophthalmology (Ukraine).* 2025;(5):19-27. doi: 10.31288/ofthalmolzh202551927.
34. Shalaby WS, Ganjei AY, Wogu B, Myers JS, Moster MR, Razeqhinejad R, et al. Outcomes of Ahmed glaucoma valve and transscleral cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Apr;70(4):1253-1259. doi: 10.4103/ijo.IJO_2107_21.
35. Zemba M, Dumitrescu OM, Vaida F, Dimirache EA, Pistolea I, Stamate AC, et al. Micropulse vs. continuous wave transscleral cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Exp Ther Med.* 2022 Apr;23(4):278. doi: 10.3892/etm.2022.11207.

36. Wang SY, Yen CY, Kuo BI, Yen JC, Liou SW, Chen CC. Efficacy and safety of transscleral cyclophotocoagulation versus cyclocryotherapy in the treatment of intractable glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2024 Mar;102(2):e156-e167. doi: 10.1111/aos.15754.

37. Гузун О.В., Задорожний О.С., Осадчук П.І., Вичужанін В.В., Хоменко А.Д., Король А.Р. Селективна

трансклеральна циклофотокоагуляція: математичне моделювання балансу ефективності та безпеки при неоваскулярній глаукомі. *Ukr J Ophthalmol.* 2026;(4). Прийнята до друку.

Отримано/Received 21.03.2026

Рецензовано/Revised 03.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2026

Information about authors

Olga V. Guzun, PhD in Medicine, Research Fellow, Department of Studying Biological Action and Application of Lasers in Ophthalmology, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine; e-mail: olgaguzun24@gmail.com; phone: +380 (67) 791-41-28; <https://orcid.org/0009-0003-6873-8503>

Oleg S. Zadorozhnyy, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Deputy Director for Science, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine; e-mail: zadoroleg2@gmail.com; phone: +380 (98) 186-20-26; <https://orcid.org/0000-0003-0125-2456>

Varvara O. Sytnikova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, Embryology and Pathological Morphology with the Course of Forensic Medicine, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: patanonmedu@ukr.net; phone: +380 (93) 671-12-36; <https://orcid.org/0000-0002-2111-669X>

Natalia V. Konovalova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of General, Pediatric and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: kvnkonvalova@gmail.com; phone: +380 (67) 663-57-79; <https://orcid.org/0009-0001-8164-4654>

Liudmyla M. Velychko, MD, DSc, PhD, Head of the Laboratory for Immunological Research, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine; e-mail: dokvelichko@gmail.com; phone: +380 (98) 441-79-28; <https://orcid.org/0009-0008-8485-3698>

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 financial support was obtained.

Ethical norms. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (as revised), Good Clinical Practice (GCP), and the current legislation of Ukraine. The study protocol (protocol № 4, 2024) was approved by the Local Ethics Committee of the State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Written informed consent was obtained from all participants.

Authors' contribution. O.V. Guzun — study conception and design, data collection, statistical analysis, interpretation of results, manuscript drafting; O.S. Zadorozhnyy — scientific supervision, study conception, critical revision of the manuscript; V.O. Sytnikova — literature review, interpretation of clinical data, manuscript preparation; N.V. Konovalova — interpretation of results, critical revision of the manuscript; L.M. Velychko — methodological supervision, interpretation of findings, final approval of the manuscript.

O.V. Guzun¹, O.S. Zadorozhnyy¹, V.O. Sytnikova², N.V. Konovalova², L.M. Velychko¹

¹ Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine

² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Clinicopathogenetic phenotyping as the basis for a pathogenetically oriented personalized treatment system in secondary neovascular glaucoma

Abstract. The purpose: to develop and validate clinicopathogenetic phenotyping as the basis for a pathogenetically oriented personalized treatment system in secondary neovascular glaucoma through the integration of clinical, laboratory, hemodynamic, and morphological parameters. **Materials and methods.** A prospective single-center cohort study included 224 patients (224 eyes) with secondary neovascular glaucoma caused by proliferative diabetic retinopathy (n = 133) or retinal vein occlusion (n = 91). The follow-up period was 36 months. Comprehensive ophthalmic, hemodynamic, and morphological examinations were performed, including assessment of systemic inflammatory indices (SII, SIRI, AISI), ICAM-1 (CD54), CD95, ocular microcirculation (RQ), and maximum ciliary body thickness. Principal component analysis was used to derive the Integrated Biological Activity Score (IBAS) as a composite measure of biological activity. Treatment burden was assessed using the Cumulative Burden Index. **Results.** Based on the integrated evaluation of clinical, laboratory, hemodynamic, and morphological parameters, four clinicopathogenetic phenotypes of secondary neovascular glaucoma were identified: compensated (31.7 %), ischemic-microcirculatory (30.8 %), inflammatory-endothelial (25.9 %), and proliferative-destructive (11.6 %). Principal component analysis confirmed the presence of a single integrated patho-

genetic process (eigenvalue = 4.38; explained variance = 88.0 %). IBAS differed significantly among phenotypes (Kruskal-Wallis test: $H = 129.81$; $p < 0.001$). Clinicopathogenetic phenotypes also differed significantly in long-term treatment outcomes ($\chi^2 = 145.83$; $p < 0.001$), risk of treatment failure (risk ratio = 35.50; 95 % confidence interval 9.08–138.74), and treatment burden, which increased progressively with phenotype severity. Based on these findings, a phenotype-oriented treatment algorithm was developed as a component of a pathogenetically oriented personalized treatment system for secondary neovascular glaucoma. **Conclusions.** The proposed clinicopathogenetic phenotyping system provides biologically and clinically meaningful stratification of patients with secondary neovascular glaucoma. IBAS quantitatively reflects the activity of the integrated pathogenetic process, whereas clinicopathogenetic phenotypes represent different levels of this activity, determine long-term prognosis, expected treatment burden, and serve as the basis for personalized selection of the sequence, intensity, and therapeutic goals of treatment.

Keywords: secondary neovascular glaucoma; proliferative diabetic retinopathy; retinal vein occlusion; clinicopathogenetic phenotyping; personalized treatment; Integrated Biological Activity Score; transscleral cyclophotocoagulation

Кір'ян Є.П.

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

Експресія miR-126 та її зв'язок зі стадіями діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. МікроРНК є важливими епігенетичними регуляторами експресії генів, які беруть участь у контролі ангиогенезу, запалення, апоптозу та ремоделювання тканин. Накопичені дані свідчать про їхню суттєву роль у розвитку цукрового діабету (ЦД) та його мікросудинних ускладнень, зокрема діабетичної ретинопатії (ДР). Особливий інтерес становить miR-126 — одна з основних ендотеліальних мікроРНК, що регулює ангиогенез і підтримання цілісності судинної стінки через VEGF-залежні сигнальні шляхи. **Мета:** встановити діагностичне значення експресії miR-126 та її зв'язок зі стадіями ДР у пацієнтів із ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 68 пацієнтів: осіб без ЦД (контроль), хворих на ЦД 2-го типу без ДР, а також пацієнтів із непроліферативною (НПДР), препроліферативною (ППДР) та проліферативною (ПДР) ДР. Експресію miR-126 визначали методом кількісної ПЛР у реальному часі. Статистичний аналіз включав критерій Крускала — Уолліса, post-hoc аналіз Данна, кореляційний аналіз Спірмана, логістичну регресію та ROC-аналіз. **Результати.** Встановлено послідовне зниження експресії miR-126 відповідно до прогресування ДР. Порівняно з контрольною групою її експресія була знижена при НПДР у 1,7 раза, при ППДР — у 6,4 раза та при ПДР — у 10,6 раза ($p < 0,05$). Найбільш виражене зниження показника спостерігалося при переході від НПДР до ППДР/ПДР. Рівень експресії miR-126 не залежав від статі та віку пацієнтів, але мав сильний зворотний зв'язок із тривалістю ЦД ($\rho = -0,83$; $p < 0,0001$). Зниження експресії miR-126 було незалежним предиктором ДР (OR = 0,056; 95% ДІ 0,007–0,470; $p = 0,0079$). ROC-аналіз показав високу діагностичну ефективність маркера для виявлення ЦД 2-го типу (AUC = 0,95), ДР (AUC = 0,96) та тяжких стадій ДР (AUC = 1,00). Встановлено дуже сильний прямий зв'язок між експресією miR-126 та miR-146a-5p ($\rho = 0,912$; $p < 0,001$). **Висновки.** Експресія miR-126 прогресивно знижується відповідно до тяжкості ДР та характеризується високою діагностичною цінністю щодо виявлення ДР і її тяжких стадій. Тісний зв'язок між miR-126 та miR-146a-5p свідчить про взаємопов'язане залучення механізмів ендотеліальної дисфункції та хронічного запалення у патогенезі прогресування ДР.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетична ретинопатія; miR-126; miR-146a-5p; ендотеліальна дисфункція; ангиогенез; біомаркери

Вступ

Діабетична ретинопатія (ДР) є найпоширенішим мікросудинним ускладненням цукрового діабету (ЦД), яке пошкоджує сітківку та призводить до сліпоты [1]. ДР можна розділити на дві основні категорії: проліферативна (ПДР) та непроліферативна (НПДР). Існує кілька факторів ризику виникнення та прогресування ДР, таких як гіпертензія, ожиріння, куріння, трива-

лість діабету та генетична схильність [2]. Традиційні фактори ризику, як-от глікемічний контроль та тривалість діабету, не можуть пояснити, чому деякі люди залишаються захищеними, тоді як інші прогресують до більш тяжкої форми захворювання [3]. Епідеміологічні дослідження та генетичний аналіз виявили сімейну агрегацію ДР, що підтверджує роль генетичних факторів [4]. A.D. Bhatwadekar та співавт. (2021) надали

аналіз генетичної основи захворювання за допомогою досліджень генів-кандидатів, асоціативних досліджень та досліджень усього геному (GWAS), підкреслюючи генетичний внесок у ДР [5].

МікроРНК (miR) — це малі некодувальні РНК, які вважаються регуляторами великої кількості біологічних процесів, що контролюють молекулярні сигнальні шляхи [6, 7].

МікроРНК відіграють значну роль у патогенезі ЦД, впливаючи на вивільнення інсуліну, проліферацію та дисфункцію β -клітин [8]. У тканинах вплив мікроРНК реалізується через епігеномну регуляцію ангиогенезу, запалення, апоптозу і фіброзу [9]. Показано, що miR-126, miR-29b та miR-125a пов'язані з мікросудинними ускладненнями, викликаними ЦД, тоді як miR-146a пов'язана з усіма його ускладненнями. Найбільш схильною до ураження мішенню мікроРНК при діабетичній мікроангіопатії є регуляція фактора росту судинного ендотелію (VEGF).

MiR-126 була широко вивчена в контексті серцево-судинних захворювань [10]. Зниження експресії цієї мікроРНК пов'язане з поширеними факторами серцево-судинного ризику, такими як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет.

При ДР прозапальні мікроРНК, як-от miR-155 та miR-21, призводять до вивільнення цитокінів та запалення судин, тоді як miR-146a діє як негативний регулятор сигналізації підсилювача каппа-легкого ланцюга активованих В-клітин (NF- κ B) [11, 12]. MiR-126 та miR-21 регулюють цілісність ендотелію та ангиогенез через шляхи, що включають VEGF. MiR-200b, miR-146a та miR-126 знижуються при ДР, що призводить до посилення неоваскуляризації через активацію каскаду VEGF/мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK). Цікаво, що зміни циркулюючих мікроРНК, зокрема miR-30d-5p та miR-126-3p, відбуваються вже за роки до початку захворювання та демонструють прогностичну силу [13]. Циркулюючи у складі мікровезикул крові miR-218, miR-132, miR-143, miR-21, miR-122, miR-155 демонструють потенціал як біомаркери діабетичної дисліпідемії при ЦД 2-го типу [14].

Епігенетичні модифікації, які зазвичай відбуваються на початкових стадіях захворювання, відповідають за ефект метаболічної пам'яті та визначають ефективність лікування ДР [15, 16]. З іншого боку, розуміння епігенетичних модифікацій відкриває нові діагностичні та терапевтичні горизонти. Для успіху цих стратегій необхідне чітке розуміння прогностичної ролі генетичних маркерів на різних стадіях ДР [17].

Отже, аналіз даних літератури показав, що miR-126 — одна з основних ендотеліальних мікроРНК, яка регулює ангиогенез та підтримання цілісності судинної стінки через VEGF-залежні сигнальні шляхи. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про її участь у розвитку ендотеліальної дисфункції та патологічної неоваскуляризації при ДР. Водночас дані щодо змін експресії miR-126 на різних стадіях ДР залишаються обмеженими та суперечливими. Недостатньо вивчена можливість використання цього біомаркера для диференціації стадій ДР та виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку її тяжких форм.

З огляду на зазначене метою цього дослідження було встановити діагностичне значення експресії miR-126 та її зв'язок зі стадіями діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження виконано із суворим дотриманням Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та відповідали чинному законодавству України. Було отримано експертний висновок Комісії з питань біотичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. За дизайном дослідження було одноцентровим, обсерваційним, типу «випадок — контроль». Усі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

У дослідження включено дані обстеження 68 пацієнтів (68 очей). У контрольну групу увійшло 12 осіб (12 очей), які не мали ЦД та проходили обстеження й лікування з приводу вікової катаракти. Ознак ЦД та інших тяжких системних захворювань у пацієнтів контрольної групи не виявлено. У 1-шу групу увійшло 15 пацієнтів, які мали ЦД 2-го типу, але ознак ДР у них виявлено не було (ДР0), у 2-гу групу — 15 пацієнтів з непроліферативною ДР (НПДР), у 3-тю — 14 пацієнтів з препроліферативною ДР (ППДР) і в 4-ту групу — 12 пацієнтів з проліферативною ДР (ПДР). Чоловіків було 30 (44 %), жінок — 38 (56 %). Вік пацієнтів становив $60,6 \pm 7,1$ року, тривалість діабету $6,3 \pm 5,3$ року.

Відносну експресію miR-126 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (ПЛР). Після виділення РНК з сироватки крові проводили зворотну транскрипцію з отриманням кДНК (TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit; Thermo Fisher Scientific; США). Використовуючи отриману кДНК як матрицю, проводили ПЛР із застосуванням наборів TaqMan MIRNA Assays miR-146a-5p, Universal PCR Master Mix, контрольної miR U6 (Thermo Fisher Scientific; США) за допомогою ампліфікатора PCR thermal cycler (7500 Fast Real-time PCR System, Applied Biosystems; США).

Для статистичного аналізу використано пакет EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія). Оскільки закон розподілу даних відрізнявся від нормального, розраховували медіани (Me) та міжквартильні інтервали (Q1-Q3). Групові порівняння проведені за критерієм Крускала — Уолліса, попарні — за критерієм Данна, рівень статистичної значущості прийнятий рівним 0,05. Використано кореляційний аналіз Спірмана та методи логістичної регресії. Оптимальні міжгрупові пороги рівня експресії miR-126 визначали методами багатокласової класифікації з оцінкою ROC-кривих [18, 19].

Результати

У групах дослідження було встановлено чітку тенденцію до послідовного зниження експресії miR-126 відповідно до прогресування ДР (рис. 1).

У пацієнтів із ЦД 2-го типу без клінічних ознак ДР рівень експресії miR-126 порівняно з контрольною групою був нижчим у 1,4 раза, однак ця різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,067$). При подальшому прогресуванні ДР експресія miR-126 продовжувала знижуватися і порівняно з контролем була меншою при НПДР у 1,7 раза, при ППДР — у 6,4 раза та при ПДР — у 10,6 раза ($p < 0,05$ для всіх порівнянь). Попарний аналіз груп показав наявність статистично значущих відмінностей між усіма групами дослідження, за винятком порівняння ППДР та ПДР ($p = 1,00$).

Отже, прогресування ДР супроводжувалося поступовим зниженням експресії miR-126, проте цей процес мав нелінійний характер. Відносно помірного зниження показника спостерігалось на ранніх стадіях захворювання (ДР0 та НПДР), тоді як перехід до препроліферативної та проліферативної стадій асоціювався з різким падінням рівня експресії. При цьому показники miR-126 у групах ППДР і ПДР статистично не відрізнялися між собою, що свідчило про можливість використання цього маркера насамперед для ідентифікації тяжких стадій ДР.

Експресія miR-126 не залежала від статі пацієнтів і становила у чоловіків 4,05 (1,13–5,18) ум.од., у жінок — 4,55 (1,30–6,15) ум.од. ($p = 0,53$).

Кореляційний аналіз Спірмана продемонстрував наявність сильного зворотного зв'язку між експресією miR-126 та тривалістю діабету ($\rho = -0,83$; $p < 0,0001$). Кореляції між рівнем miR-126 та віком пацієнтів виявлено не було ($\rho = -0,08$; $p = 0,52$).

За результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу встановлено, що зниження експресії miR-126 було незалежним предиктором наявності ДР (OR = 0,056; 95% ДІ 0,007–0,470; $p = 0,0079$). Водночас вік, тривалість діабету та стать не мали статистично значущого впливу в багатофакторній моделі (відповідно, $p = 0,134$; $p = 0,521$ та $p = 0,354$).

Отже, у цьому дослідженні встановлено, що рівень експресії miR-126 асоціювався як із наявністю ЦД 2-го типу, так і зі стадією ДР, не залежачи при цьому від віку та статі пацієнтів. Найбільш виражені зміни показника спостерігалися при переході до препроліферативної та проліферативної стадій захворювання.

Для оцінки діагностичної цінності miR-126 було проведено визначення оптимальних класифікаційних порогів методом One-vs-All із побудовою ROC-кривих (рис. 2).

Порогове значення для виявлення діабету становило менше 5,9 ум.од. (AUC = 0,95; 95% ДІ 0,90–0,99), для діагностики ДР у пацієнтів із ЦД 2-го типу — менше 4,8 ум.од. (AUC = 0,96; 95% ДІ 0,90–0,99), а для виявлення тяжких стадій ДР (ППДР та ПДР) — менше 1,8 ум.од. (AUC = 1,00; 95% ДІ 1,00–1,00).

Отримані результати свідчили про високу діагностичну ефективність miR-126 як біомаркера ЦД 2-го типу, ДР та її тяжких стадій.

У наших попередніх дослідженнях на цій самій когорті пацієнтів було продемонстровано аналогічне зниження експресії іншої мікроРНК — miR-146a-5p [20]. Встановлено, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу без ДР її

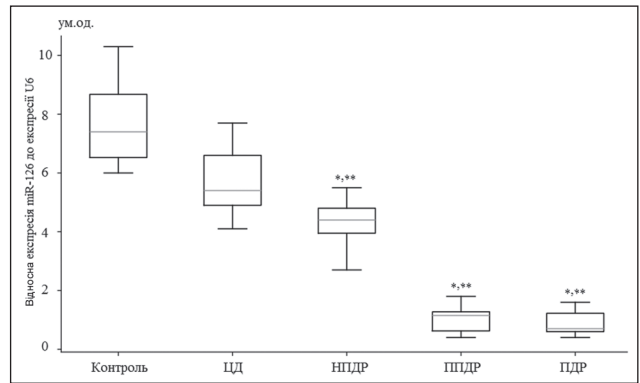


Рисунок 1. Відносна експресія miR-126 у сироватці крові пацієнтів контрольної групи (контроль), 1-ї (цукровий діабет без ретинопатії; ЦД), 2-ї (непроліферативна діабетична ретинопатія; НПДР), 3-ї (препроліферативна діабетична ретинопатія; ППДР) та 4-ї (проліферативна діабетична ретинопатія; ПДР) груп

Примітки: за вертикальною віссю — відносна експресія miR-126 до експресії U6 (ум.од.); * — $p < 0,05$ порівняно з контролем; ** — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою (ЦД)

експресія була нижчою порівняно з контролем у 1,2 раза, при НПДР — у 1,6 раза, при ППДР — у 2,9 раза та при ПДР — у 4,2 раза ($p < 0,05$ для всіх порівнянь). Зниження експресії miR-146a-5p, як і miR-126, було незалежним предиктором розвитку ДР ($p = 0,005$). Крім того, для експресії miR-146a-5p були визначені класифікаційні пороги: 1,26 ум.од. для ЦД 2-го типу, 0,95 ум.од. для ДР та 0,71 ум.од. для тяжких стадій ретинопатії (ППДР + ПДР).

Подальший аналіз показав наявність дуже сильного прямого зв'язку між експресією miR-126 та miR-146a-5p ($\rho = 0,912$; $p < 0,001$). Такий рівень кореляції свідчив про тісний взаємозв'язок між механізмами, які відображають обидва маркери, та міг вказувати на їхню участь у спільних патогенетичних процесах прогресування ДР.

Незважаючи на відмінну біологічну спрямованість дії цих мікроРНК, їх діагностична ефективність виявилася дуже подібною. Так, площа під ROC-кривою для виявлення ДР серед пацієнтів із ЦД 2-го типу становила 0,961 для miR-146a-5p, 0,976 для miR-126 та 0,981 для комбінованої моделі miR-146a-5p+miR-126 ($p < 0,001$ для всіх моделей). Незначне поліпшення характеристик комбінованої моделі, ймовірно, було пов'язане з високою кореляцією між маркерами.

Отримані результати дають змогу припустити, що визначене узгоджене зниження експресії miR-146a-5p та miR-126 відображало єдиний патологічний континуум прогресування ДР, який поєднує механізми хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції. При цьому miR-146a-5p переважно характеризує активацію прозапальних сигнальних шляхів, пов'язаних із NF- κ B, IL-1 β та TNF- α , тоді як miR-126 відображає порушення ендотеліальної функції, ангіогенезу та судинної проникності через регуляцію VEGF-залежних механізмів. Також можна було звернути увагу на динаміку зниження експресії досліджених мікроРНК: якщо miR-146a-5p

знижувалася досить плавно, то miR-126 — з різким обвалом на етапі переходу до ППДР/ПДР. Відповідно, miR-126 може бути не стільки маркером усіх стадій ДР, скільки маркером переходу від непроліферативної до тяжкої ДР.

Обговорення

За результатами системного огляду B.W. Keng-Lim та співавт. (2025) було показано, що дев'ять циркулюючих мікроРНК (miR-27, miR-30a, miR-34a, miR-93, miR-122, miR-126, miR-146a, miR-192 та miR-193b) мали відношення до розвитку переддіабету при ожирінні [21]. Вони були пов'язані з ключовими патогенними механізмами, включно з хронічним запаленням, інсуліно-резистентністю, дисфункцією β -клітин та зміненою адипокіновою сигналізацією. Прозапальні мікроРНК (miR-27, miR-34a, miR-146a) відображали перехід від метаболічно здорового до нездорового ожиріння, тоді як мікроРНК, пов'язані з β -клітинами (miR-30a, miR-126),

вказували на раннє порушення секреції інсуліну. Результати наших досліджень загалом узгоджувалися із цими результатами, водночас уточнюючи діагностичне значення кожної з досліджених нами мікроРНК (miR-126 і miR-146a-5p).

В іншому дослідженні також було зазначено, що при ЦД 2-го типу можна використовувати як біомаркери і навіть як терапевтичні молекули деякі мікроРНК, у тому числі miR-126 [22]. Їхні зміни в периферичній крові, зразках сироватки або тканинах були асоційовані з розвитком ЦД 2-го типу та його ускладнень.

Результати останнього метааналізу P. Wang & Y. Wen (2025), що об'єднав результати 26 релевантних досліджень, виявив асоціацію деяких прозапальних маркерів та вмісту циркулюючих у периферичній крові miR-126 та miR-29b з ДР [23]. Як і в нашому дослідженні, була показана висока чутливість ступеня зниження вмісту мікроРНК до прогресування ДР від НПДР до ДР. На думку авторів, досліджувані маркери запалення та мі-

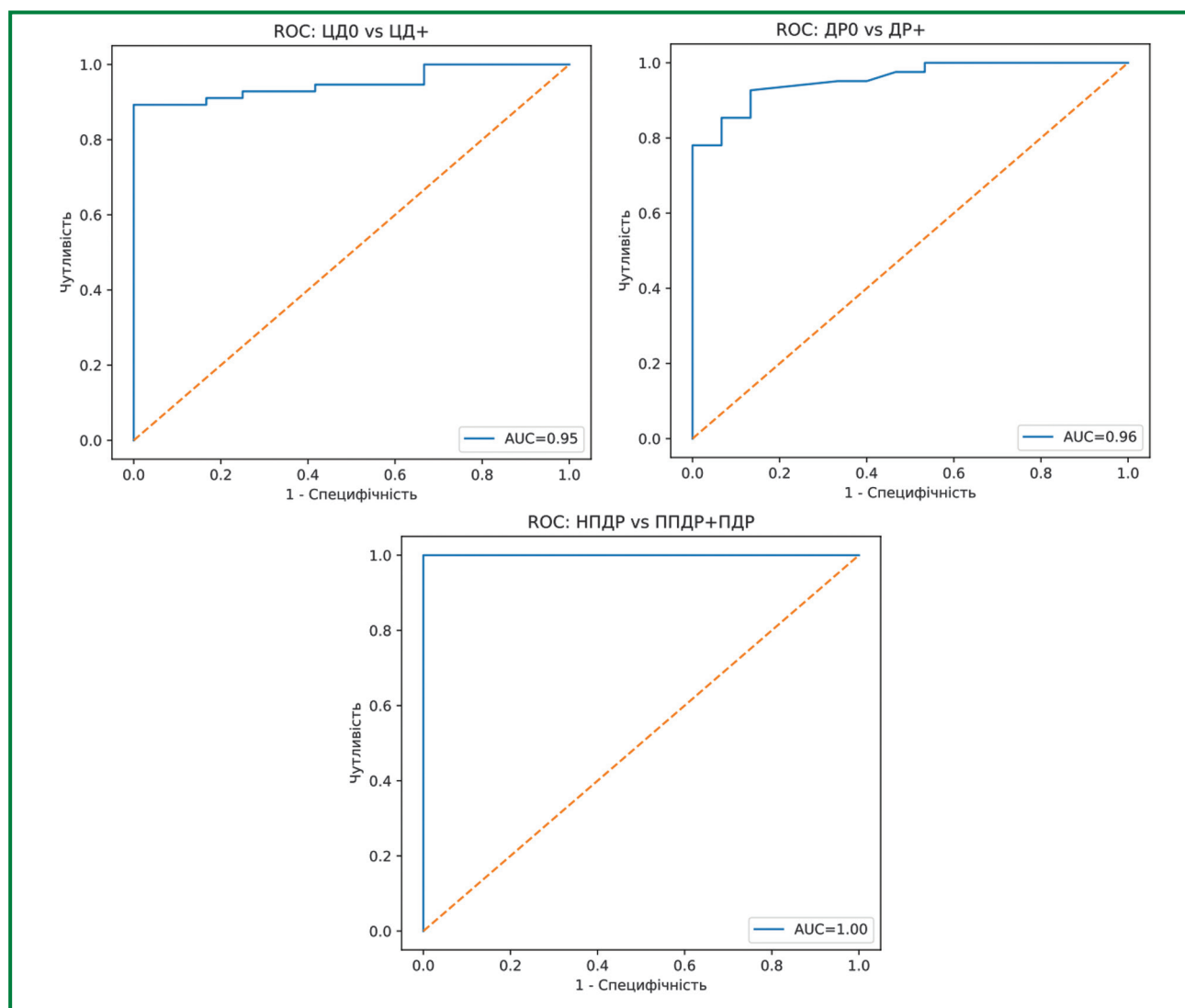


Рисунок 2. ROC-криві прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії за експресією miR-126

Примітки: ROC: ЦД0 vs ЦД+ — ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу (межа — менше ніж 5,9 ум.од.); ROC: ДР0 vs ДР+ — ризик розвитку діабетичної ретинопатії (межа — менше ніж 4,8 ум.од.); ROC: НПДР vs ППДР+ПДР — ризик розвитку тяжких стадій препроліферативної та проліферативної ретинопатії (межа — менше ніж 1,8 ум.од.)

кроРНК разом утворюють порушений шлях при діабетичних мікросудинних ускладненнях.

Також аналогічні результати були отримані при вимірюванні експресії miR-126 за допомогою мікрочипів при діабетичній нефропатії [24]. Крім того, було показано, що зниження експресії miR-126 сприяло апоптозу клітин та посиленню запалення. Експериментальна надмірна експресія miR-126 призвела до значного пригнічення апоптозу клітин та пригнічення запалення. Таким чином, основним механізмом впливу цієї мікроРНК є пригнічення апоптозу та запалення, що значною мірою порушується при розвитку ускладнень ЦД.

Одним з механізмів зниження експресії miR-126 може бути активація довгої некодуючої РНК — MALAT1 (Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1), що відіграє найважливішу роль у регуляції транскрипції, експресії генів та підтримці структури клітинного ядра [25]. Це супроводжувалося також активацією VEGF та матричних металопротеїназ (MMP-2 та MMP-9). В іншому експериментальному дослідженні показано, що miR-126 відіграє потенційну роль у патогенезі ДР через регуляцію експресії VEGF, ангіопетину 1 та молекули міжклітинної адгезії VCAM-1 [26]. Значне зниження експресії miR-126 було асоційовано із більшим руйнуванням гематоретинального бар'єра, апоптозом сітківки та експресією VEGF. Отже, зворотна регуляція експресії miR-126 є одним з механізмів, що поєднує різні ланки патогенезу ДР. Універсальна патогенетична роль цієї мікроРНК пояснює її високу прогностичну значущість при різних стадіях ДР, особливо при переході від НПДР до ППДР/ПДР.

Крім крові, мікроРНК мають високу прогностичну значущість при визначенні їх у плазмі та слині [27, 28]. Експресія miR-126 була значно знижена у пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Результати цього дослідження показали, що експресія miR-126 у слині може розглядатися як надійний неінвазивний біомаркер та може бути використана для моніторингу пацієнтів з діабетом.

При ДР відмічене значуще зменшення вмісту miR-126 у сироватці крові, що мало залежність від стадії захворювання [29, 30]. За результатами ROC-аналізу miR-126 мала значну діагностичну цінність для ПДР: AUC 0,976 для розрізнення ПДР від осіб без діабету, а також AUC 0,919 для розрізнення ПДР від НПДР. Діагностичні пороги становили, відповідно, 8,43 і 5,02. Такі результати відповідали тим, що було отримано нами, та підтверджували високу прогностичну значущість miR-126 при ЦД 2-го типу та ПДР.

Як було вказано нами раніше [20], miR-146a-5p переважно відображала активацію прозапальних механізмів, тоді як miR-126 більшою мірою характеризувала порушення ендотеліальної функції та ангіогенезу (експресія VEGF, VCAM-1 та проникність гематоретинального бар'єра). Незважаючи на різну біологічну спрямованість, між цими мікроРНК нами було встановлено дуже сильний прямий зв'язок, що може свідчити про їхню участь у єдиному патологічному континуумі прогресування ДР. З іншого боку, це може пояснювати різну динаміку досліджених мікроРНК у міру прогресуван-

ня ДР — поступове зниження, притаманне miR-146a-5p та різке зниження при переході до ППДР/ПДР, що було притаманне для miR-126.

До обмежень дослідження належать відносно невеликий обсяг вибірки, одноцентровий характер дослідження та відсутність оцінки впливу показників метаболічного контролю на експресію miR-126. Крім того, встановлені діагностичні пороги потребують зовнішньої валідації на незалежних вибірках пацієнтів.

Висновки

1. У пацієнтів із ЦД 2-го типу встановлено послідовне зниження експресії miR-126 відповідно до прогресування ДР. Порівняно з контрольною групою експресія miR-126 була знижена при НПДР у 1,7 раза, при ППДР — у 6,4 раза та при ПДР — у 10,6 раза ($p < 0,05$). Найбільш виражене зниження показника відбувалося при переході від НПДР до ППДР/ПДР, тоді як між ППДР та ПДР статистично значущих відмінностей не виявлено.

2. Рівень експресії miR-126 не залежав від статі та віку пацієнтів, проте мав сильний зворотний зв'язок із тривалістю ЦД ($\rho = -0,83$; $p < 0,0001$). Зниження експресії miR-126 було незалежним предиктором наявності ДР (OR = 0,056; 95% ДІ 0,007–0,470; $p = 0,0079$).

3. Експресія miR-126 характеризувалася високою діагностичною ефективністю щодо виявлення ЦД 2-го типу, ДР та її тяжких стадій. Класифікаційні пороги становили: менше ніж 5,9 ум.од. для ЦД (AUC = 0,95), менше ніж 4,8 ум.од. для ДР (AUC = 0,96) та менше ніж 1,8 ум.од. для ППДР і ПДР (AUC = 1,00).

4. Між експресією miR-126 та miR-146a-5p встановлено дуже сильний прямий зв'язок ($\rho = 0,912$; $p < 0,001$). Незважаючи на різну біологічну спрямованість цих мікроРНК, їхня діагностична ефективність була подібною, а комбінована модель не забезпечувала суттєвого підвищення дискримінаційної здатності. Це може свідчити про участь miR-126 та miR-146a-5p у єдиному патологічному континуумі прогресування ДР, який поєднує механізми ендотеліальної дисфункції та хронічного запалення.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не отримувало додаткового фінансування.

Внесок авторів. Кір'ян Є.П. — концепція і дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, 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.ophttha.2021.04.027.
2. 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.

3. Kaur A, Kumar R, Sharma A. Diabetic Retinopathy Leading to Blindness- A Review. *Curr Diabetes Rev.* 2024;20(9):e240124225997. doi: 10.2174/0115733998274599231109034741.
4. Pei X, Huang D, Li Z. Genetic insights and emerging therapeutics in diabetic retinopathy: from molecular pathways to personalized medicine. *Front Genet.* 2024 Aug 22;15:1416924. doi: 10.3389/fgene.2024.1416924.
5. Bhatwadekar AD, Shughoury A, Belamkar A, Ciulla TA. Genetics of Diabetic Retinopathy, a Leading Cause of Irreversible Blindness in the Industrialized World. *Genes (Basel).* 2021 Jul 31;12(8):1200. doi: 10.3390/genes12081200.
6. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Apr;141(4):1202-1207. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.034.
7. Lombardi G, Delvin E. Micro-RNA: A Future Approach to Personalized Diagnosis of Bone Diseases. *Calcif Tissue Int.* 2023 Feb;112(2):271-287. doi: 10.1007/s00223-022-00959-z.
8. Kaur P, Kotru S, Singh S, Munshi A. Role of miRNAs in diabetic neuropathy: mechanisms and possible interventions. *Mol Neurobiol.* 2022 Mar;59(3):1836-1849. doi: 10.1007/s12035-021-02662-w.
9. Ismail A, El-Mahdy HA, Eldeib MG, Doghish AS. miRNAs as cornerstones in diabetic microvascular complications. *Mol Genet Metab.* 2023 Jan;138(1):106978. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.106978.
10. Theofilis P, Oikonomou E, Vogiatzi G, Sagris M, Antonopoulos AS, Siasos G, et al. The Role of MicroRNA-126 in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Curr Med Chem.* 2023;30(17):1902-1921. doi: 10.2174/0929867329666220830100530.
11. Lampsas S, Agapitou C, Chatzirallis A, Papavasileiou G, Poulakis D, Pegka S, et al. MicroRNA (miRNA) in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy: A Narrative Review. *Genes (Basel).* 2025 Sep 9;16(9):1060. doi: 10.3390/genes16091060.
12. Smit-McBride Z, Morse LS. MicroRNA and diabetic retinopathy—biomarkers and novel therapeutics. *Ann Transl Med.* 2021;9(15):1280. doi: 10.21037/atm-20-5189.
13. Ghaneh T, Zeinali F, Babini H, Astaraki S, Hassan-Zadeh V. An increase in the expression of circulating miR30d-5p and miR126-3p is associated with intermediate hyperglycaemia in Iranian population. *Arch Physiol Biochem.* 2023 Apr;129(2):489-496. doi: 10.1080/13813455.2020.1839105.
14. Nemecek M, Stefan DS, Comarița IK, Constantin A, Tanko G, Guja C, Georgescu A. Microvesicle-associated and circulating microRNAs in diabetic dyslipidemia: miR-218, miR-132, miR-143, and miR-21, miR-122, miR-155 have biomarker potential. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Sep 25;22(1):260. doi: 10.1186/s12933-023-01988-0.
15. 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.
16. Kumari N, Karmakar A, Ganesan SK. Targeting epigenetic modifications as a potential therapeutic option for diabetic retinopathy. *J Cell Physiol.* 2020 Mar;235(3):1933-1947. doi: 10.1002/jcp.29180.
17. Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):E1816. doi: 10.3390/ijms19061816.
18. 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>.
19. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics.* 2011;12(77):1-8. doi: 10.1186/1471-2105-12-77.
20. Kiryan EP. MicroRNA-146a-5p expression at different stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Medical Science of Ukraine.* 2025;3(21):85-93. [Ukrainian]. doi: 10.32345/2664-4738.3.2025.09.
21. Keng-Lim BW, Chen-Ng KY, Yee-Lee J, Hsein-Chen C, Ling-Chang W, Yian-Koh R, et al. miRNAs as potential biomarkers for early detection of prediabetes among obesity: a systematic review. *Biosci Rep.* 2025 Dec 16;45(12):BSR20253283. doi: 10.1042/BSR20253283.
22. Taheri M, Eghtedarian R, Ghafouri-Fard S, Omrani MD. Non-coding RNAs and type 2 diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem.* 2023 Apr;129(2):526-535. doi: 10.1080/13813455.2020.1843498.
23. Wang P, Wen Y. The inflammatory-miRNA axis in diabetic microvascular complications: a meta-analysis highlighting synergistic effects in concurrent retinopathy and nephropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2025 Dec 11;24(2):290. doi: 10.1007/s40200-025-01809-z.
24. Lou Z, Li Q, Wang C, Li Y. The effects of microRNA-126 reduced inflammation and apoptosis of diabetic nephropathy through PI3K/AKT signalling pathway by VEGF. *Arch Physiol Biochem.* 2022 Oct;128(5):1265-1274. doi: 10.1080/13813455.2020.1767146.
25. Zhao W, Liu Y, Li C, Yin Z, Liu Y, An M. Mechanisms of MALAT1 regulating proliferative diabetic retinopathy via targeting miR-126-5p. *Am J Transl Res.* 2023 May 15;15(5):3279-3289. PMID: 37303661; PMCID: PMC10251023.
26. Wang Y, Yan H. MicroRNA-126 contributes to Niaspan treatment induced vascular restoration after diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2016 May 26;6:26909. doi: 10.1038/srep26909.
27. Santovito D, Toto L, De Nardis V, Marcantonio P, D'Aloisio R, Mastropasqua A, et al. Plasma microRNA signature associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2021 Feb 18;11(1):4136. doi: 10.1038/s41598-021-83047-w.
28. Monfared YK, Mirzaii-Dizgah MR, Khodabandehloo E, Sarookhani MR, Hashemipour S, Mirzaii-Dizgah I. Salivary microRNA-126 and 135a: a potentially non-invasive diagnostic biomarkers of type- 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 Oct 28;20(2):1631-1638. doi: 10.1007/s40200-021-00914-z.
29. Margaritis K, Margioulas-Siarkou G, Giza S, Kotanidou EP, Tsinopoulou VR, Christoforidis A, Galli-Tsinopoulou A. Micro-RNA Implications in Type-1 Diabetes Mellitus: A Review of Literature. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 10;22(22):12165. doi: 10.3390/ijms222212165.
30. Qin LL, An MX, Liu YL, Xu HC, Lu ZQ. MicroRNA-126: a promising novel biomarker in peripheral blood for diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2017 Apr 18;10(4):530-534. doi: 10.18240/ijo.2017.04.05.

Отримано/Received 18.02.2026

Рецензовано/Revised 04.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2026

Information about author

Yevhenii P. Kirian, PhD student, Department of Ophthalmology and Optometry, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nikolaipetrovich208@gmail.com; phone: +380 (98) 477-79-35; <https://orcid.org/0009-0008-7167-3911>

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. The study received no additional funding.

Authors' contribution. Ye.P. Kirian — research concept and design, collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text.

Ye.P. Kirian

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Expression of miR-126 and its relationship with the stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. MicroRNAs are important epigenetic regulators of gene expression involved in the control of angiogenesis, inflammation, apoptosis, and tissue remodeling. Accumulated data indicate their essential role in the development of diabetes mellitus (DM) and its microvascular complications, in particular diabetic retinopathy (DR). Of particular interest is miR-126, one of the main endothelial miRNAs that regulates angiogenesis and maintenance of vascular wall integrity through VEGF-dependent signaling pathways. **Objective:** to establish the diagnostic significance of miR-126 expression and its relationship with DR stages in patients with type 2 DM. **Materials and methods.** Sixty-eight patients were examined: individuals without DM (control), patients with type 2 diabetes without DR, as well as those with non-proliferative (NPDR), pre-proliferative (PPDR), and proliferative diabetic retinopathy (PDR). miR-126 expression was determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. Statistical analysis included Kruskal-Wallis test, Dunn's post-hoc analysis, Spearman correlation analysis, logistic regression and ROC analysis. **Results.** A consistent decrease in miR-126 expression was found with the progression of DM. Compared to the control group, its expression

was reduced in NPDR by 1.7 times, in PPDR by 6.4 times and in PDR by 10.6 times ($p < 0.05$). The most pronounced decrease was observed when switching from NPDR to PPDR/PDR. The level of miR-126 expression did not depend on the sex and age of the patients, but had a strong inverse relationship with DM duration ($\rho = -0.83$; $p < 0.0001$). Decreased miR-126 expression was an independent predictor of DR (OR = 0.056; 95% CI 0.007–0.470; $p = 0.0079$). ROC analysis showed high diagnostic efficiency of the marker for the detection of type 2 diabetes (AUC = 0.95), DR (AUC = 0.96) and severe stages of DR (AUC = 1.00). A very strong direct correlation was found between the expression of miR-126 and miR-146a-5p ($\rho = 0.912$; $p < 0.001$). **Conclusions.** The expression of miR-126 progressively decreases according to DR severity and is characterized by high diagnostic value in terms of detecting DR and its severe stages. The close relationship between miR-126 and miR-146a-5p suggests the interconnected involvement of endothelial dysfunction and chronic inflammation mechanisms in DR progression.

Keywords: type 2 diabetes; diabetic retinopathy; miR-126; miR-146a-5p; endothelial dysfunction; angiogenesis; biomarkers

СЕПТОЦИНК – СИНЕРГІЯ 2 АНТИСЕПТИКІВ – ЕКСТРАСИЛА ПРОТИ БІЛЬШОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ¹

КОМПЛЕКСНА ДІЯ:



АНТИБАКТЕРІАЛЬНА^{2,3}



ПРОТИВІРУСНА⁴⁻⁸



ПРОТИНАБРЯКОВА*

В'ЯЖУЧА*



ПРОФІЛАКТИКА ТА ПІДТРИМУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ ОЧНИХ ІНФЕКЦІЙ**



Зменшує
запалення



Прискорює
регенерацію
епітелію



Повертає
комфорт



*Цинку глюконат утворює захисний шар, під яким відбувається регенерація клітин, стабілізує клітинні мембрани та зменшує ексудацію.

**СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИЧНОГО ВИРОБУ

ФОРМА ВИПУСКУ. Краплі очні з цинком, стерильні, 10 мл. **СКЛАД.** Натрію хлорид 0,75%; бензалконію хлорид 0,02%; цинку глюконат 0,1%; калію хлорид; магнію хлорид гексагідрат; кальцію хлорид дигідрат; натрію цитрат; вода очищена. **ХАРАКТЕРИСТИКИ.** СептоЦИНК — це ізотонічний розчин для промивання з антисептичними активними речовинами, які мають синергічну дію (цинку глюконат та бензалконію хлорид). Антимікробна дія іонів цинку залежить від механізму утворення активних форм кисню, тоді як антисептична дія бензалконію хлориду базується на його поверхнево-активних властивостях, антибактеріальній та противірусній активності. Ці ефекти використовують в допоміжній терапії очних інфекцій (бактеріальних та вірусних). **ПОКАЗАННЯ.** СептоЦИНК показаний для промивання в разі травм ока або механічних забруднень рогівки та кон'юнктиви, а також для профілактичної та підтримуючої терапії інфекцій кон'юнктиви/ хронічних інфекцій кон'юнктиви. Для зниження ризику інфекції, зменшення запалення та дискомфорту в очах. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів медичного виробу. Діти віком до 1 року. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Рекомендована доза становить 1 краплю 3 рази на день або більше крапель (максимум 6 крапель поспіль) у разі необхідності промивання. **ПОБІЧНА ДІЯ.** У рідкісних випадках можливе місцеве подразнення або алергічні реакції. **ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ.** 2 роки. Після відкриття флакону термін використання — 28 днів. **НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ. ВІДПУСКАЄТЬСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА. ВИРОБНИК.** УНІМЕД ФАРМА спул. с р.о. (UNIMED PHARMA spol. s r.o.), Словацька Республіка.

Реклама медичного виробу. Інформація наведена скорочено та призначена для лікарів і спеціалістів, які працюють у сфері охорони здоров'я та фармації. Повна інформація міститься в інструкції із застосування. Для друку у спеціалізованих медичних виданнях.

*Література: 1. Meyer B, Cookson B. 2010. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control. J Hosp Infect 76:200–205. 2. Effects of Benzalkonium Salts on Eukaryotic and Microbial G-Protein-Mediated Processes and Surface Membranes. Volume 6, Issue 3-6, 1995, pp. 327-356. 3. Benzalkonium Salts: Effects on G Protein-Mediated Processes and Surface Membranes. Volume 11, Issue 3&4, 2000, 52 pages. 4. In vitro inactivation of Chlamydia trachomatis and of a panel of DNA (HSV-2, CMV, adenovirus, BK virus and RNA (RSV, enterovirus) viruses by the benzalkonium chloride. Laurent Bélec, Carol Tevi-Benissan. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 46, Issue 5, November 2000, Pages 685–693. 5. The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. A. Wood and D. Payne. Journal of Hospital Infection (1998) 38, 283-295. 6. Kumar et al. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. Medical Hypotheses 2020. 7. Asl S.H. et al. Immunopharmacological perspective on zinc in SARS-CoV-2 infection. International Immunopharmacology 2021. 8. Topical Zinc Sulfate Therapy in Herpes Simplex. Korean J Dermatol. 1988 Aug;26(4):529-535.

Представництво «Унімед Фарма спул. с р.о.»
01001, м. Київ, Печерський р-н, вул. П. Мирного, 16/13А
unimedpharma@unimedpharma.com.ua
www.unimedpharma.eu

**UNIMED
PHARMA**
Slovakia

Гузун О.В.¹, Коновалова Н.В.², Ковтун О.В.²¹ ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», м. Одеса, Україна² Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Новий метод комплексного лікування блефарокон'юнктивіту та дисфункції мейбомієвих залоз у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Мета: оцінити ефективність цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину (Септоцинк) у комплексному лікуванні блефарокон'юнктивіту та дисфункції мейбомієвих залоз у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). **Матеріали та методи.** У проспективне порівняльне дослідження включено 31 пацієнта (62 ока) із ЦД2, хронічним блефарокон'юнктивітом та дисфункцією мейбомієвих залоз. Контрольну групу становили 15 пацієнтів (30 очей), які отримували стандартну терапію, що включала теплі компреси, терапевтичну гігієну повік серветками із екстрактами центели та ірису, експресію мейбомієвих залоз та безконсервантну слюзозамінну терапію. До основної групи увійшли 16 пацієнтів (32 ока), яким додатково призначали цинквмісний антисептичний офтальмологічний розчин (Септоцинк) протягом 4 тижнів. Оцінювали час розриву слізної плівки (TBUT), індекс захворювання поверхні ока (OSDI), шкалу вираженості сухості ока (EDS), функціональний стан мейбомієвих залоз (MGS), вираженість епітеліопатії рогівки за шкалою Oxford, результати бактеріологічного дослідження кон'юнктивального вмісту та частоту рецидивів протягом 8 тижнів після завершення лікування. **Результати.** Через 4 тижні лікування в обох групах спостерігалось поліпшення клінічного стану поверхні ока, однак позитивна динаміка була більш вираженою в основній групі. TBUT збільшився з 4,0 [3,0; 5,0] до 6,0 [5,0; 7,0] с в основній групі та з 3,8 [3,0; 4,5] до 4,5 [4,0; 5,0] с у контрольній групі ($p < 0,01$). В основній групі відзначалося більш виражене поліпшення показників MGS, збільшення кількості експресованих залоз, поліпшення якості мейбомієвого секрету та зменшення вираженості епітеліопатії рогівки. Відсутність патогенної мікрофлори після лікування була зареєстрована у 81,3 % очей основної групи та у 26,7 % очей контрольної групи ($p < 0,001$). Під час 8-тижневого спостереження рецидив блефарокон'юнктивіту виник у 12,5 % пацієнтів основної групи та у 40,0 % пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$). Встановлено помірну негативну кореляцію між рівнем HbA1c та TBUT ($r_s = -0,41$; $p < 0,05$), а також між HbA1c та MGS ($r_s = -0,38$; $p < 0,05$). **Висновки.** Додавання цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину (Септоцинк) до комплексного лікування блефарокон'юнктивіту та дисфункції мейбомієвих залоз у пацієнтів із ЦД2 асоціюється з покращенням стабільності слізної плівки, функціонального стану мейбомієвих залоз, зменшенням бактеріальної колонізації поверхні ока та нижчою частотою рецидивів у післялікувальному періоді.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; блефарокон'юнктивіт; дисфункція мейбомієвих залоз; захворювання поверхні ока; стабільність слізної плівки; бактеріальна колонізація; антисептична терапія

Список скорочень: ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу; TBUT (Tear Break-Up Time) — час розриву слізної плівки; OSDI (Ocular Surface Disease Index) — індекс захворювання поверхні ока; EDS (Eye Dryness Score) — шкала вираженості сухості ока; MGS (Meibomian Gland

Score) — шкала оцінки функціонального стану мейбомієвих залоз; HbA1c — глікований гемоглобін; ВАШ — візуально-аналогова шкала; Me [Q1; Q3] — медіана та міжквартильний інтервал (Q1 — 25-й перцентиль, Q3 — 75-й перцентиль).

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань сучасності та супроводжується розвитком численних офтальмологічних ускладнень. Окрім добре вивчених змін сітківки, останніми роками все більшу увагу привертають ураження поверхні ока, які суттєво впливають на якість життя пацієнтів, знижують комфорт зору та можуть погіршувати результати офтальмологічного лікування [1, 2].

Одними з найчастіших проявів ураження поверхні ока при цукровому діабеті є хронічний блефарокон'юнктивіт та дисфункція мейбомієвих залоз. Хронічна гіперглікемія супроводжується порушенням нейротрофічної регуляції, оксидативним стресом, зміною складу ліпідного секрету мейбомієвих залоз і нестабільністю слізної плівки, що сприяє підтриманню запалення та розвитку симптомів сухості ока [1, 3]. Важливу роль у патогенезі захворювання відіграє також бактеріальна колонізація країв повік, насамперед *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis*, які здатні підтримувати хронічний запальний процес, погіршувати якість мейбомієвого секрету та сприяти рецидивуючому перебігу захворювання [4, 5].

Сучасні підходи до лікування дисфункції мейбомієвих залоз ґрунтуються на поєднанні гігієни повік, теплового впливу, механічного відновлення прохідності мейбомієвих залоз та застосування слъозозамінних препаратів [6]. Однак у пацієнтів із ЦД2 ефективність лікування нерідко залишається недостатньою через рецидивуючий перебіг захворювання, хронічну бактеріальну колонізацію та порушення репаративних процесів поверхні ока [1]. Повторне використання місцевих антибактеріальних препаратів не завжди забезпечує стійкий клінічний ефект і може супроводжуватися формуванням резистентності мікроорганізмів.

У зв'язку з цим перспективним напрямком є застосування антисептичних офтальмологічних засобів, здатних впливати на бактеріальну колонізацію поверхні ока без ризику формування антибіотикорезистентності. Особливий інтерес становлять препарати, які поєднують антисептичні властивості з потенційним впливом на процеси епітеліальної репарації та відновлення функціонального стану поверхні ока.

Незважаючи на значний прогрес у вивченні дисфункції мейбомієвих залоз, дані щодо ефективності антисептичних офтальмологічних розчинів у пацієнтів із ЦД2 залишаються обмеженими. Особливо недостатньо дослідженим є їх вплив на стабільність слізної плівки, функціональний стан мейбомієвих залоз, мікробну колонізацію поверхні ока та частоту рецидивів блефарокон'юнктивіту.

Мета дослідження: оцінити ефективність цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину (Септоцинк) у комплексному лікуванні блефарокон'юнктивіту та дисфункції мейбомієвих залоз у пацієнтів із ЦД2.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження

Проведено проспективне відкрите порівняльне клінічне дослідження ефективності цинквмісного анти-

септичного офтальмологічного розчину (Септоцинк) у пацієнтів із ЦД2, хронічним блефарокон'юнктивітом та дисфункцією мейбомієвих залоз.

Тривалість спостереження становила 4 тижні. Усі пацієнти проходили офтальмологічне обстеження до початку лікування та після завершення курсу терапії.

Характеристика пацієнтів

У дослідження було включено 31 пацієнта (62 ока) із ЦД2, хронічним блефарокон'юнктивітом та дисфункцією мейбомієвих залоз. Усі пацієнти отримували стандартну терапію, що включала теплі компреси, серветки для терапевтичної гігієни повік з екстрактами центелли та ірису, експресію мейбомієвих залоз та безконсервантну слъозозамінну терапію.

Контрольну групу становили 15 пацієнтів (30 очей), які отримували стандартну терапію.

До основної групи увійшли 16 пацієнтів (32 ока), яким додатково призначали Септоцинк (бензалконію хлорид 0,02% + цинку глюконат 0,1%) по 1 краплі 3 рази на добу протягом 4 тижнів.

Групи були зіставними за віком, тривалістю ЦД2, вихідними показниками Tear Break-up Time (TBUT), Ocular Surface Disease Index (OSDI) та вираженістю дисфункції мейбомієвих залоз.

Критерії включення: вік понад 40 років, наявність ЦД2, клінічні ознаки блефарокон'юнктивіту та дисфункції мейбомієвих залоз, TBUT < 7 секунд, OSDI > 13 балів, наявність симптомів захворювання поверхні ока (печіння, подразнення, відчуття стороннього тіла, сухість, коливання зору).

Критерії виключення: активний виразковий кератит, тяжка нейротрофічна кератопатія, гостра гнійна офтальмологічна інфекція, офтальмохірургічні втручання протягом останніх 3 місяців, застосування місцевих антибіотиків або кортикостероїдів менш ніж за 14 днів до включення, аутоімунні захворювання поверхні ока, індивідуальна непереносимість компонентів препарату.

Офтальмологічне обстеження

Усім пацієнтам проводили стандартне офтальмологічне обстеження, яке включало визначення максимальної коригованої гостроти зору (МКГЗ), біомікроскопію переднього відрізка ока, оцінку стану країв повік, оцінку слізної плівки, дослідження функції мейбомієвих залоз.

Первинна кінцева точка

Основним показником ефективності були TBUT та частота ерадикації патогенної мікрофлори через 4 тижні лікування.

TBUT — час розриву слізної плівки після забарвлення флюоресцеїном. TBUT визначали у секундах як інтервал між морганням та появою першої ділянки дестабілізації слізної плівки.

Вторинні кінцеві точки

Оцінювали:

- OSDI (індекс захворювання поверхні ока);
- EDS (шкала вираженості сухості ока) за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ);
- MGS (оцінка мейбомієвих залоз);
- якість мейбомієвого секрету;
- ступінь кон'юнктивальної гіперемії;

— вираженість флюоресцеїнового забарвлення ро- гівки.

Додаткові показники дослідження

Для більш комплексної оцінки стану поверхні ока у пацієнтів із ЦД2 до дослідження додатково були вклю- чені рівень HbA1c як показник компенсації вуглевод- ного обміну та бактеріологічне дослідження до та після завершення лікування.

Через 8 тижнів після завершення основного 4-тиж- невого курсу лікування проводили контрольний огляд для оцінки стійкості клінічного ефекту. Аналізували частоту рецидиву блефарокон’юнктивіту, повторну по- требу в місцевій антибактеріальній терапії та результати повторного бактеріологічного дослідження у пацієнтів із клінічними ознаками загострення.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням статистичного програмного забез- печення JASP з відкритим кодом для Windows. Опи- сова статистика для категоріальних даних подавалась з використанням частот (n) і відсотків (%). З огляду на невеликий обсяг вибірки та відсутність нормального розподілу, для аналізу використовували непараметричні статистичні методи. Кількісні дані наведено у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу — Me [Q1; Q3], де Me — медіана, Q1 — 25-й перцентиль, Q3 — 75-й перцентиль.

Для порівняння незалежних вибірок застосовували U-критерій Mann-Whitney, для оцінки змін у динаміці — Wilcoxon signed-rank test. Аналіз якісних показників про- водили за допомогою критерію χ^2 або точного критерію Fisher. Кореляційний аналіз виконували із використан- ням коефіцієнта рангової кореляції Spearman (r_s).

Демографічні показники, результати опитувальни- ків OSDI та EDS, а також показники віддалених резуль- татів лікування аналізували на рівні пацієнтів, тоді як офтальмологічні та мікробіологічні показники оціню- вали на рівні досліджуваних очей.

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

Результати

Пацієнти обох груп були зіставними за основними демографічними та офтальмологічними показниками до початку лікування (табл. 1).

При бактеріологічному дослідженні у пацієнтів обох груп найчастіше визначалися *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis*. Також у частини хворих висі- валася змішана грампозитивна флора та *Moraxella* spp. (табл. 2).

Призначення цинквмісного антисептичного офталь- мологічного розчину в основній групі обґрунтовувалося не виключно результатами бактеріологічного досліджен- ня, а наявністю клінічного комплексу хронічного бле- фарокон’юнктивіту та дисфункції мейбомієвих залоз у пацієнтів із ЦД2. Відсутність росту патогенної флори в окремих випадках не виключала наявності субклінічного запалення, порушення мейбомієвого секрету та неста- більності слізної плівки. Тому цинквмісний антисептич- ний офтальмологічний розчин (Септоцинк) розглядався як короткокурсова ад’ювантна антисептично-епітелі- опротекторна терапія, спрямована на контроль мікробної колонізації та підтримку стану поверхні ока.

Після завершення 4-тижневого курсу лікування в обох групах спостерігалася позитивна клінічна дина- міка, однак зміни були більш вираженими в основній групі (табл. 3).

Через 4 тижні лікування в обох групах відзначало- ся поліпшення клінічного стану поверхні ока, однак позитивна динаміка була більш вираженою в основній групі. Зокрема, TBUT збільшився з 4,0 [3,0; 5,0] до 6,0 [5,0; 7,0] с в основній групі, тоді як у контрольній гру- пі — з 3,8 [3,0; 4,5] до 4,5 [4,0; 5,0] с ($p < 0,01$). Відносно збільшення TBUT становило 50,0 % в основній групі та 18,4 % у контрольній, що свідчило про більш ефектив- ну стабілізацію слізної плівки при застосуванні комбі-

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів дослідження

Показник	Контрольна група (15 пацієнтів, 30 очей)	Основна група (16 пацієнтів, 32 ока)	p
Вік, роки	64 [61; 67]	65 [62; 68]	> 0,05
Жінки/чоловіки	9/6	10/6	> 0,05
Тривалість ЦД2, роки	12 [10; 14]	12 [10; 15]	> 0,05
HbA1c, %	8,1 [7,6; 8,7]	8,3 [7,8; 8,9]	> 0,05
TBUT, с	3,8 [3,0; 4,5]	4,0 [3,0; 5,0]	> 0,05
OSDI, бали	37 [31; 43]	39 [33; 44]	> 0,05
EDS (ВАШ)	7 [6; 8]	7 [6; 8]	> 0,05
MGs	6 [5; 7]	6 [5; 7]	> 0,05
Oxford staining score	3 [2; 3]	3 [2; 3]	> 0,05

Примітки: дані наведені як Me [Q1; Q3], де Me — медіана, Q1 — 25-й перцентиль, Q3 — 75-й перцентиль; для порівняння кількісних показників використовували U-критерій Mann-Whitney. Відмінності були статис- тично значущими при $p < 0,05$. Демографічні та системні показники аналізували на рівні пацієнтів, тоді як офтальмологічні параметри — на рівні обох досліджуваних очей. HbA1c — глікований гемоглобін; TBUT — час розриву слізної плівки; OSDI — індекс захворювання поверхні ока; EDS — шкала вираженості сухості ока; MGs — шкала оцінки функціонального стану мейбомієвих залоз; ВАШ — візуально-аналогова шкала; Oxford staining score — вираженість епітеліопатії рогівки за шкалою Oxford.

нованої терапії. Крім того, у пацієнтів, які додатково отримували цинквмісний антисептичний офтальмологічний розчин (Септоцинк), спостерігалось більш виражене поліпшення функціонального стану мейбомієвих залоз, збільшення кількості експресованих залоз, підвищення якості мейбомієвого секрету, зменшення вираженості епітеліопатії рогівки та симптомів захворювання поверхні ока. Отримані результати свідчать про

додатковий позитивний вплив комбінованої терапії на функціональний стан мейбомієвих залоз і стабільність слізної плівки у пацієнтів із ЦД2. Результати повторного бактеріологічного дослідження після завершення лікування наведені в табл. 4.

Після завершення лікування в обох групах спостерігалось зменшення частоти виявлення патогенної мікрофлори, однак позитивна мікробіологічна динаміка

Таблиця 2. Найчастіші мікроорганізми, виділені при бактеріологічному дослідженні у пацієнтів із ЦД2, блефарокон'юнктивітом та дисфункцією мейбомієвих залоз, n (%)

Мікроорганізм	Контрольна група (n = 30 очей)	Основна група (n = 32 ока)	Загалом (n = 62 ока)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 (53,3)	18 (56,3)	34 (54,8)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20 (66,7)	22 (68,8)	42 (67,7)
<i>Moraxella</i> spp.	6 (20,0)	4 (12,5)	10 (16,1)
Змішана грампозитивна флора	12 (40,0)	14 (43,8)	26 (41,9)
Ріст патогенної флори не виявлено, клінічні ознаки дисфункції мейбомієвих залоз/ блефарокон'юнктивіту зберігалися	2 (6,7)	2 (6,3)	4 (6,5)

Примітки: дані наведені як n (%); у частини очей визначалося поєднання декількох мікроорганізмів, тому сумарна частота окремих ізолятів перевищує 100 %; найчастіше висівалися *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis*, що відповідає сучасним даним щодо мікробної колонізації країв повік при хронічному блефарокон'юнктивіті та дисфункції мейбомієвих залоз у пацієнтів із ЦД2; вірогідних міжгрупових відмінностей у вихідному спектрі мікроорганізмів не виявлено ($p > 0,05$ для всіх порівнянь).

Таблиця 3. Динаміка показників поверхні ока через 4 тижні лікування

Показник	Контрольна група (n = 30 очей)	Основна група (n = 32 ока)	p
TBUT, с	4,5 [4,0; 5,0]	6,0 [5,0; 7,0]	< 0,01
OSDI, бали*	29 [24; 34]	28 [23; 33]	> 0,05
EDS (ВАШ)*	6 [5; 7]	4 [3; 5]	< 0,01
MGS	8 [7; 9]	11 [10; 12]	< 0,001
Кількість експресованих залоз	5 [4; 7]	9 [7; 10]	< 0,0001
Якість мейбомієвого секрету	Помірно в'язкий	Переважно прозорий	< 0,001
Oxford staining score	2 [2; 3]	1 [1; 2]	< 0,01
Кількість інстиляцій штучної слюзи/добу*	3 [2; 4]	1 [1; 2]	< 0,05

Примітки: дані наведені як Me [Q1; Q3], де Me — медіана, Q1 — 25-й перцентиль, Q3 — 75-й перцентиль; для міжгрупового порівняння кількісних показників використовували U-критерій Mann-Whitney, для якісних показників — критерій χ^2 або точний критерій Fisher; відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$; * — OSDI та EDS оцінювали на рівні пацієнтів, тоді як TBUT, MGS, Oxford staining score та кількість експресованих залоз — на рівні досліджуваних очей. TBUT — час розриву слізної плівки; OSDI — індекс захворювання поверхні ока; EDS — шкала вираженості сухості ока; MGS — шкала оцінки функціонального стану мейбомієвих залоз; ВАШ — візуально-аналогова шкала; Oxford staining score — вираженість епітеліопатії рогівки за шкалою Oxford.

Таблиця 4. Динаміка мікрофлори кон'юнктивальної порожнини після лікування у пацієнтів із ЦД2, блефарокон'юнктивітом та дисфункцією мейбомієвих залоз, n (%)

Результат бактеріологічного дослідження	Контрольна група (n = 30 очей)	Основна група (n = 32 ока)	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (33,3)	2 (6,3)	< 0,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i> у клінічно значущій кількості	10 (33,3)	2 (6,3)	< 0,05
<i>Moraxella</i> spp.	4 (13,3)	0 (0)	> 0,05
Змішана грампозитивна флора	8 (26,7)	2 (6,3)	< 0,05
Патогенна мікрофлора не виявлена	8 (26,7)	26 (81,3)	< 0,001

Примітки: дані наведені як n (%); у частини пацієнтів визначалося поєднання декількох мікроорганізмів; патогенна мікрофлора оцінювалася за результатами бактеріологічного дослідження кон'юнктивального вмісту після завершення лікування.

була більш вираженою в основній групі. У пацієнтів, які додатково отримували цинквмісний антисептичний офтальмологічний розчин (Септоцинк), вірогідно рідше визначалися *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis* у клінічно значущій кількості та змішана грампозитивна флора. Відсутність патогенної мікрофлори після лікування була зареєстрована у 81,3 % очей основної групи порівняно з 26,7 % очей контрольної групи ($p < 0,001$).

Для оцінки впливу компенсації вуглеводного обміну на стан поверхні ока проводили кореляційний аналіз між рівнем HbA1c та офтальмологічними показниками. Було встановлено помірний негативний зв'язок між рівнем HbA1c та TBUT ($r = -0,41$; $p < 0,05$), а також між HbA1c та функціональним станом мейбомієвих залоз (MGS) ($r = -0,38$; $p < 0,05$). Вищі показники HbA1c асоціювалися з більш вираженою нестабільністю слізної плівки та тяжкими проявами дисфункції мейбомієвих залоз.

Крім того, персистенція *Staphylococcus aureus* асоціювалася з нижчими показниками TBUT і більш вираженими клінічними проявами захворювання поверхні ока порівняно з очима, в яких патогенна мікрофлора не виявлялася.

Таким чином, додавання цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину до комплексної терапії блефарокон'юнктивіту та дисфункції мейбомієвих залоз у пацієнтів із ЦД2 асоціювалося не лише з поліпшенням функціонального стану поверхні ока, а й зі зменшенням мікробної колонізації кон'юнктивальної порожнини, що потенційно могло сприяти підвищенню стабільності слізної плівки та зниженню ризику подальших рецидивів захворювання.

Динаміка стабільності слізної плівки

Через 4 тижні лікування в обох групах спостерігалось поліпшення стабільності слізної плівки, однак позитивна динаміка була більш вираженою в основній групі. У контрольній групі TBUT збільшився з 3,8 [3,0; 4,5] до 4,5 [4,0; 5,0] с, тоді як в основній групі — з 4,0 [3,0; 5,0] до 6,0 [5,0; 7,0] с ($p < 0,01$). Відносне збільшення TBUT становило 18,4 % у контрольній групі та 50,0 % в основній групі, що свідчило про більш ефективну стабілізацію слізної плівки при застосуванні комбінованої терапії із включенням цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину (Септоцинк).

Динаміка симптомів захворювання поверхні ока

В обох групах відзначалося зменшення суб'єктивних симптомів сухості, печіння, подразнення та відчуття

стороннього тіла. Зниження показників EDS за ВАШ було більш вираженим в основній групі ($p < 0,01$). Показник OSDI також поліпшився в обох групах, проте статистично значущих міжгрупових відмінностей після лікування не виявлено.

Функціональний стан мейбомієвих залоз

У пацієнтів основної групи спостерігалось більш виражене поліпшення функціонального стану мейбомієвих залоз, що проявлялося збільшенням кількості експресованих залоз, підвищенням якості мейбомієвого секрету та підвищенням показників MGS. Після лікування мейбомієвий секрет ставав менш в'язким і прозорішим, а кількість obturованих вивідних проток вірогідно зменшувалася.

Стан поверхні ока

Після завершення терапії в обох групах відзначалося зменшення кон'юнктивальної гіперемії, зниження інтенсивності забарвлення флюоресцеїном рогівки та поліпшення стану її епітелію. Водночас позитивна динаміка була більш вираженою в основній групі, що підтверджувалося нижчими значеннями епітеліопатії рогівки за шкалою Oxford та меншою вираженістю клінічних проявів захворювання поверхні ока.

Під час подальшого спостереження оцінювали тривалість збереження клінічного ефекту після завершення терапії, включаючи частоту рецидивів блефарокон'юнктивіту, повторну потребу в антибактеріальному лікуванні та результати повторних бактеріологічних досліджень (табл. 5).

Під час 8-тижневого спостереження після завершення лікування рецидив блефарокон'юнктивіту частіше спостерігався у контрольній групі — у 6 із 15 пацієнтів (40,0 %) порівняно з 2 із 16 пацієнтів (12,5 %) в основній групі (табл. 5). Повторна потреба в місцевій антибактеріальній терапії виникла у 5 (33,3 %) пацієнтів контрольної групи та лише в 1 (6,3 %) пацієнта основної групи. Аналогічна тенденція відзначалася і щодо повторного позитивного бактеріологічного посіву, який частіше визначався у пацієнтів контрольної групи. Водночас клінічна стабілізація поверхні ока зберігалася у 13 із 16 пацієнтів (81,3 %) основної групи та лише у 8 із 15 пацієнтів (53,3 %) контрольної групи ($p < 0,05$).

Для оцінки стійкості отриманого клінічного та мікробіологічного ефекту було проаналізовано динаміку виявлення патогенної мікрофлори до лікування, після завершення 4-тижневого курсу терапії та під час подальшого спостереження. Відповідні зміни наведені на рис. 1.

Таблиця 5. Частота рецидивів протягом 8 тижнів після завершення лікування, n (%)

Показник	Контрольна група (n = 15 пацієнтів)	Основна група (n = 16 пацієнтів)	p
Рецидив блефарокон'юнктивіту	6 (40,0)	2 (12,5)	< 0,05
Повторна потреба в антибактеріальній терапії	5 (33,3)	1 (6,3)	< 0,05
Повторний позитивний бактеріологічний посів	5 (33,3)	1 (6,3)	< 0,05
Збереження клінічної стабілізації	8 (53,3)	13 (81,3)	< 0,05

Примітки: дані наведені як n (%); рецидив визначали як повторну появу гіперемії країв повік/кон'юнктиви, слизових виділень, посилення суб'єктивного дискомфорту та погіршення клінічних показників поверхні ока після завершення основного курсу лікування.

Репрезентативний клінічний випадок

Пацієнтка, 68 років, звернулася зі скаргами на постійне печіння, почервоніння очей, слизові виділення, відчуття стороннього тіла, сухість, періодичне затуманення зору та дискомфорт при зоровому навантаженні. Симптоматика посилювалася у вечірній час та супроводжувалася потребою у частому застосуванні сльозозамінників.

З анамнезу відомо, що пацієнтка хворіє на ЦД2 протягом 14 років. Також спостерігалася з приводу вторинної неоваскулярної глаукоми та отримувала тривалу місцеву гіпотензивну терапію. Раніше неодноразово проходила курси місцевого антибактеріального лікування з тимчасовим клінічним ефектом.

При біомікроскопії визначалися: помірна гіперемія кон'юнктиви, потовщення та гіперемія країв повік, ознаки дисфункції мейбомієвих залоз, обтурація окремих мейбомієвих залоз, в'язкий непрозорий мейбомієвий секрет, нестабільність слізної плівки, поверхнева точкова епітеліопатія нижньої третини рогівки (табл. 6).

Серійні бактеріологічні дослідження у пацієнтки з ЦД2 та рецидивуючим блефарокон'юнктивітом продемонстрували персистенцію грампозитивної флори з повторним виділенням *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis*. Незважаючи на проведення декількох курсів місцевої антибактеріальної терапії відповідно до антибіотикограми, клінічний ефект залишався нестійким, а симптоми ocular surface disease та дисфункції мейбомієвих залоз зберігалися.

Після призначення короткокурсowej комбінованої терапії із застосуванням цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину (Септоцинк) у поєднанні з експресією мейбомієвих залоз спостерігалася суттєве клінічне поліпшення, що супроводжувалося зменшенням гіперемії, поліпшенням якості мейбума, стабілізацією слізної плівки та зниженням суб'єктивного дискомфорту.

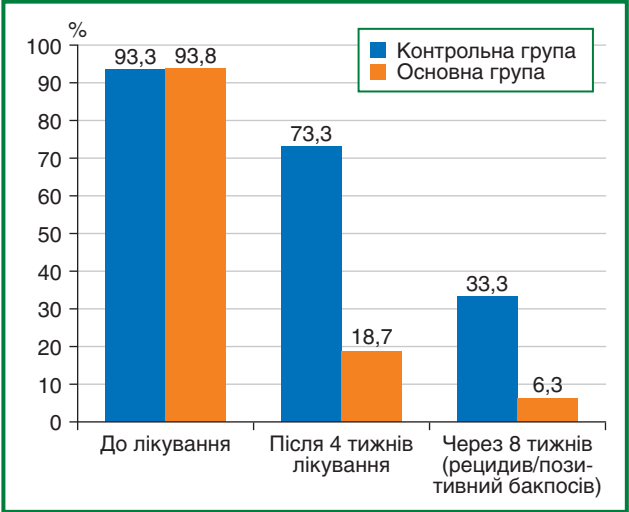


Рисунок 1. Динаміка виявлення патогенної мікрофлори та частоти рецидивів у пацієнтів із ЦД2, блефарокон'юнктивітом та дисфункцією мейбомієвих залоз до лікування, після 4-тижневої терапії та під час подальшого 8-тижневого спостереження. У пацієнтів основної групи, які отримували цинквмісний антисептичний офтальмологічний розчин (Септоцинк) у поєднанні з експресією мейбомієвих залоз, відзначалося більш виражене зниження частоти виявлення патогенної мікрофлори та менша частота рецидивів порівняно з контрольною групою

Під час клінічного обстеження у пацієнтки визначалися виражені ознаки дисфункції мейбомієвих залоз із порушенням евакуації мейбомієвого секрету та обтурацією окремих вивідних проток. Результати обстеження мейбомієвих залоз до комплексного лікування наведені на рис. 2.

TBUT становив 3 секунди. OSDI — 39 балів. Пацієнтці проводили експресію мейбомієвих залоз (рис. 2), теплі компреси, терапевтичну гігієну повік

Таблиця 6. Динаміка бактеріологічних досліджень, антибактеріальної терапії та клінічного перебігу у пацієнтки з ЦД2

Номер бакпосіву	Виділений мікроорганізм	Проведена терапія залежно від чутливості/тривалість ефекту	Клінічний результат
1-й бактеріологічний посів	<i>Moraxella</i> spp. + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Ofloxacin/поліпшення на 2–3-му тижні	Тимчасове часткове поліпшення, збереження гіперемії та дискомфорту
2-й бактеріологічний посів	<i>Staphylococcus aureus</i>	Tobramycin/рецидив через 1 місяць	Нестійкий ефект, рецидив симптоматики після завершення лікування
3-й бактеріологічний посів	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>epidermidis</i>	Levofloxacin/нестійкий ефект	Збереження проявів блефарокон'юнктивіту та meibomian gland dysfunction
4-й бактеріологічний посів	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>epidermidis</i>	Бензалконію хлорид 0,02% + цинку глюконат 0,1% + експресія мейбомієвих залоз + теплі компреси + терапевтична гігієна повік серветками з екстрактами центелли та ірису + безконсервантна сльозозамінна терапія/клінічна стабілізація ≥ 4 тижні	Виразне клінічне поліпшення: зменшення гіперемії, нормалізація якості мейбомієвого секрету, поліпшення TBUT та стабілізація поверхні ока
5-й бактеріологічний посів (через 4 тижні)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> < 10 ³	Терапевтична гігієна повік серветками з екстрактами центелли та ірису + безконсервантна сльозозамінна терапія/клінічна стабілізація ≥ 8 тижнів	Клінічна стабілізація стану поверхні ока, відсутність ознак активного блефарокон'юнктивіту та нормалізація функції мейбомієвих залоз

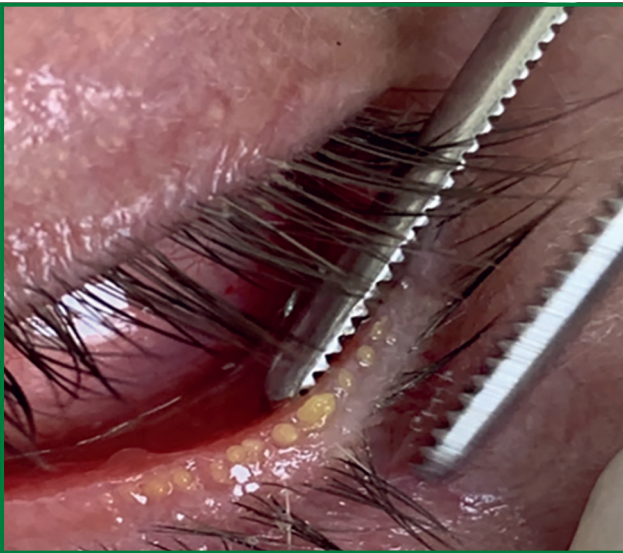


Рисунок 2. Експресія мейбомієвих залоз у пацієнтки з ЦД2 та хронічним блефарокон'юнктивітом. Визначаються утруднена евакуація мейбомієвого секрету, обтурація окремих вивідних проток та виділення в'язкого непрозорого секрету, що відповідає дисфункції мейбомієвих залоз

серветками з екстрактами центелли та ірису, безконсервантну слюозозамінну терапію, інстиляції цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину (Септоцинк) по 1 краплі 3 рази на добу протягом 4 тижнів.

Через 4 тижні лікування відзначалося зменшення суб'єктивних скарг, зниження вираженості гіперемії, поліпшення стабільності слізної плівки, зменшення епітеліопатії рогівки, поліпшення експресії мейбомієвих залоз, зниження в'язкості мейбомієвого секрету (рис. 3).

TBUT збільшився до 6 секунд, а OSDI знизився до 20 балів.

Під час лікування серйозних побічних реакцій не спостерігалось. Пацієнтка відзначала добру переносимість терапії та зменшення потреби у частому використанні слюозозамінників.

Поданий клінічний випадок демонструє потенційну доцільність короткокурсowego застосування цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину як ад'ювантного компонента комплексної терапії блефарокон'юнктивіту та дисфункції мейбомієвих залоз у пацієнтів із ЦД2.

Обговорення

Отримані результати свідчать, що додавання цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину (Септоцинк) до стандартної терапії блефарокон'юнктивіту та дисфункції мейбомієвих залоз у пацієнтів із ЦД2 асоціювалося з більш вираженим поліпшенням стабільності слізної плівки, функціонального стану мейбомієвих залоз та клінічних проявів захворювання поверхні ока.

Виявлене збільшення часу розриву слізної плівки узгоджується з результатами сучасних досліджень, присвячених комплексному лікуванню дисфункції мейбомієвих залоз. Так, Тоуос та співавт. показали, що поліпшення функції мейбомієвих залоз супроводжується підвищенням стабільності слізної плівки та зменшенням клінічних симптомів сухого ока [7]. Аналогічні результати були отримані Lee та співавт. [8]. Крім того, у нещодавньому порівняльному дослідженні Нап та співавт. продемонстрували, що відновлення прохідності мейбомієвих залоз та поліпшення якості мейбомієвого секрету асоціюється зі стійким підвищенням стабільності слізної плівки та тривалим збереженням клінічного ефекту у пацієнтів із тяжкою дисфункцією мейбомієвих залоз [9].

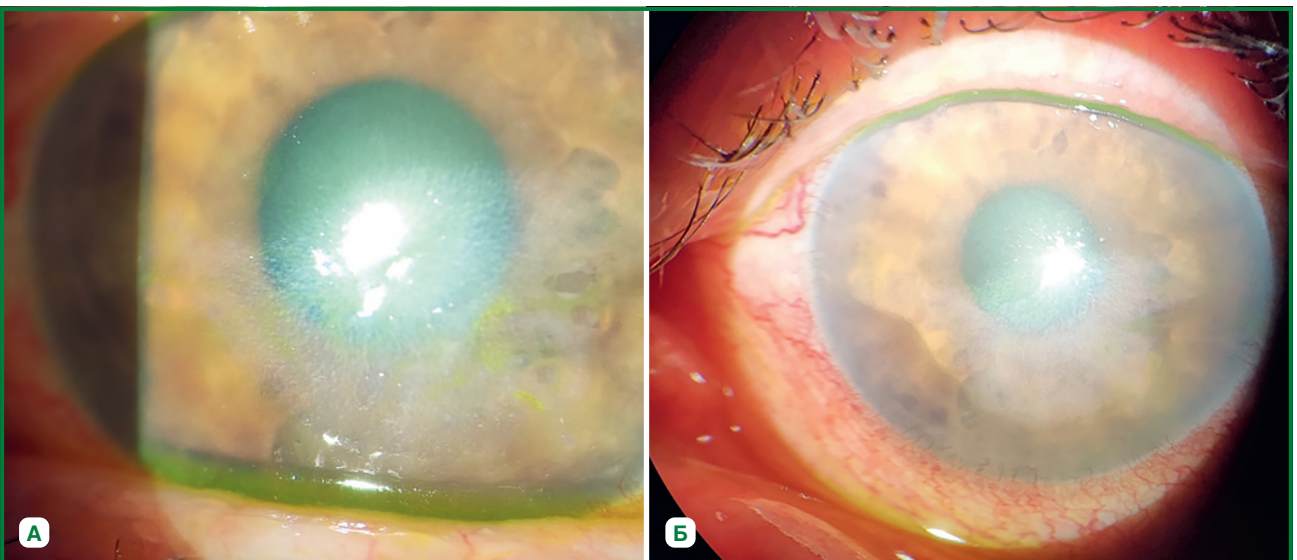


Рисунок 3. Стан поверхні ока у пацієнтки з ЦД2, хронічним блефарокон'юнктивітом та дисфункцією мейбомієвих залоз: А — до лікування: виражене флюоресцеїнове забарвлення епітелію рогівки у пацієнтки з хронічним блефарокон'юнктивітом та дисфункцією мейбомієвих залоз. Визначаються дифузна поверхнева епітеліопатія рогівки, нестабільність слізної плівки та кон'юнктивальна гіперемія; Б — після лікування: після 4 тижнів комплексної терапії із застосуванням цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину та експресії мейбомієвих залоз відзначається зменшення інтенсивності флюоресцеїнового забарвлення рогівки, зниження вираженості поверхневої епітеліопатії та ознак запалення поверхні ока

Особливістю нашого дослідження була когорта пацієнтів із ЦД2, для яких характерні хронічний рецидивуючий перебіг блефарокон'юнктивіту, порушення функції мейбомієвих залоз та підвищена схильність до бактеріальної колонізації країв повік. Виявлений спектр мікроорганізмів відповідав даним літератури, згідно з якими *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* є найчастішими збудниками при хронічному блефариті та дисфункції мейбомієвих залоз [4, 5].

Найбільш клінічно значущим результатом стало вірогідне збільшення часу розриву слізної плівки в основній групі порівняно з контрольною. Це має особливе значення для пацієнтів із цукровим діабетом, оскільки хронічна гіперглікемія супроводжується порушенням функції мейбомієвих залоз, зміною складу ліпідного секрету, оксидативним стресом та уповільненням репаративних процесів епітелію поверхні ока. У дослідженні Meng та співавт. продемонстровано зв'язок між недостатнім контролем глікемії, порушенням стабільності слізної плівки та тяжчими проявами дисфункції мейбомієвих залоз [].

У нашому дослідженні частота відсутності патогенної мікрофлори після лікування становила 81,3 % в основній групі проти 26,7 % у контрольній. Частота рецидивів була відповідно 12,5 та 40,0 %. Отримані результати свідчать не лише про короточасний антимікробний ефект, а й про більш стійку клінічну стабілізацію поверхні ока.

Отримані результати підтверджують сучасну концепцію багатофакторного характеру захворювань поверхні ока, відповідно до якої ефективне лікування дисфункції мейбомієвих залоз повинно поєднувати відновлення прохідності залоз, контроль запалення, зменшення мікробної колонізації та стабілізацію слізної плівки [3, 6].

Відомо, що поліпшення функції мейбомієвих залоз супроводжується не лише клінічним поліпшенням, а й зниженням локальної запальної активності. Liu та співавт. продемонстрували вірогідне зменшення концентрації прозапальних цитокінів у сльозі після лікування дисфункції мейбомієвих залоз, що підтверджує тісний взаємозв'язок між функціональним станом залоз, стабільністю слізної плівки та запальним процесом [10].

Сучасна класифікація дисфункції мейбомієвих залоз розглядає її як хронічне дифузне захворювання, що характеризується обструкцією вивідних проток та якісними або кількісними змінами мейбомієвого секрету, які призводять до порушення стабільності слізної плівки, подразнення поверхні ока та розвитку запального процесу [11]. Саме тому відновлення функції мейбомієвих залоз є одним із ключових напрямків сучасної терапії.

У нещодавньому огляді Salama та співавт. підкреслюється, що відновлення функціонального стану мейбомієвих залоз і підтримання гомеостазу слізної плівки є одними з основних напрямків сучасної терапії захворювань поверхні ока, оскільки саме комплексний вплив на декілька патогенетичних ланок забезпечує більш стійкий клінічний ефект [12].

Виявлене поліпшення стабільності слізної плівки та зменшення суб'єктивних симптомів захворювання поверхні ока узгоджується з результатами сучасних клі-

нічних досліджень. Зокрема, Bacharach та співавт. продемонстрували, що навіть короткотривале лікування може супроводжуватися швидким поліпшенням симптоматики та показників якості життя пацієнтів із захворюваннями поверхні ока [13]. Отримані нами результати підтверджують важливість відновлення стабільності слізної плівки як одного з ключових компонентів успішного лікування пацієнтів із дисфункцією мейбомієвих залоз.

Важливим аспектом нашого дослідження є оцінка комбінованої терапії саме у пацієнтів із діабетасоціованим блефарокон'юнктивітом. У таких хворих часто спостерігаються рецидивуючий перебіг захворювання, нестабільність слізної плівки та хронічна бактеріальна колонізація країв повік. Повторне застосування місцевих антибіотиків може сприяти селекції резистентної мікрофлори та погіршенню стану поверхні ока.

До складу досліджуваного засобу (Септоцинк) входять бензалконію хлорид та цинку глюконат. Бензалконію хлорид характеризується широким спектром антимікробної активності щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Водночас засіб застосовувався коротким курсом протягом 4 тижнів, що дозволяло мінімізувати потенційний негативний вплив консерванта на поверхню ока. Цинку глюконат бере участь у процесах епітеліальної репарації, антиоксидантного захисту та підтриманні міжклітинних взаємодій, що потенційно може сприяти відновленню функціонального стану поверхні ока у пацієнтів із цукровим діабетом.

Важливо, що застосування цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину характеризувалося доброю переносимістю та не супроводжувалося розвитком серйозних побічних реакцій. Згідно з сучасним оглядом Gupta та співавт., переносимість лікування є одним із ключових факторів довготривалої прихильності пацієнтів до терапії захворювань поверхні ока, особливо у випадках хронічного перебігу та необхідності тривалого застосування місцевих засобів [14]. Отримані нами результати підтверджують можливість безпечного короткокурсного використання досліджуваного офтальмологічного засобу у складі комплексної терапії пацієнтів з ЦД2. При цьому короточасне застосування місцевих антисептичних засобів має важливу перевагу щодо мінімізації ризику розвитку антибіотикорезистентності. Водночас відомо, що тривале використання консервантів у складі офтальмологічних препаратів може негативно впливати на поверхню ока, спричиняючи епітеліальну токсичність і підтримуючи хронічне запалення. Тому доцільність короткокурсного застосування препаратів із консервантами повинна оцінюватися індивідуально з урахуванням клінічної ситуації [15].

Поліпшення якості мейбомієвого секрету та збільшення кількості функціонуючих залоз у пацієнтів основної групи можуть свідчити не лише про ефективність механічної експресії мейбомієвих залоз, а й про сприятливий вплив комбінованої терапії на локальне мікросередовище поверхні ока. Нижча частота рецидивів та вища частота збереження клінічної стабілізації в основній групі можуть вказувати на більш повне відновлення гомеостазу поверхні ока після проведеного лікування. Аналогічні результати отримані й іншими авторами, які показали, що

відновлення прохідності мейбомієвих залоз у поєднанні з локальною терапією супроводжується поліпшенням стабільності слізної плівки, збільшенням часу її розриву та зменшенням клінічних проявів захворювання [16, 17].

Незважаючи на позитивні результати, дослідження має певні обмеження. По-перше, воно виконане на відносно невеликій вибірці пацієнтів, проводилося в одному центрі з відсутністю засліплення. По-друге, тривалість спостереження була обмеженою і не дозволяє оцінити віддалені результати лікування. Крім того, не проводилося дослідження мікробіому поверхні ока та локальних біомаркерів запалення, що могло б поглибити розуміння механізмів дії комбінованої терапії.

Разом із тим отримані результати свідчать, що короткокурсове застосування цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину у поєднанні з експресією мейбомієвих залоз, теплими компресами, з терапевтичною гігієною повік серветками з екстрактами центелли та ірису та безконсервантною сльозозамінною терапією може бути перспективним компонентом комплексного лікування блефарокон'юнктивіту та дисфункції мейбомієвих залоз у пацієнтів із ЦД2.

Висновки

1. У пацієнтів із ЦД2 блефарокон'юнктивіт та дисфункція мейбомієвих залоз характеризувалися високою частотою бактеріальної колонізації поверхні ока (понад 90 % випадків) з переважанням *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* і вираженим порушенням стабільності слізної плівки.

2. Додавання цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину до стандартної терапії та експресії мейбомієвих залоз забезпечувало більш виражене поліпшення стабільності слізної плівки, функціонального стану мейбомієвих залоз та зменшення проявів ocular surface disease порівняно зі стандартною терапією.

3. Короткокурсове застосування цинквмісного антисептичного офтальмологічного розчину (Септоцинк) продемонструвало добру переносимість, асоціювалося зі зниженням частоти виявлення патогенної мікрофлори та може розглядатися як перспективний ад'ювантний компонент комплексного лікування блефарокон'юнктивіту у пацієнтів із ЦД2.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Список літератури

1. Meng F, Zhou Y, Bao T, Pang Y, Shao Q, Wang L, et al. Impact of Hyperglycemia on Tear Film and Meibomian Gland Dysfunction: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2025 Feb 3;18:327-333. doi: 10.2147/DMSO.S500595.
2. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):334-365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
3. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):438-510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011.
4. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The International Workshop on Meibomian

Gland Dysfunction: Executive Summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1922-1929. doi: 10.1167/iops.10-6997a.

5. Geerling G, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Boboridis KG, Benítez-Del-Castillo JM, et al. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction: Proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf*. 2017 Apr;15(2):179-192. doi: 10.1016/j.jtos.2017.01.006.

6. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.

7. Toyos R, Desai NR, Toyos M, Dell SJ. Intense pulsed light improves signs and symptoms of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: A randomized controlled study. *PLoS One*. 2022 Jun 23;17(6):e0270268. doi: 10.1371/journal.pone.0270268.

8. Lee SH, Kim M, Lee WJ, Chun YS, Kim KW. Different Number of Sessions of Intense Pulsed Light and Meibomian Gland Expression Combination Therapy for Meibomian Gland Dysfunction. *Korean J Ophthalmol*. 2022 Dec;36(6):527-542. doi: 10.3341/kjo.2022.0068.

9. Han Y, Zhang S, Xie X, Ren D, Zhang Y, Guo X. Long-term efficacy of three treatments for severe MGD: a comparative study in Chinese patients. *Int Ophthalmol*. 2025 Oct 27;45(1):443. doi: 10.1007/s10792-025-03792-z.

10. Liu R, Rong B, Tu P, Tang Y, Song W, Toyos R, et al. Analysis of Cytokine Levels in Tears and Clinical Correlations After Intense Pulsed Light Treating Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol*. 2017 Nov;183:81-90. doi: 10.1016/j.ajo.2017.08.021.

11. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 30;52(4):1930-7. doi: 10.1167/iops.10-6997b.

12. Salama M, Adel IM, Tag R, Fares AR. Bridging Therapeutics and Nanotechnology in Dry Eye Disease: A Review of Risk Factors, Drug Delivery Barriers, and Recent and Future Endeavors for Disease Management. *AAPS PharmSciTech*. 2026 May 12;27(4):206. doi: 10.1208/s12249-026-03442-2.

13. Bacharach J, Kannarr SR, Verachtert A, Gupta PK, Razeen M, Cavet ME, et al. Early Effects of Perfluorohexyloctane Ophthalmic Solution on Patient-Reported Outcomes in Dry Eye Disease: A Prospective, Open-Label, Multicenter Study. *Ophthalmol Ther*. 2025 Apr;14(4):693-704. doi: 10.1007/s40123-025-01097-z.

14. Gupta PK, Toyos R, Sheppard JD, Toyos M, Mah FS, Bird B, et al. Tolerability of Current Treatments for Dry Eye Disease: A Review of Approved and Investigational Therapies. *Clin Ophthalmol*. 2024 Aug 16;18:2283-2302. doi: 10.2147/OPHTH.S465143.

15. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Jul;29(4):312-34. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001.

16. Rong B, Tang Y, Tu P, Liu R, Qiao J, Song W, et al. Intense Pulsed Light Applied Directly on Eyelids Combined with Meibomian Gland Expression to Treat Meibomian Gland Dysfunction. *Photomed Laser Surg*. 2018 Jun;36(6):326-332. doi: 10.1089/pho.2017.4402.

17. Lee Y, Jang JH, Nam S, Lee K, Kim J, Kim JY, et al. Investigation of Prognostic Factors for Intense Pulsed Light Treatment with a Vascular Filter in Patients with Moderate or Severe Meibomian Gland Dysfunction. *J Clin Med*. 2022 Aug 12;11(16):4724. doi: 10.3390/jcm11164724.

Отримано/Received 21.07.2026

Рецензовано/Revised 03.09.2026

Прийнято до друку/Accepted 14.09.2026 ■

Information about authors

O.V. Guzun, PhD in Medicine, Research Fellow, Department of Studying Biological Action and Application of Lasers in Ophthalmology, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine; e-mail: olgaguzun24@gmail.com; phone: +380 (67) 791-41-28; <https://orcid.org/0009-0003-6873-8503>

N.V. Konovalova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of General, Pediatric and Military Surgery with a Course of Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: kvnkonovalova@gmail.com; phone: +380 (67) 663-57-79; <https://orcid.org/0009-0001-8164-4654>

O.V. Kovtun, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Conflicts of interests. Not declared.

O.V. Guzun¹, N.V. Konovalova², O.V. Kovtun²

¹ Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine

² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

A new method of comprehensive treatment for blepharoconjunctivitis and meibomian gland dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. The purpose was to evaluate the efficacy of a zinc-containing antiseptic ophthalmic solution (SeptoZINC) as part of the comprehensive treatment for blepharoconjunctivitis and meibomian gland dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. This prospective comparative study included 31 patients (62 eyes) with type 2 diabetes mellitus, chronic blepharoconjunctivitis, and meibomian gland dysfunction. The control group consisted of 15 patients (30 eyes) who received standard treatment, including warm compresses, therapeutic eyelid hygiene with wipes containing *Centella asiatica* and iris extracts, meibomian gland expression, and preservative-free tear replacement therapy. The study group comprised 16 patients (32 eyes) who additionally received a zinc-containing antiseptic ophthalmic solution (SeptoZINC) for 4 weeks. The following parameters were evaluated: tear break-up time (TBUT), Ocular Surface Disease Index, Eye Dryness Score, Meibomian Gland Score (MGS), corneal epithelial staining according to the Oxford scale, bacteriological findings of conjunctival specimens, and recurrence rate during an 8-week follow-up period after treatment completion. **Results.** After 4 weeks of treatment, clinical improvement of the ocular surface was observed in both groups; however, positive dynamics was more pronounced in the study group. TBUT increased from 4.0 [3.0; 5.0]

to 6.0 [5.0; 7.0] s in the study group and from 3.8 [3.0; 4.5] to 4.5 [4.0; 5.0] s in the control group ($p < 0.01$). Study group demonstrated greater improvement in MGS, a higher number of expressible meibomian glands, better meibum quality, and reduced corneal epithelial staining. Absence of pathogenic microflora after treatment was documented in 81.3 % of eyes in the study group compared with 26.7 % of eyes in the control group ($p < 0.001$). During the 8-week follow-up period, recurrence of blepharoconjunctivitis occurred in 12.5 % of patients in the study group and 40.0 % of patients in the control group ($p < 0.05$). A moderate negative correlation was found between HbA1c levels and TBUT ($r_s = -0.41$; $p < 0.05$), as well as between HbA1c levels and MGS ($r_s = -0.38$; $p < 0.05$). **Conclusions.** The addition of a zinc-containing antiseptic ophthalmic solution (SeptoZINC) to the comprehensive treatment for blepharoconjunctivitis and meibomian gland dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus was associated with improved tear film stability, enhanced meibomian gland function, reduced bacterial colonization of the ocular surface, and a lower recurrence rate during the post-treatment follow-up period.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; blepharoconjunctivitis; meibomian gland dysfunction; ocular surface disease; tear film stability; bacterial colonization; antiseptic therapy

Панченко Ю.О.¹, Гуліда А.О.¹, Лисенко Н.Р.², Вербицький І.В.¹, Могілевський С.Ю.¹¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² Офтальмологічний центр ТОВ «Новий зір м. Кривий Ріг», м. Кривий Ріг, Україна

Особливості вітреоретинальних втручань при ідіопатичних епіретинальних мембранах

Резюме. Актуальність. Ідіопатичні епіретинальні мембрани (ERM) належать до найбільш поширених захворювань вітреомакулярного інтерфейсу та є однією з провідних причин зниження центрального зору у пацієнтів старших вікових груп. За даними сучасних досліджень, поширеність ERM становить від 7 до 39 %. З огляду на старіння населення кількість пацієнтів із симптоматичними ERM постійно зростає, що визначає високу медико-соціальну значущість проблеми та необхідність удосконалення сучасних підходів до їх лікування. **Мета:** дослідити ефективність сучасних комбінованих та двохетапних методів хірургічного лікування епіретинальних мембран у поєднанні з віковою катарактою. **Матеріали та методи.** Під спостереженням у дослідженні перебували 150 пацієнтів (150 очей) з ERM та початковою віковою катарактою, які були розподілені у 2 групи. Вік досліджуваних пацієнтів становив $61,0 \pm 2,3$ року. У 1-й групі (81 око) виконали закриту субтотальну вітректомію 25Ga (ЗСВ) з пілінгом ERM. Факоемулсифікацію катаракти (ФЕК) проводили через 3 місяці. У 2-й групі (69 очей) — ЗСВ з пілінгом ERM/внутрішньої пограничної мембрани (ILM) з ФЕК та імплантацією інтраокулярної лінзи. Усім пацієнтам виконували оптичну когерентну томографію макулярної ділянки, за результатами якої визначали центральну товщину сітківки, оцінювали морфологічні зміни макулярної ділянки, наявність епімакулярної мембрани. Обстеження проводили до оперативного лікування, а також через 1, 3, 6 та 12 місяців після операції. **Результати.** Комбіноване виконання ФЕК під час вітреоретинального втручання супроводжується більшою частотою розвитку макулярного набряку у ранньому післяопераційному періоді. Водночас зазначені зміни були тимчасовими. Уже через три місяці їх частота суттєво зменшувалася, а через один рік клінічно значущий макулярний набряк був відсутній у всіх пацієнтів незалежно від виду оперативного лікування. Це свідчить про сприятливий довгостроковий прогноз після обох варіантів втручання. **Висновки.** Проведені нами дослідження показали, що ЗСВ з видаленням виключно ERM та ЗСВ з подвійним пілінгом ERM/ILM без хірургії та з хірургією катаракти є ефективними методами лікування пацієнтів з ERM, що сприяють поліпшенню зорових функцій при терміні спостереження 1 рік. ФЕК суттєво не поліпшувала гостроту зору, а, навпаки, була причиною резистентного макулярного набряку у терміні спостереження 1 та 3 місяці. Пілінг ILM не поліпшує функціональні результати після операції ERM, але запобігає виникненню рецидивів ERM.

Ключові слова: ідіопатична епіретинальна мембрана; внутрішня погранична мембрана; макула; вітреоретинальна хірургія; факоемулсифікація; макулярний набряк; оптична когерентна томографія; максимально коригована гострота зору

Вступ

Ідіопатичні епімакулярні мембрани (ЕММ) належать до найбільш поширених захворювань вітреомакулярного інтерфейсу та є однією з провідних причин зниження центрального зору у пацієнтів старших вікових груп. За даними сучасних досліджень, поширеність

ЕММ становить від 7 до 39 % залежно від віку обстежуваної популяції, етнічних особливостей і застосованих діагностичних критеріїв, при цьому саме вік є найважливішим фактором ризику розвитку патології. З огляду на старіння населення кількість пацієнтів із симптоматичними епіретинальними мембранами (ERM) по-

стійно зростає, що визначає високу медико-соціальну значущість проблеми та необхідність удосконалення сучасних підходів до їх лікування [1–4].

Ідіопатичні ЕММ являють собою фіброгліальну тканину, яка формується на внутрішній поверхні сітківки внаслідок проліферації клітин Мюллера, астроцитів, гіалоцитів, клітин пігментного епітелію сітківки та інших клітинних елементів, що мігрують через мікроефекти внутрішньої пограничної мембрани (ILM). У процесі розвитку мембрана набуває контрактильних властивостей, викликаючи тангенційну тракцію, деформацію фовеальної архітектоники, зміщення шарів сітківки та порушення її мікроструктури. Це проявляється зниженням максимально коригованої гостроти зору, метаморфопсіями, мікропсіями та зниженням контрастної чутливості, що істотно погіршує якість життя пацієнтів [2, 3, 5–9].

Важливу роль у діагностиці та прогнозуванні результатів лікування сьогодні відіграє оптична когерентна томографія (ОКТ), яка дозволяє оцінити структурні зміни макулярної ділянки та визначити морфологічні біомаркери захворювання. До найбільш інформативних із них належать центральна товщина сітківки (ЦТС), наявність ектопічного внутрішнього фовеального шару (EIFL), дезорганізація внутрішніх шарів сітківки (DRIL), стан еліпсоїдної зони фоторецепторів та цілісність зовнішньої пограничної мембрани. Саме ці показники найбільше мірою визначають функціональний прогноз після оперативного лікування [4, 10–16].

Широке впровадження ОКТ стало основою морфологічної класифікації Govetto, яка сьогодні є загальноприйнятою при оцінці ЕММ. Найбільш складними для лікування вважаються III–IV стадії, при яких формуються виражені структурні зміни макулярної ділянки, порушується цілісність внутрішніх і зовнішніх шарів сітківки та значно сповільнюється її післяопераційне анатомічне й функціональне відновлення [10–11, 17, 18].

Єдиним ефективним методом лікування симптоматичних ЕММ залишається парс-плана вітректомія з видаленням епімакулярної мембрани. Водночас навіть за умов успішного усунення тракційного компонента результати операції значною мірою залежать від тривалості існування патологічного процесу, ступеня морфологічних змін макули та особливостей виконання оперативного втручання. Дані літератури свідчать, що більш раннє хірургічне лікування забезпечує кращі функціональні результати, тоді як тривала тракція сприяє розвитку необоротних змін нейросенсорної сітківки [3, 4, 7, 11, 13, 14, 19–22].

Незважаючи на значний прогрес сучасної малоінвазивної вітреоретинальної хірургії, низка принципів питань залишається дискусійною. Одним із них є визначення оптимального обсягу оперативного втручання. Якщо видалення епімакулярної мембрани є обов'язковим етапом операції, то доцільність одночасного пілінгу внутрішньої пограничної мембрани остаточно не визначена. З одного боку, видалення ILM асоціюється зі зменшенням частоти рецидивів ЕММ, з іншого — може супроводжуватися пошкодженням кінцевих ніжок клітин Мюллера, розвитком дисоційованих змін

шару нервових волокон (DONFL), парацентральных мікроскотом та інших структурних змін сітківки [4, 6, 7, 23–26]. У зв'язку з цим останніми роками активно обговорюються підходи до селективного або обмеженого пілінгу ILM, спрямовані на мінімізацію інтраопераційної травми при збереженні достатньої радикальності втручання [8, 9, 24, 26, 27].

Не менш актуальною є проблема вибору тактики лікування пацієнтів із поєднанням ЕММ та вікової катаракти. Обидва захворювання мають вікозалежний характер і часто виявляються одночасно. Крім того, після ізольованої вітректомії у більшості факічних пацієнтів спостерігається прогресування катаракти, що нерідко потребує повторного оперативного втручання. У зв'язку з цим предметом активного обговорення залишається вибір між комбінованою операцією (факоемулсифікація катаракти (ФЕК) з імплантацією інтраокулярної лінзи (ІОЛ) та парс-плана вітректомія) і двохетапною хірургічною тактикою. Кожен із цих підходів має власні переваги та обмеження, а єдиного консенсусу щодо оптимальної послідовності оперативних втручань поки не досягнуто [10, 20, 21, 28, 29].

Ще одним дискусійним етапом сучасної вітреоретинальної хірургії є завершення операції із застосуванням внутрішньої тампонади вітреальної порожнини. Результати клінічних досліджень свідчать, що використання повітряної або газової тампонади може прискорювати відновлення анатомічного профілю макулярної ділянки, однак її ефективність значною мірою залежить від стадії захворювання та морфологічних особливостей сітківки [24, 28, 29]. У попередніх дослідженнях було показано, що диференційоване застосування газоповітряної суміші перфторпропану (C_3F_8) залежно від стадії ЕММ за класифікацією Govetto сприяє більш швидкому відновленню анатомічних параметрів макулярної ділянки та поліпшенню функціональних результатів лікування [10, 21, 23–25, 27–29].

Таким чином, незважаючи на значний розвиток сучасної вітреоретинальної хірургії, питання вибору оптимального обсягу оперативного втручання, доцільності комбінованого чи двохетапного лікування пацієнтів із супутньою віковою катарактою, визначення необхідності пілінгу внутрішньої пограничної мембрани та застосування внутрішньої газової тампонади залишаються остаточно не вирішеними. Подальше вдосконалення хірургічної тактики та її індивідуалізація залежно від клініко-морфологічних особливостей захворювання є одним із ключових напрямків підвищення ефективності лікування пацієнтів з ідіопатичними епімакулярними мембранами [26, 30].

Мета: дослідити ефективність сучасних комбінованих та двохетапних методів хірургічного лікування епіретинальних мембран у поєднанні з віковою катарактою.

Матеріали та методи дослідження

За дизайном дослідження було проспективним, когортним, мультицентровим та інтервенційним.

Усі дослідження були проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської де-

кларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, 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 23.09.2009 р. та з дозволу комісії з питань етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Усі пацієнти, залучені в дослідження, дали інформовану згоду на участь у ньому.

Усі дослідження були проведені на клінічних базах кафедри офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Дослідження проводились протягом 2021–2024 років.

Під спостереженням перебували 150 пацієнтів (150 очей) з ERM та початковою віковою катарактою, які були розподілені на 2 групи. Вік досліджуваних становив $61,0 \pm 2,3$ року.

У процесі дослідження була сформована база даних пацієнтів. Об'єктивний опис стану хворих ґрунтувався на аналізі відповідних показників виконаних методів обстеження.

Критерії включення:

- пацієнти віком 50 років і старше;
- наявність ідіопатичної ERM, підтвердженої даними оптичної когерентної томографії;
- наявність симптоматичної ERM, що потребувала хірургічного лікування;
- наявність початкової вікової катаракти без значного впливу на візуалізацію очного дна;
- прозорість оптичних середовищ, достатня для проведення повного офтальмологічного обстеження;
- підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- цукровий діабет будь-якого типу;
- вторинні ERM (після увеїту, оклюзій вен сітківки, травми, відшарування сітківки, внутрішньоочних операцій або іншої вітреоретинальної патології);
- проліферативна або клінічно значуща непроліферативна діабетична ретинопатія;
- вікова макулярна дегенерація, макулярний отвір, вітреомакулярний тракційний синдром або інші захворювання макулярної ділянки, що можуть впливати на функціональні результати;
- глаукома або неконтрольована офтальмогіпертензія;
- висока міопія (осьова довжина ока > 27 мм або рефракція понад $-6,0$ дптр);
- попередні вітреоретинальні операції, інтравітреальні ін'єкції або лазерні втручання на досліджуваному оці;
- тяжкі неконтрольовані соматичні захворювання, що могли вплинути на перебіг післяопераційного періоду.

У 1-й групі (81 око) виконали закриту субтотальну вітректомію 25Ga (ЗСВ) з пілінгом ERM. ФЕК проводили через 3 місяці.

У 2-й групі (69 очей) — ЗСВ з пілінгом ERM/ILM з ФЕК та ІОЛ.

Усім пацієнтам виконувались загальноклінічні та офтальмологічні обстеження. Офтальмологічні обстеження включали візіометрію за допомогою проєктора тестових знаків із визначенням максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ), авторефрактометрію та кератометрію, пневмотонометрію, біомікроскопію переднього відрізка ока, а також дослідження очного дна за допомогою щільної лампи із застосуванням асферичних лінз для офтальмоскопії в умовах медикаментозного мідріазу. Усім пацієнтам виконували ОКТ макулярної ділянки, за результатами якої визначали ЦТС, оцінювали морфологічні зміни макулярної ділянки, наявність епімакулярної мембрани. Обстеження проводили до оперативного лікування, а також через 1, 3, 6 та 12 місяців після операції.

Обидві групи спостереження були статистично порівнянними за віком, статтю, МКГЗ, ЦТС та клінічними проявами ідіопатичної епімакулярної мембрани. Спільною ознакою для всіх пацієнтів була наявність ідіопатичної епімакулярної мембрани у поєднанні з початковою віковою катарактою, що потребували хірургічного лікування.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). При аналізі кількісних показників застосовували параметричний критерій Стюдента, а при порівнянні якісних ознак — критерій χ^2 Пірсона та метод кутового перетворення Фішера. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Термін спостереження — 1 рік.

Результати

Усі оперативні втручання були виконані в запланованому обсязі та завершилися без інтраопераційних ускладнень. В усіх випадках вдалося досягти повного видалення епімакулярної мембрани, а у пацієнтів другої групи також виконати ФЕК з ІОЛ відповідно до запланованого протоколу лікування. У ранньому післяопераційному періоді тяжких післяопераційних ускладнень не спостерігалось. Основними післяопераційними змінами були транзиторний макулярний набряк, частота якого аналізувалася окремо, та поступове ремоделювання макулярної ділянки за даними ОКТ.

Центральна товщина сітківки до втручання, через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ERM (1-ша група) та ЗСВ з пілінгом ERM/ILM і ФЕК (2-га група) ($M \pm SD$) наведена у табл. 1.

Як видно з табл. 1, аналіз ЦТС продемонстрував вірогідне її зменшення в обох досліджуваних групах уже через 1 місяць після оперативного лікування порівняно з доопераційними показниками. У пацієнтів 1-ї групи ЦТС знизилася з $471,0 \pm 45,0$ до $330,1 \pm 40,0$ мкм, тоді як у другій групі — з $462,0 \pm 28,0$ до $380,0 \pm 35,0$ мкм. Подальше спостереження показало поступове ремоделювання макулярної ділянки протягом року. Через 3 місяці ЦТС становила $280,0 \pm 33,0$ мкм у першій групі та $320,0 \pm 44,0$ мкм у другій. Через 6 місяців тенденція

до зменшення товщини сітківки зберігалася, а через 12 місяців показники досягли відповідно $235,0 \pm 33,0$ та $180,0 \pm 26,0$ мкм. Міжгрупові відмінності на жодному з етапів спостереження статистично значущими не були ($p > 0,05$), що свідчить про зіставну анатомічну ефективність обох хірургічних підходів.

МКГЗ через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ERM (1-ша група) та ЗСВ з пілінгом ERM/ILM і ФЕК (2-га група) (% , $P \pm m$) подана у табл. 2.

Як видно з табл. 2, аналіз функціональних результатів лікування показав, що більшість пацієнтів обох груп продемонструвала поліпшення максимальної коригованої гостроти зору вже через один місяць після операції. У першій групі поліпшення МКГЗ відзначалося у 93,83 % пацієнтів, тоді як у другій — у 86,96 %. Найбільш виражені міжгрупові відмінності спостерігалися через 3 місяці після втручання, коли поліпшення МКГЗ було зареєстровано у 95,07 % пацієнтів першої групи проти 68,53 % другої ($p < 0,01$). У подальші терміни спостереження ці відмінності поступово нівелювалися. Через 6 місяців поліпшення МКГЗ відзначалося відповідно у 85,19 та 81,16 % пацієнтів, а через 1 рік — у 93,5 та 78,5 %, статистично значущих відмінностей між групами не визначалося.

Аналіз динаміки МКГЗ показав, що функціональне відновлення мало хвилеподібний характер. Найбільш виражене поліпшення відзначалося у ранньому

післяопераційному періоді, однак саме через три місяці спостерігалася найбільша різниця між групами. Ймовірно, це пов'язано із впливом супутньої факоемульсифікації на перебіг раннього післяопераційного періоду та розвиток транзиторних змін макулярної ділянки.

Частота макулярного набряку за методами лікування в динаміці спостереження (за всіма групами пацієнтів) подана у табл. 3.

Як видно з табл. 3, частота розвитку макулярного набряку була найбільшою у ранньому післяопераційному періоді. Через місяць після оперативного лікування набряк виявляли у 14,8 % пацієнтів після ізольованої вітректомії та у 31,9 % після комбінованої операції з факоемульсифікацією, що було статистично значущим ($p = 0,025$). Через три місяці частота макулярного набряку зменшилася в обох групах, а статистично значущих відмінностей вже не спостерігалось. Через шість місяців макулярний набряк реєструвався менше ніж у 11 % пацієнтів незалежно від виду втручання. Через рік випадків макулярного набряку не виявлено в жодній групі.

Отримані результати свідчать, що комбіноване виконання факоемульсифікації під час вітреоретинального втручання супроводжується більшою частотою розвитку макулярного набряку у ранньому післяопераційному періоді. Водночас зазначені зміни мали тимчасовий

Таблиця 1. Центральна товщина сітківки до втручання, через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ERM (1-ша група) та ЗСВ з пілінгом ERM/ILM і ФЕК (2-га група) ($M \pm SD$)

Термін спостереження	ЦТС (мкм)		p
	1-ша група, n = 81	2-га група, n = 69	
До втручання	471,0 ± 45,0	462,0 ± 28,0	0,16
1 місяць	330,1 ± 40,0*	380,0 ± 35,0*	0,07
3 місяці	280,0 ± 33,0*	320,0 ± 44,0*	0,14
6 місяців	250,0 ± 33,0*	200,0 ± 28,0*	0,08
1 рік	235,0 ± 33,0*	180,0 ± 26,0*	0,06

Примітка: * — статистично значуща відмінність ($p < 0,05$) порівняно з даними до втручання.

Таблиця 2. Максимально коригована гострота зору через 1, 3 і 6 місяців та 1 рік після ЗСВ з пілінгом ERM (1-ша група) та ЗСВ з пілінгом ERM/ILM і ФЕК (2-га група) (% , $P \pm m$)

Термін спостереження	МКГЗ				Статистичні показники
	Підвищилась		Знизилась або залишилась на доопераційному рівні		
	1-ша група (n = 81)	2-га група (n = 69)	1-ша група (n = 81)	2-га група (n = 69)	
1 місяць	93,83 ± 2,70	86,96 ± 4,05	3,04 ± 2,70	16,17 ± 4,05	φ = 1,45 p > 0,05
3 місяці	95,07 ± 2,40	68,53 ± 5,60	4,93 ± 2,40	31,47 ± 5,60	φ = 4,6 p < 0,01
6 місяців	85,19 ± 3,90	81,16 ± 4,70	14,81 ± 3,90	18,84 ± 4,70	φ = 0,66 p > 0,05
1 рік	93,5 ± 4,1	78,5 ± 2,4	7,5 ± 4,1	11,5 ± 3,7	φ = 0,66 p > 0,05

Таблиця 3. Частота макулярного набряку за методами лікування в динаміці спостереження (за всіма групами пацієнтів)

Термін спостереження	ЗСВ + пілінг ERM, %	ЗСВ + пілінг ERM/ILM + ФЕК, %	χ^2	P
1 місяць	14,8	31,9	9,367	0,025
3 місяці	14,8	21,7	1,276	0,735
6 місяців	9,9	10,8	0,038	0,998
1 рік	0	0	—	—

Примітки: χ^2 — критерій Пірсона; p — вірогідність відмінностей міжгрупових зіставлень.

характер. Уже через три місяці їх частота суттєво зменшувалася, а через рік клінічно значущий макулярний набряк був відсутній у всіх пацієнтів незалежно від виду оперативного лікування. Це свідчить про сприятливий довгостроковий прогноз після обох варіантів втручання.

Обговорення

Проведене дослідження показало, що обидва хірургічні підходи забезпечують виражене анатомічне та функціональне поліпшення у пацієнтів з ідіопатичною епіретинальною мембраною. Основні відмінності між групами стосувалися переважно раннього післяопераційного періоду, тоді як через рік результати лікування були зіставними. Отримані дані дозволяють більш детально оцінити переваги та обмеження кожної із застосованих хірургічних тактик.

Слід зазначити, що найбільш інтенсивне зменшення центральної товщини сітківки відбувалося протягом перших трьох місяців після оперативного лікування в обох групах. Надалі швидкість морфологічного відновлення поступово знижувалася, що свідчить про завершення основних процесів ремоделювання макулярної ділянки. Незважаючи на певну тенденцію до швидшого зменшення ЦТС у пацієнтів першої групи, статистично значущих міжгрупових відмінностей на жодному етапі спостереження не встановлено, що підтверджує однакову анатомічну ефективність обох підходів. Але через рік у другій групі спостереження відмічається витончення сітківки в макулярній зоні після ЗСВ з пілінгом ERM та ILM, що є очікуваним анатомічним наслідком. Амплітуда зменшення товщини після видалення ILM є більшою, ніж при пілінгу тільки ERM, через поєднання двох чинників — механічної декомпресії (усунення набряку та тракції) і невеликої атравматичної/дегенеративної атрофії внутрішніх шарів сітківки.

Отримані результати також свідчать, що одночасне виконання факоемульсифікації не забезпечувало додаткового поліпшення функціональних результатів лікування, тоді як у ранньому післяопераційному періоді асоціювалося з вищою частотою розвитку резистентного макулярного набряку, який спостерігався через 1 та 3 місяці після оперативного втручання. Водночас комбінована хірургія має низку практичних переваг, оскільки вона дозволяє уникнути повторної операції з приводу прогресування катаракти, скоротити загальні витрати часу та медичних ресурсів. Проте

отримані нами дані не свідчать про її перевагу щодо поліпшення функціональних результатів, а вказують на підвищений ризик розвитку ранніх післяопераційних ускладнень.

Проведені нами дослідження показали, що закрита субтотальна вітректомія з видаленням ERM та вітректомія з видаленням ERM та ILM без хірургії та з хірургією катаракти є ефективними методами лікування епіретинальної мембрани, що призводять до підвищення зорових функцій протягом одного року в обох групах спостереження: 93,5 і 90 % відповідно. У другій групі через 1 та 3 місяці спостереження відзначали відсутність поліпшення гостроти зору або появу додаткових скарг, що проявлялися наявністю макулярного набряку. Через 1 рік спостереження у пацієнтів 2-ї групи відзначали погіршення якості зору та появу змін у полях зору, проте рецидивів ERM у цей термін не виявлено. Внутрішня погранична мембрана є важливим субстратом для проліферації клітин, що беруть участь у формуванні епіретинальної мембрани. Тому виконання подвійного пілінгу ERM/ILM забезпечує більш повне видалення проліферативної тканини та асоціюється зі зниженням ризику рецидиву захворювання, а отже, і потреби у повторному хірургічному втручанні. Водночас видалення ILM супроводжується збільшенням тривалості операції, необхідністю використання вітальних барвників, додатковим світловим навантаженням на сітківку та потенційною травматизацією відростків клітин Мюллера, що може проявлятися появою мікроскотом і суб'єктивним погіршенням якості зору. При цьому, за даними літератури та результатами нашого дослідження, подвійний пілінг не забезпечує вірогідних переваг щодо післяопераційної максимальної коригованої гостроти зору. З огляду на це потрібно проводити видалення ILM лише у пацієнтів із рецидивуючими епіретинальними мембранами.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що обидва хірургічні підходи забезпечують виражене анатомічне та функціональне поліпшення протягом року спостереження. Основні відмінності між групами стосувалися лише перебігу раннього післяопераційного періоду, тоді як віддалені результати були зіставними.

Отримані результати мають практичне значення для вибору оптимальної тактики лікування пацієнтів з ідіопатичною епіретинальною мембраною та супутньою по-

чатковою віковою катарактою, оскільки демонструють переваги поетапного підходу щодо перебігу раннього післяопераційного періоду при збереженні однакової довгострокової ефективності.

Висновки

1. Проведені нами дослідження показали, що ЗСВ з видаленням виключно ERM та ЗСВ з подвійним пілінгом ERM/ILM без хірургії та з хірургією катаракти є ефективними методами лікування пацієнтів з ERM, що сприяють поліпшенню зорових функцій при терміні спостереження 1 рік.

2. ФЕК суттєво не поліпшувала гостроту зору, а, навпаки, була причиною макулярного набряку у терміні спостереження 1 та 3 місяці.

3. Пілінг ILM не поліпшує функціональні результати після видалення ERM, але запобігає виникненню рецидивів ERM.

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

Інформація про фінансування. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Інформована згода. Всі учасники дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Етичні норми. Дослідження проведені з дотриманням вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, 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 23.09.2009 р. та з дозволу комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 11 від 16.11.2021 р.).

Схвалення до публікації. Усі автори проаналізували результати, взяли участь у підготовці рукопису та погодили його кінцевий варіант.

Внесок авторів. Панченко Ю.О. — концепція, методологія, рецензування та редагування; Гуліда А.О. — методологія, проведення дослідження, формальний аналіз, написання первинного варіанта рукопису; Лисенко Н.Р. — збір і систематизація клінічного матеріалу, проведення дослідження, аналіз даних, написання первинного варіанта рукопису; Могілевський С.Ю. — концепція, наукове керівництво, верифікація результатів, рецензування та редагування; Вербицький І.В. — формальний аналіз, верифікація результатів, рецензування та редагування рукопису.

Список літератури

1. Bailey ST, Vemulakonda GA, Kim SJ, Kovach JL, Lim JJ, Ying GS, et al.; American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Committee. Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2025;132(4):P197-P233. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.12.019.
2. Путієнко О.О., Парію І.О. Аналіз результатів вітреоретинальної хірургії ідіопатичних епіретинальних мембран із

застосуванням газової тампонади. *Клінічна офтальмологія*. 2025;13(1):6-12. doi: 10.22141/2309-8147.13.1.2025.399.

3. Holzwarth J, Krohne TU, Lommatzsch A, Priglinger SG, Hattenbach LO. Epiretinal membrane: diagnostics, indications and surgical treatment. *Ophthalmologie*. 2024;121(6):443-451. doi: 10.1007/s00347-024-02055-z.

4. Quiroz-Reyes MA, Quiroz-Gonzalez EA, Quiroz-Gonzalez MA, Lima-Gomez V. Surgical management, use and efficacy of adjuvant dyes in idiopathic epiretinal membranes: a systemic review with network meta-analysis. *Int J Retina Vitreous*. 2023 Dec 6;9(1):77. doi: 10.1186/s40942-023-00515-3. PMID: 38057831; PMCID: PMC10702105.

5. Chi YC, Chu WL, Chen KJ, Cheng KC. Morphological Change in Optical Coherence Tomography and Functional Outcomes in Epiretinal Membrane Peeling with or without SF6 Tamponade. *Diagnostics*. 2024;14(14):1483. doi: 10.3390/diagnostics14141483.

6. Matsuoka N, Hasegawa Y, Takahashi H, et al. Effects of Internal Limiting Membrane Peeling Combined with Removal of Idiopathic Epiretinal Membrane: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Retina*. 2017;37(10):1813-1819. doi: 10.1097/IAE.0000000000001537.

7. Mihalache A, Huang RS, Ahmed H, et al. Pars Plana Vitrectomy with or without Internal Limiting Membrane Peel for Epiretinal Membrane: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmologica*. 2024;247(1):30-43. doi: 10.1159/000534851.

8. Christodoulou E, Batsos G, Christou EE, et al. Internal limiting membrane peeling during vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane: a meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*. 2021. doi: 10.1111/aos.0265.

9. Kim BH, Yoon CK, Bae K, Lee EK, Lee CH, Kim DI, et al. Influence of internal limiting membrane peeling during idiopathic epiretinal membrane removal: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2025;15:17499. doi: 10.1038/s41598-025-01987-z.

10. Парію І.О., Путієнко О.О., Денисюк Л.І. Вивчення механізму дії перфторпропану (C₃F₈) на макулярну зону сітківки у вітреоретинальній хірургії ідіопатичних епіретинальних мембран. *Клінічна офтальмологія*. 2026;14(1):39-44. doi: 10.22141/2309-8147.14.1.2026.434.

11. Sere AM, Muntean GA, Cristea AP, Nicoară SD. OCTA Biomarkers Underlying Structure-Function Correlations in Idiopathic Epiretinal Membrane: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2025;15(20):2596. doi: 10.3390/diagnostics15202596.

12. Li H, Zhang C, Li H, et al. Effects of disorganization of retinal inner layers for idiopathic epiretinal membrane surgery: the surgical status and prognosis. *BMC Ophthalmology*. 2023;23:108. doi: 10.1186/s12886-023-02856-x.

13. Mahmoudzadeh R, Israilevich R, Salabati M, Hsu J, Garg SJ, Regillo CD, et al. Pars Plana Vitrectomy for Idiopathic Epiretinal Membrane: OCT Biomarkers of Visual Outcomes in 322 Eyes. *Ophthalmol Retina*. 2022 Apr;6(4):308-317. doi: 10.1016/j.oret.2021.10.008. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34718218.

14. Gelormini F, Ricardi F, Parisi G, Vallino V, Ghezzi B, Cucciarelli C, et al. Visual Performance and Predictive OCT Biomarkers in Epiretinal Membrane Assessment: Beyond Distance Visual Acuity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2025;66(1):31. doi: 10.1167/jovs.66.1.31.

15. Luan R, Wang M, Gong Y, et al. Optical coherence tomography biomarkers as outcome predictors to guide dexamethasone implant use in patients with iERM: a randomized controlled tri-

al. *BMC Ophthalmol.* 2024;24(1):193. doi: 10.1186/s12886-024-03429-2.

16. Lin HL, Tseng PC, Hsu MH, Peng SJ. Using a deep learning model to predict postoperative visual outcomes of idiopathic epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol.* 2025;272:67-78. doi: 10.1016/j.ajo.2025.01.003.

17. Ferro Desideri L, Hinrichsen L, Eldridge N, Chou HD, Chang YC, Subhi Y, et al. Artificial intelligence analysis of OCT biomarkers to predict visual outcomes following vitrectomy for epiretinal membrane. *Int J Retina Vitreous.* 2025 Oct 14;11(1):106. doi: 10.1186/s40942-025-00735-9. PMID: 41088490; PMCID: PMC12522735.

18. Vounotrypidis E, Meyer J, Vogt D, et al. The impact of epiretinal membrane stage and postoperative treatment on visual and anatomical outcomes following vitrectomy in eyes with preexisting macular edema. *Int J Retina Vitreous.* 2025;11(1):74. doi: 10.1186/s40942-025-00697-y.

19. Post M, Cicinelli MV, Zanzottera EC, et al. Prevalence and risk factors of ellipsoid zone damage after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Retina.* 2022;42(2):256-264. doi: 10.1097/IAE.0000000000003321.

20. Fouad YA, Soliman MK, Elhousseiny A, et al. Visual outcomes and complications of combined versus sequential pars plana vitrectomy and phacoemulsification for epiretinal membrane. *Eye (Lond).* 2024;38(9):1707-1713. doi: 10.1038/s41433-024-03004-5.

21. Combined versus Sequential Pars Plana Vitrectomy and Phacoemulsification for Macular Hole and Epiretinal Membrane: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology Retina.* 2023;7(9):880-883. doi: 10.1016/j.oret.2023.03.017.

22. Kunavisarut P, Supawongwattana M, Patikulsila D, Choovuthayakorn J, Watanachai N, Chaikitmongkol V, et al. Idiopathic Epiretinal Membranes: Visual Outcomes and Prognostic Factors. *Turk J Ophthalmol.* 2022 Apr 28;52(2):109-118. doi: 10.4274/tjo.galenos.2021.09258. PMID: 35481732; PMCID: PMC9069092.

23. Розанова З.А., Довгань І.П., Левицька Г.В., Уманець М.М. Пролонгована газова тампонада як метод лікування перси-

стуючих ідіопатичних розривів макули. *Ukrainian Journal of Ophthalmology.* 2025;6(527):24-28. <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh202562428>.

24. 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. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.006.

25. Englmaier VA, Storp JJ, Dierse S, Eter N, Al-Nawaiseh S. Idiopathic Epiretinal Membranes: Pathophysiology, Classifications and OCT Biomarkers. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2024;241(5):666-674. doi: 10.1055/a-2043-4662.

26. Eude Y, Poinas A, Volteau C, Lebreton O, Bonissent A, Fossum P, et al. Spontaneous Peeling of the Internal Limiting Membrane during Epiretinal Membrane Surgery: Lessons from the PEELING Clinical Trial. *Ophthalmol Retina.* 2025 Oct;9(10):934-942. doi: 10.1016/j.oret.2025.04.015. Epub 2025 Apr 22. PMID: 40274190.

27. Shettigar MP, Dave VP, Chou HD, et al. Vitreous substitutes and tamponades: A review of types, applications and future directions. *Indian J Ophthalmol.* 2024;72(8):1102-1111. doi: 10.4103/IJO.IJO_2417_23.

28. Chung H-S, Lee D, Park J-H. Clinical Outcomes of Combined Phacoemulsification, Extended Depth-of-Focus Intraocular Lens Implantation, and Epiretinal Membrane Peeling Surgery. *Journal of Clinical Medicine.* 2025;14(7):2423. <https://doi.org/10.3390/jcm14072423>.

29. Fung AT, Galvin J, Tran T. Epiretinal membrane: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2021;49(3):289-308. doi: 10.1111/ceo.13914.

30. Reichel FF, Labbe E, Gelissen F, Seitz IP, Hagazy S, et al. Persistence and recurrence after removal of idiopathic epiretinal membrane. *Eye.* 2025;39:314-319. doi: 10.1038/s41433-024-03429-y.

Отримано/Received 01.04.2026

Рецензовано/Revised 10.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 31.08.2026 ■

Information about authors

Yuliia Panchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.iuliapanchenko@gmail.com, panchenko@laserplus.com.ua; phone: +380 (50) 908-22-59; <https://orcid.org/0000-0002-0256-8121>

Anastasiia Gulida, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: anastasiagulida@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-4923-0957>

Nadiia Lysenko, PhD in Medicine, Ophthalmologist, Ophthalmological Center "Novyi Zir Kryvyi Rih" LLC, Kryvyi Rih, Ukraine; e-mail: nadia.live.u@gmail.com; phone: +380 (93) 261-21-84; <https://orcid.org/0009-0004-1423-338X>

Ihor Verbytskyi, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ukrpodol@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3388-5012>

Serhii Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, 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>

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 are no external sources of funding.

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

Ethical norms. The research was carried out in compliance with the requirements of the Declaration of Helsinki, adopted by the General Assembly of the World Medical Association, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), the relevant provisions of the WHO, the International Council of Medical Scientific Societies, the international code of medical ethics (1983) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009 and with the permission of the Commission on Bioethics National University of Health Protection of Ukraine named after P.L. Shupyk (protocol No. 11 dated November 16, 2021).

Approval for publication. All authors analyzed the results, participated in the preparation of the manuscript, and approved its final version.

Authors' contribution. Yuliia Panchenko — conceptualization, methodology, review and editing; Anastasiia Gulida — methodology, investigation, formal analysis, writing original draft; Nadiia Lysenko — data collection and curation, investigation, formal analysis, writing original draft; Serhii Mogilevskyy — conceptualization, supervision, validation, review and editing; Igor Verbytskyi — formal analysis, validation of the results, review and editing of the manuscript.

Yu. O. Panchenko¹, A. O. Gulida¹, N. R. Lysenko², I. V. Verbytskyi¹, S. Yu. Mogilevskyi¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Ophthalmological Center "Novyi Zir Kryvyi Rih" LLC, Kryvyi Rih, Ukraine

Features of vitreoretinal surgery for idiopathic epiretinal membranes

Abstract. Background. Idiopathic epiretinal membranes (ERM) are among the most common disorders of the vitreomacular interface and are one of the leading causes of reduced central vision in older patients. According to recent studies, the prevalence of ERM ranges from 7 to 39 %. With the aging of the population, the number of patients with symptomatic ERMs continues to increase, highlighting the high medical and social significance of this condition and the need to improve current treatments. **Objective:** to investigate the efficacy of contemporary combined and two-stage surgical approaches for the treatment of epiretinal membranes associated with age-related cataract. **Materials and methods.** The study included 150 patients (150 eyes) with ERM and initial age-related cataract, who were divided into two study groups. The mean age of the participants was 61.0 ± 2.3 years. In group 1 (81 eyes), 25-gauge closed subtotal vitrectomy (CSV) with ERM peeling was performed, followed by phacoemulsification 3 months later. In group 2 (69 eyes), CSV with combined ERM/internal limiting membrane (ILM) peeling was performed simultaneously with phacoemulsification and intraocular lens implantation. All patients underwent optical coherence tomography of the macular region, which was used to determine central retinal thickness, assess morphological changes in the macula, and

detect the presence of an epiretinal membrane. Examinations were performed before surgery and at 1, 3, 6, and 12 months postoperatively. **Results.** Phacoemulsification in combination with vitreoretinal surgery is associated with a higher incidence of macular edema in the early postoperative period. However, these changes were transient; their incidence decreased significantly after 3 months, and at one year, clinically significant macular edema was absent in all patients, regardless of the type of surgical intervention. This indicates a favorable long-term prognosis for both surgical approaches. **Conclusions.** Our studies demonstrated that CSV with ERM peeling only and CSV with combined ERM/ILM peeling, performed either without or with simultaneous cataract surgery, are effective methods for the treatment of ERM and result in improved visual function over a 1-year follow-up period. Phacoemulsification did not significantly improve visual acuity and, conversely, was associated with a higher incidence of persistent macular edema at 1 and 3 months postoperatively. ILM peeling did not improve functional outcomes after ERM surgery but reduced the risk of ERM recurrence.

Keywords: idiopathic epiretinal membrane; internal limiting membrane; macula; vitreoretinal surgery; phacoemulsification; macular edema; optical coherence tomography; best-corrected visual acuity

Віддалені результати багатоетапного методу лікування вторинної неоваскулярної глаукоми при проліферативній діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. Вторинна неоваскулярна глаукома (НВГ) є наслідком тяжкої хронічної ішемії сітківки, яка запускає каскад ангіогенних факторів. НВГ у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР) та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) зумовлена складним поєднанням системних метаболічних розладів та локальних ішемічних процесів у сітківці та інших анатомічних структурах ока. Розробка сучасних та безпечних методів лікування НВГ є актуальним завданням. **Мета:** дослідити віддалені результати багатоетапного методу лікування НВГ при ПДР та ЦД2. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 68 пацієнтів (68 очей) із ПДР, НВГ та ЦД2, які були розподілені на 2 групи спостереження. Пацієнтам 1-ї групи (35 пацієнтів, 35 очей) було виконане етапне лікування. I етап: інтравітреальне введення анти-VEGF-препарату. II етап: через 5–7 днів — факоемульсифікація катаракти (ФЕК) з імплантацією монофокальної гідрофобної інтраокулярної лінзи (ІОЛ) та закрита субтотальна вітректомія 25 Ga (ЗСВ) з етапом панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) і ендотампонадою 18% C₃F₈. III етап: через 1 місяць після ЗСВ — трансклеральна циклофотокоагуляція (ЦФК) у мікроімпульсному режимі. Пацієнтам 2-ї групи (33 пацієнти, 33 ока) виконане етапне лікування. I етап: анти-VEGF-терапія. II етап: через 5–7 днів — ФЕК з ІОЛ та ЗСВ 25 Ga з етапом ПРЛК й ендотампонадою силіконовою олією (S700 cSt). III етап: через 1 місяць після ЗСВ — ЦФК у мікроімпульсному режимі. **Результати.** У пацієнтів першої групи через 1 рік після завершення III етапу лікування було встановлено стабілізацію перебігу ПДР та НВГ. У пацієнтів першої групи спостереження нормалізацію рівня внутрішньоочного тиску (ВОТ) досягнуто у 62,9 % випадків на тлі місцевої гіпотензивної монотерапії. У пацієнтів другої групи через 1 рік також відзначали стабілізацію клінічного перебігу захворювання та нормалізацію ВОТ у 54,6 %. У 11 пацієнтів (33,4 %) силіконову олію не видаляли через високий ризик рецидиву гемофтальму, тракційного відшарування сітківки та прогресування проліферативного процесу. У першій групі найчастіше реєстрували прогресування ПДР — 25,7 ± 7,4 %, рецидивуючий гемофтальм та діабетичний макулярний набряк — по 22,9 ± 7,1 %. У другій групі найбільш часто спостерігали гіпертензію — 45,5 ± 8,7 %, прогресування ПДР — 30,3 ± 8,0 %, а також ретинальні та преретинальні крововиливи — 27,3 ± 7,8 %. Статистично значущих відмінностей між групами за частотою гіпертензії, увеїту з млявим перебігом, гіфеми, ретинальних і преретинальних крововиливів, діабетичного макулярного набряку та прогресування ПДР не виявлено ($p > 0,05$). Рецидивуючий гемофтальм спостерігали лише у пацієнтів 1-ї групи — 22,9 ± 7,1 %, тоді як у 2-ї групі це ускладнення не реєстрували; різниця була статистично значущою ($p = 0,005$). **Висновки.** 1. Удосконалені нами методи лікування НВГ у пацієнтів з ПДР при ЦД2 показали свою ефективність та безпеку у термін 1 рік. Вони дозволили нормалізувати ВОТ у пацієнтів першої (62,9 %) та другої групи (54,6 %). 2. Мікроімпульсна трансклеральна ЦФК на третьому етапі лікування НВГ при ПДР була альтернативою фістулізуючих, а також хірургічних втручань із застосуванням дренажних та клапанних пристроїв і не мала недоліків та ускладнень цих методів у віддалені терміни

спостереження. 3. Додаткова мікроімпульсна ЦФК, яку виконували при відсутності нормалізації ВОТ, не викликала ускладнень, побічних дій та незадоволеності пацієнтів.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; вторинна неоваскулярна глаукома; мікроімпульсна транссклеральна циклофотокоагуляція

Вступ

Вторинна глаукома є гетерогенною групою захворювань органа зору, що характеризуються підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ) та прогресуючою оптичною нейропатією, які розвиваються як ускладнення іншої офтальмологічної або соматичної патології. На відміну від первинної глаукоми, при якій зміни в дренажній системі ока мають ідіопатичний характер, вторинна глаукома завжди має чіткий причинно-наслідковий зв'язок з первинним процесом, що призводить до порушення відтоку водянистої вологи [1, 2].

Згідно з сучасними епідеміологічними даними, вторинна глаукома становить від 10 до 25 % від усіх випадків глаукоми у світі, демонструючи тенденцію до зростання через збільшення тривалості життя населення та поширення соматичних захворювань. Етіологічні чинники розвитку вторинної глаукоми надзвичайно різноманітні. Серед них провідне місце посідають запальні процеси судинного тракту (увейти), внутрішньоочні новоутворення, травми ока, судинні катастрофи сітківки, а також ятрогенні фактори (наприклад, тривале застосування кортикостероїдів або ускладнення оперативних втручань) [1].

Увейти різної етіології (інфекційні, автоімунні, ідіопатичні) є причиною розвитку вторинної глаукоми у 10–12 % випадків від усіх запальних захворювань ока [2]. Патогенез увейльної глаукоми пов'язаний з обструкцією трабекулярної сітки запальним детритом, фібрином, а також з формуванням передніх і задніх синехій, що призводять до зіничного блоку. За даними досліджень, у пацієнтів з хронічним перебігом увейту ризик стійкого підвищення ВОТ зростає до 20 % протягом 5 років від початку хвороби [2].

Внутрішньоочні пухлини, як-от меланома хоріоїдеї, ретинобластома та метастатичні ураження, викликають розвиток вторинної глаукоми у 5–15 % пацієнтів [3]. Механізм підвищення тиску при онкопроцесах може бути зумовлений прямим проростанням пухлини в кут передньої камери (КПК), зміщенням іридо-кришталікової діафрагми вперед або блокадою дренажної зони пухлинними клітинами та макрофагами (меланоцитолітична глаукома). Статистика свідчить, що наявність вторинної глаукоми при внутрішньоочних пухлинах є прогностично несприятливою ознакою, яка часто корелює з більшими розмірами новоутворення та вищим ризиком метастазування [3].

Окрему велику групу причин вторинної глаукоми становлять судинні розлади, зокрема оклюзія центральної вени сітківки (ОЦВС) та її гілок, які у 20–30 % випадків ішемічних форм призводять до розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми [4].

Також суттєву частку серед вторинних глауком займає посттравматична глаукома (внаслідок рецесії КПК або гіфеми) та стероїдіндукована глаукома, частота якої

серед осіб, що отримують тривалу локальну або системну терапію глюкокортикоїдами, може сягати 5–6 % [1, 4, 20].

Серед усіх форм вторинної глаукоми особливе місце за тяжкістю перебігу та резистентністю до лікування посідає неоваскулярна глаукома (НВГ). Цей стан є наслідком тяжкої хронічної ішемії сітківки, яка запускає каскад ангіогенних факторів. Головним медико-соціальним предиктором розвитку НВГ у сучасному суспільстві є цукровий діабет (ЦД), зокрема ЦД2, поширеність якого у світі набула характеру пандемії і, за прогнозами експертів, охопить понад 600 мільйонів людей до 2030 року [5]. На фоні системних метаболічних розладів та мікроангіопатії, характерних для ЦД2, ризик ураження органа зору зростає в геометричній прогресії, роблячи діабетичну офтальмопатію однією з провідних причин необоротної сліпоти [5, 6, 17, 21]. Статистика свідчить, що у пацієнтів із ЦД2 частота розвитку НВГ тісно корелює з тривалістю захворювання та рівнем компенсації вуглеводного обміну. Загалом НВГ діагностується приблизно у 2–5 % від усієї популяції хворих на діабет [6]. Проте цей показник різко зростає при переході діабетичної ретинопатії (ДР) у проліферативну стадію. Проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР) є прямим пусковим механізмом для виникнення неоваскуляризації райдужки (рубеозу) та кута передньої камери (КПК) ока [7, 16, 17, 21, 23, 28]. За даними багатоцентрових довготривалих досліджень, у пацієнтів із нелікованою або декомпенсованою ПДР ризик розвитку неоваскулярної глаукоми протягом 5 років становить від 20 до 40 % [7, 8, 16–18]. Патогенетичний ланцюг цього процесу більш-менш вивчений: тривала гіпоксія сітківки призводить до гіперпродукції судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та інших проангіогенних цитокінів (таких як IL-6, bFGF) [9, 22, 24, 29]. Ці фактори дифундують через скловидне тіло у структури переднього відрізка ока, стимулюючи ріст аномальних новоутворених судин на райдужній оболонці та у структурах трабекулярної сітки. На початкових етапах (стадія преглаукоми) ці судини лише блокують відтік рідини механічно, але згодом навколо них формується фіброваскулярна мембрана. Стягування цієї мембрани призводить до прогресуючого органічного закриття КПК (синехіальна стадія), викликаючи стійке, критичне підвищення ВОТ, що супроводжується вираженим больовим синдромом, стрімким зниженням зорових функцій і взагалі може закінчитись анатомічною втратою органа зору [8, 9, 16–18, 25].

Навіть на тлі сучасної терапії, включаючи інтенсивне застосування інгібіторів VEGF та панретиальної фотокоагуляції, частота виникнення НВГ серед пацієнтів з термінальними стадіями ПДР залишається високою — на рівні 5–12 % [8, 11]. Особливу групу ризику становлять пацієнти, які перенесли вітреоретинальні

втручання (наприклад, закрита субтотальна вітректомія з приводу гемофтальму, відшарування сітківки), оскільки видалення скловидного тіла полегшує міграцію ангіогенних факторів до передньої камери ока [10, 11]. У таких випадках НВГ може розвинути у стислі терміни — від кількох тижнів до кількох місяців після операції [11].

Таким чином, виникнення вторинної неоваскулярної глаукоми у пацієнтів з ПДР та ЦД2 зумовлене складним поєднанням системних метаболічних розладів та локальних ішемічних процесів у сітківці та інших анатомічних структурах ока [10, 12, 30]. Існуючі етіологічні та патогенетичні чинники — від тривалої хронічної гіпоксії до активного фіброваскулярного проліферативного процесу в дренажній системі ока — потребують впровадження своєчасного, комплексного та багатоетапного лікування [13, 14, 16–18, 26]. Поєднання антиангіогенної терапії, лазерної коагуляції сітківки та сучасних хірургічних або циклодеструктивних методик є єдиним патогенетично обґрунтованим підходом, спрямованим на збереження зорових функцій та стабілізацію ВОТ у цієї категорії пацієнтів [14–18, 27].

Раніше ми повідомляли найближчі результати застосування багатоетапного методу лікування вторинної неоваскулярної глаукоми при проліферативній діабетичній ретинопатії [19].

Мета дослідження: дослідити віддалені результати застосування багатоетапного методу лікування вторинної неоваскулярної глаукоми при проліферативній діабетичній ретинопатії та ЦД2.

Матеріали та методи

Дослідження було проспективним, інтервенційним, когортним та нерандомізованим.

Усі дослідження були проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, 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 23.09.2009 р. та з дозволу комісії з питань етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 1/2024-19).

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Дослідження виконували на клінічній базі кафедри офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика — ДУ «Інститут ока МОЗ України» протягом 3 років.

Під нашим спостереженням перебували 68 пацієнтів (68 очей) із ПДР, вторинною НВГ та ЦД2. Вік становив $57,0 \pm 1,9$ року. У всіх пацієнтів був ЦД2, тяжка форма (ІІІ ступінь), фаза компенсації або субкомпенсації. Усі пацієнти отримували цукрознижувальні препарати, з них 10 (14,71 %) додатково отримували інсулінотерапію та перебували під спостереженням ендокринолога. Середній рівень глюкози венозної плазми натще становив

$8,1 \pm 1,5$ ммоль/л, рівень глікованого гемоглобіну був $7,5 \pm 1,1$ %. Встановлення діагнозу ЦД2, спостереження та лікування пацієнтів проводили відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «ЦД2 у дорослих» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 липня 2024 року № 1300).

Критеріями включення у дослідження були: пацієнти з вторинною неоваскулярною глаукомою й ускладненою катарактою зі щільністю ядра 1–2 за L. Buratto, з ПДР із діабетичним макулярним набряком (ДМН) і формуванням епімакулярної мембрани та змінами внутрішньої пограничної мембрани сітківки та ЦД2; з ПДР, ДМН з наявністю тангенціальних або осьових тракцій сітківки (вітреомакулярний синдром) та ЦД2; з ПДР, ДМН та змінами склоподібного тіла (деструкція, наслідок крововиливів) та ЦД2; з гемофтальмом при ПДР, резистентним до консервативного лікування, та ЦД2; з центральними преретинальними та субгіалоїдальними крововиливами, стійкими до консервативного та лазерного лікування, та ЦД2; з ПДР з наявністю фіброваскулярних мембран сітківки та тракційним відшаруванням сітківки або ризиком тракційного відшарування сітківки макулярної ділянки та ЦД2.

Критеріями виключення були: пацієнти з ЦД 1-го типу та іншими соматичними та інфекційними захворюваннями, з первинною відкритокутовою та закритокутовою глаукомами, пацієнти з вторинною посттравматичною глаукомою, пацієнти з вторинною посттромботичною глаукомою, пацієнти з посттравматичною вторинною глаукомою та іншими глаукомами, пацієнти, які перенесли запальні захворювання ока або хірургічні втручання.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічні та офтальмологічні дослідження (візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію, зокрема у режимі Angio).

Стадію ДР встановлювали відповідно до класифікації, рекомендованої ВООЗ (Е. Kohner, М. Porta, 1991).

Вихідний рівень ВОТ становив $34,2 \pm 1,8$ мм рт.ст. на фоні максимально переносимої місцевої гіпотензивної терапії.

У пацієнтів обох груп спостереження була НВГ, стадія закритого кута.

Відповідно до стадії ПДР і з огляду на зміни склоподібного тіла й сітківки було сформовано 2 групи спостереження.

Усім пацієнтам була проведена передопераційна підготовка, яка передбачала призначення сечогінних препаратів з метою зниження внутрішньоочного й артеріального тиску, також посилювався режим інстиляцій місцевих гіпотензивних препаратів і призначалися в інстиляціях антибактеріальні та нестероїдні протизапальні препарати. Спільно з кардіологом і ендокринологом проводили корекцію артеріального тиску, вуглеводного обміну та нормалізацію загального стану.

Пацієнтам 1-ї групи (35 пацієнтів, 35 очей) було виконане етапне лікування. І етап: інтравітреальне введення анти-VEGF-препарату; ІІ етап: через 5–7 днів —

факоемульсифікація катаракти (ФЕК) з імплантацією монофокальної гідрофобної інтраокулярної лінзи (ІОЛ) та закрити субтотальна вітректомія 25 Ga (ЗСВ) з етапом панретинальної лазеркоагуляції (ПРЛК) і ендотампонадою газоповітряною сумішшю 18% C_3F_8 . ПРЛК була продовжена через 14 днів. Для додаткового зниження ВОТ до та після операції був посилений режим інстиляцій гіпотензивних препаратів. III етап: через 1 місяць після вітреоретинального втручання — трансклеральна циклофотокоагуляція (ЦФК) у мікроімпульсному режимі.

Пацієнтам 2-ї групи (33 пацієнти, 33 ока) було виконане етапне лікування. I етап: інтравітреальне введення анти-VEGF-препарату; II етап: через 5–7 днів — ФЕК з імплантацією монофокальної гідрофобної ІОЛ та закрити субтотальна вітректомія 25 Ga з етапом ПРЛК й ендотампонадою силіконовою олією (S700 cSt). ПРЛК була продовжена через 14 днів. Для додаткового зниження ВОТ до та після операції був посилений режим інстиляцій гіпотензивних препаратів. III етап: через 1 місяць після вітреоретинального втручання — трансклеральна ЦФК у мікроімпульсному режимі. У пацієнтів 2-ї групи силіконова олія залишалася у вітреальній порожнині до 6–12 місяців у зв'язку з тяжким перебігом проліферативної діабетичної ретинопатії та високим ризиком рецидиву гемофтальму.

Оперативне втручання в обох групах спостереження виконувалось однією бригадою хірургів на однаковому обладнанні з використанням однакових витратних матеріалів та моделі інтраокулярної лінзи. Пацієнтам обох груп був проведений III етап — мікроімпульсна трансклеральна ЦФК, яку виконували на приладі LICA-surgeon за допомогою стандартного офтальмологічного зонда у мікроімпульсному режимі. Мікроімпульсний режим (імпульс 0,5 с, пауза 1,1 с, тривалість імпульсів 2 с, потужність випромінювання 2 W, загальна витрачена потужність 50 Дж). Загальний час дії лазера в активному режимі становить 25 с, що дорівнює роботі в мікроімпульсному режимі 60 с. Уникали дії в горизонтальних меридіанах у проекції довгих цилиарних нервів і артерій. Кількість коагулятів у верхній і нижній напівсферах — по 12.

Протягом усього періоду спостереження всім пацієнтам за показаннями виконували додаткові етапи панретинальної лазеркоагуляції сітківки та інтравітреальне введення анти-VEGF-препаратів у разі рецидиву ДМН. Дев'яти пацієнтам (25,71 %) 2-ї групи через шість місяців було повторно виконано мікроімпульсну трансклеральну циклолазеркоагуляцію у зв'язку з недостатнім контролем ВОТ.

Порівняльний аналіз у групах проводився з використанням t-критерію Стюдента для незв'язаних сукупностей. Це параметричний критерій, який дозволяє перевірити гіпотезу про те, що середні значення двох сукупностей, з яких вилучені порівнювані незалежні вибірки, відрізняються один від одного. Для порівняння структури груп у відсотках ($P \pm m$, %) у різні терміни спостереження ми використовували критерій χ^2 , а також метод арксинусного перетворення Фішера. Нульову гіпотезу про рівність значень ознак відкидали і

відмінності між порівнюваними показниками вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Термін спостереження становив 1 рік.

Результати та обговорення

Усім пацієнтам обох груп було завершено заплановане багатоетапне лікування вторинної НВГ. У післяопераційному періоді протягом 1 року після проведення всіх етапів лікування пацієнти перебували під регулярним контролем офтальмолога та ендокринолога із проведенням необхідної медикаментозної терапії та додаткових лазерних втручань за клінічними показаннями.

При огляді пацієнтів 1-ї групи через 1 рік після завершення III етапу лікування було встановлено стабілізацію перебігу ПДР та вторинної НВГ. Рівень ВОТ у пацієнтів 1-ї групи спостереження був нормалізований у 62,9 % випадків та залишався контрольованим на фоні місцевої гіпотензивної монотерапії. За необхідності пацієнтам виконували додаткові етапи ПРЛК сітківки. У 13 пацієнтів (37,1 %) не вдалось стабілізувати ВОТ та був додатково проведений етап мікроімпульсної трансклеральної циклолазеркоагуляції. Рівень ВОТ у пацієнтів 1-ї групи спостереження становив $24,7 \pm 1,6$ мм рт.ст. Ознак прогресування неоваскуляризації райдужки або кута передньої камери не спостерігали.

У 54,6 % пацієнтів 2-ї групи через 1 рік після лікування також відзначали стабілізацію клінічного перебігу захворювання та нормалізацію ВОТ. Рівень ВОТ становив $27,2 \pm 1,4$ мм рт.ст., що було вищим, ніж у пацієнтів 1-ї групи, та потребувало продовження місцевої гіпотензивної терапії кількома препаратами. Водночас у 15 пацієнтів (45,4 %) у зв'язку з недостатнім контролем ВОТ було виконано повторний сеанс мікроімпульсної трансклеральної циклолазеркоагуляції, що, імовірно, було пов'язано з більш тяжким перебігом захворювання та пролонгованим впливом силіконової олії. У 11 пацієнтів (33,4 %) силіконову олію не видаляли через високий ризик рецидиву гемофтальму, тракційного відшарування сітківки та прогресування проліферативного процесу.

Частота пізніх післяопераційних ускладнень в обох групах спостереження (% , $P \pm m$) подана в табл. 1.

Як видно із табл. 1, у першій групі найчастіше реєстрували прогресування ПДР — $25,7 \pm 7,4$ %, рецидивуючий гемофтальм та ДМН — по $22,9 \pm 7,1$ %. У другій групі найбільш часто спостерігали гіпертензію — $45,5 \pm 8,7$ %, прогресування ПДР — $30,3 \pm 8,0$ %, а також ретинальні та преретинальні крововиливи — $27,3 \pm 7,8$ %. Статистично значущих відмінностей між групами за частотою гіпертензії, увеїту з млявим перебігом, гіфеми, ретинальних і преретинальних крововиливів, ДМН та прогресування ПДР не виявлено ($p > 0,05$). Рецидивуючий гемофтальм спостерігали лише у пацієнтів 1-ї групи — $22,9 \pm 7,1$ %, тоді як у 2-й групі це ускладнення не реєстрували; різниця була статистично значущою ($p = 0,005$).

Як видно із табл. 1, при обстеженні пацієнтів через 1 рік в обох групах спостереження після проведення мікроімпульсної трансклеральної лазерної циклокоа-

Таблиця 1. Частота пізніх післяопераційних ускладнень в обох групах спостереження (% , $P \pm m$)

Ускладнення	1-ша група (n = 35)	2-га група (n = 33)	p
Гіпертензія	37,1 $\pm$ 8,2 (13)	45,5 $\pm$ 8,7 (15)	0,623
Увеїт з млявим перебігом	8,6 $\pm$ 4,7 (3)	12,1 $\pm$ 5,7 (4)	0,705
Гіфема	5,7 $\pm$ 3,9 (2)	21,2 $\pm$ 7,1 (7)	0,079
Ретинальні та преретинальні крововиливи	17,1 $\pm$ 6,4 (6)	27,3 $\pm$ 7,8 (9)	0,387
Рецидивуючий гемофтальм	22,9 $\pm$ 7,1 (8)	0,0 $\pm$ 0,0 (0)	0,005
ДМН	22,9 $\pm$ 7,1 (8)	24,2 $\pm$ 7,5 (8)	1,000
Прогресування ПДР	25,7 $\pm$ 7,4 (9)	30,3 $\pm$ 8,0 (10)	0,789

Примітки: дані наведено у вигляді $P \pm m$, де P — відносна частота пізнього післяопераційного ускладнення, m — стандартна похибка частки; у дужках зазначено абсолютну кількість випадків; для порівняння частоти ускладнень між групами використано двобічний точний критерій Фішера; статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

гуляції у 8,6 % хворих 1-ї групи та 12,1 % 2-ї групи спостерігався увеїт з млявим перебігом. Запальна реакція мала легкий характер, піддавалася стандартній проти-запальній терапії та не супроводжувалася розвитком тяжких ускладнень.

При обстеженні через 1 рік у пацієнтів обох груп спостереження реєструвалися геморагічні ускладнення, зокрема гіфема — 5,7 та 21,2 %, гемофтальм у пацієнтів 1-ї групи спостереження — 22,9 %, ретинальні крововиливи — 17,2 та 27,3 % відповідно, що розцінювалися як прояви подальшого прогресування ПДР.

Як видно із табл. 1, через 1 рік після завершення лікування у пацієнтів обох груп спостереження виявлявся рецидив діабетичного макулярного набряку у 22,9 та 24,3 % випадків відповідно. Усім пацієнтам обох груп упродовж року спостереження за клінічними показаннями проводили додаткові етапи панретинальної лазеркоагуляції сітківки, а при рецидиві діабетичного макулярного набряку — інтравітреальне введення анти-VEGF-препаратів.

Як видно із табл. 1, незважаючи на комплексне поетапне лікування, яке включало інтравітреальне введення анти-VEGF-препаратів, комбіноване хірургічне лікування (ФЕК + ІОЛ + закрита субтотальна вітректомія та подальша мікроімпульсна трансклеральна циклокоагуляція), у частини пацієнтів у віддаленому періоді спостереження відзначалося прогресування проліферативної діабетичної ретинопатії (у 1-й групі — 25,7 %, у 2-й — 30,3 %).

При обстеженні пацієнтів обох груп спостереження через один рік після завершення багатоетапного лікування жоден пацієнт не пред'являв скарг на больовий синдром або ознаки прогресування перебігу вторинної НВГ.

Обговорення

Проаналізувавши характер і частоту післяопераційних ускладнень, ми вважаємо, що розвиток увеїту після лікування може бути зумовлений реактивним асептичним запаленням унаслідок лазеріндукованого впливу на циліарне тіло, порушення гематоофтальмічного бар'єра та вивільнення медіаторів запалення. Це відповідає механізму післяопераційної запальної відповіді, описано-

му після мікроімпульсної трансклеральної циклокоагуляції, та збігається з даними літератури [20].

Відсутність розвитку гемофтальму у 2-й групі спостереження пов'язана з наявністю силіконової олії у порожнині скловидного тіла і неможливістю розвитку гемофтальму, але за рахунок цього відмічалось збільшення частоти розвитку гіфеми та ретинальних і преретинальних крововиливів.

Однак частота таких геморагічних ускладнень, як гіфема та преретинальні крововиливи, була вищою у 2-й групі пацієнтів, яким під час II етапу лікування — закритої субтотальної вітректомії — проводили силіконову тампонаду. Ми вважаємо, що це пов'язано не зі шкідливим впливом силіконової олії, а з більш тяжким початковим перебігом захворювання (масивні фіброваскулярні мембрани, тракційне або комбіноване відшарування сітківки, високий ризик рецидиву крововиливу), вираженішою проліферативною активністю, більшою площею ішемії сітківки та високим ризиком інтра- і післяопераційних ускладнень, що й зумовило необхідність використання тривалої внутрішньоочної тампонади в ході вітректомії силікону 5700 cSt. Незважаючи на проведену анти-VEGF-терапію та хірургічне лікування, у таких пацієнтів залишається вищий ризик персистенції ішемічного процесу та повторної активації неоваскуляризації, що клінічно проявляється розвитком геморагічних ускладнень у віддалені строки спостереження.

Отримані результати свідчать про те, що навіть застосування сучасної комбінованої терапії не забезпечує повного припинення прогресування проліферативної діабетичної ретинопатії у всіх пацієнтів. Це підтверджує мультифакторний характер захворювання, перебіг якого визначається не лише рівнем метаболічної компенсації ЦД, а й вираженістю ішемії сітківки, локальною продукцією цитокінів і різних факторів росту, індивідуальними особливостями перебігу захворювання та, ймовірно, іншими патогенетичними механізмами, які на сьогодні остаточно не встановлені.

Також отримані результати свідчать, що запропонований багатоетапний підхід дозволяє забезпечити довготривалий контроль перебігу вторинної неоваскулярної глаукоми при проліферативній діабетичній ретинопатії.

Водночас у пацієнтів із більш тяжкими формами захворювання необхідне більш тривале післяопераційне спостереження, повторне проведення анти-VEGF-терапії, панретинальної лазеркоагуляції та, за показаннями, додаткових сеансів мікроімпульсної трансклеральної циклолазеркоагуляції.

Прогресування ПДР в окремих пацієнтів, незважаючи на проведене комплексне лікування, підкреслює, що сучасні методи терапії дозволяють ефективно контролювати клінічні прояви захворювання, однак не усувають його патогенетичної основи. Хронічний перебіг цукрового діабету, персистенція ретинальної ішемії, тривала активація VEGF-залежних і VEGF-незалежних сигнальних шляхів, а також недостатньо вивчені молекулярні механізми ремоделювання судинної стінки можуть підтримувати активність патологічного процесу навіть після успішного хірургічного лікування.

Висновки

1. Вдосконалені нами методи лікування вторинної неоваскулярної глаукоми у пацієнтів з ПДР при ЦД2 показали ефективність та безпеку у терміні спостереження 1 рік. Застосування цих методів дозволило нормалізувати ВОТ у 62,9 % пацієнтів першої групи та у 54,6 % пацієнтів другої групи.

2. Мікроімпульсна трансклеральна циклолазеркоагуляція на III етапі лікування вторинної неоваскулярної глаукоми при ПДР була альтернативою фістулізуючих, а також хірургічних втручань з застосуванням дренажних та клапанних пристроїв і не мала недоліків та ускладнень цих методів у віддалені терміни спостереження.

3. Додаткова мікроімпульсна трансклеральна циклолазеркоагуляція, яку виконували при відсутності нормалізації ВОТ, не викликала ускладнень, побічних дій та незадоволеності пацієнтів.

4. Перспективи підвищення ефективності лікування вторинної неоваскулярної глаукоми у пацієнтів з ПДР та ЦД2 ми бачимо у виявленні нових етіологічних та патогенетичних чинників і розробці на їх підставі нових методів прогнозування, профілактики та лікування захворювання.

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

Інформація про фінансування. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

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

Етичні норми. Дослідження проведені з дотриманням вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, 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 23.09.2009 р. та з дозволу комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 11 від 16.11.2021 р.).

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

Внесок авторів. Панченко Ю.О. — концепція, рецензування та редагування; Соріна А.О., Вербицький І.В. — методологія, написання, рецензування та редагування.

Список літератури

1. Gerçeker Demircan S, Şanal Doğan A. Neovascular glaucoma: comprehensive evaluation of etiology, treatment modalities, and visual prognosis. *BMC Ophthalmol.* 2025 Oct 2;25(1):540. doi: 10.1186/s12886-025-04389-x. PMID: 41039289; PMCID: PMC12492674.
2. Greslechner R, Helbig H, Spiegel D. Sekundäre Offenwinkelglaukome: uveitische Sekundärglaukome, Steroidglaukom, post-traumatische/postoperative Glaukome, tumorbedingte Glaukome und Glaukome im Rahmen eines erhöhten episcleralen Venendruckes [Secondary open-angle glaucoma: uveitic secondary glaucoma, steroid-induced glaucoma, posttraumatic and postoperative glaucoma, tumor-related glaucoma and glaucoma due to elevated episcleral venous pressure]. *Ophthalmologe.* 2022 May;119(5):533-546. German. doi: 10.1007/s00347-022-01630-6. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35471612.
3. Halkiadakis I, Konstantopoulou K, Tzimis V, Papadopoulos N, Chatzistefanou K, Markomichelakis NN. Update on Diagnosis and Treatment of Uveitic Glaucoma. *J Clin Med.* 2024 Feb 20;13(5):1185. doi: 10.3390/jcm13051185. PMID: 38592059; PMCID: PMC10931771.
4. Qu S, Zou Y, Yang L, Wu H. The progress of assessment methods and treatments of neovascular glaucoma secondary to central retinal vein occlusion. *Front Med (Lausanne).* 2024 Jan 8;10:1280776. doi: 10.3389/fmed.2023.1280776. PMID: 38259837; PMCID: PMC10800625.
5. Yun JS, Santina A, Tseng VL. Medical and surgical management of neovascular glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2025 Sep 1;36(5):434-441. doi: 10.1097/ICU.0000000000001151. Epub 2025 May 2. PMID: 40314467.
6. Shi Y, Zhang YX, Jiao MF, Ren XJ, Hu BJ, Liu AH, Li XR. Construction and validation of a neovascular glaucoma nomogram in patients with diabetic retinopathy after pars plana vitrectomy. *World J Diabetes.* 2024 Apr 15;15(4):654-663. doi: 10.4239/wjd.v15.i4.654. PMID: 38680696; PMCID: PMC11045409.
7. Hwang S, Kim JH, Choi YH, Thng ZX, Hong EH, Kang MH, et al. Incidence and risk factor analysis of neovascular glaucoma following vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2024 Sep 28;14(1):22490. doi: 10.1038/s41598-024-73395-8. PMID: 39341897; PMCID: PMC11439019.
8. Cao X, Jia P, Qiao X, Gao B, Wang F. Causes and prognosis of neovascular glaucoma after pars plana vitrectomy in patients with diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2025 Mar 28;25(1):159. doi: 10.1186/s12886-025-03984-2. PMID: 40155830; PMCID: PMC11954257.
9. Hou A, Lv J, Zhang S, Zhang J, Yang L, Jiang H, et al. Salt processing: A unique and classic technology for Chinese medicine processing. *Front Pharmacol.* 2023 Jan 30;14:1116047. doi: 10.3389/fphar.2023.1116047. PMID: 36794272; PMCID: PMC9922854.
10. Verma S, Midha N, Udenia H, Dada T. Updates in the treatment of neovascular glaucoma: From conventional approaches to novel therapies. *Indian J Ophthalmol.* 2025 Oct 1;73(10):1412-1421. doi: 10.4103/IJO.IJO_841_25. Epub 2025 Sep 25. PMID: 40995895; PMCID: PMC12507170.
11. Teo BHK, Au Eong JTW, Au Eong KG. Steroid-induced glaucoma: an avoidable cause of irreversible blindness. *Drug Ther Bull.* 2024 Sep 25;62(10):156-159. doi: 10.1136/dtb.2024.e254709rep. PMID: 38857949.

12. Harvey DH, Sugali CK, Mao W. Glucocorticoid-Induced Ocular Hypertension and Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2024 Feb 16;18:481-505. doi: 10.2147/OPTH.S442749. PMID: 38379915; PMCID: PMC10878139.
13. Serhan HA, Ba-Shammakh SA, Hassan AK, Sanvicente CT, Anter AM, Marchi MB, et al. Effectiveness and Safety of Trabeculectomy Versus Tube Shunt Implantation for Uveitic Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2024 Dec;268:319-328. doi: 10.1016/j.ajo.2024.08.045. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39293570.
14. Roberti G, Oddone F, Agnifili L, Katsanos A, Michelessi M, Mastropasqua L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*. 2020 Jul-Aug;65(4):458-472. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.01.002. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32057761.
15. Fiddimore E, Al-Janabi A, Sular Sundararajan R, Gallagher K. Neovascular glaucoma incidence and visual outcomes in treated proliferative diabetic retinopathy with anterior segment neovascularisation. *Eye (Lond)*. 2026 Jan;40(1):77-82. doi: 10.1038/s41433-025-04099-0. Epub 2025 Nov 4. PMID: 41188570; PMCID: PMC12764938.
16. Гузун О.В., Величко Л.М., Богданова О.В., Семенова М.М. Симпто-адреналова дисрегуляція та клінічні прояви ангіогенної активності при вторинній неоваскулярній глаукомі. *Ukrainian Journal of Ophthalmology*. 2026;3:22-30. doi: 10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202632230.
17. Гузун О.В., Задорожний О.С., Вичужанін В.В., Величко Л.М., Богданова О.В., Король А.Р. Системні запальні маркери як предиктори ефективності лікування вторинної неоваскулярної глаукоми: результати 24-місячного спостереження. *Клінічна офтальмологія*. 2026;14(1):12-19. doi: 10.22141/2309-8147.14.1.2026.431.
18. Гузун О.В., Задорожний О.С., Величко Л.М., Богданова О.В., Король А.Р. Предиктори клінічного перебігу неоваскулярної глаукоми після оклюзії вен сітківки. *Клінічна офтальмологія*. 2025;13(3):143-149. doi: 10.22141/2309-8147.13.3.2025.417.
19. Панченко Ю.О., Соріна А.О. Ефективність багатоетапного методу лікування вторинної неоваскулярної глаукоми при проліферативній діабетичній ретинопатії: 1 місяць спостереження. *Клінічна офтальмологія*. 2024;12(1):43-48. doi: 10.22141/2309-8147.12.1.2024.356.
20. Keidel LF, Eckardt F, Nobl M, Priglinger S, Mackert M. Inflammation and patient satisfaction in micropulse versus continuous wave transscleral cyclophotocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2025 Sep 23;109(10):1132-1137. doi: 10.1136/bjo-2024-326773.
21. Sun D, Lin Y, Zeng R, Yang Z, Deng X, Lan Y. The incidence and risk factors of neovascular glaucoma secondary to proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Nov;31(6):3057-3067. doi: 10.1177/1120672120980686. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33334171.
22. Anguita R, Ferro Desideri L, Schwember P, Shah N, Ahmed S, Raharja A, et al. Early Versus Delayed Vitrectomy for Vitreous Hemorrhage Secondary to Proliferative Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2025 Feb;270:237-244. doi: 10.1016/j.ajo.2024.10.019. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39471907.
23. Wang X, Liu S, Wu Q, Lv Y, Yi S, Shi B, et al. Pathogenesis of Neovascular Glaucoma in Diabetic Retinopathy: A Review. *J Ophthalmol*. 2026 Jun 29;2026:6448312. doi: 10.1155/joph/6448312. PMID: 42376063; PMCID: PMC13312983.
24. Wang X, Ma X, Song J, Liu B, Wang J. Analysis aqueous humor lipid profile of neovascular glaucoma secondary to diabetic retinopathy and lipidomic alteration response to anti-VEGF treatment. *Exp Eye Res*. 2024 May;242:109878. doi: 10.1016/j.exer.2024.109878. Epub 2024 Mar 29. PMID: 38554799.
25. Senthil S, Chary R, Ali MH, Cherukuri JR, Rani PK, Krishnamurthy R, et al. Trabeculectomy for neovascular glaucoma in proliferative diabetic retinopathy, central retinal vein occlusion, and ocular ischemic syndrome: Surgical outcomes and prognostic factors for failure. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Nov;69(11):3341-3348. doi: 10.4103/ijo.IJO_1516_21. PMID: 34708802; PMCID: PMC8725114.
26. Nisic F, Gadzo AP, Fajkic A, Nisic A, Miokovic AP, Damjanovic G, et al. Predictors of visual outcome after pars plana vitrectomy secondary to proliferative diabetic retinopathy. *Rom J Ophthalmol*. 2023 Jul-Sep;67(3):283-288. doi: 10.22336/rjo.2023.46. PMID: 37876512; PMCID: PMC10591430.
27. Methods In Medicine CAM. Retracted: 23G Minimally Invasive Vitrectomy Combined with Glaucoma Drainage Valve Implantation and Phacoemulsification Cataract Extraction for Neovascular Glaucoma Secondary to Proliferative Diabetic Retinopathy with Vitreous Hemorrhage. *Comput Math Methods Med*. 2023 Jul 26;2023:9868749. doi: 10.1155/2023/9868749. PMID: 37538480; PMCID: PMC10396716.
28. Kanra AY, Dursun Yilmazşamlı T, Altinel MG, İmamoğlu S. Surgical Outcomes of Ahmed Glaucoma Valve in Neovascular Glaucoma Secondary to Diabetic Retinopathy Versus Central Retinal Vein Occlusion. *J Glaucoma*. 2026 Mar 1;35(3):190-197. doi: 10.1097/IJG.0000000000002680. Epub 2025 Dec 19. PMID: 41474938.
29. Joo T, Joo JH. Serial aqueous VEGF analysis for predicting anti-VEGF treatment outcomes in neovascular glaucoma from diabetic retinopathy: a prospective analysis. *BMC Ophthalmol*. 2026 Apr 29;26(1):228. doi: 10.1186/s12886-026-04852-3. PMID: 42056940; PMCID: PMC13134071.
30. Kim DY, Kim YM, Kim JH. Delayed-Onset Hypotony with Choroidal Detachment After Ahmed Valve Implantation in Neovascular Glaucoma Secondary to Proliferative Diabetic Retinopathy: A Case Report. *Korean J Ophthalmol*. 2026 May 12. doi: 10.3341/kjo.2026.0012. Epub ahead of print. PMID: 42119704.

Отримано/Received 01.06.2026

Рецензовано/Revised 11.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 31.08.2026 ■

Information about authors

Yuliia Panchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.iuliia.panchenko@gmail.com, panchenko@laserplus.com.ua; phone: +380 (50) 908-22-59; <https://orcid.org/0000-0002-0256-8121>

Anastasiia Sorina, PhD student, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sorina2911@gmail.com; phone: +380 (67) 639-36-72; <https://orcid.org/0009-0007-3591-1567>

Ihor Verbytskyi, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ukrpodol@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3388-5012>

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 are no external sources of funding.

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

Ethical norms. The studies were conducted in compliance with the requirements of the Declaration of Helsinki, adopted by the General Assembly of the World Medical Association, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), the relevant provisions of the WHO, the International Council of Medical Scientific Societies, the International Code of Medical Ethics (1983), and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of September 23, 2009, and with the permission of the Bioethics Commission of the P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine (protocol No. 11 of November 16, 2021).

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

Authors' contribution. Yu. Panchenko — concept, review and editing; A. Sorina, I. Verbytskyi — methodology, writing, reviewing and editing.

Yu.O. Panchenko, A.O. Sorina, I.V. Verbytskyi

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Long-term results of a multistage treatment for secondary neovascular glaucoma and proliferative diabetic retinopathy with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Secondary neovascular glaucoma (NVG) is a consequence of severe chronic retinal ischemia that triggers a cascade of angiogenic factors. NVG in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) and type 2 diabetes is caused by a complex combination of systemic metabolic disorders and local ischemic processes in the retina and other anatomical structures of the eye. The development of modern and safe methods for treating NVG is a pressing task. Objective: to investigate long-term outcomes of a multistage treatment for NVG with PDR and type 2 diabetes. **Materials and methods.** The study included 68 patients (68 eyes) with PDR, NVG, and type 2 diabetes, divided into two observation groups. Group 1 (35 patients, 35 eyes) underwent staged treatment: stage I — intravitreal injection of an anti-VEGF agent; stage II, performed 5–7 days later — phacoemulsification with monofocal intraocular lens implantation and 25-gauge closed subtotal vitrectomy (CSV) with the stage of panretinal photocoagulation and 18% C₃F₈ endotamponade; stage III — one month after CSV, transscleral cyclophotocoagulation (CPC) in micropulse mode. Patients in the second group (33 patients, 33 eyes) underwent staged treatment as well: stage I — anti-VEGF therapy; stage II, performed 5–7 days later — phacoemulsification with intraocular lens implantation and 25-gauge CSV with the stage of panretinal photocoagulation and endotamponade using silicone oil (5700 cSt); stage III, performed one month after CSV — CPC in a micropulse mode. **Results.** One year after completion of stage III, patients showed stabilization of both PDR and NVG. Normalization of intraocular pressure was achieved with topical hypotensive monotherapy in 62.9 % of cases in group 1. In group 2, disease

normalized in 54.6 % of patients. In 11 individuals (33.4 %), silicone oil was not removed due to the high risk of recurrent vitreous hemorrhage, tractional retinal detachment, and progression of the proliferative process. In group 1, PDR progression (25.7 ± 7.4 %), recurrent vitreous hemorrhage and macular edema (22.9 ± 7.1 % each) were most frequently recorded. In group 2, ocular hypertension (45.5 ± 8.7 %), PDR progression (30.3 ± 8.0 %), retinal and preretinal hemorrhages (27.3 ± 7.8 %) were observed most often. No statistically significant differences were found between the groups regarding the incidence of hypertension, indolent uveitis, hyphema, retinal and preretinal hemorrhages, diabetic macular edema and progression of PDR ($p > 0.05$). Recurrent vitreous hemorrhage was observed only in group 1 — 22.9 ± 7.1 % while it was not recorded in group 2; this difference was statistically significant ($p = 0.005$). **Conclusions.** 1. The advanced treatment methods for NVG in patients with PDR and type 2 diabetes proved effective and safe over a one-year follow-up period, achieving intraocular pressure normalization in 62.9 % of group 1 patients and 54.6 % of group 2 patients. 2. Micropulse transscleral CPC, used as the third stage of NVG treatment in PDR, served as an alternative to fistulizing procedures and surgical interventions involving drainage and valve devices, without the drawbacks and complications associated with these methods on long-term follow-up. 3. Additional micropulse CPC, performed when intraocular pressure normalization was not achieved, did not cause complications, adverse effects, or patient dissatisfaction.

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes mellitus; secondary neovascular glaucoma; micropulse transscleral cyclophotocoagulation

УДК 617.736-007.243-089.168

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.14.2.2026.448>Путієнко О.О.¹, Руднєв М.О.¹, Варивончик Д.В.², Денисюк Л.І.¹, Лисенко М.Г.¹¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна² ДНТ «Інститут оцінювання функціонування» (Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності), м. Дніпро, Україна

Результати вітреоретинальної хірургії наскрізних ідіопатичних розривів макули з діаметром основи більше ніж 1000 мкр із застосуванням газово-повітряної суміші перфторпропану, що слабо розширюється

Резюме. Актуальність. Стандартні методи вітреоретинальних втручань наскрізних макулярних розривів (МР) великого розміру дозволяють здійснити повне закриття розриву тільки у 77–87 % випадків, тому є актуальним пошук нових підходів до лікування. **Мета:** оцінити ефективність вітреоретинальної хірургії наскрізних ідіопатичних МР з діаметром основи більше ніж 1000 мкр із застосуванням газово-повітряної суміші перфторпропану, що слабо розширюється. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 22 хворі (24 ока) із наскрізними ідіопатичними МР з діаметром основи більше ніж 1000 мкр. Мінімальний діаметр МР був у діапазоні 650–960 мкр, максимальний — 1105–1585 мкр. Вітреоретинальне втручання виконували калібром 25G, за стандартною методикою із видаленням внутрішньої пограничної мембрани (ВПМ) діаметром 2,0 диска зорового нерва, із пасивним масажем країв розриву протягом 5 хвилин і тампонадою вітреальної порожнини 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану. Термін спостереження становив 2 місяці та 1 рік. **Результати.** Через 2 місяці повне закриття розривів було на 21 оці (91,7 %), через рік після повторних втручань повне закриття МР було досягнуто на 22 очах (95,9 %). У термін 2 місяці мінімальна товщина сітківки у фовеа була в середньому 80,4 (SD 8,32) мкр, товщина центрального сектора макули становила в середньому 178,7 (SD 10,4) мкр, товщина всієї ділянки в задньому полюсі ока, що вимірювали, — 260,1 (SD 23,1) мкр, об'єм ділянки, яку вимірювали, був у середньому 7,30 (SD 0,11) мм³. Через рік після операції ці показники значуще збільшилися на 13,9; 14,9; 11,2 мкр та 0,11 мм³ відповідно. Відновлення зовнішньої пограничної мембрани через 2 місяці було на 10 очах (47,6 %), а через 1 рік вже на 18 (81,8 %), різниця статистично значуща ($\chi^2 = 5,53$, $p = 0,018$). Відновлення еліпсоїдної зони фоторецепторів мали 8 очей (38,1 %) через 2 місяці та 17 очей (77,3 %) через 1 рік ($\chi^2 = 6,78$, $p = 0,009$). Гострота зору значуще покращилася як через 2 місяці ($\chi^2 = 9,58$, $p = 0,002$), так і через рік після втручання ($\chi^2 = 21,8$, $p = 0,0001$). **Висновки.** Застосування 20% газово-повітряної суміші перфторпропану у вітреоретинальній хірургії наскрізних ідіопатичних МР із діаметром основи більше ніж 1000 мкр є високоефективним — 95,9 % повного закриття розриву через рік після операції. Отримані через 2 місяці результати відновлення рельєфу сітківки, зовнішньої пограничної мембрани, еліпсоїдної зони фоторецепторів і гостроти зору є проміжними, оскільки значуще покращуються через рік після втручання, що свідчить про велику тривалість відновлення макулярної зони у випадках хірургії МР великого розміру.

Ключові слова: наскрізні ідіопатичні макулярні розриви; діаметр основи більше 1000 мкр; 20% газово-повітряна суміш перфторпропану; зовнішня погранична мембрана; еліпсоїдна зона; гострота зору

© «Архів офтальмології України» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologii Ukraini»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Путієнко Олександр Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри офтальмології дорослих та дитячого віку, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: alputienko@gmail.com; тел.: +380 (50) 646-11-92For correspondence: Olesii Putienko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: alputienko@gmail.com; phone: +380 (50) 646-11-92

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

Наскрізнi розриви макули великого розміру — тяжка патологія макулярної зони сітківки, яка призводить до суттєвої втрати центрального зору. Хірургічне втручання в таких випадках є єдиним методом лікування, стандартні методи дозволяють досягти повного закриття розриву, за даними літератури, лише у 77–87 % випадків [1–7].

Нині запропоновано декілька методик хірургічного втручання для закриття розривів із великим діаметром основи, а саме методика *inverted flap*, коли макулярний отвір тампонується видаленою внутрішньою пограничною мембраною (ВПМ). Ця методика є більш ефективною (89–91 %), але функціональні результати залишаються низькими [8–11].

Методика хірургії великих макулярних розривів (МР) шляхом формування відшарування сітківки у задньому полюсі ока або формування двох дугоподібних розривів назовні від макули теж призводить до закриття розривів більше ніж у 90 % випадків, але потребує складних хірургічних маніпуляцій і має великий відсоток ускладнень [12–16].

Rizzo et al. запропонували вкривати макулярний отвір амніотичною оболонкою, що призвело до закриття розривів у 100 % випадків, при низьких функціональних результатах, тому що повноцінного відновлення рельєфу сітківки за рахунок її клітин не відбулося [17].

Основний механізм закриття наскрізного МР базується на такому: видалення ВПМ призводить до послаблення тканини сітківки та заповнення її клітинами (колбочками) відкритої ділянки пігментного епітелію за рахунок того, що вони розтягуються. Важливим механізмом закриття є відсутність контакту ділянки макули із внутрішньоочною рідиною, тобто чим триваліше розрив «висушується» та контактує тільки з поверхнею газового міхура, тим більша ймовірність його закриття.

У роботах із застосуванням 15% газово-повітряної суміші перфторпропану, що не розширюється, ефективність закриття великих МР була 84–87 % [18].

Газово-повітряна суміш перфторпропану, що слабо розширюється, а саме 20% концентрація дозволяє максимально тривало тампонувати зону МР до 3 тижнів, що може сприяти його кращому закриттю, коли розрив має великі розміри.

Мета: оцінити ефективність вітреоретинальної хірургії наскрізних МР з діаметром основи більше ніж 1000 мкр із застосуванням газово-повітряної суміші перфторпропану, що слабо розширюється.

Матеріал та методи

Під спостереженням перебували 22 хворі (24 ока) із наскрізними МР з діаметром основи більше ніж 1000 мкр. Середній вік хворих становив $67,8 \pm 6,5$ року. Чоловіків було 8 (36,4 %), жінок — 14 (63,6 %). Усім пацієнтам було проведено комплексне офтальмологічне обстеження, включаючи визначення максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ), аплікаційну тонометрію, дослідження на щільній лампі, непряму офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію (ОКТ) і кольорову фотографію очного дна. ОКТ проводилася за допомогою апарата REVO NX (Optopol). На ОКТ вимірювали мінімальний діаметр розриву (МДР), діаметр основи (ДО), висоту отвору (ВО). Похідні індекси були розраховані таким чином:

1. Індекс МР (ІМР) = висота отвору/діаметр основи.
2. Індекс тракційного компоненту розриву (ІТКР) = висота отвору/мінімальний діаметр розриву.
3. Індекс діаметру розриву (ІДР) = мінімальний діаметр отвору/діаметр основи [19].

Вітреоретинальне втручання виконували калібром 25G, після виконання субтотальної вітректомії із видаленням задньої гіалоїдної видалили ВПМ протяжністю 2,0 діаметра диска зорового нерва, приблизно до середини відстані фовеа до краю диска зорового нерва. Проводили заміну вітреальної рідини на повітря та ретельно збирали всю рідину над МР протягом 5 хвилин, таким чином проводячи пасивний масаж країв розриву. Для тампонади вітреальної порожнини в усіх випадках використовували 20% газово-повітряну суміш перфторпропану. Вихідні середні параметри МР за даними ОКТ, що вивчали, подані в табл. 1.

Вихідна гострота зору розподілялася від 0,05 до 0,14.

У дослідження були включені тільки пацієнти із наскрізними ідіопатичними МР з діаметром основи більше ніж 1000 мкр. Не включалися пацієнти із атрофічними МР або тими, які розвинулися після хірургії регматогенного відшарування сітківки чи після травми. Крім того, критеріями виключення були внутрішньоочні ін'єкції або лазеркоагуляція, пошировий отвір, тяжкі захворювання макули, а саме прогресуюча стадія вікової макулярної дегенерації, волога форма, телеангіектазії або увеїт; помірна або тяжка діабетична ретинопатія; міопія високого ступеня (осьова довжина > 26 мм або рефракційна похибка < -6,0 дптр); глаукома, а також неконтрольовані системні захворювання.

Таблиця 1. Середні параметри вихідного стану наскрізних МР із діаметром основи більше 1000 мкр

Параметри розриву	Діапазон даних, мкр	M (SD), мкр n = 24
Мінімальний діаметр розриву	650–960	741,9 (116,6)
Діаметр основи розриву	1105–1585	1184,3 (174,5)
Висота розриву	280–402	354,8 (60,8)
ІМР	0,24–0,38	0,30 (0,07)
ІТКР	0,36–0,52	0,44 (0,29)
ІДР	0,54–0,79	0,68 (0,31)

Результати вітреоретинальних втручань оцінювали через 2 місяці та через 1 рік.

Усі дослідження були проведені 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) та відповідали чинному законодавству України.

Для статистичної обробки абсолютних величин використовували параметричний критерій Стьюдента, нормальність розподілу даних перевіряли за критерієм Колмогорова — Смирнова. Непараметричні дані порівнювали за критерієм χ^2 . Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$. Статистичний аналіз виконували з використанням стандартного програмного забезпечення.

Результати та їх обговорення

У ранньому післяопераційному періоді ускладнень не спостерігалось в жодному випадку, об'єм газу у вітреальній порожнині був 75 % і вище. Через 2 місяці МР були повністю закриті на 21 оці (91,7 %), на одному оці розрив зменшився з 1380 мкр до 805 мкр за діаметром

основи, в одному випадку розмір розриву залишився на вихідному рівні. У цих двох випадках хворі були прооперовані повторно. Через 2 місяці після повторного втручання на одному оці розрив заклався, на другому зберігався в розмірах вихідного стану. Таким чином, через рік після втручання повне закриття розриву було досягнуто на 22 очах (95,9 %).

Результати вітреоретинальної хірургії за даними ОКТ через 2 місяці та 1 рік після операції подано у табл. 2 та 3.

Як видно із наведених у табл. 2 даних, після закриття розриву у термін 2 місяці мінімальна товщина сітківки у фовеа була в середньому 80,4 (SD 8,32), товщина центрального сектора макули становила в середньому 178,7 (SD 10,4), товщина всієї ділянки в задньому полюсі ока, що вимірювали, — у середньому 260,1 (SD 23,1), об'єм ділянки, що вимірювали, — у середньому 7,30 (SD 0,11). Через рік після операції відбулися суттєві зміни у товщині сітківки в задньому полюсі ока за всіма параметрами. Мінімальна товщина у фовеа значуще збільшилася в середньому на 13,9 мкр, товщина центрального сектора макули вірогідно збільшилася на 14,9 мкр, товщина всієї ділянки, що вимірювали, — в середньому на 11,2 мкр, об'єм ділянки, яку вимірюва-

Таблиця 2. Порівняння стану сітківки в задньому полюсі ока через 2 місяці та 1 рік після вітреоретинального втручання на очах із повним закриттям МР

Показники, що вивчалися	Через 2 місяці М (SD), мкм, діапазон даних, n = 21	Через 1 рік М (SD), мкм, діапазон даних, n = 22	Значущість відмінностей
Мінімальна товщина фовеа, мкр	80,4 (8,32) 68,7–95,2	94,3 (13,4) 69,4–116,2	t = 6,97; p < 0,01
Товщина центрального сектора, мкр	178,7 (10,4) 162,9–200,8	193,6 (18,1) 170,1–220,1	t = 7,82; p < 0,001
Товщина всієї ділянки, яку вимірювали, мкр	260,1 (23,01) 235,0–299,2	271,3 (25,8) 242,2–308,4	t = 8,26; p < 0,001
Об'єм ділянки, що вимірювали, мм³	7,30 (0,11) 7,18–7,52	7,41 (0,14) 7,22–7,62	t = 10,05; p < 0,001

Таблиця 3. Стан відновлення структур сітківки за показниками ОКТ через 2 місяці та через 1 рік після вітреоретинального втручання на очах із повним закриттям МР

Стан сітківки	Через 2 місяці, n = 21, абс. (%)	Через 1 рік, n = 22, абс. (%)	Значущість відмінностей
Зовнішня погранична мембрана: — відновлена; — не відновлена	10 (47,6) 11 (52,4)	18 (81,8) 4 (18,2)	$\chi^2 = 5,53$, p = 0,018
Еліпсоїдна зона: — відновлена; — не відновлена	8 (38,1) 13 (61,9)	17 (77,3) 5 (22,7)	$\chi^2 = 6,78$, p = 0,009
Локальне відшарування фовеоли: — є; — немає	3 (14,3) 18 (85,7)	1 (4,5) 21 (96,5)	$\chi^2 = 1,21$, p = 0,27
Дисоціація шару нервових волокон: — є; — немає	3 (14,3) 18 (85,7)	4 (18,2) 18 (81,8)	$\chi^2 = 0,12$, p = 0,72
Дефекти внутрішнього ядерного шару, внутрішнього плексиформного шару, шару гангліозних клітин: — є; — немає	18 (85,7) 3 (14,3)	19 (86,4) 3 (13,6)	$\chi^2 = 0,01$, p = 0,95

ли, — в середньому на $0,11 \text{ мм}^3$. Ці дані свідчать про те, що протягом року після операції продовжується відновлення рельєфу сітківки після закриття наскрізного МР, тобто стан сітківки через 2 місяці після операції є проміжною оцінкою кінцевого результату лікування.

Наведені в табл. 3 дані свідчать про те, що застосування 20% газово-повітряної суміші перфторпропану для лікування наскрізних МР із діаметром основи більше 1000 мкр дозволяють відновити нормальні анатомічні взаємозв'язки між шарами сітківки, що є найбільш важливим результатом хірургії для відновлення гостроти зору.

Через 2 місяці після операції відновлення зовнішньої пограничної мембрани було тільки на 10 очах (47,6 %), а через 1 рік після втручання — вже на 18 (81,8 %), різниця статистично значуща ($\chi^2 = 5,53$, $p = 0,018$). Аналогічні зміни відбулися із відновленням еліпсоїдної зони фоторецепторів — тільки на 8 очах через 2 місяці після операції та на 17 очах через 1 рік ($\chi^2 = 6,78$, $p = 0,009$). Також зменшилася кількість очей із локальним відшаруванням фовеоли як етапу відновлення анатомічних співвідношень сітківки з 3 очей у термін 2 місяці до 1 ока через рік після втручання, різниця статистично не значуща ($\chi^2 = 1,21$, $p = 0,27$). Треба також зазначити, що зміни, пов'язані із видаленням ВПМ, а саме дисоціація шару нервових волокон, дефекти внутрішнього ядерного шару, внутрішнього плексиформного шару, шару гангліозних клітин, вже значно виражені на більшості очей (85,7 %) через 2 місяці після втручання та зберігаються через 1 рік спостереження (86,4 %). Таким чином, для відновлення зовнішньої пограничної мембрани й еліпсоїдної зони фоторецепторів треба значно більше часу, ніж 2 місяці, що також підтверджує той факт, що 2 місяці після операції є проміжним етапом оцінки результату.

Динаміку гостроти зору через 2 місяці та через 1 рік спостереження подано на рис. 1.

До операції гострота зору була здебільшого нижче за 0,1 — 14 очей, через 2 місяці після втручання гострота зору значуще покращилася і на 13 очах вже була більше за 0,1 ($\chi^2 = 9,58$, $p = 0,002$). Через рік після втручання гострота зору ще більше зросла — 17 очей мали функціональний результат вище за 0,1, дані значуще відрізняються від вихідної гостроти зору ($\chi^2 = 21,8$, $p = 0,0001$). Порівняння гостроти зору, досягнутої у термін 2 місяці та 1 рік, не виявило вірогідних відмінностей ($\chi^2 = 3,7$, $p = 0,054$). Можливо, це пов'язано із невеликою кількістю спостережень.

Обговорення

Ідіопатичні наскрізні МР — патологія, яка має низькі анатомічні результати повного закриття розриву стандартними методиками лікування.

Liu L et al. підтвердили, що застосування стандартних методик вітреоретинальної хірургії наскрізних МР має 100% рівень успішності при проведенні одного або кількох втручань у разі малих і середніх макулярних отворів, та лише близько 80% рівень закриття та гірші результати гостроти зору у разі великих макулярних отворів ($> 400 \text{ мкр}$) [20].

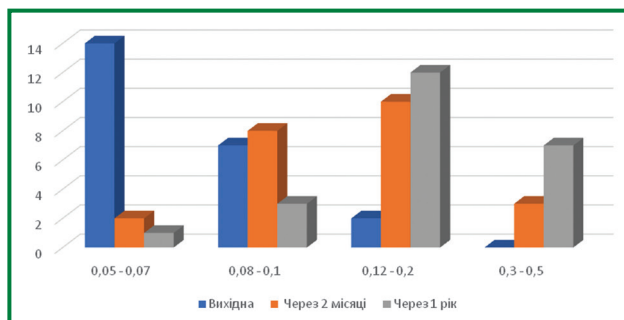


Рисунок 1. Динаміка гостроти зору через 2 місяці та через 1 рік спостереження на очах із наскрізними МР після вітреоретинального втручання

Треба зазначити, що у більшості праць оцінюється мінімальний діаметр розриву. Дослідження CLOSE Study Group подало результати аналізу 206 робіт із вивчення ефективності різних методик вітреоретинальної хірургії для лікування ідіопатичних наскрізних МР, і тільки 31 дослідження включало результати хірургії розривів із мінімальним діаметром $> 400 \text{ мкр}$. Згідно з цими даними закриття розриву із мінімальним діаметром вище 585 мкр при виконанні вітректомії із видаленням ВПМ із діаметром більше 3 дисків зорового нерва і тампонадою газово-повітряною сумішшю, з концентрацією газів, що не розширюються, не перевищувало 80 % у жодному із досліджень [21].

У нашій роботі розглядається лікування розривів із діаметром основи більше ніж 1000 мкр, із мінімальним діаметром у діапазоні 650–960 мкр, особливістю методики було видалення ВПМ не більше 2 діаметрів диска зорового нерва та застосування 20% газово-повітряної суміші перфторпропану, концентрації газу, який слабо розширюється, протягом перших днів після операції, що дозволяє максимально тривало тампонувати макулярну зону. Через 2 місяці МР були повністю закриті на 21 оці (91,7 %) та на 22 очах (95,9 %) після повторних операцій через рік спостереження.

Крім закриття розриву, найбільш важливим результатом хірургії є відновлення зовнішньої пограничної мембрани й еліпсоїдної зони фоторецепторів — структур, які безпосередньо впливають на функціональний результат лікування.

В одному з перших досліджень із застосуванням ОКТ для оцінки стану зовнішньої пограничної мембрани й еліпсоїдної зони фоторецепторів (сполучення IS — OS) після хірургії наскрізних ідіопатичних МР, у якому брали участь 62 хворі (62 ока), закриття розриву було на 56 очах (90,3 %), при цьому із мінімальним діаметром розриву $> 400 \text{ мкр}$ було тільки 17 очей. Автори показали, що через 6 тижнів повне відновлення зовнішньої пограничної мембрани й еліпсоїдної зони фоторецепторів було тільки на 7 очах (12,8 %), а через 6 місяців — вже на 29 очах (51,8 % випадків) [22]. В інших роботах також було підтверджено ці результати [23–26].

У нашому дослідженні повне відновлення зовнішньої пограничної мембрани й еліпсоїдної зони фоторецепторів через 2 місяці було в 38,1 % випадків, збільшившись до 77,3 % через рік спостереження. Тобто

запропонована методика дозволяє не тільки досягати високого відсотка повного закриття наскрізних МР великого діаметра, а й призводить до високого рівня відновлення основних структур сітківки, які відповідають за функціональний результат лікування.

Видалення ВПМ завжди призводить до низки змін шарів сітківки, а саме до дисоціації шару нервових волокон, дефектів внутрішнього ядерного шару, внутрішнього плексиформного шару, шару гангліозних клітин. Чим більша площа видаленої ВПМ, тим більші зміни в сітківці. Ми видаляли ВПМ мінімально — 2 діаметра диска зорового нерва. Кількість очей із цими порушеннями у термін як 2 місяці, так і 1 рік була у межах 85 %, це повністю збігається із даними літератури [27–31].

Поліпшення гостроти зору, отримане в цій роботі, суттєво не відрізняється від результатів більшості досліджень, у яких вивчається закриття наскрізних МР великого діаметра [1, 5, 6, 11, 19, 20].

Висновки

Застосування 20% газово-повітряної суміші перфторпропану у вітреоретинальній хірургії наскрізних ідіопатичних МР із діаметром основи більше ніж 1000 мкр є високоефективним — 95,9 % повного закриття розриву через рік після операції. Отримані через 2 місяці результати відновлення рельєфу сітківки, зовнішньої пограничної мембрани, еліпсоїдної зони фоторецепторів і гостроти зору є проміжними, оскільки значуще покращуються через рік після втручання, що свідчить про велику тривалість відновлення макулярної зони у хірургії наскрізних ідіопатичних МР великого розміру.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання — 2020–2027 роки).

Внесок авторів. Путієнко О.О. — концепція та дизайн дослідження, керівництво дослідницьким проектом; Руднєв М.О. — набір пацієнтів, збір даних, інтерпретація даних, написання рукопису та підготовка остаточної версії рукопису; Варивончик Д.В. — критичний перегляд рукопису на предмет важливого інтелектуального змісту та редагування рукопису; Денисюк Л.І. — дизайн дослідження, інтерпретація даних, підготовка рукопису; Лисенко М.Г. — статистичний аналіз, концептуалізація роботи.

Список літератури

1. Steel DH, Donachie PHJ, Aylward GW, Laidlaw DA, Williamson TH, Yorston D, BEAVRS Macular hole outcome group. Factors affecting anatomical and visual outcome after macular hole surgery: findings from a large prospective UK cohort. *Eye (Basingstoke)*. 2021;35:316–25. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0844-x>.

2. Frisina R, Gius I, Tozzi L, Midena E. Refractory full thickness macular hole: current surgical management. *Eye (Basingstoke)*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01330-y>.

3. Maguire MJ, Steel DH, Yorston D, et al. Outcome of revision procedures for failed primary macular hole surgery. *Retina*. 2020. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000003072>.

4. Geng X-Y, Wu H-Q, Jiang J-H, et al. Area and volume ratios for prediction of visual outcome in idiopathic macular hole. *Int J Ophthalmol*. 2017. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.08.12>.

5. Kaźmierczak K, Stafiej J, Stachura J, Żuchowski P, Malukiewicz G. Long-term anatomic and functional outcomes after macular hole surgery. *J Ophthalmol* 2018;2018:3082194.

6. Ch'ng SW, Patton N, Ahmed M, Ivanova T, Baumann C, Charles S, et al. The Manchester large macular hole study: Is it time to reclassify large macular holes? *Am J Ophthalmol* 2018;195:36–42.

7. Frisina R, Gius I, Tozzi L, Midena E. Refractory full thickness macular hole: current surgical management. *Eye*. 2022;36:1344–1354.

8. Michalewska Z, Michalewski J, RA, Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology*. 2010;117:2018–25. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.011>.

9. Michalewska Z, Michalewski J, Dulczewska-Cichecka K, Adelman RA, Nawrocki J. Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique. *Retina*. 2015;35:1844–50. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000555>.

10. Mahalingam P. Surgical outcomes of inverted internal limiting membrane flap technique for large macular hole. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61:601–603.

11. Chen Z, Zhao C, Ye JJ, Wang XQ, Sui RF. Inverted internal limiting membrane flap technique for repair of large macular holes: a short-term follow-up of anatomical and functional outcomes. *Chin Med J*. 2016;129:511–7. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.176988>.

12. Meyer CH, Szurman P, Haritoglou C, et al. Application of subretinal fluid to close refractory full thickness macular holes: treatment strategies and primary outcome: APOSTEL study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258:2151–61. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04735-3>.

13. Primavera V, Centoducati T, Agea L, Zucchiatti I, Querques L, Querques G. Pilot evaluation of a new surgical technique for persistent or recurrent large macular holes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:266–8. <https://doi.org/10.3928/23258160-20180329-09>.

14. Wong R, Howard C, Orobona GD. Retina expansion technique for macular hole apposition report 2. *Retina*. 2018;38:660–3. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001705>.

15. Osman Abdelzاهر Mohammed et al. New Surgical Technique for Management of Recurrent Macular Hole. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2017;24(1):61–63. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_211_15

16. Charles S, Randolph JC, Neekhra A, Salisbury CD, Littlejohn N, Calzada JI. Arcuate retinotomy for the repair of large macular holes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44(1):69–72.

17. Rizzo S, Caporossi T, Tartaro R, et al. A human amniotic membrane plug to promote retinal breaks repair and recurrent macular hole closure. *Retina*. 2019;39:S95–103. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002320>.

18. Derveniz N, Derveniz P, Sandinha T, Murphy DC, Steel DH. Intraocular Tamponade Choice with Vitrectomy and Internal Limiting

Membrane Peeling for Idiopathic Macular Hole: A Systematic Review and Meta-analysis. Ophthalmol Retina. 2022;6(6):457-468. doi: 10.1016/j.oret.2022.01.023.

19. Venkatesh R, Mohan A, Sinha S, Aseem A, Yadav NK. Newer indices for predicting macular hole closure in idiopathic macular holes: A retrospective, comparative study. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67:1857-62.

20. Liu L, Enkh-Amgalan I, Wang N-K, et al. Results of macular hole surgery Evaluation Based on the International Vitreomacular Traction Study Classification. *Retina.* 2018;38:900-6. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001647>.

21. Flavio A. Rezende, Bruna G. Ferreira, Emmanouil Rampakakis, et al. Surgical classification for large macular hole: based on different surgical techniques results: the CLOSE study group. *International Journal of Retina and Vitreous.* 2023;9:4. <https://doi.org/10.1186/s40942-022-00439-4>.

22. Landa G, Gentile RC, Garcia PMT, Muldoon TO and Rosen RB. External limiting membrane and visual outcome in macular hole repair: spectral domain OCT analysis. *Eye.* 2012;26,61-69.

23. Shimozone M, Oishi A, Hata M, Kurimoto Y. Restoration of the photoreceptor outer segment and visual outcomes after macular hole closure: Spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249:1469-76.

24. Vishal MY, Naresh Babu, Piyush Kohli, Anand Rajendran, Kim Ramasamy. Retrospective study of changes in ocular coherence tomography characteristics after failed macular hole surgery and outcomes of fluid gas exchange for persistent macular hole. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2018;66(8):1130-1135.

25. Lee MW, Kim TY, Song YY, Baek SK, Lee YH. Changes in each retinal layer and ellipsoid zone recovery after full thick-

ness macular hole surgery. *Sci Rep.* 2021;11:11351. doi: 10.1038/s41598-021-90955-4.

26. Bacherini D, Savastano MC, Dragotto F, et al. Morphofunctional evaluation of full-thickness macular holes by the integration of optical coherence tomography angiography and microperimetry. *J Clin Med.* 2020;9:229. <https://doi.org/10.3390/jcm9010229>.

27. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, Yamakoshi T, Kondo M, Nakamura M. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology.* 2005;112:1415-20.

28. Mitamura Y, Ohtsuka K. Relationship of dissociated optic nerve fiber layer appearance to internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology.* 2005;112:1766-70.

29. Figen Batioğlu, Emin Özmert. Evaluation of Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness after Vitreoretinal Surgery with Internal Limiting Membrane Peeling in Cases with Idiopathic Macular Hole. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:138-143. DOI: 10.4274/tjo.34545.

30. Xin Ye, Jiahao Xu, Shucheng He, Jun Wang, Jinglei Yang, Jiwei Tao, Yiqi Chen and Lijun Shen. Quantitative evaluation of dissociated optic nerve fibre layer (DONFL) following idiopathic macular hole surgery. *Eye.* 2023;37:1451-1457. doi.org/10.1038/s41433-022-02150.

31. Spaid RF. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane removal is inner retinal dimpling. *Retina.* 2012;32:1719-1726.

Отримано/Received 02.03.2026

Рецензовано/Revised 14.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2026 ■

Information about authors

Oleksii Putienko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology for 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>

Mykhailo Rudniew, PhD student, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: michael0902@ukr.net; phone: +380 (98) 959-95-22; <https://orcid.org/0009-0009-2970-0047>

Denys Varyvonchik, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Institute for Functional Status Assessment (Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Disability Problems), Dnipro, Ukraine; e-mail: erzaz70@gmail.com, dv7@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2107-6269>

Liubov Denysiuk, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: cmho.kmkol@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7073-7364>

Mykhailo Lysenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: lmg_1976@ukr.net; phone: +380 (67) 793-00-27; <https://orcid.org/0000-0001-5267-9615>

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 within the framework of the research project "Development of new methods for the diagnosis, treatment and prevention of refractive, inflammatory, dystrophic and traumatic diseases of the organ of vision and their clinical and experimental substantiation" (state registration number 01200105324, implementation period — 2020–2027).

Authors' contribution. O.O. Putienko — research concept and design, research project management; M.O. Rudniew — patient recruitment, data collection, data interpretation, manuscript writing, and preparation of the final manuscript; D.V. Varyvonchik — critical review of the manuscript for important intellectual content and editing of the manuscript; L.I. Denysiuk — study design, data interpretation, manuscript preparation; M.H. Lysenko — statistical analysis, conceptualization of work.

O.O. Putienko¹, M.O. Rudniew¹, D.V. Varyvonchik², L.I. Denysiuk¹, M.H. Lysenko¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Institute for Functional Status Assessment (Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Disability Problems), Dnipro, Ukraine

Outcomes of vitreoretinal surgery for full-thickness idiopathic macular holes with a base diameter greater than 1,000 µm, using a gas-air mixture of low-expansion perfluoropropane

Abstract. Background. The use of standard vitreoretinal surgical techniques for large full-thickness macular holes (MHs) results in their complete closure in only 77–87 % of cases; therefore, the search for new treatment approaches remains a priority. Objective: to evaluate the efficacy of vitreoretinal surgery for full-thickness idiopathic

MHs with a base diameter above 1,000 µm using a gas-air mixture of low-expansion perfluoropropane. **Materials and methods.** The study included 22 patients (24 eyes) with full-thickness idiopathic MHs with a base diameter greater than 1,000 µm. The minimum MHs diameter ranged from 650 to 960 µm, and the maximum from

1,105 to 1,585 μm . Vitreoretinal surgery was performed using a 25G, following a standard technique involving the removal of the internal limiting membrane with a diameter of 2.0 optic disc, passive massage of the tear edges for 5 minutes and tamponade of the vitreous cavity with a 20% perfluoropropane gas-air mixture. The follow-up period was 2 months and 1 year. **Results.** After 2 months, complete closure of the holes was achieved in 21 eyes (91.7 %); one year after repeat procedures, complete closure of the MHs was achieved in 22 eyes (95.9 %). In 2-month follow up, the minimum retinal thickness in the fovea averaged 80.4 (SD 8.32) μm ; the thickness of the central macular sector averaged 178.7 (SD 10.4) μm ; the thickness of the entire measured area in the posterior pole of the eye was 260.1 (SD 23.1) μm ; and the volume of the measured area averaged 7.30 (SD 0.11) mm^3 . One year after surgery, these parameters had increased significantly by 13.9, 14.9, 11.2 μm and 0.11 mm^3 , respectively. Recovery of the external limiting membrane was observed in 10 eyes (47.6 %) after 2 months, and in 18 eyes (81.8 %) after 1 year; the difference was

statistically significant ($\chi^2 = 5.53$, $p = 0.018$). Recovery of the ellipsoid zone of photoreceptors was noted in 8 eyes (38.1 %) after 2 months and in 17 eyes (77.3 %) after 1 year ($\chi^2 = 6.78$, $p = 0.009$). Visual acuity improved significantly both 2 months ($\chi^2 = 9.58$, $p = 0.002$) and 1 year after the procedure ($\chi^2 = 21.8$, $p = 0.0001$). **Conclusions.** The use of a 20% perfluoropropane gas-air mixture in vitreoretinal surgery for full-thickness idiopathic MHs with a base diameter above 1,000 μm is highly effective, achieving a 95.9 % rate of complete hole closure one year after surgery. The results obtained after 2 months regarding the restoration of retinal anatomy, the external limiting membrane, the ellipsoid zone and visual acuity are interim, as they improve significantly one year after the procedure, which indicates that recovery of the macular area takes a long time in cases of surgery for large-sized MHs.

Keywords: full-thickness idiopathic macular holes; base diameter greater than 1,000 μm ; 20% perfluoropropane gas-air mixture; external limiting membrane; ellipsoid zone; visual acuity

A. V. Serdiuk¹, S. Yu. Mogilevskyy², V. M. Serdiuk¹, M. S. Babenko³, S. V. Ziablitshev³¹ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Serum L- and E-selectins as independent predictors of the adverse development and course of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Endothelial activation and leukocyte-endothelium interactions are central to diabetic retinopathy (DR) and may underlie diabetic maculopathy (DMP). Serum markers for macular risk stratification remain limited. Aim of the study was to evaluate serum L- (LS) and E-selectins (ES) as independent predictors of the adverse development and course of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** Baseline cross-sectional analysis included 136 patients with type 2 diabetes and DR. DMP was assessed as present/absent (+/-); optical coherence tomography endpoints were central retinal thickness (CRT) and volume (CRV). LS and ES were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Linear and logistic regression (per +10 ng/mL) were adjusted for age, diabetes duration, systolic blood pressure, and DR stage; ROC analysis assessed discrimination. **Results.** DMP was present in 42.6 % of patients (58/136). LS and ES were higher in DMP+ than in DMP- ($p < 0.001$). After adjustment, both biomarkers were independently associated with higher CRT and CRV ($p < 0.001$) and predicted DMP (LS: odds ratio 4.14; ES: odds ratio 5.92 per +10 ng/mL; $p < 0.001$). Discrimination was excellent (AUC 0.900 for LS; 0.902 for ES); optimal cutoffs were $LS \geq 49.0$ ng/mL and $ES \geq 55.9$ ng/mL. For strictly defined diabetic macular edema, associations attenuated after adjustment for DR stage. **Conclusions.** LS and ES are strong independent predictors of DMP and worse optical coherence tomography structural outcomes in DR and may support pragmatic risk stratification.

Keywords: type 2 diabetes; diabetic retinopathy; macular edema; tomography; selectins; L-selectin; E-selectin; biomarkers

Introduction

Diabetes mellitus remains a leading cause of working-age vision loss, primarily driven by diabetic retinopathy (DR) and macular involvement, clinically encompassed as diabetic maculopathy (DMP) [1, 2]. While optical coherence tomography (OCT) is fundamental for quantifying central retinal parameters, identical baseline OCT morphotypes often exhibit disparate progression rates [3–5]. This variability highlights the need for systemic biomarkers reflecting underlying microvascular damage to complement imaging in predicting adverse OCT outcomes [6, 7].

Contemporary paradigms frame DR as a neurovascular disease driven by chronic inflammation, oxidative stress, and blood-retinal barrier breakdown [8–11]. Central to this

pathogenesis is leukostasis — the pathological amplification of leukocyte-endothelial interactions that promotes capillary occlusion and increased vascular permeability [8–11]. Selectins mediate the early stages of this adhesion cascade [12, 13]. Specifically, soluble E-selectin (ES) serves as a marker of endothelial activation, while L-selectin (LS) reflects leukocyte readiness for transendothelial migration [12–14].

Clinical evidence indicates that elevated selectin levels accompany diabetic microvascular complications, with ES showing prognostic value for DR [15–19]. However, LS data remain limited [16], and specific associations with quantitative macular alterations are underexplored. Therefore, this study aims to evaluate the association of serum LS and ES levels with DMP presence and quantitative OCT parameters

in patients with type 2 diabetes and DR, determining their prognostic capacity for clinical risk stratification.

Aim: to evaluate serum L- and E-selectins as independent predictors of the adverse development and course of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods

All studies were conducted in compliance with the main provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964, with subsequent amendments, including the 2000 version), and in accordance with the current legislation of Ukraine. The study protocol was approved by the Ethics and Academic Integrity Commission of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. All patients enrolled in the study provided informed consent to participate. By design, this was a prospective cohort study (for the present work, a cross-sectional analysis of baseline data was performed).

The study included 136 patients with T2DM and DR. The DR stage was determined at baseline according to the World Health Organization (WHO) criteria and classified as follows: non-proliferative DR (NPDR), pre-proliferative DR (PPDR), and proliferative DR (PDR) [20].

All patients underwent standard ophthalmological examinations: visual acuity assessment using a Huvitz CCP-3100 chart projector and an HDR-7000 digital phoropter; static perimetry with a Carl Zeiss Meditec Humphrey Field Analyzer model 740i; refractometry using a Huvitz HRK-7000 autorefractor; tonometry via a Huvitz HNT-7000 automatic non-contact tonometer; corneal pachymetry with an Oculus Pentacam AXL; slit-lamp biomicroscopy using a Kanhua SLM-2ER; gonioscopy with an Ocular three-mirror Goldmann contact lens; ophthalmoscopy using Volk Digital wide field lenses and an Ocular three-mirror Goldmann contact lens; and OCT on an Optoview RTVue RT-100, 100-2 device. When necessary, fundus photography was performed using a TOPCON TRS-NW7SF fundus camera, and fluorescein angiography was conducted according to clinical indications. Quantitative OCT parameters were determined: CRT (μm) and CRV (mm^3).

The primary clinical phenotype in this study was the presence of DMP, which was evaluated as a binary variable (absent (–)/present (+)). DMP was considered an integral indicator of macular involvement [21]. For the purpose of differentiation and sensitivity analysis, the presence of true diabetic macular edema (DME) was additionally recorded [22].

Baseline serum levels of LS and ES (ng/mL) were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (Peninsula Laboratories, Inc., USA) on a Stat Fax 303 Plus microplate reader (Awareness Technology, Inc., USA). Additionally, data on clinical and demographic parameters were collected, including age, T2DM duration, systolic blood pressure (SBP), and glycated hemoglobin (HbA1c, %) levels. A complete-case approach was applied within each analysis.

Statistical analysis was performed using EZR v.1.54 software (a graphical user interface for R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Austria) [23]. The normality of continuous variables was assessed

using the Shapiro-Wilk test. Given the predominantly non-normal distribution, continuous data are presented as the median (Me) and interquartile range [Q1–Q3], while categorical data are presented as counts (n) and percentages (%). To compare two independent groups (DMP– and DMP+), the Mann-Whitney U test was used for continuous variables, and Pearson's chi-square (χ^2) test (or Fisher's exact test, if necessary) was applied for categorical variables.

Associations of selectin levels with quantitative OCT parameters (CRT and CRV) were evaluated using linear regression, reporting the unstandardized regression coefficient (B) and the 95% confidence interval (95% CI). Associations of selectins with the presence of DMP were assessed using binary logistic regression to calculate the odds ratio (OR) and 95% CI. Regression models were constructed in two variants: unadjusted (crude) models and models adjusted for age, T2DM duration, SBP, and DR stage. To provide a clinically interpretable effect size, LS and ES levels in the models were scaled to reflect an increment per +10 ng/mL.

The risk gradient analysis was performed by stratifying the markers into quartiles (Q1–Q4) within the cohort, evaluating differences in DMP proportions across quartiles (using the χ^2 test) and applying a linear trend test (p_trend). The discriminatory capacity of selectins for the presence of DMP was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) analysis, calculating the area under the curve (AUC) and 95% CI. The optimal cut-off value was determined using the Youden index, followed by the calculation of sensitivity, specificity, positive, and negative predictive values (PPV/NPV) for the study sample. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$; all tests were two-sided.

Results

The study included 136 patients with T2DM and DR, whose baseline serum levels of soluble adhesion molecules (LS and ES) were determined. Based on the baseline severity of fundus lesions, patients were distributed as follows: non-proliferative DR (NPDR) was observed in 60 (44.1 %) individuals, pre-proliferative DR (PPDR) in 42 (30.9 %), and proliferative DR (PDR) in 34 (25.0 %) patients. Overall, the presence of DMP was documented in 58 (42.6 %) patients within the cohort. Since patient age did not differ significantly across disease stages ($p = 0.277$), this minimized the influence of the age factor during direct inter-group comparisons. The median baseline concentration in the overall cohort was 43.95 [29.58–60.40] ng/mL for LS and 46.55 [24.30–64.92] ng/mL for ES. Comparing clinical and laboratory characteristics depending on the presence of DMP revealed that the DMP+ group exhibited a more severe overall DR course ($p < 0.001$). Specifically, detailed analysis by clinical stages demonstrated an expected pathological redistribution: the proportion of patients with early-stage NPDR was significantly lower among those with maculopathy compared to the group without macular involvement (20.7 vs. 61.5 %; $p < 0.001$). The frequency of PPDR did not differ significantly between the groups (25.9 vs. 34.6 %; $p = 0.275$). Conversely, the proportion of PDR was highly significantly prevalent in the DMP+ group, reaching 53.4 % compared to only 3.8 % in patients without maculopathy ($p < 0.001$). Furthermore, patients with DMP had higher

levels of SBP and HbA1c, as well as worse morphometric OCT parameters — CRT and CRV (all $p < 0.001$). Concurrently, the concentrations of both investigated selectins were significantly higher in patients with maculopathy compared to the group without macular involvement (Table 1, Fig. 1).

Since DMP is an integrated consequence of progressive microcirculatory and BRB impairment, the subsequent step evaluated the independent effect of endothelial dysfunction markers on quantitative structural retinal parameters. In linear regression models, an increment in the concentration of both selectins per +10 ng/mL was significantly associated with increased CRT and CRV in both unadjusted models and models adjusted for age, T2DM duration, SBP level, and clinical DR stage (Table 2, Fig. 2). Specifically, in the fully adjusted model, a +10 ng/mL increase in LS level was associated with a 60.47 μm increase in CRT (95% CI 43.27–77.68; $p < 0.001$), and a similar ES increment was associated with a 67.09 μm increase in CRT (95% CI 48.90–85.28; $p < 0.001$). Similar independent positive associations were observed for the macular volumetric parameter — CRV.

In selecting the key clinical endpoint, we preferred the integral DMP phenotype over strictly defined DME. Pre-

liminary sensitivity analysis demonstrated that although serum levels of both selectins significantly increased in patients with true DME, this association lost statistical significance in stringent multivariable models after adjusting for DR stage (e.g., for L-selectin, the adjusted OR was 1.35; 95% CI 0.93–1.95; $p = 0.115$). This indicates that the formation of true DME is largely mediated by the severity of structural changes in the peripheral retina (DR stage), generating a pronounced collinearity effect. In contrast, DMP, as a broader concept encompassing various stages of macular microvascular dysfunction (from early ischemia to exudation), allows for the mitigation of this confounding effect and the assessment of the direct impact of systemic endothelial dysfunction on the central retina, independent of DR stage.

Transitioning from structural retinal changes to assessing clinical phenotype risk, binary logistic regression confirmed both markers as powerful independent predictors of DMP presence (Table 3). Even after maximal adjustment for systemic factors and DR stage itself, a 10 ng/mL increase in LS raised the odds of detecting DMP by 4.14 times (95% CI 2.58–6.66; $p < 0.001$). The analogous effect for ES was even

Table 1. Clinical characteristics, OCT parameters, and selectin levels in patients depending on the presence of DMP

Parameter	DMP– (n = 78)	DMP+ (n = 58)	p-value
Age, years	64.50 [58.00–70.00]	65.00 [59.25–70.00]	0.447
Sex, n (%)			0.764
— male	37 (47.4)	25 (43.1)	
— female	41 (52.6)	33 (56.9)	
T2DM duration, years	16.00 [13.00–19.00]	16.00 [13.00–19.75]	0.963
SBP, mmHg	150.00 [140.00–160.00]	160.00 [150.00–170.00]	< 0.001
HbA1c, %	9.05 [7.80–10.30]	10.10 [8.85–11.45]	0.008
CRT, μm	237.50 [201.50–271.25]	514.00 [455.25–588.50]	< 0.001
CRV, mm^3	0.19 [0.16–0.21]	0.44 [0.35–0.46]	< 0.001
LS, ng/mL	30.45 [23.80–43.82]	61.80 [50.53–68.48]	< 0.001
ES, ng/mL	25.05 [22.23–45.97]	65.30 [56.33–71.40]	< 0.001
DR stage, n (%)			< 0.001
— NPDR	48 (61.5)	12 (20.7)	< 0.001
— PPDR	27 (34.6)	15 (25.9)	0.275
— PDR	3 (3.8)	31 (53.4)	< 0.001

Note: p-value from the Mann-Whitney U test for continuous variables and Pearson’s χ^2 test (or Fisher’s exact test, if necessary) for categorical variables.

Table 2. Associations of L- and E-selectin with OCT parameters: multiple linear regression results

Predictor (per +10 ng/mL)	Endpoint	Unadjusted model B (95% CI)	p-value	Adjusted model* B (95% CI)	p-value
LS	CRT, μm	68.92 (56.20–81.64)	< 0.001	60.47 (43.27–77.68)	< 0.001
	CRV, mm^3	0.060 (0.050–0.070)	< 0.001	0.050 (0.040–0.070)	< 0.001
ES	CRT, μm	82.38 (71.22–93.53)	< 0.001	67.09 (48.90–85.28)	< 0.001
	CRV, mm^3	0.070 (0.060–0.080)	< 0.001	0.060 (0.040–0.080)	< 0.001

Notes: B — unstandardized regression coefficient; * — adjusted for age, T2DM duration, SBP, and DR stage. All effects are presented per +10 ng/mL increment in the marker.

more pronounced, exhibiting an OR of 5.92 (95% CI 3.17–11.04; $p < 0.001$).

To provide additional clinical illustration of the dose-dependent nature of the association, the entire dataset was stratified by selectin concentration quartiles (Q1–Q4). The proportion of patients with DMP was found to increase rapidly and monotonically from the lowest to the highest marker levels. For L-selectin, DMP frequency rose from 0 % in quartile Q1 to 91.2 % in quartile Q4 ($\chi^2 p < 0.001$). An identical gradient was observed for E-selectin — from 0 % in Q1 to 91.2 % in Q4 ($\chi^2 p < 0.001$). In both instances, a highly significant linear trend for the increasing complication frequency was confirmed ($p_{\text{trend}} < 0.001$) (Fig. 3).

Given the strong and independent associations, the final step evaluated the diagnostic/discriminatory capacity

of these biomarkers using receiver operating characteristic (ROC) analysis. Both adhesion molecules demonstrated excellent capability to differentiate patients with and without DMP: the area under the curve (AUC) for LS was 0.900 (95% CI 0.848–0.952), and for ES, it was 0.902 (95% CI 0.854–0.951) (Table 4, Fig. 4). The optimal cut-off values, determined by the Youden index, ensure high specificity (85.9 % for both markers) and predictive value for risk stratification.

In conclusion, it was found that patients with diabetic retinopathy and concomitant maculopathy are characterized by significantly higher levels of soluble adhesion molecules — L- and E-selectin. Multivariable analysis demonstrated robust and independent associations of both endothelial dysfunction biomarkers with the severity of structural retinal

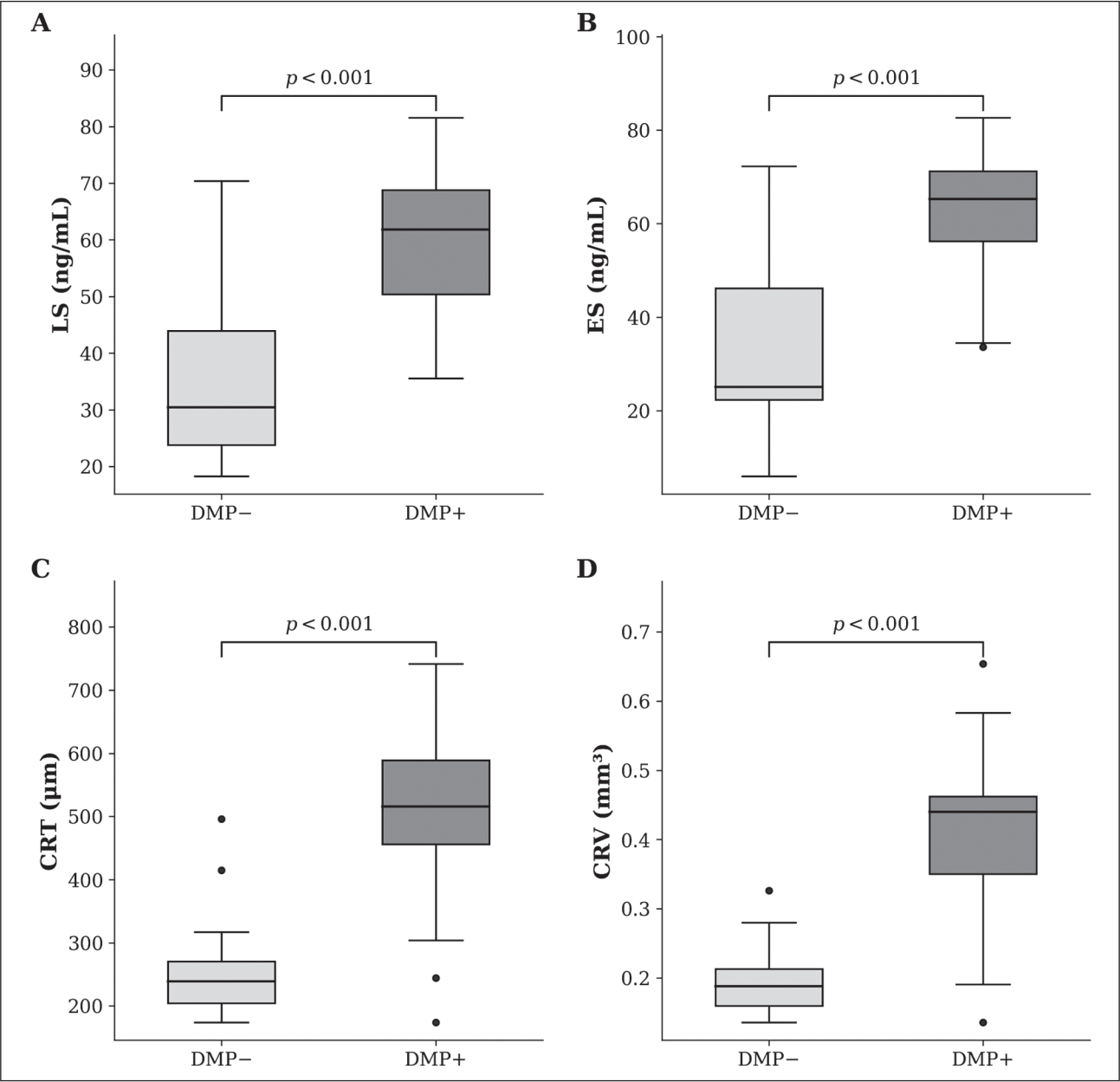


Figure 1. Serum selectin levels and macular OCT parameters depending on the presence of DMP: A — LS; B — ES; C — CRT; D — CRV. Boxplots display medians, IQR ranges [Q1–Q3], 1.5 IQR whiskers, and outliers. Statistical significance of differences between DMP- and DMP+ groups was evaluated using the Mann-Whitney U test

changes (based on quantitative OCT data) as well as directly with the risk of the clinical DMP phenotype. The identified distinct dose-dependent gradient in macular involvement frequency, along with the high discriminatory capacity of the markers ($AUC \geq 0.900$), indicates their substantial potential as systemic predictors of microvascular dysfunction, justifying further consideration of their pathogenetic and clinical significance.

Discussion

In this study, we demonstrated that elevated serum levels of soluble adhesion molecules, namely LS and ES, are closely associated with the presence of DMP and worse OCT

outcomes in patients with DR and T2DM. Both investigated selectins exhibited high diagnostic performance for DMP, yielding an $AUC \geq 0.900$. Furthermore, LS and ES levels displayed robust linear associations with CRT and CRV, even after multivariable adjustment for age, T2DM duration, SBP, and DR stage. These findings provide a compelling rationale to consider LS and ES as potential systemic biomarkers of macular involvement in DR, reflecting endothelial activation and the systemic inflammatory component driven by micro-circulatory impairment and amplified leukocyte-endothelial interactions.

From a pathophysiological perspective, our observed associations align with the contemporary paradigm of DR

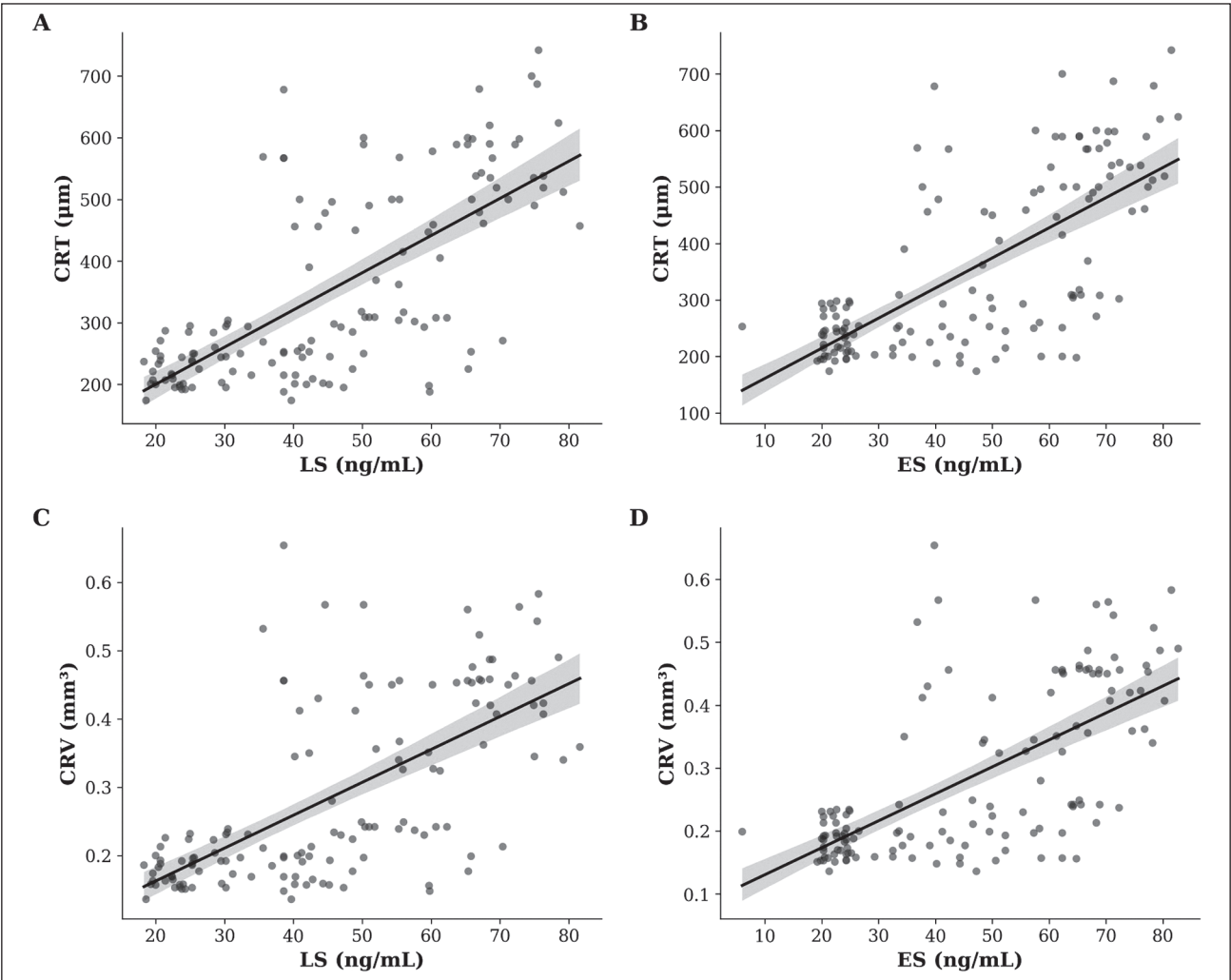


Figure 2. Associations between serum adhesion molecules and structural retinal OCT parameters. Scatter plots demonstrate linear relationships of LS and ES with CRT (A, B) and CRV (C, D). Solid lines represent linear regression fits, surrounded by 95% CI (shaded areas). Individual patient values are marked with dots

Table 3. Logistic regression: risk of DMP presence depending on selectin levels

Predictor (per +10 ng/mL)	Unadjusted model OR (95% CI)	Adjusted model 1** OR (95% CI)	Adjusted Model 2*** OR (95% CI)
LS	3.37 (2.41–4.72)*	3.43 (2.40–4.91)*	4.14 (2.58–6.66)*
ES	2.76 (2.08–3.67)*	2.96 (2.16–4.06)*	5.92 (3.17–11.04)*

Notes: * — $p < 0.001$ for all models; ** — adjusted for age, T2DM duration, and SBP; *** — additionally adjusted for DR stage (NPDR/PPDR/PDR). Effects are presented per +10 ng/mL increment in the marker.

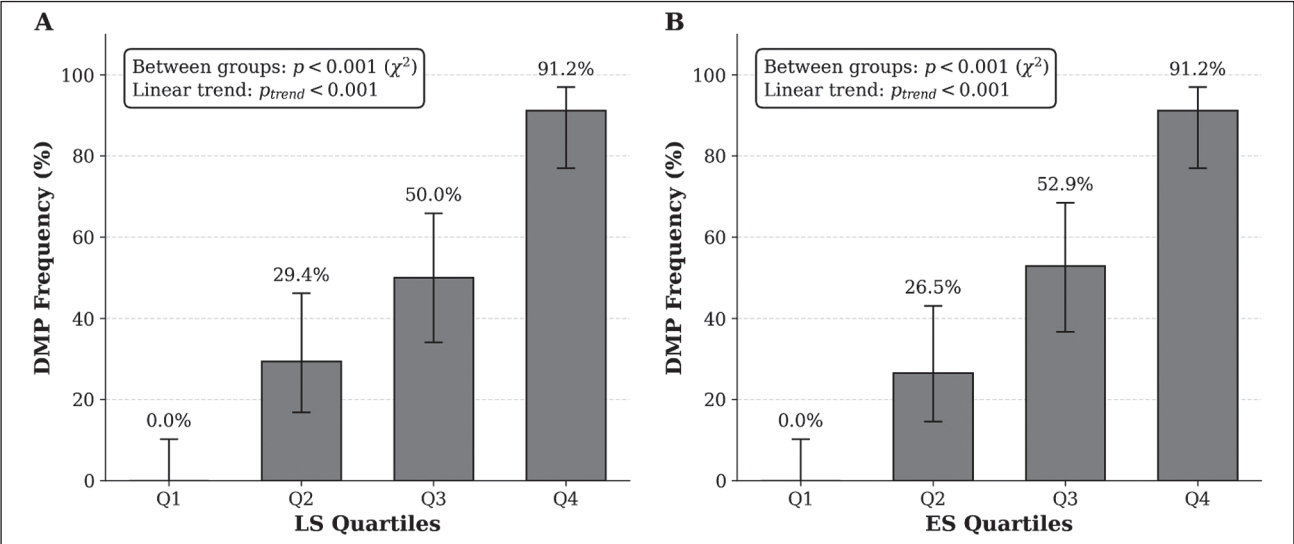


Figure 3. Frequency of DMP across quartiles of serum adhesion molecules: A — LS quartiles; B — ES quartiles. Bars reflect the percentage of DMP+ patients per quartile with 95% CI. Intergroup differences were assessed using Pearson’s χ^2 test, and linear dose-dependence via linear trend test ($p_{trend} < 0.001$)

Table 4. Discriminatory capacity of serum selectins for detecting DMP (ROC analysis)

Marker	AUC (95% CI)	Cut-off value (ng/mL)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
LS	0.900 (0.848–0.952)	≥ 49.0	81.0 %	85.9 %	81.0 %	85.9 %
ES	0.902 (0.854–0.951)	≥ 55.9	75.9 %	85.9 %	80.0 %	82.7 %

Note: the optimal cut-off value was determined by the Youden index.

as a chronic microvascular disorder in which hyperglycemia, oxidative stress, and metabolic imbalance trigger a cascade of endothelial activation, BRB breakdown, and leukostasis. Classical experimental and clinical-pathogenetic models have long emphasized the central role of inflammation and leukocyte adhesion to the vascular wall in the development of capillary nonperfusion, ischemia, and increased permeability [24]. In modern reviews, these mechanisms are viewed as interconnected pathways: under conditions of chronic glycemic toxicity, the endothelium shifts to a pro-adhesive phenotype characterized by the overexpression of adhesion molecules and chemokines, while activated leukocytes acquire an enhanced capacity for rolling and firm adhesion [25–27]. E-selectin (CD62E) serves as a marker of endothelial activation and a key mediator of the initial stages of leukocyte recruitment, whereas L-selectin (CD62L) reflects the potential of leukocytes to migrate and interact with the endothelium. The dysregulation of these processes promotes micro-occlusions, localized hypoxia, and the induction of vasopermeability factors, notably vascular endothelial growth factor (VEGF) [9, 13, 14]. In this context, the associations we identified between LS and ES and central retinal thickness/volume can be interpreted as a reflection of the systemic readiness of the leukocyte-endothelial axis to inflict damage upon the macular microvascular bed, which clinically manifests as DMP and corresponding structural OCT alterations.

Comparisons with existing literature reveal that elevated concentrations of soluble adhesion molecules in the peripheral blood during DR have been reported previously; however, the results vary depending on the type of diabetes, lesion phenotype, comorbidities, and biomarker quantification

methodology. A study by Blum et al. (2018) demonstrated an increase in adhesion molecule levels corresponding to DR severity, which is consistent with our interpretation of LS/ES as markers of the activated endothelium and the in-

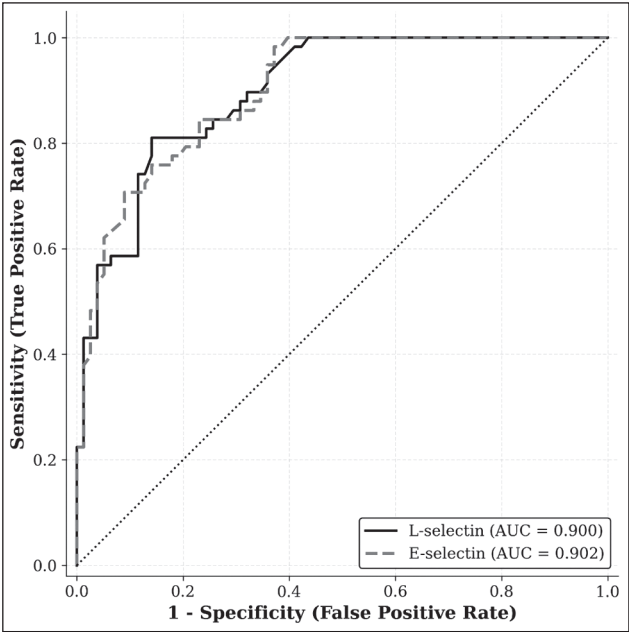


Figure 4. ROC curves evaluating the diagnostic capacity of baseline serum selectins to discriminate DMP. Plots display sensitivity versus 1-specificity for LS and ES. The legend provides the AUC for each marker. The dashed diagonal line indicates the level of random guessing (AUC = 0.500)

flammatory component [17]. Kasza et al. (2017) highlighted the potential role of plasma E-selectin in the pathogenesis of DR, and more recent prospective observations in young adults with DM evaluated soluble E-selectin alongside other adhesion molecules as predictors of retinopathy development [18, 19]. Data regarding L-selectin in the ophthalmological context are considerably more limited; nevertheless, early observations indicated an association between soluble L-selectin and DR progression [28], and cohort studies in T2DM have linked elevated selectin concentrations with overall microvascular complications [16]. Importantly, our study enriches this line of evidence by specifically emphasizing the macular component and quantitative OCT metrics, which are clinically pivotal for risk stratification and determining follow-up strategies.

The distinction between DMP and DME warrants special attention, as these terms partially overlap but are neither clinically synonymous nor identical in their OCT representations. The selection of DMP as the primary macular endpoint appears justified, given that DMP encompasses a broader spectrum of macular alterations in DR (exudative, edematous, ischemic), whereas strictly defined DME primarily represents a phenotype of increased capillary permeability. Consistently, in our sensitivity analysis, the association of selectins with true DME attenuated after adjusting for DR stage, which may reflect the tighter dependence of edema on disease severity and the dominance of local VEGF-driven mechanisms at more advanced stages. Conversely, DMP, as a broader category, maintained its association with LS/ES following multivariable adjustment, underscoring the potential of these markers to reflect macular damage not only through edema but also via microcirculatory dysfunction.

From a practical standpoint, the high discriminatory capacity of LS and ES for DMP (AUC ≥ 0.900) was accompanied by relatively high specificity at our defined cut-off values. Subject to external validation and the standardization of laboratory assays, this creates a foundation for utilizing selectins as a primary screening (triage) tool for patients with T2DM and DR: elevated values could potentially signal the need for earlier OCT imaging, more frequent macular monitoring, and more aggressive management of systemic risk factors. Such an approach could be particularly valuable in resource-limited settings or primary care, where decisions regarding referral to a retinologist are often made based on incomplete information. However, it must be emphasized that even with a high AUC, the predictive value of the established cut-offs is contingent upon the prevalence of DMP within a specific population, thereby necessitating calibration and evaluation in independent cohorts [29–31]. Moreover, the practical integration of biomarkers into clinical algorithms must account for biological variability and the influence of concomitant inflammation, obesity, smoking, renal dysfunction, and medications capable of altering the serum levels of adhesion molecules [32, 33].

The limitations of our study should be interpreted in the context of its design and clinical scope. First, given the cross-sectional nature of the analysis, the observed correlations preclude definitive conclusions regarding causal mechanisms. To corroborate these findings, prospective observations

focused on the incidence of new (incident) maculopathy and the longitudinal progression of structural retinal changes are critically needed. Second, although our models were adjusted for key clinical covariates (age, T2DM duration, SBP, DR stage), residual confounding may exist due to factors traditionally governing retinopathy progression risk (e.g., metabolic control, lipid abnormalities, renal dysfunction) [34, 35]. Third, selectin levels reflect systemic, rather than strictly local, endothelial activation within the retina; consequently, the parallel investigation of local biomarkers in intraocular fluids and their correlations with serum metrics represents a promising avenue for future research. Finally, from a translational perspective, it is imperative to evaluate whether LS/ES can predict the response to anti-VEGF therapy and other interventions, and whether their levels normalize following the optimization of systemic treatments, whose efficacy in altering the DR course has been confirmed by landmark randomized trials [36]. The interpretation of these results must also encompass the multifactorial nature of the disease. On one hand, the systemic role of E-selectin in DR is supported by previous clinical studies [37]. On the other hand, the development of DMP is a synergistic consequence of not only endothelial dysfunction but also profound neurosensory retinal impairment mediated by mechanisms of oxidative stress and neuroinflammation [38, 39].

Conclusions

1. Serum markers of endothelial dysfunction, LS and ES, emerge as robust, independent predictors of DMP in patients with T2DM.
2. Elevated concentrations of both adhesion molecules are associated with a distinct dose-dependent deterioration of morphometric OCT parameters (specifically, increased central retinal thickness and volume), independent of systemic risk factors and DR stage.
3. Multivariable models corroborate that an increment in selectin levels drastically increases the odds of macular involvement (by 4- to 6-fold for every 10 ng/mL increase in the markers), with DMP prevalence exceeding 90 % among patients within the highest concentration quartile.
4. Given their excellent diagnostic performance (AUC ≥ 0.900), LS and ES can be regarded as promising tools for pragmatic risk stratification. The established optimal cut-off values (≥ 149.0 ng/mL for LS and ≥ 55.9 ng/mL for ES) yield high specificity; however, their integration into routine clinical screening necessitates validation in future prospective cohorts.

References

1. Lim JJ, Kim SJ, Bailey ST, Kovach JL, Vemulakonda GA, Ying GS, et al.; American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Retina/Vitreous Committee. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2025 Apr;132(4):P75-P162. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.12.020.
2. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)*. 2020 Jun;34(Suppl 1):1-51. doi: 10.1038/s41433-020-0961-6.
3. McAllister M, Ko S, Bawa K, Mearns E, Tabano D, Martinez A, et al. Clinical practice guidelines for the treatment and

management of diabetic macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2025 Dec;39(17):3121–3128. doi: 10.1038/s41433-025-04043-2.

4. Szeto SK, Lai TY, Vujosevic S, Sun JK, Sadda SR, Tan G, et al. Optical coherence tomography in the management of diabetic macular oedema. *Prog Retin Eye Res*. 2024 Jan;98:101220. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101220.

5. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222. doi: 10.1159/000458539.

6. Ferrara M, Loda A, Coco G, Grassi P, Cestaro S, Rezzola S, et al. Diabetic Retinopathy: Soluble and Imaging Ocular Biomarkers. *J Clin Med*. 2023 Jan 24;12(3):912. doi: 10.3390/jcm12030912.

7. Wang X, Liu W, Zheng X, Yang MM. New insights of potential biomarkers in diabetic retinopathy: integrated multi-omic analyses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Jul 1;16:1595207. doi: 10.3389/fendo.2025.1595207.

8. Ren J, Zhang S, Pan Y, Jin M, Li J, et al. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 9;13:953691. doi: 10.3389/fphar.2022.953691.

9. Ivetic A, Hoskins Green HL, Hart SJ. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. *Front Immunol*. 2019 May 14;10:1068. doi: 10.3389/fimmu.2019.01068.

10. Kovoov E, Chauhan SK, Hajrasouliha A. Role of inflammatory cells in pathophysiology and management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2022 Nov-Dec;67(6):1563–1573. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.07.008.

11. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816.

12. Srejavic JV, Muric MD, Jakovljevic VL, Srejavic IM, Sreckovic SB, Petrovic NT, et al. Molecular and Cellular Mechanisms Involved in the Pathophysiology of Retinal Vascular Disease — Interplay Between Inflammation and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 4;25(21):11850. doi: 10.3390/ijms252111850.

13. Zhang J, Huang S, Zhu Z, Gatt A, Liu J. E-selectin in vascular pathophysiology. *Front Immunol*. 2024 Jul 19;15:1401399. doi: 10.3389/fimmu.2024.1401399.

14. Rahman I, Collado Sánchez A, Davies J, Rzeniewicz K, Abukscem S, Joachim J, et al. L-selectin regulates human neutrophil transendothelial migration. *J Cell Sci*. 2021 Feb 8;134(3):jcs250340. doi: 10.1242/jcs.250340.

15. Tang Q, Buonfiglio F, Böhm EW, Zhang L, Pfeiffer N, Korb CA, et al. Diabetic Retinopathy: New Treatment Approaches Targeting Redox and Immune Mechanisms. *Antioxidants (Basel)*. 2024 May 12;13(5):594. doi: 10.3390/antiox13050594.

16. Siddiqui K, George TP, Mujammami M, Isnani A, Alfadda AA. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 9;14:1072288. doi: 10.3389/fendo.2023.1072288.

17. Blum A, Pastukh N, Socea D, Jabaly H. Levels of adhesion molecules in peripheral blood correlat with stages of diabetic retinopathy and may serve as bio markers for microvascular complications. *Cytokine*. 2018 Jun;106:76–79. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.014.

18. Kasza M, Meleg J, Vardai J, Nagy B Jr, Szalai E, Damjanovich J, et al. Plasma E-selectin levels can play a role in the de-

velopment of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Jan;255(1):25–30. doi: 10.1007/s00417-016-3411-1.

19. Ekelund C, Dereke J, Nilsson C, Landin-Olsson M. Are soluble E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 potential predictors for the development of diabetic retinopathy in young adults, 15–34 years of age? A Swedish prospective cohort study. *PLoS One*. 2024 Jun 6;19(6):e0304173. doi: 10.1371/journal.pone.0304173.

20. World Health Organization. Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9–11 November 2005. Geneva: World Health Organization; 2006.

21. Harding S, Greenwood R, Aldington S, Gibson J, Owens D, Taylor R, et al.; Diabetic Retinopathy Grading and Disease Management Working Party. Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabet Med*. 2003 Dec;20(12):965–71. doi: 10.1111/j.1464-5491.2003.01077.x.

22. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al.; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677–82. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.

23. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software EZR for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452–8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.

24. Joussen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004 Sep;18(12):1450–2. doi: 10.1096/fj.03-1476jfe.

25. Kusuvara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New. *Diabetes Metab J*. 2018 Oct;42(5):364–376. doi: 10.4093/dmj.2018.0182.

26. Yue T, Shi Y, Luo S, Weng J, Wu Y, Zheng X. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol*. 2022 Dec 13;13:1055087. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055087.

27. Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2020 Nov 6;11:583687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687.

28. Karadayi K, Top C, Gülecek O. The relationship between soluble L-selectin and the development of diabetic retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003 Jun;11(2):123–9. doi: 10.1076/ocii.11.2.123.15920.

29. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, 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.

30. Im JHB, Jin YP, Chow R, Yan P. Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2022 Jul-Aug;67(4):1244–1251. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.01.009.

31. Hui VWK, Szeto SKH, Tang F, Yang D, Chen H, Lai TYY, et al. Optical Coherence Tomography Classification Systems for Diabetic Macular Edema and Their Associations With Visual Outcome and Treatment Responses — An Updated Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2022 Jun 1;11(3):247–257. doi: 10.1097/APO.0000000000000468.

32. Tryggstad JB, Shah RD, Braffett BH, Bacha F, Gidding SS, Gubitosi-Klug RA, et al.; TODAY Study Group. Circulating adhesion molecules and associations with HbA1c, hypertension, nephro-

pathy, and retinopathy in the Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescent and Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2020 Sep;21(6):923-931. doi: 10.1111/pedi.13062.

33. Xu Y, Hou H, Zhao L. The role of VCAM-1 in diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2023 Jan;37(1):108380. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2022.108380.

34. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):156-63. doi: 10.1007/s001250051594.

35. Li Z, Yuan Y, Qi Q, Wang Q, Feng L. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2023 Aug 24;12(1):148. doi: 10.1186/s13643-023-02321-2.

36. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S,

Greven CM, Hubbard L, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):233-44. doi: 10.1056/NEJMoa1001288.

37. Agouti I, Masson E, Loundou A, Jean E, Arnaud L, Abdili E, et al. Plasma levels of E-selectin are associated with retinopathy in sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2023 Mar;110(3):271-279. doi: 10.1111/ejh.13902.

38. Bianco L, Arrigo A, Aragona E, Antropoli A, Berni A, Saladino A, et al. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Front Aging Neurosci*. 2022 Aug 16;14:937999. doi: 10.3389/fnagi.2022.937999.

39. Mimura T, Noma H. Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy: A Comprehensive Review of Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Perspectives. *Antioxidants (Basel)*. 2025 Oct 4;14(10):1204. doi: 10.3390/antiox14101204.

Received 18.12.2025

Revised 06.07.2026

Accepted 31.08.2026 ■

Information about authors

Anton V. Serdiuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Family Medicine, Propaedeutics of Internal Medicine and Laboratory Diagnostics, 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 Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, 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>

Valerii M. Serdiuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anton777serdiuk@gmail.com; phone: +380 (97) 809-91-99; <https://orcid.org/0000-0003-3411-1561>

Mykola Babenko, Assistant, Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nickbabenko04@gmail.com; phone: +380 (97) 049-13-65; <https://orcid.org/0009-0000-0843-8195>

Serhii Zhablitsev, 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 reviewed the results and approved the final manuscript.

Disclaimer. The authors confirm that the opinions expressed in the submitted article are their own and do not represent 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. Serdiuk — concept, clinical studies, data collection, manuscript preparation; S. Mogilevskyy — definition of scientific direction, data analysis; V. Serdiuk — literature search, clinical studies, manuscript editing; M. Babenko — statistical analysis, literature search, manuscript preparation; S. Zhablitsev — concept, design, manuscript editing.

Сердюк А.В.¹, Могилевський С.Ю.², Сердюк В.М.¹, Бабенко М.С.³, Зяблицев С.В.³

¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Сироваткові L- та E-селектини як незалежні предиктори несприятливого розвитку та перебігу діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. Активация ендотелію, взаємодія лейкоцитів та ендотелію є центральними подіями за діабетичної ретинопатії (ДР) і можуть лежати в основі діабетичної макулопатії (ДМП). Сироваткові маркери стратифікації макулярного ризику вивчені недостатньо. **Мета:** оцінити сироваткові рівні L-селектину (LS) та E-селектину (ES) як незалежні предиктори несприятливого розвитку й перебігу діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. **Матеріали та методи.** Базовий перехресний аналіз включав 136 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ДР. ДМП оцінювали як наявну/відсутню (+/-); кінцевими точками оптичної когерентної томографії були центральні товщина (ЦТС) та об'єм сітківки (ЦОС). LS та ES вимірювали за допомогою імуноферментного методу. Лінійна й логістична регресія (на +10 нг/мл) були скориговані за віком, тривалістю діабету, систолічним артеріальним тиском та стадією ДР; дискримінацію порогів оцінювали в ROC-аналізі. **Результати.** ДМП відмічено

в 42,6 % пацієнтів (58/136). LS та ES у групі DMP+ були вищими, ніж у групі DMP- ($p < 0,001$). Після коригування обидва біомаркери незалежно асоціювалися з вищими ЦТС та ЦОС ($p < 0,001$) та прогнозованою ДМП (LS: відношення шансів 4,14; ES: відношення шансів 5,92 на кожні 10 нг/мл, $p < 0,001$). Дискримінація була відмінною (показник AUC становив 0,900 для LS і 0,902 для ES); оптимальними пороговими значеннями були $LS \geq 49,0$ нг/мл та $ES \geq 55,9$ нг/мл. Для суворо визначеного діабетичного макулярного набряку асоціації послаблювалися після коригування на стадію ДР. **Висновки.** LS та ES є сильними незалежними предикторами ДМП та гірших структурних результатів оптичної когерентної томографії при ДР і можуть підтримувати прагматичну стратифікацію ризику.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетична ретинопатія; макулярний набряк; томографія; селектини; L-селектин; E-селектин; біомаркери

Січкарь Д.В., Путієнко О.О., Туманова О.В., Денисюк Л.І., Вербицький І.В.
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Вивчення рівня ангіопоетину-2 у вітреальному вмісті в пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією і рецидивуючим гемофтальмом після вітректомії

Резюме. Актуальність. Незважаючи на значний прогрес вітреоретинальної хірургії проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДР) і застосування анти-VEGF-терапії в передопераційному періоді, рецидивуючі гемофтальми після вітректомії залишаються головним ускладненням вітреоретинальних втручань у хворих на ПДР із частотою розвитку до 45 %. Ангіопоетин-2 (Ang-2) є одним із ключових регуляторів судинного ремоделювання, який разом із сигнальною системою Tie2 контролює стабільність ендотелію, проникність судинної стінки та процеси ангіогенезу. Рівень Ang-2 у вітреальному вмісті у хворих на ПДР із гемофтальмом після вітректомії раніше не вивчався. **Мета:** вивчити взаємозв'язок між рівнем Ang-2 у вітреальному вмісті у хворих на ПДР з рецидивуючим гемофтальмом і низкою клінічних чинників (рівнем Ang-2 у крові, рівнем глікованого гемоглобіну, ступенем гемофтальму й тривалістю проліферативного процесу) для визначення найбільш оптимальної тактики лікування. **Матеріали та методи.** Під наглядом перебувало 38 хворих на ПДР (38 очей), у яких протягом 3 місяців після вітректомії розвинувся рецидив гемофтальму. У всіх пацієнтів для проведення дослідження проводили забір периферичної крові, розділення плазми та її аналіз для оцінки рівня циркулюючого Ang-2. Вітреальний вміст отримували в результаті виконання замісної газової тампонади з подальшим заморожуванням при температурі -24°C . **Результати.** Проведений кореляційний аналіз встановив значущий сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,735$; $p < 0,001$) між концентрацією Ang-2 у плазмі крові та його концентрацією у вітреальному вмісті. Коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,541$ свідчить, що близько 54,1 % варіабельності концентрації Ang-2 у вітреальному вмісті можна пояснити змінами його системної концентрації. Також встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) і концентрацією Ang-2 у вітреальному вмісті ($r = 0,785$; $p < 0,001$) з коефіцієнтом детермінації $R^2 = 0,61$. Рівень Ang-2 у вітреальному вмісті хворих із II і III ступенем гемофтальму був значущо нижче, ніж в очах з IV і V ступенем помутніння ($t = 2,08$; $p = 0,041$). Залежно від тривалості проліферативного процесу значущих змін рівня Ang-2 у вітреальному вмісті виявлено не було ($t = 0,78$; $p = 0,44$). **Висновки.** Проведені дослідження свідчать про доцільність застосування інгібітору Ang-2 для лікування рецидивуючого гемофтальму після вітректомії у хворих на ПДР шляхом впливу на ключові механізми патологічного ангіогенезу, що може сприяти підвищенню ефективності лікування. **Ключові слова:** проліферативна діабетична ретинопатія; гемофтальм після вітректомії; ангіопоетин-2; вітреальний вміст; плазма крові; глікований гемоглобін

Вступ

Проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР) є однією з провідних причин тяжкої втрати зору серед пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Хронічна ішемія сітківки стимулює патологічний ангіогенез, що при-

зводить до утворення крихких новоутворених судин, розвитку фіброзу та виникнення гемофтальму [1–3]. За наявності персистуючого або рецидивуючого гемофтальму стандартом лікування є вітректомія, яка дозволяє видалити кров з порожнини склистого тіла,

усунути вітреоретинальні тракції та завершити панретинальну лазерну коагуляцію [4–7].

Незважаючи на високу ефективність сучасної вітреоретинальної хірургії, у частини пацієнтів (26–65 % випадків) після первинної вітректомії розвивається рецидивуючий післяопераційний гемофтальм. Це ускладнення може виникати як у ранньому, так і в пізньому післяопераційному періоді, суттєво погіршує функціональні результати лікування і нерідко потребує повторного втручання. Основними причинами післяопераційної кровотечі вважають залишкову або повторну неоваскуляризацію, недостатню регресію ішемічних змін сітківки, фіброзно-судинні мембрани й персистуючу активність ангіогенних факторів [8–14]. У дослідженні С.С. Литвиненка було показано, що здебільшого (71,4 %) наявність доопераційного гемофтальму при ПДР супроводжувалася розвитком післяопераційного гемофтальму. Факторами ризику виникнення післяопераційного гемофтальму були вік і тривалість діабету, підвищення вмісту в крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) і високий бал за шкалою ETDRS [8].

Водночас молекулярні механізми, що підтримують патологічний ангіогенез після виконаної операції, залишаються недостатньо вивченими.

Одним із ключових регуляторів судинного ремоделювання є ангіопетин-2 (Ang-2), який разом із сигнальною системою Tie2 контролює стабільність ендотелію, проникність судинної стінки та процеси ангіогенезу [15, 16]. В умовах гіпоксії та підвищеної експресії VEGF Ang-2 сприяє дестабілізації існуючих судин, активації ендотеліальних клітин і формуванню новоутворених судин, підтримуючи прогресування проліферативної діабетичної ретинопатії [17]. Окрім цього, Ang-2 бере участь у розвитку локального запалення й ендотеліальної дисфункції, що додатково сприяє судинній крихкості й підвищеній проникності [18].

За даними попередніх досліджень, концентрація Ang-2 підвищується в плазмі крові та вітреальному вмісті пацієнтів із ПДР і корелює з активністю патологічної неоваскуляризації [19–22]. Проте більшість опублікованих робіт присвячена загальній характеристиці ПДР або порівнянню пацієнтів з контрольною групою. Визначення локальної концентрації Ang-2 у пацієнтів, які потребують повторного хірургічного втручання, може сприяти кращому розумінню механізмів персистуючої ангіогенної активності та допомогти в пошуку нових прогностичних біомаркерів і терапевтичних мішеней.

Мета дослідження: вивчити взаємозв'язок між рівнем Ang-2 у вітреальному вмісті у хворих на ПДР з рецидивуючим гемофтальмом і низкою клінічних чинників (рівнем Ang-2 у крові, рівнем глікованого гемоглобіну, ступенем гемофтальму і тривалістю проліферативного процесу) для визначення найбільш оптимальної тактики лікування.

Матеріали та методи

Під наглядом перебувало 38 хворих на ПДР (38 очей), у яких після первинної вітректомії розвинувся рецидив гемофтальму. Жінок було 20 (52,6%), чоловіків — 18 (47,4%). І тип ЦД спостерігався в 10 хворих (26,3 %),

II тип — у 28 (73,7 %). У більшості хворих — 26 (68,4 %) — тривалість ЦД була понад 20 років. Тривалість проліферативного процесу становила від 6 місяців до 3 років. Артеріальну гіпертензію було діагностовано в 33 пацієнтів (86,8 %), 19 пацієнтів отримували антитромбоцитарну терапію (50 %). За рівнем глікованого гемоглобіну крові оцінювали ступінь компенсації ЦД. Рівень цього показника становив до 10 % у 18 хворих (стадія компенсації), понад 10 % — у 22 хворих (стадія субкомпенсації). На 23 очах (60,5 %) попередньо проводилася панретинальна лазерна коагуляція.

Показаннями для первинної вітректомії на 23 очах (60,5 %) був крововилив у склоподібне тіло і в 15 хворих (39,5 %) — крововилив у склоподібне тіло, який супроводжувався наявністю епіретинальних мембран з тракційним відшаруванням сітківки — 5 очей, без тракційного відшарування — 10 очей.

Первинне вітреоретинальне втручання виконували за стандартною методикою калібром 23G або 25G, після видалення склоподібного тіла з видаленням задньої гіалоїдної мембрани ретельно видаляли епіретинальні мембрани без залишків фіброваскулярної тканини на сітківці, проводили панретинальну лазеркоагуляцію. У 5 випадках (13,2 %) операція завершувалася без тампонади вітреальної порожнини (на розчині BSS), на 7 очах (18,4 %) — тампонадою стерильним повітрям, у 10 випадках (26,3 %) — тампонадою 15% газово-повітряною сумішшю перфторпропану і на 16 очах (42,1%) — 20% газово-повітряною сумішшю перфторпропану.

У дослідження були включені пацієнти з ПДР, у яких після первинної вітректомії було досягнуто повної прозорості вітрельного вмісту в середньому протягом 54 (SD 18,8) днів. А в період від 58-го до 124-го дня, у середньому через 91 (SD 23,4) день після первинного вітреоретинального втручання, розвинувся рецидив гемофтальму. У дослідження не включали хворих із залишковим (протягом 3 тижнів після вітректомії) гемофтальмом, рецидивом гемофтальму, який розвинувся після видалення силіконового масла, очною гіпертензією, інфекційними захворюваннями очей і регматогенним відшаруванням сітківки.

Для оцінки ступеня рецидивуючого гемофтальму після вітректомії застосовували таку класифікацію:

I ступінь — слабковиражене помутніння склоподібного тіла, деталі очного дна видно крізь легкий флер;

II ступінь — виражене помутніння склоподібного тіла, деталі очного дна видно крізь сильний флер (простежуються межі диска зорового нерва й великі судини);

III ступінь — яскравий рефлекс з очного дна (деталі не видно);

IV ступінь — тьмянний рефлекс з очного дна (деталі не видно);

V ступінь — відсутність рефлексу з очного дна [23].

З II ступенем гемофтальму після вітректомії було 4 ока (10,5%), з III ступенем — 10 очей (26,3 %), з IV ступенем — 12 очей (31,6%), і з V ступенем теж було 12 очей (31,6 %).

У всіх пацієнтів для проведення дослідження проводили забір периферичної крові, розділення плазми та її аналіз для оцінки рівня циркулюючого Ang-2. Вітреальний вміст отримували в результаті виконання замісної

газової тампонади з подальшим заморожуванням при температурі -24°C . Для збереження крові були використані хромогенні субстрати, цитрат натрію та фосфатно-сольовий розчин. Хромогенні субстрати S2238 (H-D-Phe-Pip-Arg-pNA) і S2236 (p-Glu-Pro-Arg-pNA) були придбані в BIOPHEN (Невіль-сюр-Уаз, Франція). Таблетки цитрату натрію та фосфатно-сольового розчину (PBS) (pH 7,2; 0,15 М хлориду натрію) були отримані від Sigma-Aldrich (Сент-Луїс, США).

Дослідження було схвалено етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 2/11 від 23.02.2024). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду після повного ознайомлення з перевагами й потенційними ризиками процедури.

Методика виконання замісної газової тампонади. Операційне поле обробляли 2% розчином бетадіну, потім виконували інстиляції 0,5% розчину алкаїну. У положенні пацієнта сидячи в 4 мм від лімбу на 6 годин з вітреальної порожнини аспірували від 4,0 до 4,5 мл геморагічного вмісту при одночасному введенні в око газової суміші або стерильного повітря [24, 25].

Методика визначення ангіопоетину-2. Концентрацію ангіопоетину-2 у зразках плазми та вітреальному вмісті визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору Human Angiopoietin-2 ELISA Kit (RAB0016, Merck/Millipore Sigma, США). Рівень Ang-2 у плазмі крові та внутрішньоочній рідині визначали кількісним методом сендвіч-ELISA з використанням комерційного набору для людини відповідно до інструкції виробника. У зразки додавали специфічні моноклональні антитіла до Ang-2, інкубували в лунках планшета з подальшим додаванням фермент-кон'югованого детектуючого антитіла. Після промивання додавали субстрат тетраметилбензидин, реакцію зупиняли стоп-розчином. Оптичну щільність вимірювали при 450 нм на мікропланшетному ридері. Концентрацію Ang-2 визначали за калібрувальною кривою і виражали у відповідних одиницях концентрації (пг/мл або нг/мл). Чутливість аналізу становила 10 пг/мл з внутрішньо- та міжаналізними коефіцієнтами варіації нижче від 10 і 12 % відповідно.

Усі дослідження були проведені 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) і 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 (протокол № 2/11 від 23.02.2024).

Для статистичної обробки абсолютних величин використовували параметричний критерій Стюдента, нормальність розподілу даних перевіряли за критерієм Колмогорова — Смирнова. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$. Статистичний аналіз виконували з використанням стандартного програмного забезпечення.

Результати

Основні статистичні показники рівня Ang-2 у плазмі крові та вітреальному вмісті в 38 хворих на ПДР з рецидивуючим гемофтальмом після вітректомії подано в табл. 1.

Як видно з наведених у таблиці даних, концентрація Ang-2 характеризувалася значною міжіндивідуальною варіабельністю як у плазмі крові, так і у вітреальному вмісті. Найбільший розкид показників спостерігався в плазмі крові, де значення коливалися від 60,9 до 5171,4 пг/мл. У вітреальному вмісті концентрація Ang-2 також варіювала в широких межах — від 10,2 до 1147,0 пг/мл.

Середня концентрація Ang-2 у плазмі крові становила 622,2 пг/мл (95% ДІ 361,7–882,7 пг/мл), тоді як медіана дорівнювала 469,3 пг/мл, що свідчить про асиметричний розподіл показника з наявністю окремих високих значень. Аналогічна тенденція відзначалась і для вітреального вмісту: середня концентрація становила 136,0 пг/мл (95% ДІ 63,4–208,5 пг/мл), а медіана — 68,2 пг/мл, що також вказує на правобічну асиметрію розподілу.

Проведений кореляційний аналіз встановив статистично значущий сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем Ang-2 у плазмі крові та його концентрацією у вітреальному вмісті ($r = 0,735$; $p < 0,001$). Коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,541$ свідчить, що близько 54,1 % варіабельності концентрації Ang-2 у вітреальному вмісті можна пояснити змінами його системної концентрації.

Графічне зображення взаємозв'язку між концентраціями Ang-2 у плазмі крові та вітреальному вмісті наведено на рис. 1.

Як видно з рис. 1, зі збільшенням концентрації Ang-2 у плазмі крові загалом спостерігається тенденція до підвищення його рівня у вітреальному вмісті. При цьому окремі пацієнти мали суттєві відхилення від загальної

Таблиця 1. Основні статистичні показники концентрації ангіопоетину-2 (пг/мл) у плазмі крові та вітреальному вмісті

Показник	Плазма крові	Вітреальний вміст
Середнє значення	622,2	136,0
Стандартне відхилення	793,1	221,3
Медіана	469,3	68,2
Мінімум	60,9	10,2
Максимум	5171,4	1147,0
95% ДІ	361,7–882,7	63,4–208,5

лінії регресії, що, імовірно, пов'язано з клінічною неоднорідністю досліджуваної групи, різним ступенем активності проліферативного процесу, вираженістю внутрішньоочного крововиливу, тривалістю захворювання та індивідуальними особливостями системної ендотеліальної відповіді. Водночас навіть за наявності значної міжіндивідуальної варіабельності показників отриманий коефіцієнт кореляції свідчить про існування тісного взаємозв'язку між системним і локальним рівнями Ang-2. Це дозволяє припустити, що концентрація Ang-2 у плазмі крові певною мірою відображає активність патологічних процесів у вітреальному вмісті після вітректомії та може розглядатися як потенційний біомаркер ендотеліальної дисфункції та патологічного ангиогенезу в пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією.

Результати вивчення зв'язку між рівнем глікованого гемоглобіну в крові та рівнем Ang-2 у вітреальному вмісті подано на рис. 2.

Проведений кореляційний аналіз встановив сильний прямий зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну і концентрацією Ang-2 у вітреальному вмісті ($r = 0,785$; $n = 38$). Отримані результати свідчать про тенденцію до підвищення рівня Ang-2 у вітреальній порожнині зі збільшенням показника глікованого гемоглобіну. Коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,61$ свідчить, що близько 61,0 % варіабельності концентрації Ang-2 у вітреальному вмісті можна пояснити вираженим ступенем декомпенсації хворих на ЦД.

Отже, виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну та концентрацією Ang-2 у вітреальному вмісті може свідчити про асоціацію між ступенем хронічної гіперглікемії та вираженістю ангиогенного процесу при ПДР.

Аналіз рівня Ang-2 залежно від ступеня гемофтальму свідчив про те, що в очах з менш вираженим ступенем помутніння середній рівень цього показника був найменшим, а в очах з V ступенем помутніння — найвищим.

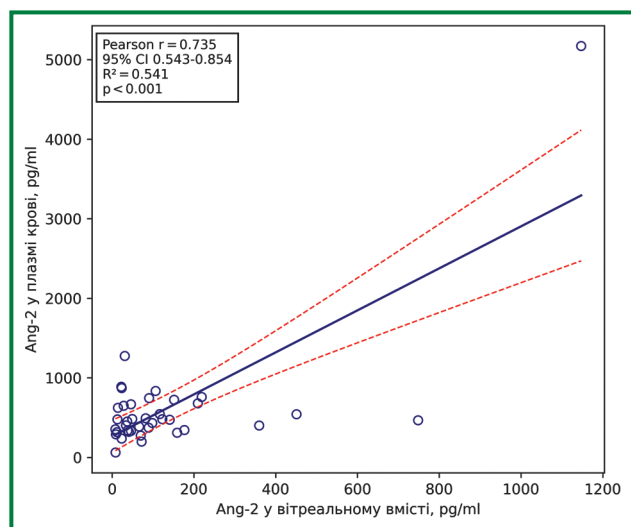


Рисунок 1. Лінійна регресія, що відображає взаємозв'язок між концентрацією ангіопетину-2 у плазмі крові та вітреальному вмісті в пацієнтів з ПДР і гемофтальмом після вітректомії. Суцільна лінія відповідає рівнянню лінійної регресії, пунктирні лінії відображають 95% довірчий інтервал

Так, у хворих із II і III ступенем концентрація Ang-2 коливалась у межах від 10,2 до 219,5 пг/мл зі середнім значенням 72,39 (SD 63,82) пг/мл і медіаною 46,24 пг/мл.

В очах із IV і V ступенем помутніння діапазон розподілу рівня Ang-2 був від 28,8 до 1147,5 пг/мл, середній показник становив 213,68 (SD 289,4) пг/мл, медіана — 99,12 пг/мл. Незважаючи на дуже великий розкид показників рівня Ang-2 як в очах з більш вираженим, так і в очах з менш вираженим помутнінням, порівняння для незалежних змінних за критерієм Стюдента свідчило про значущість різниці в порівнюваних групах ($t = 2,08$; $p = 0,041$).

Тобто у хворих з інтенсивним післяопераційним рецидивуючим крововиливом рівень Ang-2 дуже високий, що свідчить про патологічну проникність судин, високий рівень ангиогенезу та тривале хронічне запалення на цих очах.

Для оцінки зв'язку рівня Ang-2 у вітреальному вмісті з тривалістю проліферативного процесу хворих поділили на 2 групи: з тривалістю проліферативного процесу до 12 місяців на момент включення в дослідження і ≥ 12 місяців. До першої групи (до 12 місяців) увійшли 17 пацієнтів, до другої групи (≥ 12 місяців) — 21 пацієнт.

У пацієнтів з менш тривалим проліферативним процесом (I група) середнє значення Ang-2 у вітреальному вмісті було 112,3 (SD 112,4) пг/мл з розподілом показників від 10,2 до 451,3 пг/мл і медіаною 89,3 пг/мл.

В очах з більш тривалими проліферативними змінами середній показник рівня Ang-2 у вітреальному вмісті був вище від 167,8 (SD 277,4) з мінімальним показником 9,4 пг/мл, максимальним — 1147,5 пг/мл і медіаною 72 пг/мл. Порівняння цих показників для незалежних змінних за критерієм Стюдента свідчило про відсутність значущої різниці між порівнюваними групами ($t = 0,78$; $p = 0,44$). Можливо, це пов'язано з недостатньою кількістю спостережень. Отже, тривалість проліферативного

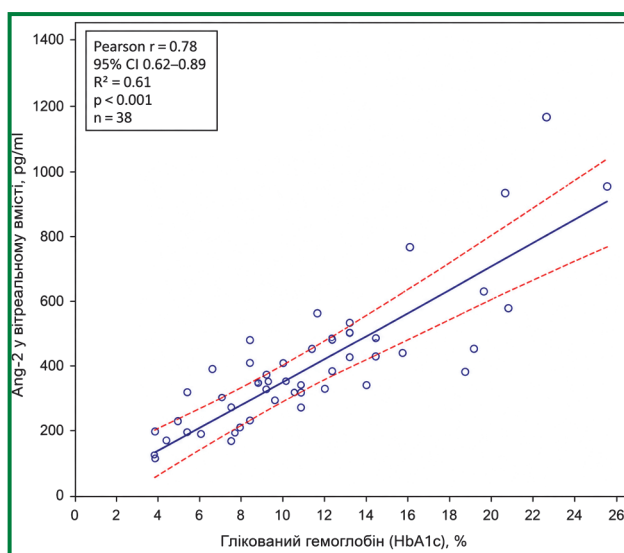


Рисунок 2. Лінійна регресія, що відображає взаємозв'язок між концентрацією ангіопетину-2 у вітреальному вмісті та рівнем глікованого гемоглобіну в крові пацієнтів з ПДР і гемофтальмом після вітректомії. Суцільна лінія відповідає рівнянню лінійної регресії, пунктирні лінії відображають 95% довірчий інтервал

процесу значуще на впливала на рівень Ang-2 у вітреальному вмісті у хворих на ПДР із гемофтальмом після вітректомії.

Обговорення

Незважаючи на значний технічний прогрес вітреоретинальної хірургії ПДР, удосконалення технологій лікування, застосування анти-VEGF-терапії в передопераційному періоді, гемофтальми після вітректомії залишаються головним ускладненням вітреоретинальних втручань у хворих на ПДР [8–14]. У даному дослідженні було вивчено рівень Ang-2 у вітреальному вмісті та крові у хворих на ПДР з рецидивуючими гемофтальмами. Абсолютні концентрації Ang-2 у вітреальному вмісті були нижчими порівняно з концентрацією в плазмі крові, при цьому мала місце значна індивідуальна варіабельність показників в обох досліджуваних біологічних середовищах. Слід зазначити, що, на відміну від більшості досліджень, у яких концентрацію Ang-2 визначали в нативному склоподібному тілі під час первинної вітректомії, у нашій роботі аналізували вітреальний вміст після раніше виконаної вітректомії в пацієнтів з рецидивуючим гемофтальмом. За цих умов вітреальна порожнина вже не містить нативного склоподібного тіла, а представлена сумішшю внутрішньоочної рідини, залишкового вітреального вмісту та крові різного ступеня тривалості, що може призводити до нижчих локальних концентрацій Ang-2 порівняно з плазмою крові. Проведене дослідження продемонструвало, що в пацієнтів з ПДР і рецидивуючим післяопераційним гемофтальмом після первинної вітректомії між рівнем Ang-2 в плазмі крові та його рівнем у вітреальному вмісті існує сильний прямий кореляційний зв'язок, тобто системний рівень Ang-2 значною мірою відображає локальні процеси, які відбуваються у вітреальній порожнині після оперативного лікування. Незважаючи на нижчі локальні концентрації у вітреальному вмісті, виявлений сильний кореляційний зв'язок між плазмовим і вітреальним рівнями Ang-2 ($r = 0,735$) свідчить про збереження взаємозв'язку між системною ендотеліальною активацією та локальними процесами в оці навіть після видалення склоподібного тіла. Водночас коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,541$) свідчить, що майже половина варіабельності локальної концентрації Ang-2 зумовлена іншими чинниками. До них можуть належати ступінь ішемії сітківки, активність залишкової неоваскуляризації, проникність гематоретинального бар'єра, тривалість крововиливу, вираженість локальної запальної реакції, а також індивідуальні особливості ремоделювання тканин після вітреоретинальної операції.

У цьому дослідженні також було виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну та концентрацією Ang-2 у вітреальному вмісті, тобто в пацієнтів залежно від компенсації ЦД рівень Ang-2 у вітреальному вмісті різниться: чим більше виражена декомпенсація ЦД, тим вище рівень Ang-2 у вітреальній порожнині після вітректомії. Проведені дослідження також підтвердили, що чим щільніше гемофтальм, тим вище рівень Ang-2 у вітреальному вмісті, тобто велика кількість компонентів крові у вітреальному вмісті свідчить про більш високий рівень Ang-2. Залежно від тривалості

проліферативного процесу значущих змін рівня Ang-2 у вітреальному вмісті виявлено не було, можливо, це пов'язано з недостатньою кількістю спостережень.

У літературі ми не знайшли даних про вивчення Ang-2 у вітреальному вмісті після вітректомії. У вітреальному вмісті вивчався рівень IL-1 β , VEGF, TNF- α та IL-1Ra і було підтверджено тільки високий рівень VEGF — у 84 % хворих він був вище від норми [26].

У склоподібному тілі перед вітректомією вивчався рівень Ang-2: так, у дослідженні його рівень був значно вищим у пацієнтів із ПДР — 213 пг/мл (SD 1753), ніж у пацієнтів з розривами макули й епіретинальним фіброзом (контрольна група) — 113 пг/мл (SD 112) ($P < 0,0001$). Рівень Ang-2 в очах у пацієнтів з активною ПДР був значно вищим, ніж у пацієнтів з неактивною ПДР [27].

У дослідженні С.О. Рикова та співавт. було показано, що післяопераційний гемофтальм розвивався в 33,1 % і мав пряму асоціацію з вмістом у склоподібному тілі Ang-1 і Ang-2 ($p < 0,005$). При стратифікації за стадіями було встановлено, що ризик гемофтальму при початковій непроліферативній діабетичній ретинопатії асоційований зі зростанням вмісту Ang-2 в склоподібному тілі (СШ 1,95; 95% ДІ 1,06–3,59 на кожні 100 пг/мл) з межовим рівнем 1246 пг/мл ($p = 0,003$). При помірній або тяжкій непроліферативній діабетичній ретинопатії і ПДР ризик гемофтальму був асоційований із вмістом у склоподібному тілі Ang-2 і відношенням Ang-2/Ang-1. Межові рівні Ang-2 у склоподібному тілі становили 2806 пг/мл для помірної або тяжкої непроліферативної діабетичної ретинопатії (AUC = 0,84; 95% ДІ 0,71–0,93; $p < 0,001$) і 4610 пг/мл для ПДР (AUC = 0,71; 95% ДІ 0,55–0,84; $p = 0,013$) [28, 29]. У нашому дослідженні максимальна концентрація Ang-2 у вітреальній рідині становила 1147 пг/мл із середнім значенням 136 пг/мл, тобто була майже в 5 разів нижче, ніж у нативному склоподібному тілі, яке брали для дослідження автори перед вітреоретинальним втручанням [28, 29].

З клінічної точки зору отримані результати підтверджують доцільність подальшого вивчення Ang-2 як потенційного біомаркера активності проліферативного процесу після вітректомії. Оскільки фарицимаб одночасно інгібує VEGF-A та Ang-2, визначення локальної концентрації цього фактора може мати значення не лише для оцінки патогенезу післяопераційного гемофтальму, але й для обґрунтування застосування препаратів з подвійним механізмом дії в пацієнтів з високою активністю патологічного ангіогенезу.

Основними обмеженнями дослідження є відносно невелика кількість пацієнтів і відсутність контрольної групи хворих після вітректомії без розвитку рецидивуючого гемофтальму. Крім того, визначення Ang-2 проводилося одноразово, що не дозволяє оцінити динаміку його концентрації після проведеного лікування.

Висновки

Проведене дослідження дозволяє зробити висновок, що в пацієнтів з ПДР і рецидивуючим гемофтальмом після первинної вітректомії у вітреальному вмісті має місце високий рівень ангіопетину-2. Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між концентрацією Ang-2 у плазмі крові та його концентрацією у вітреальному

вмісті, що підтверджує взаємозалежність системних і локальних механізмів ангіогенезу в пацієнтів із ПДР. Також виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну і концентрацією Ang-2 у вітреальному вмісті. Рівень Ang-2 також залежить від ступеня гемофтальму: чим вище ступінь гемофтальму, тим вище рівень Ang-2. Залежно від тривалості проліферативного процесу значущих змін рівня Ang-2 у вітреальному вмісті виявлено не було.

Отже, інтравітреальне введення фарицимабу є патогенетично обґрунтованим, оскільки препарат одночасно інгібує VEGF-A та Ang-2, впливаючи на ключові механізми патологічного ангіогенезу, що може сприяти підвищенню ефективності лікування.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання — 2020–2027 роки).

Внесок авторів. Січкарь Д.В. — набір пацієнтів, збір даних, інтерпретація даних, написання рукопису та підготовка остаточної версії рукопису; Путієнко О.О. — концепція та дизайн дослідження, керівництво дослідницьким проектом; Денисюк Л.І. — дизайн дослідження, інтерпретація даних, підготовка рукопису; Туманова О.В. — статистичний аналіз, концептуалізація; Вербицький І.В. — критичний перегляд рукопису на предмет важливого інтелектуального змісту та редагування рукопису.

Список літератури

1. Duh EJ, Sun JK, Siiti AW. Diabetic retinopathy: Current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14):Article e93751.
2. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *The Lancet*. 2010;376(9735):124–136.
3. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision*. 2015;2:Article 17.
4. Patel NC, Hsieh YT, Yang CM, Berrocal MH, Dhawahir-Scala F, Ruamviboonsuk P, Pappuru RR, Dave VP. Vitrectomy for diabetic retinopathy: A review of indications, techniques, outcomes, and complications. *Taiwan J Ophthalmol*. 2024 Jan 31;14(4):519–530. doi: 10.4103/tjo.TJO-D-23-00108. PMID: 39803397; PMCID: PMC11717329.
5. El Annan J, Carvounis PE. Current management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2014 Spring;54(2):141–53. doi: 10.1097/IIO.000000000000027. PMID: 24613890; PMCID: PMC3980167.
6. Thompson JT, de Bustros S, Michels RG, Rice TA. Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage. *Arch Ophthalmol*. 1987 Feb;105(2):196–9. doi: 10.1001/archophth.1987.01060020050026. PMID: 3813949.
7. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *JAMA*. 2007;298(8):902–916. doi: 10.1001/jama.298.8.902.
8. Литвиненко С.С. Гемофтальм після оперативного лікування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Архів офтальмології України*. 2021;9(3):14–20.
9. Sato T, Tsuboi K, Nakashima H, Emi K. Characteristics of cases with postoperative vitreous hemorrhage after 25-gauge vitrectomy for repair of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Apr;255(4):665–671. doi: 10.1007/s00417-016-3522-8. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27770210.
10. Zhao M, Chandra A, Xu J, Li J. Factors related to postoperative vitreous hemorrhage after small-gauge vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy patients. *BMC Ophthalmol*. 2023 May 15;23(1):215. doi: 10.1186/s12886-023-02940-2.
11. Brar AS, Behera UC, Karande S, Kanakagiri A, Sugumar S, Rani PK, et al. Late postoperative vitreous cavity hemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy-observation versus intervention. *Indian J Ophthalmol*. 2024 Jan 1;72(Suppl 1):S22–S26. doi: 10.4103/IJO.IJO_311_23. Epub 2023 Dec 22.
12. Bitra J, Sureshkumar H, Eathara AV, Alahmadi R, Heiferman MJ. Risk Factors for Recurrent Vitreous Hemorrhage After 25-Gauge Pars Plana Vitrectomy in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Vitreoretin Dis*. 2025 Jul 8;9(5):575–583. doi: 10.1177/24741264251351545. PMID: 40656516; PMCID: PMC12240989.
13. Tolentino FI, Cajita VN, Gancayco T, Skates S. Vitreous hemorrhage after closed vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1989 Oct;96(10):1495–500. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32700-x. PMID: 2587044.
14. Shi L, Huang YF. Postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *J Res Med Sci*. 2012 Sep;17(9):865–71. PMID: 23826015; PMCID: PMC3697213.
15. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin — TIE pathway. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16:635–661. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.278>.
16. Augustin H, Young Koh G, Thurston G, et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin — Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10:165–177. <https://doi.org/10.1038/nrm2639>.
17. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New. *Diabetes Metab J*. 2018 Oct;42(5):364–376. doi: 10.4093/dmj.2018.0182. PMID: 30362302; PMCID: PMC6202564.
18. Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol*. 2006 Dec;27(12):552–8. doi: 10.1016/j.it.2006.10.004. Epub 2006 Oct 12. PMID: 17045842.
19. Patel JJ, Hykin PG, Gregor ZJ, Boulton M, Cree IA. Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2005 Apr;89(4):480–3. doi: 10.1136/bjo.2004.049940. PMID: 15774928; PMCID: PMC1772595.
20. Риков С.О., Литвиненко С.С., Могілевський С.Ю. Роль системи ангіопоетинів у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу. *Вісник проблем біології та медицини*. 2021;4:165–71.
21. Mason RH, Minaker SA, Lahaie Luna G, Bapat P, Farahvash A, Garg A, Bhambra N, Muni RH. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2022 Jun 7. doi: 10.1038/s41433-022-02127-x.
22. Tuuminen R, Sahanne S, Loukovaara S. Low intravitreal angiopoietin-2 and VEGF levels in vitrectomized diabetic patients with simvastatin treatment. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:675–681.

23. Steel DH, Connor A, Habib MS. Entry site treatment to prevent late recurrent postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1219-1225.

24. Родін С.С., Путієнко А.А., Левицька Г.В. та ін. Результати лікування транзитного гемофтальму після вітректомії у хворих з проліферативною діабетичною ретинопатією методом замісної газової тампонади. *Офтальмол. журн*. 2001. № 1. С. 17-20.

25. Путієнко О.О., Погорілий Д.М., Путієнко В.О. Результати застосування афліберсепту для лікування гемофтальму після вітректомії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію. *Офтальмологічний журнал*. 2021. № 3(5000).

26. Погорілий Д.М. Ефективність модифікованого способу хірургічного лікування проліферативної діабетичної ретинопатії: Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук: 14.01.18 — Офтальмологія / Погорілий Д.М.; Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України, Одеса, 2013. 160 с.

27. Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Kurimoto M, et al. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005 Mar;139(3):476-81. doi: 10.1016/j.ajo.2004.10.004.

28. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Литвиненко С.С., Зяблицев С.В. Ангіопоетини та прогнозування гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. *Офтальмологічний журнал*. 2022; 1:3-10.

29. Риков С.О., Литвиненко С.С. Ризик виникнення післяопераційного гемофтальму у хворих з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2-го типу. *Архів офтальмології України*. 2022; 10 (1):25-30.

Отримано/Received 12.02.2026

Рецензовано/Revised 12.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 31.08.2026 ■

Information about authors

Dmytro Sichkar, PhD-student, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sichkardoc@gmail.com; phone: +380 (66) 733-19-41; <https://orcid.org/0009-0006-9891-1065>

Oleksii Putienko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology for 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>

Oksana Tumanova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: oksana.tumanova3@gmail.com; phone: +380 (66) 723-88-73; <https://orcid.org/0000-0001-6546-2503>

Liubov Denysiuk, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: cmho.kmkol@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7073-7364>

Ihor Verbytskyi, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ukrpodol@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3388-5012>

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 as part of the research project "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 01200105324, implementation period — 2020–2027).

Authors' contribution. D.V. Sichkar — patient recruitment, data collection, data interpretation, manuscript writing, and preparation of the final manuscript; O.O. Putienko — research concept and design, research project management; L.I. Denysiuk — study design, data interpretation, manuscript preparation; O.V. Tumanova — statistical analysis, conceptualization; I.V. Verbytskyi — critical review of the manuscript for important intellectual content and editing of the manuscript.

D.V. Sichkar, O.O. Putienko, O.V. Tumanova, L.I. Denysiuk, I.V. Verbytskyi
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Assessment of angiopoietin-2 levels in the vitreous contents of patients with proliferative diabetic retinopathy and postvitrectomy recurrent vitreous hemorrhage

Abstract. Background. Despite significant advances in vitreoretinal surgery for proliferative diabetic retinopathy (PDR) and the use of preoperative anti-VEGF therapy, postvitrectomy recurrent vitreous hemorrhage remains one of the major complications of vitreoretinal interventions in patients with PDR, with a reported incidence of up to 45 %. Angiopoietin-2 (Ang-2) is one of the key regulators of vascular remodeling and, together with the Tie2 signaling system, regulates endothelial stability, vascular permeability, and angiogenesis. The level of Ang-2 in the vitreous fluid of patients with PDR and postvitrectomy vitreous hemorrhage has not been previously investigated. Objective: to study the relationship between the level of Ang-2 in the vitreous fluid of patients with PDR and postvitrectomy recurrent vitreous hemorrhage and a number of clinical factors, including blood Ang-2 concentration, glycated hemoglobin level, severity of vitreous hemorrhage, and duration of the proliferative process, in order to determine the most appropriate treatment strategy. **Materials and methods.** A total of 38 patients with PDR (38 eyes) were included in the study, they developed recurrent vitreous hemorrhage within 3 months after vitrectomy. Peripheral blood samples were collected from all patients, followed by plasma separation and analysis to determine circulating Ang-2 levels. Vitreous samples were obtained

during replacement gas tamponade and subsequently stored at -24°C . **Results.** Correlation analysis demonstrated a significant strong positive correlation ($r = 0.735$; $p < 0.001$) between plasma Ang-2 and vitreous Ang-2 levels. The coefficient of determination ($R^2 = 0.541$) indicated that approximately 54.1 % of the variability in vitreous Ang-2 could be explained by changes in its systemic concentration. A significant strong positive correlation was also found between glycated hemoglobin (HbA1c) levels and vitreous Ang-2 concentration ($r = 0.785$; $p < 0.001$), with a coefficient of determination of $R^2 = 0.61$. Vitreous Ang-2 in patients with grade II and III vitreous hemorrhage was significantly lower than that in eyes with grade IV and V vitreous opacity ($t = 2.08$; $p = 0.041$). No significant changes in vitreous Ang-2 levels were observed depending on the duration of the proliferative process ($t = 0.78$; $p = 0.44$). **Conclusions.** Thus, the findings of this study support the potential use of Ang-2 inhibitor in the treatment of postvitrectomy vitreous hemorrhage in patients with PDR by targeting key mechanisms of pathological angiogenesis, which may contribute to improved treatment efficacy.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy; postvitrectomy recurrent vitreous hemorrhage; angiopoietin-2; vitreous content; blood plasma; glycated hemoglobin

Скрипник Р.Л., Павленко Р.О., Жабоедова Н.В., Задорожна А.І.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Особливості використання оптичної когерентної томографії для діагностики положення інтраокулярної лінзи

Резюме. Актуальність. Катаракта залишається частою причиною зниження зору. Сучасна катарактальна хірургія спрямована на отримання високого стабільного рефракційного результату та якості зору. Імплантація інтраокулярних лінз (ІОЛ) потребує точної центрації та їх мінімального нахилу для уникання коматичних аберацій, астигматизму та дисфотопсії. Оптична когерентна томографія (ОКТ) переднього сегмента є високоточним неінвазивним методом оцінки положення ІОЛ. Це обстеження важливе при рефракційних невідповідностях, суб'єктивних скаргах на якість зору, у випадках ризику неспроможності зв'язкового апарату кришталика (псевдоексfolіативний синдром, висока міопія). **Мета** даного дослідження — підвищити ефективність лікування катаракти шляхом аналізу стабільності положення інтраокулярної лінзи в капсульному мішку за допомогою оптичної когерентної томографії переднього відрізка. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження, що містило дані 31 пацієнта (19 жінок, 12 чоловіків, середній вік $63,0 \pm 8,8$ року) після неускладненої факоемульсифікації з імплантацією ІОЛ. Проведено офтальмологічне обстеження, що включало візометрію, авторефрактометрію, тонометрію, ОКТ переднього сегмента. На отриманих зображеннях у перпендикулярних осях шляхом апроксимації поверхонь ІОЛ дугами еліпса визначено площину лінзи та її децентрацію відносно зіниці. Загальний кут нахилу ІОЛ розраховано за формулою додавання векторів у двох меридіанах. **Результати.** Кут нахилу ІОЛ становив в середньому $3,38^\circ$ (від $1,01^\circ$ до $5,67^\circ$, стандартне відхилення $1,21^\circ$). Медіана децентрації відносно рогівкової топографічної осі становила $0,24$ мм (95% ДІ $0,17$ – $0,29$ мм). Не виявлено статистично значимої кореляції між значеннями децентрації та нахилу ІОЛ. Максимальна коригована гострота зору (МКГЗ) становила в середньому $0,15 \pm 0,07$ log-MAR. Значення МКГЗ статистично не відрізнялися між двома моделями ІОЛ ($p > 0,05$) і не залежали від параметрів їхнього просторового позиціонування. **Висновки.** Досліджені моделі ІОЛ продемонстрували високу стабільність положення в капсульному мішку. Відсутність впливу помірного нахилу (до 5°) та децентрації (до $0,4$ мм) на гостроту зору свідчить про значну оптичну толерантність обох монофокальних моделей до незначних анатомічних відхилень. Включення цього виду обстеження в післяопераційні візити пацієнтів може вчасно показати потенційний ризик клінічно значущого зміщення ІОЛ.

Ключові слова: катаракта; оптична когерентна томографія; факоемульсифікація; нахил інтраокулярної лінзи; децентрація інтраокулярної лінзи

Вступ

Катаракта залишається одним із найбільш поширених захворювань органа зору. За статистикою ВООЗ, у світі близько 94 мільйонів людей страждають на цю патологію, причому prevalence значно вища в країнах із низьким та середнім рівнем доходів. Середній рівень поширеності катаракти в Україні становив 1171,6 на

100 тис. всього населення. Катаракта була причиною інвалідності по зору зі зростаючою частотою від 6 до 20 % до 2009 року [1, 24, 25].

Хірургічне лікування катаракти пройшло значний еволюційний шлях. Одним із важливих етапів розвитку стала перша імплантація інтраокулярної лінзи (ІОЛ) Гарольдом Рідлі в 1949 році. Попри значний початковий

скептицизм і опір медичної спільноти протягом 1950-х років, зараз використання ІОЛ стало золотим стандартом при лікуванні катаракти [26].

Весь шлях розробки матеріалів інтраокулярної корекції можна умовно поділити на декілька періодів. Спочатку активно використовувалися «жорсткі» ІОЛ, що були виготовлені з поліметилметакрилату. Вони хімічно інертні та мають хороші оптичні властивості (число Аббе близько 58) [27]. Проте через неможливість зміни форми для їх імплантації необхідний рогічковий розріз розміром близько 6,0 мм із подальшим накладанням швів. Таким чином, пацієнти мали тривалу післяопераційну реабілітацію та індукований астигматизм. Так звані м'які ІОЛ, зроблені із силікону, гідрофобного та гідрофільного акрилу стали вирішенням цієї проблеми. Вони могли бути імплантовані через невеликий самогерметизований розріз. Хоча ранні дизайни гнучких ІОЛ страждали від високого ризику децентрації, ротації, деградації матеріалу та помутніння оптичної частини, сучасні моделі мають невисокий рівень подібних станів [10, 11].

Розвиток та поширення факоемульсифікації забезпечили швидкий, контрольований та безпечний метод видалення ядра кришталика зі збереженням цілісності капсульного мішка для подальшої анатомічно стабільної імплантації ІОЛ. Мінімізація розміру основного розрізу поліпшує прогнозованість операції та швидкість відновлення пацієнтів. Одночасне удосконалення операційних технік, віскоеластиків, моделей та матеріалів ІОЛ також зменшило ризик виникнення високого астигматизму, експульсивної кровотечі, пролапсу склистого тіла та інших післяопераційних ускладнень [9, 31–33].

Зараз операція факоемульсифікації з імплантацією інтраокулярної лінзи спрямована не лише на відновлення базової функціональної гостроти зору в пацієнтів із клінічно значущою катарактою, а й має важливий вплив для виправлення рефракційних помилок [28, 29]. Враховуючи, що захворювання, пов'язані із рефракцією, виникають внаслідок невідповідності оптичної сили рогівки та кришталика, а також аксіальної довжини ока, під час передопераційної підготовки можна спрогнозувати майбутнє ефективне положення ІОЛ в капсульному мішку і обрати потрібну силу ІОЛ для отримання бажаної рефракції. Таким чином, передопераційна міопія, гіперметропія та рогічковий астигматизм можуть бути скориговані [30].

Останніми роками стрімко розвиваються та поширюються «преміум» ІОЛ, до яких відносять торичні, мультифокальні та лінзи з розширеним фокусом (EDOF, Extended Depth of Focus). Зазначені лінзи забезпечують високу якість зору у післяопераційному періоді, коригують рогічковий астигматизм та забезпечують більшу глибину фокусу на різних відстанях. Водночас вони потребують більш детальної передопераційної діагностики (оптична біометрія, оцінка кута Каппа тощо), складної техніки виконання операції, стабільної центрації та розташування ІОЛ у капсульному мішку [4, 5, 20, 32].

Оцінка якості зору виходить далеко за межі лише стандартного вимірювання гостроти зору. Існує низка суб'єктивних та об'єктивних показників, які є релевант-

ними для оцінки стану пацієнтів до та після операції з приводу катаракти. До суб'єктивних методів відносять візометрію із можливою побудовою кривої дефокусу, оцінку контрастної чутливості (наприклад, таблицями Пеллі — Робсона, Бейлі — Лові, тест F.A.C.T., Quick-CSF та ін.), анкетування пацієнтів за допомогою стандартизованих опитувальників якості зорових функцій (VF-14 або Catquest-9SF) [12–14, 32, 34].

До об'єктивних методів дослідження належать абеометрія (оцінка функції розсіювання точки, число Штреля, функція передачі модуляції, аберации низького та високого порядку), авторефрактометрія (оцінка абераций низького порядку), кератотопографія [18, 35, 36]. Розвиток технологій дослідження й візуалізації органа зору дозволяє прижиттєво визначати будову структур ока. Технологія оптичної когерентної томографії (ОКТ) переднього сегмента є важливим інструментом для комплексної перед- та післяопераційної діагностики пацієнтів. Вона дає можливість отримати високороздільну візуалізацію структур у поперечному перерізі, що дозволяє точно вимірювати параметри положення ІОЛ (нахил, децентрацію та осьове положення) [7, 8]. Ці показники є важливими для правильного функціонування оптичної системи ока. Низка дослідників звернули увагу, що ці зміни викликають погіршення рефракційних результатів пацієнтів: індукований астигматизм та коматичні аберации, негативні та позитивні дисфотопсії [32, 34].

Існуючі наукові дослідження мають виражені відмінності в отриманих безпечних межах зміни положення різних моделей ІОЛ в капсульному мішку [37–40]. Також значення відрізняються залежно від використаного методу отримання даних (ультразвукове сканування високої частоти, зображення Пуркінє, метод Шаймпфлюга, ОКТ). У деяких випадках наявність медикаментозного мідріазу також зумовлює тимчасовий нахил чи децентрацію лінзи, що веде до хибної інтерпретації отриманих даних [16, 17, 23].

Сьогодні дедалі більша увага приділяється ОКТ як методу швидкої та точної оцінки будови переднього відрізка ока. У післяопераційному періоді оцінка просторового положення ІОЛ особливо важлива у випадку невідповідності отриманої та розрахункової рефракції, у випадку наявності у пацієнта суб'єктивних скарг на дисфотопсії (гало, глер, ореоли) за умов високої базової гостроти зору, неможливості досягнення бінокулярного зору. Також цей метод обстеження корисний у випадку імплантації преміум-лінз та патології зв'язкового апарату кришталика (наприклад, псевдоексfolіативний синдром, синдром Марфана, висока міопія), коли більший ризик зміщення ІОЛ призводить до негативних оптичних результатів [19, 21, 41–43].

Мета: підвищити ефективність лікування катаракти шляхом аналізу стабільності положення інтраокулярної лінзи в капсульному мішку за допомогою оптичної когерентної томографії переднього відрізка.

Матеріали та методи

Було проведено крос-секційне дослідження на базі офтальмологічного центру «Зір 100%», до якого включено 31 пацієнта після неускладненої факоемульсифі-

кації з імплантацією інтраокулярної лінзи. Діагностика включала візометрію із корекцією, авторефрактометрію, тонометрію, оптичну когерентну томографію переднього сегмента. Проаналізовано дані 19 жінок та 12 чоловіків, середній вік становив $63,0 \pm 8,8$ року.

У дослідження включалися пацієнти, яким раніше була виконана факоемультіфікація з імплантацією ІОЛ (монофокальні, TECNIS ZCB00 та Baush+Lomb EnVista MX60P) у капсульний мішок, у часовий проміжок від 6 до 18 міс., коли наявні сталий рефракційний результат і стабільна фузія капсули та ІОЛ.

Критерієм виключення із дослідження були: наявність значних артефактів зображення, що могли вплинути на отримані результати (наприклад, внаслідок нестабільної фіксації погляду); вітреоретинальне оперативне втручання в анамнезі; склеральна фіксація інтраокулярної лінзи, наявність внутрішньоочного тиску більше 21 мм рт.ст.

Обстеження проводилося у мезопічних умовах без медикаментозного мідріазу. Виконана авторефрактометрія (прилад Huvitz HRK-8000A), оцінено найкращу кориговану гостроту зору за допомогою проектора знаків HCP-7000 та фороптера Huvitz HDR-7000, дані конвертовано в шкалу logMAR для подальшої статистичної обробки. Для визначення внутрішньоочного тиску використано тонометр iCare IC100.

При виконанні ОКТ переднього сегмента використано оптичний когерентний томограф Optopol Revo FC 130 (OPTOPOL Technology, Польща, програмне забезпечення SOCT версії 11.0.7). Обрано радіальний знімок шириною 16 мм, $8192 \times 6 \times 3$. За основу подальшого алгоритму аналізу зображення було взято дослідження Joukje C. Wanten et al. (2025) та Lin Li et al. (2013). Знімки в осях $0-180^\circ$, $90-270^\circ$ були експортовані та проаналізовані з використанням програми IC Measure версії 4.0.0.219 (The Imaging Source, США). Локалізовано видиму оптичну частину ІОЛ, продовжено контур передньої та задньої її поверхні дугами еліпса. Таким чином, лінія, проведена через дві точки перетину дуг еліпса, лежить у площині ІОЛ. Також було знайдено центральну рогівкову вісь кожного пацієнта за допомогою побудови відповідних допоміж-

них ліній. Знаходження зорової осі з використанням даного методу може вважатися невірним через відсутність валідації ідеальної центральної фіксації кожного пацієнта та подальшого визначення нодальних точок (дві теоретичні точки оптичної системи ока, через які світло проходить без заломлення). Загальний кут нахилу інтраокулярної лінзи було розраховано за допомогою формули додавання векторів:

$$\alpha = \arctan(\sqrt{\tan^2 \beta + \tan^2 \gamma}),$$

де β , γ — значення нахилу у двох взаємно перпендикулярних осях $0-180^\circ$ та $90-270^\circ$. Ці осі обрано для оцінки нахилу ІОЛ у вертикальному та горизонтальному меридіані.

Децентрацію ІОЛ обчислено відносно центру зіниці. Калібровка розмірів структур проведена інструментом AC Aqueous Caliper розміром 1 мм, розміщеним у центрі ІОЛ, з використанням оригінального програмного забезпечення Optopol SOCT.

Також оцінено наявність артефактів зображення, як-от ексцентрична фіксація пацієнта, наявність неповного відкривання повік (відсутність візуалізації $> 2/3$ частини райдужки у верхньому сегменті), артефакти руху (зокрема, кліпання), артефакти «склейки», неправильне аксіальне положення приладу.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримано дані 31 пацієнта (31 око), із них 19 жінок та 12 чоловіків, середній вік становив $63,0 \pm 8,8$ року. Попередньо було проведено імплантацію Johnson & Johnson Tecnis ZCB00 (11 пацієнтів) та Baush+Lomb EnVista MX60P (20 пацієнтів). У жодного пацієнта не було виявлено підвищення внутрішньоочного тиску більше 21 мм рт.ст.

Кут нахилу ІОЛ становив у середньому $3,38^\circ$ (від $1,01$ до $5,67^\circ$, стандартне відхилення $1,21^\circ$). Медіанне значення децентрації відносно рогівкової топографічної осі становило $0,24$ мм (95% ДІ $0,17-0,29$ мм). За коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена не виявлено статистично значимої кореляції ($p > 0,05$) між значеннями децентрації та нахилу ІОЛ. Загальноприйнято децен-

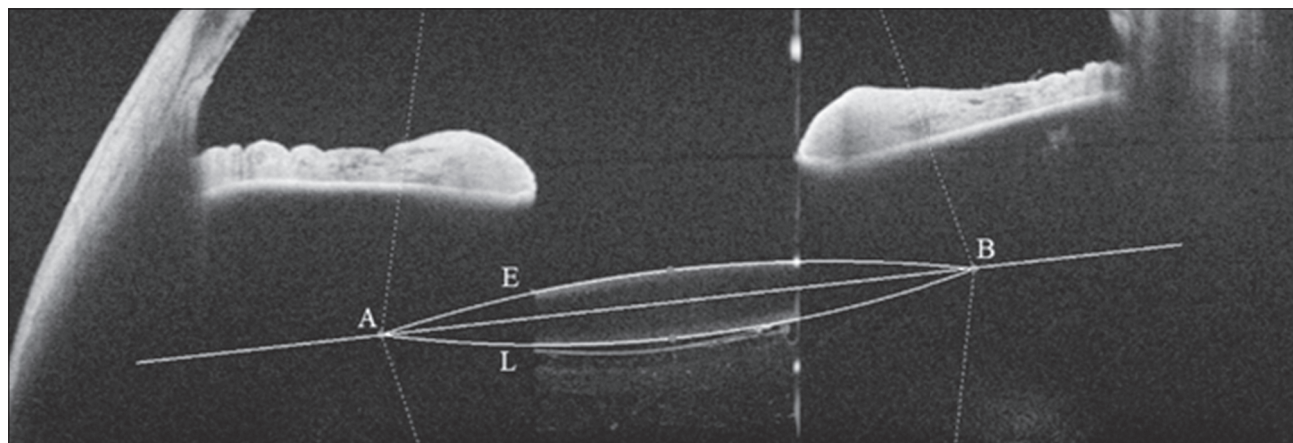


Рисунок 1. Реконструкція положення площини ІОЛ за допомогою оптичної когерентної томографії переднього сегмента. Еліпси E та L поміщено на передню та задню поверхню ІОЛ. Точки їх перетинання A та B формують лінію, що лежить в площині ІОЛ

трація до 0,4 мм та нахил до 5° вважаються безпечними для клінічного результату пацієнта. Наявність більших значень може викликати зниження максимально коригованої гостроти зору через коматичні аберації, що в деяких випадках призводить до потреби в хірургічній реімплантації чи репозиції ІОЛ [4, 6].

Незважаючи на наявність децентрації в окремих випадках до 0,6–0,7 мм, максимальна коригована гострота зору становила в середньому $0,15 \pm 0,07 \log\text{MAR}$, що може свідчити про високу толерантність обстежуваних моделей ІОЛ до незначних порушень просторового позиціонування. Максимальна коригована гострота зору статистично не відрізнялася між даними моделями інтраокулярних лінз ($p > 0,05$) та не залежала від ступеня нахилу чи децентрації ІОЛ.

Артефакти зображення були наявні в 12 пацієнтів. Серед них у 6 випадках частина рогівки та передньої камери не була візуалізована через положення верхньої повіки, у 4 випадках було обрізання зображення по верхній частині рогівки, у 1 пацієнта наявний артефакт кліпання, в 1 пацієнта було наявне неправильне виведення знімка через налаштування приладу.

Висновки

Оптична когерентна томографія дозволяє точно оцінити взаєморозташування анатомічних структур ока в пацієнтів після операції з приводу катаракти. Обстежувані моделі гідрофобних акрилових ІОЛ (Tecnis ZCB00 та EnVista MX60P) показали стабільність позиціонування в капсульному мішку. Середній нахил лінзи становив $3,38^\circ \pm 1,26^\circ$, тоді як медіанна децентрація — 0,235 мм (95% ДІ 0,16–0,29 мм).

Не виявлено статистично значущої кореляції між ступенем децентрації чи нахилу ІОЛ та максимальною коригованою гостротою зору ($p > 0,05$). Це може свідчити про високу толерантність цих монофокальних моделей лінз до незначних порушень центрування до 0,4 мм і нахилу до 5° та якісне інтраопераційне позиціонування ІОЛ в капсульному мішку у даній вибірці пацієнтів. Невеликі зміни положення ІОЛ часто можуть зустрічатися та зазвичай добре переносяться. Обстежувана вибірка не містила пацієнтів із патологією зв'язкового апарату кришталика чи екстракапсулярною фіксацією ІОЛ із метою виключення значних коваріантних факторів дослідження. Використання сучасних методів візуалізації, як-от ОКТ переднього сегмента із подальшим детальним аналізом знімків, дозволяє об'єктивно оцінити будову переднього сегмента після операції та визначити необхідність повторного хірургічного втручання. Включення такого виду обстеження в післяопераційні візити пацієнтів може вчасно показати потенційний ризик клінічно значущого зміщення ІОЛ. Проведене дослідження продемонструвало, що виявлені значення нахилу та децентрації ІОЛ є клінічно безпечними та дозволяють отримати високу гостроту зору в післяопераційний період.

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

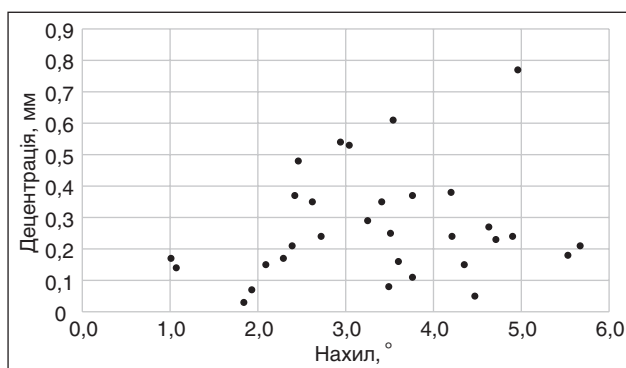


Рисунок 2. Діаграма відображає взаємозв'язок між параметрами положення ІОЛ після операції: нахилом та децентрацією. Спостерігається кластеризація в діапазоні нахилу від 2,0 до 5,0° та децентрації від 0,1 до 0,4 мм. Не виявлено чіткої прямої залежності між обстежуваними величинами

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування. Дослідження проведено в рамках дисертаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії Павленка Романа Олександровича.

Внесок авторів. Скрипник Р.Л. — концепція і дизайн дослідження, рецензування та редагування статті; Павленко Р.О. — концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалів, написання статті; Жабоедова Н.В., Задорожна А.І. — збір та підготовка даних, узагальнення результатів.

Список літератури

1. Катаракта. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Internet]. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України; 2015. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_49_akn_katarakta.pdf.
2. Merino PP. Anterior segment topography and aberrations for clinical applications (Doctoral dissertation, Universidad de Valladolid). <https://doi.org/10.35376/10324/16299>.
3. Miháltz K, Vécsei-Marlovits PV. The impact of visual axis position on the optical quality after implantation of multifocal intraocular lenses with different asphericity values. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021 Jan 20;259(3):673–83. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-05052-5>.
4. Burgmüller M, Miháltz K, Schütze C, Angermann B, Vécsei-Marlovits V. Assessment of long-term intraocular lens (IOL) decentration and tilt in eyes with pseudoexfoliation syndrome (PES) following cataract surgery. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018 Dec;256(12):2361–7. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4132-4>.
5. Wei D, Wei L, Yanjun H, Zequan X, Lei J, Qiang W. Visual quality analysis using the Chinese Catquest–9SF scale following different spherical aberration IOL implantation. *Frontiers in Public Health*. 2022 Nov 3;10:1029002. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1029002>.
6. Hu X, Zhang J, Zhang Y, Yu W, Yuan H, Qiu X, et al. Tolerance to intraocular lens decentration and tilt in five presbyopia-correcting intraocular lenses: SS-AS-OCT–based study. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2026 Apr 22;52(5):458. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000001850>.

7. Rodríguez LM, Tielas LS, Sánchez-Lozano A, García-Onrubia L, Velarde-Rodríguez G, Faria-Ribeiro MÁ, et al. Clinical impact of intraocular lens tilt and decentration on visual outcome in patients undergoing cataract surgery. *Acta Ophthalmologica*. 2025 Jan;103. <https://doi.org/10.1111/aos.17303>.
8. Wang SY, Stem MS, Oren G, Shtein R, Lichter PR. Patient-centered and visual quality outcomes of premium cataract surgery: a systematic review. *European Journal of Ophthalmology*. 2017 Jun 26;27(4):387-401. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000978>.
9. Apple DJ, Sims J. Harold Ridley and the invention of the intraocular lens. *Survey of ophthalmology*. 1996 Jan 1;40(4):279-92. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(96\)82003-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(96)82003-0).
10. Son Y, Bang SP, Park CY. Basic optics underlying current intraocular lenses. *Journal of Clinical Medicine*. 2025 Dec 4;14(23):8608. <https://doi.org/10.3390/jcm14238608>.
11. Vacalebre M, Frison R, Corsaro C, Neri F, Santoro A, Conoci S, et al. Current state of the art and next generation of materials for a customized intraocular lens according to a patient-specific eye power. *Polymers*. 2023 Mar 22;15(6):1590. <https://doi.org/10.3390/polym15061590>.
12. Pateras E, Karioti M. Contrast sensitivity studies and test — a review. *Int J Ophthalmol Clin Res*. 2020;7(116):1-7. <https://doi.org/10.23937/2378-346X/1410116>.
13. Lundström M, Pesudovs K. Catquest-9SF patient outcomes questionnaire: nine-item short-form Rasch-scaled revision of the Catquest questionnaire. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2009 Mar 1;35(3):504-13. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.11.038>.
14. Lundstrom M, Behndig A, Kugelberg M, Montan P, Stenevi U, Pesudovs K. The outcome of cataract surgery measured with the Catquest-9SF. *Acta Ophthalmologica*. 2011 Dec;89(8):718-23. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01801.x>.
15. Cervantes-Coste G, Tapia A, Corredor-Ortega C, Osorio M, Valdez R, Massaro M, et al. The influence of angle alpha, angle kappa, and optical aberrations on visual outcomes after the implantation of a high-addition trifocal IOL. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Feb 8;11(3):896. <https://doi.org/10.3390/jcm11030896>.
16. Ferreira TB, Berendschot TT, Ribeiro FJ. Clinical outcomes after cataract surgery with a new transitional toric intraocular lens. *Journal of Refractive Surgery*. 2016 Jul 1;32(7):452-9. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20160428-07>.
17. Siatiri H, Mohammadpour M, Gholami A, Ashrafi E, Siatiri N, Mirshahi R. Optical aberrations, accommodation, and visual acuity with a bioanalogic continuous focus intraocular lens after cataract surgery. *Journal of Current Ophthalmology*. 2017 Dec 1;29(4):274-81. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2017.06.007>.
18. Orts P, Piñero DP, Aguilar S, Tañá P. Efficacy of astigmatic correction after femtosecond laser-guided cataract surgery using intraoperative aberrometry in eyes with low-to-moderate levels of corneal astigmatism. *International Ophthalmology*. 2020 May;40(5):1181-9. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01283-x>.
19. Li L, Wang K, Yan Y, Song X, Liu Z. Research on calculation of the IOL tilt and decentration based on surface fitting. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2013;2013(1):572530. <https://doi.org/10.1155/2013/572530>. PMID: 23935701; PMCID: PMC3725812.
20. Ang RE, Doroy ZA, Yao JA, Cruz EM. Correlation of angle kappa and angle alpha on visual outcomes in eyes implanted with three types of multifocal intraocular lenses. *Scientific Reports*. 2024 Nov 5;14(1):26732. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77699-7>.
21. Wanten JC, Bauer NJ, Boonstra A, Berendschot TT, Nuijts RM. Association of intraocular lens tilt and decentration with visual acuity using SS-OCT-based analysis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2025 Dec;263(12):3423-32. <http://doi.org/10.1007/s00417-025-06965-9>.
22. Langenbucher A, Szentmáry N, Cayless A, Wendelstein J, Hoffmann P. Prediction of IOL decentration, tilt and axial position using anterior segment OCT data. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2024 Mar;262(3):835-46. <https://doi.org/10.1007/s00417-023-06208-9>.
23. Chen XY, Wang YC, Zhao TY, Wang ZZ, Wang W. Tilt and decentration with various intraocular lenses: a narrative review. *World Journal of Clinical Cases*. 2022 Apr 26;10(12):3639. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i12.3639>.
24. Lin L, Liang Y, Jiang G, Gan Q, Yang T, Liao P, Liang H. Global, regional, and national burden of cataract: A comprehensive analysis and projections from 1990 to 2021. *PLoS One*. 2025 Jun 23;20(6):e0326263. doi: 10.1371/journal.pone.0326263. PMID: 40549768; PMCID: PMC12185006.
25. Hashemi H, Fayaz F, Hashemi A, Khabazkhoob M. Global prevalence of cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2025 Jan 1;36(1):10-17. doi: 10.1097/ICU.0000000000001092. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39638415.
26. Leffler CT, Spalton D, Schwartz SG, Grzybowski A, Maloney RK. Sir Harold Ridley (1906-2001) and His Cure for Aphakia: New Historical Insights Into the Invention of the Intraocular Lens. *Am J Ophthalmol*. 2025 May;273:167-175. doi: 10.1016/j.ajo.2025.02.020. Epub 2025 Feb 19. PMID: 39983943.
27. Bradley A, Xu R, Wang H, Jaskulski M, Hong X, Brink N, Van Noy S. The Impact of IOL Abbe Number on Polychromatic Image Quality of Pseudophakic Eyes. *Clin Ophthalmol*. 2020 Aug 11;14:2271-2281. doi: 10.2147/OPTH.S233099. PMID: 32848357; PMCID: PMC7429240.
28. Narang R, Agarwal A. Refractive cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2024 Jan 1;35(1):23-27. doi: 10.1097/ICU.0000000000001005. Epub 2023 Nov 14. PMID: 37962881.
29. Lee NS, Ong K. Factors contributing to long-term refractive error after cataract surgery. *Int Ophthalmol*. 2023 Jul;43(7):2335-2340. doi: 10.1007/s10792-022-02630-w. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36592262.
30. Gupta V, Pal H, Sawhney S, Aggarwal A, Vanathi M, Luthra G. Optimization of biometry for best refractive outcome in cataract surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2024 Jan 1;72(1):29-43. doi: 10.4103/IJO.IJO_1219_23. Epub 2023 Dec 22. PMID: 38131567; PMCID: PMC10841781.
31. Wu KY, Khammar R, Sheikh H, Marchand M. Innovative Polymeric Biomaterials for Intraocular Lenses in Cataract Surgery. *J Funct Biomater*. 2024 Dec 23;15(12):391. doi: 10.3390/jfb15120391. PMID: 39728191; PMCID: PMC11678174.
32. Musat AAM, Tataru CP, Musat GC, Nimigea VR, Preda MA, Musat O. High-Order Aberrations in Cataract Surgery: Current Status and Future Perspectives: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas)*. 2026 Mar 10;62(3):512. doi: 10.3390/medicina62030512. PMID: 41901592; PMCID: PMC13027784.
33. Fernández-Vigo JI, Serrano González-Peramato MT, Nunila Gómez-de-Liaño C, Sánchez-Guillén I, Fernández-Vigo JA, Macarro-Merino A. Glistening on intraocular lenses: A review. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2023 Sep;98(9):493-506. doi: 10.1016/j.oftale.2023.06.016. Epub 2023 Jun 25. PMID: 37369324.
34. Cho JY, Won YK, Park J, Nam JH, Hong JY, Min S, et al. Visual Outcomes and Optical Quality of Accommodative, Multifocal,

Extended Depth-of-Focus, and Monofocal Intraocular Lenses in Presbyopia-Correcting Cataract Surgery: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2022 Nov 1;140(11):1045–1053. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.3667. PMID: 36136323; PMCID: PMC9501783.

35. Bai G, Li X, Zhang S, Wang Q, Liu G. Analysis of visual quality after multifocal intraocular lens implantation in post-LASIK cataract patients. Heliyon. 2023 Apr 22;9(5):e15720. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15720. PMID: 37139295; PMCID: PMC10149396.

36. Pedrotti E, Bonacci E, Kilian R, Pagnacco C, Anastasi M, Ventura M, et al. Quality of vision and outcomes after bilateral implantation of pseudo-non diffracting beam IOL. Front Med (Lausanne). 2023 Mar 6;10:1085280. doi: 10.3389/fmed.2023.1085280. PMID: 36950509; PMCID: PMC10025297.

37. Oli A, Yadav A, Babu JG, Balakrishnan D. Scheimpflug imaging for evaluation of intraocular lens position in modified flanged scleral fixated intraocular lens. Ther Adv Ophthalmol. 2023 Jan 12;15:25158414221147208. doi: 10.1177/25158414221147208. PMID: 36654884; PMCID: PMC9841840.

38. Van Vught L, Dekker CE, Stoel BC, Luyten GPM, Beenakker JM. Evaluation of intraocular lens position and retinal shape in negative dysphotopsia using high-resolution magnetic resonance imaging. J Cataract Refract Surg. 2021 Aug 1;47(8):1032–1038. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000576. PMID: 33577270.

39. João MD, Costa JV, Monteiro T, Franqueira N, Faria Correia F, Vaz F. Intraocular Lens Position and Anterior Chamber

Parameters Evaluation After Nd:YAG Laser Posterior Capsulotomy for Posterior Capsular Opacification Using Anterior Segment Swept-Source Optical Coherence Tomography. Clin Ophthalmol. 2022 Jan 18;16:153–159. doi: 10.2147/OPTH.S349649. PMID: 35082482; PMCID: PMC8785224.

40. Na KS, An D, Kim HS, Kim EC. Relation between change of effective lens position and toric IOL rotation after toric IOL implantation. Can J Ophthalmol. 2025 Feb;60(1):8–14. doi: 10.1016/j.jejo.2024.05.011. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38889881.

41. Kang C, Lee MJ, Chomsky A, Oetting TA, Greenberg PB. Risk factors for complications in resident-performed cataract surgery: A systematic review. Surv Ophthalmol. 2024 Jul-Aug;69(4):638–645. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.04.002. Epub 2024 Apr 20. PMID: 38648911.

42. Martinez DL, Ahmed IK, Schlenker MB. Risk communication in cataract surgery. BMJ Open Ophthalmol. 2024 May 9;9(1):e001613. doi: 10.1136/bmjophth-2023-001613. PMID: 38729627; PMCID: PMC11086490.

43. Yong GY, Mohamed-Noor J, Salowi MA, Adnan TH, Zahari M. Risk factors affecting cataract surgery outcome: The Malaysian cataract surgery registry. PLoS One. 2022 Sep 21;17(9):e0274939. doi: 10.1371/journal.pone.0274939. PMID: 36129906; PMCID: PMC9491522.

Отримано/Received 18.05.2026

Рецензовано/Revised 11.06.2026

Прийнято до друку/Accepted 20.06.2026 ■

Information about authors

Rimma Skrypnik, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: rimma.skrypnik@gmail.com, rimmaskrypnik@gmail.com; phone: +380 (67) 403-26-31; https://orcid.org/0000-0002-8463-1701

Roman Pavlenko, PhD student, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: rpavlenko.nmu@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8070-5649
Natalia Zhaboiedova, PhD in Medicine, Assistant, Department of Ophthalmology and Optometry, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmitriy_med@icloud.com; http://orcid.org/0009-0006-5275-5837

Alla Zadorozhna, PhD in Medicine, Assistant, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: allak1710@gmail.com; https://orcid.org/0009-0008-9537-8749

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 research has no separate additional funding. The research was conducted as part of the dissertation for the degree of Doctor of Philosophy by Roman O. Pavlenko.

Authors' contribution. R.L. Skrypnik — concept and design of the study, reviewing and editing the article; R.O. Pavlenko — concept and design of the study, collection and processing of materials, writing the manuscript; N.V. Zhaboiedova, A.I. Zadorozhna — collection and preparation of data, generalization of results.

R.L. Skrypnik, R.O. Pavlenko, N.V. Zhaboiedova, A.I. Zadorozhna
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Features of optical coherence tomography usage in evaluating intraocular lens position

Abstract. Background. Cataract remains a common cause of vision loss. Modern cataract surgery aims to deliver stable, high-quality refractive and visual outcomes. Intraocular lens (IOL) implantation requires precise centration and minimal tilt to avoid comatic aberrations, astigmatism, and dysphotopsias. Anterior segment optical coherence tomography (OCT) is a highly accurate non-invasive method for assessing IOL position. This examination is important in cases of refractive discrepancies, subjective complaints regarding visual quality, and conditions associated with a risk of zonular weakness (pseudoexfoliation syndrome, high myopia). The aim: to improve cataract treatment outcomes by analyzing the stability of IOL position in the capsular bag using anterior segment OCT. **Materials and methods.** This study included data from 31 patients (19 women, 12 men, mean age 63.0 ± 8.8 years) after uncomplicated phacoemulsification with IOL implantation. Comprehensive ophthalmic examination was conducted, including best corrected visual acuity (BCVA), autorefraction, tonometry, anterior segment OCT. On the images obtained, in perpendicular axes, the lens plane and its decentration

relative to the pupil were determined by approximating IOL surfaces with elliptical arcs. We calculated the total IOL tilt using the formula of adding vectors in two meridians. **Results.** The IOL tilt was on average 3.38° (from 1.01 to 5.67° , standard deviation 1.21°). The median decentration relative to the corneal topographic axis was 0.24 mm (95% CI 0.17 – 0.29 mm). No statistically significant correlation was found between the decentration and IOL tilt. BCVA was on average 0.15 ± 0.07 logMAR, its values did not differ statistically between two IOLs models ($p > 0.05$) and didn't depend on the parameters of their positioning. **Conclusions.** The evaluated IOL models demonstrated high stability of the position in the capsular bag. No effect of mild tilt ($< 5^\circ$) and decentration (< 0.4 mm) on visual acuity indicates considerable optical tolerance of both monofocal models to minor anatomical deviations. Incorporating this examination into postoperative visits of patients may promote timely identification of a potential risk of clinically significant IOL displacement.

Keywords: cataract; optical coherence tomography; phacoemulsification; intraocular lens tilt; intraocular lens decentration

Особенности структуры, ультраструктуры капсулы та эпителия кристаллика при усложнённой катаракте

Резюме. Актуальність. Вивчення властивостей кристаллика з клінічної точки зору має велике значення в катарактальній хірургії. Подані результати дослідження структури й ультраструктури капсули та епітелію кристаллика при катаракті, що поєднується з міопією середнього і високого ступеня та первинною відкритокутовою глаукомою. **Мета:** вивчити структурні та ультраструктурні особливості будови капсули та епітелію кристаллика при віковій катаракті, катаракті в поєднанні з міопією середнього та високого ступеня і в поєднанні з первинною відкритокутовою глаукомою. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження фрагментів передньої капсули кристаллика 9 очей оперованих пацієнтів. Вік пацієнтів з ускладненою катарактою — від 57 до 83 років. Вік пацієнтів контрольної групи — від 63 до 78 років. Гістологічні й електронно-мікроскопічні дослідження включали визначення стану епітелію, клітин, товщин базальної мембрани, міжклітинного простору. Отримано й проаналізовано 127 електронних мікрофотографій. **Результати.** Встановлено, що багато клітин епітелію кристаллика мають ознаки деструкції органел, є ділянки, зовсім позбавлені клітин. При віковій катаракті, що поєднується з міопією високого ступеня, у передній капсулі кристаллика виявляються деструктивні зміни колагенових волокон різних ступенів вираженості з елементами набряку основної речовини, значна частина епітеліальних клітин знаходиться на стадії глибоких необоротних деструктивних змін. **Висновки.** Структура й ультраструктура капсули та епітелію кристаллика при віковій катаракті й ускладненій катаракті різняться. У пацієнтів з ускладненою катарактою присутні ознаки пошкодження тканин за типом дегенеративно-дистрофічних, у пацієнтів з катарактою в поєднанні з міопією середнього та високого ступеня вони більш виражені. Ці особливості вимагають від офтальмохірурга особливого підходу при виборі тактики оперативного втручання і ведення післяопераційного періоду в пацієнтів з ускладненою катарактою.

Ключові слова: ультраструктура; електронно-мікроскопічне дослідження; світлооптичне дослідження; передня капсула кристаллика; епітеліальні клітини; ускладнена катаракта

Вступ

Однією з найважливіших проблем сучасної офтальмології є катаракта із супутньою офтальмопатологією. Ускладнена катаракта є причиною інвалідизації хворих працездатного віку і тому в даний час становить важливу соціально значущу проблему. За даними різних авторів, до 50 % пацієнтів мають поєднану з помутнінням кристаллика патологію ока: ускладнену міопію, глаукому [1–8].

Ультразвукова факоемульсифікація катаракти з імплантацією інтраокулярної лінзи є одним з основних хірургічних методів лікування катаракти (ФЕК+ІОЛ) [3, 9–16]. У сучасній мікроінвазивній факохірургії технічні

елементи, пов'язані з капсулою кристаллика, є основними в плані профілактики потенційних інтра- та післяопераційних ускладнень. Особливе значення в пацієнтів з катарактою має не лише вибір тактики хірургічного втручання, але й прогноз розвитку запальної реакції на імплантацію лінзи [17–20].

У літературі є нечисленні дані про особливості структурно-функціональних змін у тканинах передньої капсули кристаллика та її епітелію при катаракті, тому було проведено дане дослідження [21–36].

Мета дослідження: вивчити структурні й ультраструктурні особливості будови капсули та епітелію

кришталика при віковій катаракті, катаракті в поєднанні з міопією середнього та високого ступеня і в поєднанні з первинною відкритокутовою глаукомою.

Матеріали та методи

Під час оперативного втручання — факоемульсифікації катаракти — для дослідження були взяті фрагменти передньої капсули кришталика 9 очей оперованих пацієнтів, з них контрольна група — 3 (30,33 %) пацієнти з віковою катарактою, основна група — 3 (30,33 %) пацієнти з катарактою в поєднанні з міопією високого ступеня і 3 (30,33 %) пацієнти з катарактою в поєднанні з первинною відкритокутовою глаукомою. Вік пацієнтів з ускладненою катарактою був у діапазоні від 57 до 83 років, середній вік становив 70 ± 4 роки. Вік пацієнтів контрольної групи був від 63 до 78 років і в середньому дорівнював 72 ± 3 рокам ($p = 0,42$). Середній рівень передопераційного внутрішньоочного тиску становив 23,0 мм рт.ст. у пацієнтів з ускладненою катарактою, 20 мм рт.ст. — у контрольній групі. При цьому пацієнти з катарактою в поєднанні з первинною відкритокутовою глаукомою до хірургічного лікування перебували на медикаментозному гіпотензивному режимі з використанням монопрепарату (бета-блокатори) або комбінації бета-блокатора з аналогами простагландинів та інгібіторів карбоангідази. Отже, пацієнти основної та контрольної груп дослідження були статистично однорідні й порівнянні за статтю, віком, рівнем внутрішньоочного тиску.

Були досліджені фрагменти передньої капсули кришталика з прилеглим епітелієм інтраопераційно після виконання безперервного кругового капсулорексису. При плануванні цього дослідження була обрана передня капсула кришталика як єдино доступна для гістологічного обстеження тканина. Для електронно-мікроскопічного дослідження фрагменти передньої капсули та епітелію кришталика фіксувались у 2,5% розчині глютаральдегіду на фосфатному буфері при значенні pH 7,4 з подальшою дофіксацією 1% розчином осміе-

вої кислоти при тому ж pH буферного розчину. Потім зразки зневоднювались у спиртах висхідної міцності. Просочування матеріалу та його занурення проводились у суміші епон-аралдит. Потім ультратонкі зрізи контрастувалися за методикою Reynolds (Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy) [37]. Об'єкти переглядали й фотографували в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01. Отримано й проаналізовано 127 електронних мікрофотографій. Робота виконана під керівництвом завідувача лабораторії електронної мікроскопії ДУ «Інститут ОХ і ТТ ім. В.П. Філатова НАМН України», кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника Н.І. Молчанюк.

При дослідженні капсули кришталика застосовувалось електронно-мікроскопічне дослідження та світло-оптичне вивчення стану передньої капсули й епітелію кришталика. Оцінювались структура, ультраструктура капсули й епітелію кришталика. Враховувались гістологічні ознаки стану передньої капсули кришталика і — за результатами електронної мікроскопії — морфологічні порушення. Гістологічні й електронно-мікроскопічні дослідження включали визначення стану епітелію, клітин, товщини базальної мембрани, міжклітинного простору.

Результати

Аналіз результатів огляду передньої капсули кришталика показав, що в морфологічній структурі передньої капсули кришталика в обстежених пацієнтів є відмінності. При електронно-мікроскопічному дослідженні передньої капсули кришталика контрольної групи (сенільна катаракта) виявлено певні особливості (рис. 1). Найбільш поверхневі клітини зазнали десквамації, сплюснені епітеліальні клітини містили вузьке, довгасте ядро з грубо конденсованими масами хроматину та ділянками лізованої каріоплазми. Контури органел були нечіткими, апікальна цитоплазматична мембрана — з нерівними контурами. Базальна мембрана щільно прилягала до капсули і мала згладжені або трохи хвилясті контури з дрібними вогнищами ущільнення або втрати електронної щільності. Проліферуючі епітеліальні клітини розміщувались у кілька рядів і перебували в стані парціального та повного некрозу. Міжклітинні простори були розширені.

При віковій катаракті в передній капсулі є точкові або зібрані у вигляді розеток електронно-щільні конгломерати, вогнищева пухкість колагенових фібрил, а також ознаки набряку основної речовини капсули. У передній капсулі кришталика також мали місце осміофільні тяжі різної довжини й товщини, утворені в результаті склеювання патологічно змінених

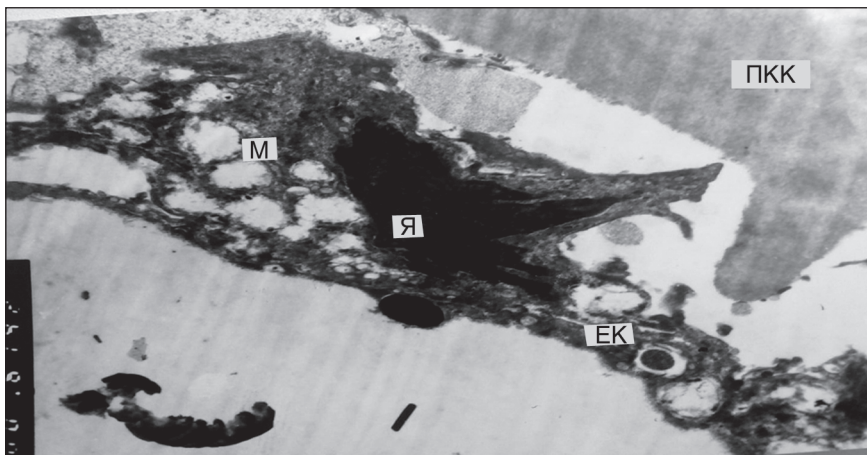


Рисунок 1. Пацієнт С. Ультраструктура передньої капсули кришталика та його епітелію в пацієнта з віковою катарактою. Епітеліальна клітина з вираженими ознаками деструкції цитоплазматичних органел.

Електронна мікрофотографія, $\times 6000$.

Умовні позначення: ПКК — передня капсула кришталика; ЕК — епітеліальна клітина; Я — ядро; М — мітохондрія

колагенових фібрил, визначався вогнищевий зернистий розпад колагенових фібрил. Внутрішньоклітинні структури епітеліальних клітин — у стані вакуольної дегенерації різного ступеня вираженості, клітини з ознаками, що ведуть до некрозу.

При світлооптичному дослідженні епітелію капсули кришталика виділялися поліморфні зміни епітеліальних клітин: клітини зі структурою, близькою до нормальної (визначається округле велике ядро, оточене цитоплазмою, у якій визначалися помірно оптично-щільні органели), клітини в стані вакуольної дегенерації (епітеліальні клітини мають деформоване, інтенсивно забарвлене пікнотичне ядро, а в цитоплазмі були виявлені різної величини вакуолі), деструктивні клітини (епітеліальні клітини різко сплюснені, лежать у вигляді вузької смужки вздовж капсули, ядра веретеноподібної форми, інтенсивно базофільно забарвлені, органели вакуолізовані й заповнюють усю цитоплазму, між ними лежить щільний матеріал у вигляді вузьких смуг). Отримані дані узгоджуються з висновками інших авторів, що при сінільній катаракті передня капсула зберігає свою щільність і товщину.

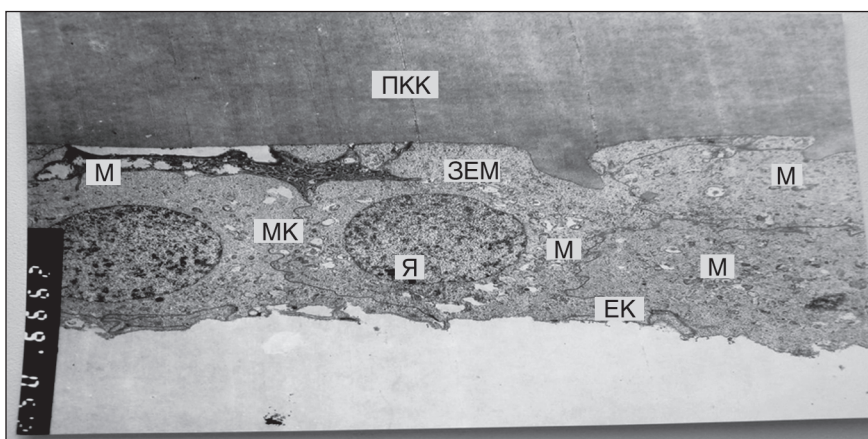
У пацієнтів з катарактою в поєднанні з первинною відкритокутовою глаукомою при вивченні напівтонких оглядових зрізів передньої капсули кришталика виявлено, що передня капсула мала нерівномірне забарвлення внаслідок неоднакової товщини і стоншення її на окремих ділянках (рис. 2). Епітеліальні клітини передньої капсули кришталика в пацієнтів з катарактою в поєднанні з первинною відкритокутовою глаукомою відзначалися поліморфізмом. Вони мали овальне, добре забарвлене ядро, при цьому органели не визначалися. Низка клітин були блідо забарвлені, у ядрі та цитоплазмі відзначалися ознаки набряку. Епітеліальні клітини капсули кришталика мали ознаки руйнування органел різного ступеня, а також були ділянки, позбавлені клітин. Характерною особливістю епітелію передньої капсули кришталика в даних пацієнтів були дегенеративні зміни з набряком тканин, а також стоншення його, в епітеліальному шарі — наявність клітин, близьких до нормальних, клітин з ознаками вакуольної дегенерації, ознаками некрозу, зруйнованих клітин і ділянок, позбавлених клітин (відсутність клітин).

При електронно-мікроскопічному дослідженні передньої капсули кришталика в пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою епітеліальні клітини містили велике округле ядро з нормальною структурою, розташоване дещо ексцентрично. Щільна цитоплазма оточувала ядро як великий об'єкт, у якому визначалися звичайні маленькі мітохондрії середніх і величезних розмірів, цистерни зернистої ендоплазматичної мережі з

розширеними профілями. Частина клітин за формою були близькі до нормальних, у них добре проглядалося ядро з просвітленою каріоплазмою, хроматин погано визначався. В ультраструктурі передньої капсули та її епітелію при віковій катаракті, що поєднується з відкритокутовою глаукомою, визначалися фібрили, згруповані в окремі дрібні осміофільні глибоки. Також характерне утворення електронно-прозорих безструктурних ділянок, що розташовуються з внутрішньої сторони капсули, яка торкається епітеліальних клітин.

При світлооптичному дослідженні в пацієнтів з катарактою в поєднанні з первинною відкритокутовою глаукомою в епітелії капсули виявились поліморфні клітини. Частина цих клітин близька за формою до нормальних, у них добре виражене ядро, воно має просвітлену каріоплазму і хроматин, що погано визначається, органели в цитоплазмі також невидимі. Також є клітини сплюснені, з більш електронно-щільною цитоплазмою та ядром, у цитоплазмі видно вакуолі (ознаки вакуольної дегенерації). Клітини належать до капсули у вигляді вузької смужки з веретеноподібним ядром і дуже вузьким обідком цитоплазми.

У пацієнтів з катарактою в поєднанні з міопією середнього та високого ступеня структура передньої капсули кришталика також поліморфна, з нерівномірним забарвленням. На передній капсулі кришталика колагенові фібрили мали нормальну будову. Однак розташування колагенових фібрил щодо поверхні епітелію місцями відрізнялося, вони були паралельними і розрізаними. По всій структурі капсули кришталика у цій групі спостерігалися невеликі точкові осміофільні гомогенні конгломерати, які є проявами набряку основної речовини. Близьче до внутрішньої поверхні капсули, що торкається епітеліальних клітин, відзначався вогнищевий розпад колагенових фібрил. Дистальний край капсули був нерівним. Місцями ультраструктура краю



**Рисунок 2. Пацієнт Б. Ультраструктура передньої капсули кришталика та його епітелію при віковій катаракті в поєднанні з первинною відкритокутовою глаукомою. Епітеліальні клітини з вакуолізацією частини мітохондрій і розширенням профілів зернистої ендоплазматичної мережі, що контактують з епітеліальною клітиною, з вираженими ознаками дегенеративних змін внутрішньоклітинних елементів. Електронна мікрофотографія, $\times 2,5000$.
Умовні позначення: ПКК — передня капсула кришталика; ЕК — епітеліальна клітина; Я — ядро; М — мітохондрії; ЗЕМ — зерниста ендоплазматична мережа; МК — міжклітинний контакт**

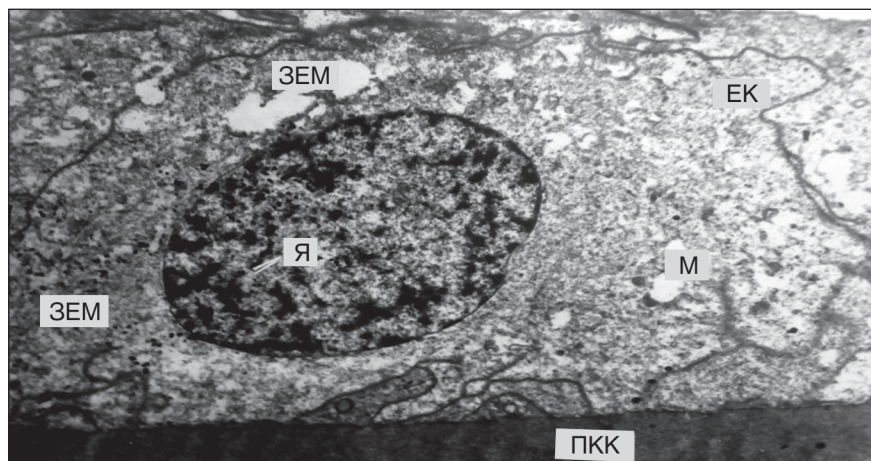


Рисунок 3. Пациент Д. Ультраструктура передньої капсули кришталика та його епітелію при віковій катаракті в поєднанні з міопією високого ступеня. Епітеліальна клітина з великим ядром, що містить глибки конденсованого хроматину, і вакуолізованими цитоплазматичними структурами. Електронна мікрофотографія, $\times 5000$.

Умовні позначення: ПКК — передня капсула кришталика; ЕК — епітеліальна клітина; Я — ядро; М — мітохондрія; ЗЕМ — зерниста ендоплазматична мережа

капсули була пухкою, локально спостерігалася агрегація колагенових фібрил, що втратили свою нормальну будову. У центральній ділянці капсули відзначалися потовщені колагенові фібрили, а також виявлялися невеликі безструктурні ділянки. Архітектоніка епітеліального шару була збережена, проте ультраструктуру епітеліальних клітин було порушено (рис. 3).

У цитоплазмі клітин у пацієнтів з міопією середнього і високого ступеня визначалася невелика кількість вакуолізованих мітохондрій та елементів зернистої ендоплазматичної мережі з розширеними профілями, а також нечисленні рибосоми й щільні гранули, можливо, глікогену. У цитоплазмі мали місце елементи незначного набряку, зернистий і пластівцевий матеріал. Ядра клітин були округлої форми, у їхній каріоплазмі були дрібні глибки конденсованого хроматину та хроматину в диспергованому стані.

Аналіз змін епітеліального шару передньої капсули кришталика в пацієнтів цієї групи показав, що переважала вакуольна дегенерація клітин різного ступеня вираженості. Зустрічалися також клітини з ознаками некрозу та поодинокі клітини зі структурою, близькою до нормальної.

При світлооптичному дослідженні передньої капсули кришталика та її епітелію у хворих з віковою катарактою в поєднанні з міопією середнього та високого ступеня виявлялася нерівномірність забарвлення структури капсули без видимих змін у ній, епітеліальні клітини у стані деструкції різного ступеня вираженості. Найбільшою мірою в клітинах відзначалися ознаки вакуольної дегенерації.

Обговорення

У літературі дані про структурно-функціональні зміни в тканинах передньої капсули кришталика та її епітелію при катаракті нечисленні [21–36]. Отримані нами дані свідчать про те, що структура, ультраструкту-

ра капсули та епітелію кришталика при віковій катаракті й ускладненій катаракті різняться. У пацієнтів з віковою катарактою передня капсула зберігає свою щільність і товщину на всьому протязі, виявляються лише іволютивні зміни, пов'язані з порушенням прозорості самого кришталика. У той час як у пацієнтів з ускладненою катарактою поряд із цими змінами наявні ознаки пошкодження тканин за типом дегенеративно-дистрофічних, причому в пацієнтів з катарактою в поєднанні з міопією середнього та високого ступеня вони більш виражені. У пацієнтів з ускладненою катарактою в поєднанні з міопією середнього та високого ступеня характерними ознаками гістологічних порушень передньої капсули кришталика є ущільнення, некроз епітелію, а також морфологічні по-

рушення за результатами електронної мікроскопії (розширення міжклітинного простору, зміна ядра клітин), розпад структурних елементів.

При катаракті, що поєднується з первинною відкритокутовою глаукомою, багато клітин епітелію кришталика перебувають у стані деструкції органел різного ступеня, є ділянки стоншення, позбавлені клітин. В епітеліальному шарі — поліморфізм клітин з ознаками вакуольної дегенерації, ознаками некрозу, зруйновані клітини, а також були ділянки капсули, позбавлені клітин (відсутність клітин). З внутрішньої сторони капсули спостерігалися електронно-прозорі безструктурні ділянки з фрагментами зернистого розпаду фібрил. Можливо, цим пояснюється зниження міцності передньої капсули кришталика в пацієнтів із сенильною катарактою в поєднанні з первинною відкритокутовою глаукомою.

Висновки

1. Отримані нами результати узгоджуються з думкою дослідників, що кришталики пацієнтів з ускладненою катарактою мають клінічні й морфологічні особливості передньої капсули.

2. Зазначені особливості ускладненої катаракти вимагають від офтальмохірурга особливого підходу при виборі тактики оперативного втручання і ведення післяопераційного періоду в пацієнтів з катарактою. При виборі техніки хірургічного втручання на тлі наявних факторів ризику розвитку можливих ускладнень у пацієнтів доцільно враховувати ступінь дозування і форму капсулорексису.

3. У пацієнтів з катарактою особливе значення має не лише вибір тактики хірургічного втручання, але й прогноз розвитку запальної реакції на імплантацію лінзи. У випадках ускладненої катаракти необхідно приділяти увагу передопераційній підготовці з урахуванням місцевої протизапальної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і 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. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

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

Внесок авторів. Скрипник Р.Л. — концепція і дизайн дослідження, корекція висновків; Красножан О.В. — збір матеріалу та обробка результатів дослідження, формування висновків, написання статті.

Список літератури

1. Akpolat C, Demir M, Cevher S, Ozturk SZ, Yesiltas S. The impact of phacoemulsification surgery on vision-related quality of life in senile cataract patients. *Ther Adv Ophthalmol*. 2022 Jan; 21;14:25158414211063293. doi: 10.1177/25158414211063293. PMID: 35083419; PMCID: PMC8785351.
2. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):614-618. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539.
3. Lee NS, Ong K. Changes in refraction after cataract phacoemulsification surgery. *Int Ophthalmol*. 2023;43(5):1545-1551. doi: 10.1007/s10792-022-02550-9.
4. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
5. Jonas JB, Panda-Jonas S, Wang YX. Glaucoma neurodegeneration and myopia. *Prog Brain Res*. 2020;257:1-17. doi: 10.1016/b.s.pbr.2020.06.014. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32988467.
6. Reis T, Lansingh V, Ramke J, Silva JC, Resnikoff S, Furtado JM. Cataract as a Cause of Blindness and Vision Impairment in Latin America: Progress Made and Challenges Beyond 2020. *Am J Ophthalmol*. 2021 May;225:1-10. doi: 10.1016/j.ajo.2020.12.022. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33412124.
7. Sun MT, Tran M, Singh K, Chang R, Wang H, Sun Y. Glaucoma and Myopia: Diagnostic Challenges. *Biomolecules*. 2023 Mar 20;13(3):562. doi: 10.3390/biom13030562. PMID: 36979497; PMCID: PMC10046607.
8. Zhang JS, Da Wang J, Zhu GY, Li J, Xiong Y, Yusufu M, et al. The expression of cytokines in aqueous humor of high myopic patients with cataracts. *Mol Vis*. 2020 Mar 5;26:150-157. PMID: 32180680.
9. Hashemi H, Pakzad R, Yekta A, et al. Global and regional prevalence of age-related cataract: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eye (London, England)*. 2020;34(8):1357-1370. doi: 10.1038/s41433-020-0806-3.
10. García Anguas M, Seva-Llor AM, Cabrera Beyrouiti R. Cataract care process: Systematic review of clinical guidelines and synthesis of recommendations. *J Healthc Qual Res*. 2025 Nov-Dec;40(6):101161. doi: 10.1016/j.jhqr.2025.101161.
11. Srinivasa SP, Young AL, Behndig A, Change DF, Dhuhghaill SN, Eom Y, et al. Controversies, consensus and guidelines on modern cataract surgery by the academy of Asia-Pacific professors of ophthalmology. *Asia-Pacific Journal Ophthalmology*. 2025 Jul-Aug;14(4):100224. doi: 10.1016/j.apjo.2025.100224.
12. Geng Z, Yu ZY, Tan J, Wang XY, Zeng GH, Li JH, et al. Cataract Aggravates Alzheimer-Like Pathologies and Cognitive Deficits in an APP/PS1 Mouse Model. *Neurosci Bull*. 2026 Feb;42(2):338-348. doi: 10.1007/s12264-025-01442-z.
13. Zhang D, Qu J, Ke C, Kong X, Liu M, Nawaz Khan I, et al. Macrophage-Hosted Porphyromonas gingivalis Is a Risk Factor for Cataract Development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2025 Apr 1;66(4):68. doi: 10.1167/iovs.66.4.68.
14. Liu J, Tang Y, Li J, Zhang H, Zha X, Chen Q, Li J, Zhao X. TRB3 Promotes Cataract Progression through Endoplasmic Reticulum Stress-mediated Mitochondrial Dysfunction and Cell Apoptosis. *Cell Biochem Biophys*. 2025 Mar;83(1):391-402. doi: 10.1007/s12013-024-01470-y.
15. Bhagat PR, Prajapati KM. Manual small-incision cataract surgery and glaucoma — A dilemma of the duo. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Nov;70(11):3797-3802. doi: 10.4103/ijo.IJO_1317_22. PMID: 36308099; PMCID: PMC9907291.
16. Faramarzi A, Feizi S, Yazdani S. Trans-iris fixation of dislocated in-the-bag intraocular lenses. *Eur J Ophthalmol*. 2020 May;30(3):538-542. doi: 10.1177/1120672119831161. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30789069.
17. Kaplowitz K, Loewen N. Loose lens surgical management. *US Ophthalmic. Review*. 2013;6(2):105-108. doi: 10.17925/USOR.2013.06.02.105.
18. Chee SP, Ti SE, Chan NSW. Management of the subluxated crystalline lens: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(9):1091-1101. doi: 10.1111/ceo.13975.
19. Masket S. Post operative complications of capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg*. 1993;19:721-724.
20. Narayan A, Neo YN, Lockington D, Day AC. Timing of posterior capsular rupture during cataract surgery. *Eye (Lond)*. 2025 Oct;39(14):2708-2712. doi: 10.1038/s41433-025-03942-8.
21. Sueiras VM, Moy VT, Ziebarth NM. Lens capsule structure assessed with atomic force microscopy. *Mol Vis*. 2015;21:316-323. PMID: 25814829; PMCID: PMC4375731.
22. Talu S, Sueiras VM, Moy VT, Ziebarth NM. Micromorphology analysis of the anterior human lens capsule. *Mol Vis*. 2018;24:902-912. PMID: 30713427; PMCID: PMC6351413.
23. Ozer F, Inanc I, Kiziltunc PB, Atilla H, Can B. Histopathological findings of anterior lens capsule in pediatric cataract. *Indian J Ophthalmol*. 2024;72(12):1741-1744. doi: 10.4103/IJO.IJO_2957_23.
24. Hu Y, Fan Y, Li N, Xu C, Wang J. Expression of lncRNAs in anterior capsule of lens in patients with pathologic myopia complicated with cataract. *Int Ophthalmol*. 2024. doi: 10.1007/s10792-024-03366-5.
25. Harding C, Susan S, Lo W, Bobrowski W. The structure of the human cataractous lens. In: *The Ocular Lens: Structure, Function and Pathology*. 1985. p. 367-404.
26. Chaabani L, Nefzi D, Kalou M, Jaklouti A. [Risk factors for secondary cataract]. *Tunis Med*. 2025 Nov 1;103(11):1625-1630. doi: 10.62438/tunismed.v103i11.5036.
27. Hirata A, Mine K, Hayashi K, Ohta K. Histopathological Characteristics of Zonular Fibers and Lens Capsule and Their Relationship to Clinical Features in Intraocular Lens Dislocation. *J*

Cataract Refract Surg. 2025 Jan 21;51(4):337-344. doi: 10.1097/j.jers.0000000000001607.

28. Li Q, Wang Y, Shi L, Wang Q, Yang G, Deng L, Tian Y, Hua X, Yuan X. Arginase-1 promotes lens epithelial-to-mesenchymal transition in different models of anterior subcapsular cataract. *Cell Communication and Signaling.* 2023 Sep 18; 21:236. doi: 10.1186/s12964-023-01210-4. PMID: 37723490; PMCID: PMC10506332.

29. Wang X, Chen B, Chen J, Huang M, Huang S. PERK Regulates Epithelial — Mesenchymal Transition Through Autophagy and Lipid Metabolism in Lens Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2025 May;66(5):35. doi: 10.1167/iovs.66.5.35. PMID: 40408092; PMCID: PMC12118508.

30. Hashemi M, Asheghabadi PS, Moassesfar M, Mohammad i RM, Rafedoust N, Rازه M, et al. Exploiting autophagy and related pathways: pioneering new horizons in cataract therapy. *Apoptosis.* 2025 Jul 09;30:1931-1960. doi: 10.1007/s10495-025-02134-9. PMID: 40634815.

31. Ma Y, Ren Z, Chen Y, Qin L, Ju R, Qin Y, Wu M. Novel Insight of Posterior Capsule Opacification: The Role of Lens Epithelial Cell Senescence. *Clin Exp Ophthalmol.* 2025 Nov;53(8):1008-1024. doi: 10.1111/ceo.14582.

32. Talebian N, Liu PK, Lee J, Lin YL, Stavropoulos D, Chen CY, Chang KC. Assessing the therapeutic effects of DPP4 Inhibitors on TGF-beta2-induced Lens Opacity. *Exp Eye Res.* 2026 Jun;267:110967. doi: 10.1016/j.exer.2026.110967.

33. Wang JD, Zhang JS, Li XX, Wang KJ, Li M, Mao YY, Wan XH. Knockout of TGF-beta receptor II by CRISPR/Cas9 delays mesenchymal transition of Lens epithelium and posterior capsule opacification. *Int J Biol Macromol.* 2024 Feb;259(Pt 2):129290. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129290.

34. Wang Y, Cao K, Li M, Wan XH. Posterior capsular Opacification: Pathogenesis, challenges, and innovative therapeutic strategies. *Exp Eye Res.* 2025 Oct;259:110585. doi: 10.1016/j.exer.2025.110585.

35. Cooksley G, Nam MH, Nahomi RB, Rankenberg J, Andrew JO, Smith AJO, Wormstone YM, Wormstone IM, Nagaraj RH. Lens capsule advanced glycation end products induce senescence in epithelial cells: Implications for secondary cataracts. *Aging Cell.* 2024;23:e14249. doi: 10.1111/ace1.14249. PMID: 39384405; PMCID: PMC11464126.

36. Cheng L, Xie S, Jin H, Lv Y, Zhu B, Zou H, Li B, Jin P. Association between aqueous humor cytokines and posterior capsular opacification in patients with high myopia. *Cytokine.* 2025;156995. doi: 10.1016/j.cyto.2025.156995. PMID: 40663805.

37. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH an electronopaque stain in electronmicroscopy. *J Cell Biol.* 1963;17(1):208-212. doi: 10.1083/jcb.17.1.208.

Отримано/Received 08.03.2026

Рецензовано/Revised 13.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2026 ■

Information about authors

Rimma Skrypnyk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work, International Relations and European Integration, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: rimma.skrypnyk@gmail.com, rimmaskrypnyk@gmail.com; phone: +380 (67) 403-26-31; fax: +380 (44) 234-92-76; <https://orcid.org/0000-0002-8463-1701>
Olha Krasnozhan, PhD student, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: annaandrievskaya35@gmail.com; phone: +380 (95) 578-36-89; <https://orcid.org/0009-0007-1745-8308>

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.

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.

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

Authors' contribution. R.L. Skrypnyk — research concept and design, correction of conclusions; O.V. Krasnozhan — collection of material and processing of research results, formation of conclusions, writing of an article.

R.L. Skrypnyk, O.V. Krasnozhan
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Structural and ultrastructural features of the lens capsule and epithelium in complicated cataract

Abstract. Background. Studying the properties of the lens from a clinical perspective is of great importance in cataract surgery. This paper presents the results of a study on the structure and ultrastructure of the lens capsule and epithelium in cataract associated with moderate and high myopia and primary open-angle glaucoma. Objective: to investigate the structural and ultrastructural features of the lens capsule and epithelium in age-related cataract, cataract associated with moderate and high myopia, and cataract combined with primary open-angle glaucoma. **Materials and methods.** A study was conducted on fragments of the anterior lens capsule from 9 eyes of surgical patients. The age of patients with complicated cataract ranged from 57 to 83 years, while the age of the control group was 63 to 78 years. Histological and electron microscopic examinations included the assessment of the epithelial state, cellular morphology, basement membrane thickness, and intercellular spaces. A total of 127 electron micrographs were obtained and analyzed. **Results.** It was found that many lens epithelial cells contain organelles under-

going various degrees of destruction, with some areas being completely devoid of cells. In age-related cataract associated with high myopia, destructive changes in collagen fibers of varying severity were observed in the anterior lens capsule, accompanied by signs of ground substance edema. A significant portion of the epithelial cells exhibited profound, irreversible destructive changes. **Conclusions.** The structural and ultrastructural characteristics of the lens capsule and epithelium differ between age-related and complicated cataract. Patients with complicated cataract show signs of tissue damage consistent with degenerative and dystrophic changes, which are more pronounced in cases combined with moderate and high myopia. These features require a tailored approach from the ophthalmic surgeon when selecting surgical tactics and managing the postoperative period in patients with complicated cataract.

Keywords: ultrastructure; electron microscopic examination; light-optical examination; anterior lens capsule; epithelial cells; complicated cataract

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-085-092.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.14.2.2026.453>

Денисюк О.Ю., Гуліда А.О.

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

Ендотеліальна дисфункція як ключовий патогенетичний механізм формування мікроангіопатичних ускладнень при експериментальному цукровому діабеті

Резюме. Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найпоширеніших мікросудинних ускладнень цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, на розвиток і прогресування якого може впливати ендотеліальна дисфункція (ЕД). **Мета:** дослідити показники ЕД у формуванні ДР при експериментальному ЦД. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на стрептозотоциновій моделі ЦД 2-го типу у щурів. На 60-ту та 120-ту добу визначали рівні ендотеліну-1, фактора Віллебранда, тканинного активатора плазміногену (t-PA), молекули адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1) у сироватці крові та молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) у тканині сітківки. **Результати.** Встановлено вірогідне підвищення рівнів ендотеліну-1, фактора Віллебранда, VCAM-1 та ICAM-1 уже на 60-ту добу експерименту з подальшим їх зростанням на 120-ту добу. Водночас спостерігалася зниження концентрації t-PA, що свідчило про порушення фібринолітичної активності ендотелію. Виявлені зміни характеризували прогресування ЕД, активацію запальної відповіді й адгезії лейкоцитів, а також погіршення вазорегуляторної та антитромбогенної функцій судин. **Висновки.** Комплексне дослідження ендотеліальних маркерів підтверджує ключову роль ЕД у патогенезі ДР. Визначення ендотеліну-1, фактора Віллебранда, t-PA, VCAM-1 та ICAM-1 може бути використане як перспективний підхід для ранньої діагностики, оцінки прогресування та прогнозування мікросудинних ускладнень ЦД 2-го типу.

Ключові слова: експериментальний діабет; діабетична ретинопатія; ендотеліальна дисфункція; патогенез

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності та серйозним викликом для систем охорони здоров'я у всьому світі. Захворювання характеризується не лише постійним зростанням поширеності та негативним впливом на якість життя пацієнтів, а й високою частотою розвитку хронічних ускладнень, які нерідко призводять до інвалідизації або передчасної смерті. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, число осіб, які страждають на ЦД, у 2025 році перевищило 540 млн, а прогнози експертів Міжнародної діабетичної федерації (IDF) вказують на подальший ріст цього показника, який до 2030 року зросте до 643 млн або навіть 700 млн

[1, 2]. Внаслідок цього захворювання протягом року померло близько 6,7 млн людей. Прогностичні розрахунки свідчать про подальше зростання кількості хворих, яка до 2045 року може досягти понад 783 млн осіб [3, 4].

Особливе занепокоєння викликає значна кількість людей із порушеною толерантністю до глюкози — близько 541 млн дорослих, які належать до групи високого ризику розвитку ЦД 2-го типу. Крім того, майже половина пацієнтів із ЦД не знають про наявність у себе цього захворювання [3]. На момент встановлення діагнозу ЦД у половини пацієнтів уже виявляються судинні ускладнення, зумовлені розвитком мікро- та макроангіопатій. Одним із найпоширеніших проявів мікросудинного ураження є діабетична ретинопатія (ДР), яка належить до

провідних причин погіршення зору та втрати працездатності у хворих на ЦД. За даними клінічних досліджень, приблизно у 5 % пацієнтів ознаки ДР виявляють уже на момент встановлення діагнозу ЦД. Із прогресуванням захворювання частота ураження сітківки невідмінно зростає: через 10 років від початку ЦД патологічні зміни очного дна спостерігаються у 40–50 % хворих, а за тривалості захворювання понад 20 років прояви ДР реєструються майже у 90 % пацієнтів [3, 4].

Сьогодні, незважаючи на значні досягнення у вивченні патогенезу діабетичних мікроангіопатій, багато аспектів молекулярних і клітинних порушень, що лежать в основі ураження судин сітківки, залишаються недостатньо з'ясованими. Особливу увагу дослідників привертає ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка розглядається як один із можливих ключових механізмів розвитку мікросудинних ускладнень при ЦД [5–10]. За сучасними уявленнями, тривала гіперглікемія, інсуліно-резистентність і порушення ліпідного обміну сприяють утворенню активних форм кисню, зниженню біодоступності оксиду азоту та порушенню вазорегуляції. Оксидативний стрес не є ізольованим процесом: він взаємодіє із запаленням, дисфункцією мітохондрій, кінцевими продуктами глікації та змінами клітинної відповіді ендотелію [8, 9, 11].

Для сітківки особливе значення має збереження гематоретинального бар'єра, функціональна стабільність ендотеліальних клітин і взаємодія ендотелію з перипіцитами, нейрогліальними й імунними клітинами. Порушення цих взаємозв'язків може супроводжуватися підвищенням проникності судин, лейкоцитарною адгезією, локальним запаленням, мікротромбозом і прогресуванням ішемічних і нейродегенеративних змін. Систематичний огляд і метааналіз продемонстрували асоціацію VCAM-1 із ДР, а сучасні роботи вказують на роль молекул адгезії та порушення гематоретинального бар'єра у прогресуванні захворювання [12–14].

Таким чином, детальне вивчення ранніх змін ендотелію за умов експериментального ЦД та ДР має потенційне прогностичне значення. Комплексна оцінка вазоконстрикторних, антитромботичних і адгезивних маркерів дає змогу одночасно охарактеризувати декілька компонентів ендотеліальної відповіді на хронічну гіперглікемію. Особливо актуальним є визначення часової динаміки таких змін, оскільки це дозволяє оцінити не лише факт наявності ЕД, а й напрям її прогресування. Саме це обґрунтовує доцільність дослідження рівнів ендотеліну-1, фактора Віллебранда, тканинного активатора плазміногену (t-PA), молекули адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1) у сироватці крові та молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) у моделі експериментальної ДР [8, 9, 11–13, 15–17].

Важливим напрямом сучасних досліджень є пошук біомаркерів, здатних відображати ранні зміни та прогнозувати прогресування ДР. Українські дослідники показали перспективність оцінювання CD54, ЕМАР-II, ендотеліну-1 та інших маркерів ЕД для прогнозування перебігу ДР [16, 18–21]. С.О. Риков та співавт. (2025) описали прогностичне значення CD54 на різних стадіях ДР, а також зв'язок ангіопоектинів із ризиком кровови-

ливу у склоподібне тіло. С.Ю. Могілевський та співавт. (2024) визначили клінічні й лабораторні предиктори прогресування непроліферативної ДР та показали перспективність моделей, що враховують маркери ЕД. Дослідження З.Ф. Веселовської та співавт. (2025) доповнюють ці дані характеристикою системних факторів ризику, що впливали на розвиток і прогресування ДР, зокрема рівня HbA1c, феритину, гемоглобіну та холестерину [20, 21].

Водночас патогенез ДР не обмежується судинним компонентом. Накопичені дані свідчать про ранню нейродегенерацію сітківки, яка може передувати вираженим мікросудинним змінам. Морфофункціональні порушення нейроретинальних структур при ЦД 2-го типу розглядаються як додаткова складова частина патологічного процесу та можуть взаємодіяти із судинною дисфункцією [22, 23]. Тому сучасна концепція ДР передбачає взаємопов'язане ураження нейронів, глії, перипіцитів та ендотелію, а не лише первинну мікроангіопатію.

Мета: дослідити показники ЕД у формуванні ДР при експериментальному ЦД.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проведено на нелінійних лабораторних щурах масою тіла 180,0–200,0 г. Контролем були 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 і розвиток інтолерантності до вуглеводів, відносна недостатність секреції інсуліну у відповідь на підвищений рівень глюкози та збереження секреторної реакції на неглюкозні секретогени. Щурам одноразово внутрішньовенно вводили стрептозотозин (SigmaAldrich Chemie GmbH, Німеччина) дозою 65 мг/кг. Для зниження діабетогенної дії стрептозотозину за 15 хвилин до його введення внутрішньоочеревинно вводили нікотинамід (Afton Pharma, Індія) дозою 230 мг/кг, який дозволяє зберегти до 40 % запасів панкреатичного інсуліну у дослідних щурів, за рахунок чого у тварин розвивається стабільна базальна гіперглікемія [24].

Розвиток ДР доводили гістоморфологічним вивченням сітківки щурів на 60-ту та 120-ту добу експерименту.

З метою вивчення функціональних змін ендотелію було досліджено такі показники: у сироватці крові — ендотелін-1, фактор Віллебранда (фВ), тканинний активатор плазміногену (t-PA), молекула адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1), на локальному рівні — концентрацію молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1). Для оцінки кількості антигену t-PA користувалися імунохімічним методом, який дозволяє визначити комплекси PAI-1 з протеїнами. Ендотелін-1 у крові вивчали за допомогою імуноферментного набору «Ендотелін 1» (Biomedica Gruppe, Австрія) для кількісного його визначення. Концентрацію фВ визначали за набором реагентів «Віллебранд-тест» у цитратній плазмі. Рівень ICAM-1 визначали за імуноферментним аналізом для його кількісного визначення. Визначення рівня VCAM-1 проводили імуноферментним методом із використанням набору реагентів для кількісного визначення

молекули міжклітинної адгезії-1 eBioscience (Bender MedSystems), набору реагентів ProcartaPlex Rat VCAM-1 Simplex. Дослідження проводилися на площковому ELISA-аналізаторі Stat Fax-303 Plus (США) [24, 25].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21 лютого 2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 1 березня 2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14 січня 2020 р.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми Statistica 10.0. Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень вірогідності приймали при $p < 0,05$.

Термін спостереження — 120 діб.

Результати

Гістологічні зміни сітківки на 60-ту та 120-ту добу експерименту, які описували та підтверджували наявність ДР, ми описували раніше [26].

Ендотеліальні фактори у сироватці крові щурів за умов експериментальної ДР ($X \pm Sx$) наведено в табл. 1.

Встановлено, що у щурів на 60-ту добу рівень ендотеліну-1 підвищувався у 2,1 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. На 120-ту добу цей показник зріс у 2,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою та в 1,2 раза ($p < 0,05$) відносно 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 — $245,6 \pm 20,2 \%$.

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 ($1,9 \pm 0,09$ нг/мл проти $3,1 \pm 0,1$ нг/мл); на 120-ту добу — у 2,1 раза ($p < 0,05$) відповідно ($1,5 \pm 0,06$ нг/мл проти $3,1 \pm 0,1$ нг/мл).

При вивченні рівня VCAM-1 відзначали такі зміни: на 60-ту добу цей 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-1 вказувало на підвищену активність ендотелію, яка пов'язана з його пошкодженням, на 60-ту добу спостереження та проявляється змінами судинного тонуусу і погіршенням реології крові (за рахунок підвищеної адгезії лейкоцитів і тромбоцитів).

Одним із 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-1, що відображає 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).

На 120-ту добу експерименту концентрація молекули адгезії підвищувалася у 2,4 раза ($p < 0,05$) відносно 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 із 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. Зміни рівня ендотеліну-1, фВ, t-РА, ICAM-1 та ICAM-1 свідчать про ЕД, зумовлену вираженою альтерацією

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

Показник	Інтактна група (n = 10)	Контрольна група (n = 20)	
		на 60-ту добу	на 120-ту добу
Ендотелін-1, пг/мл	$3,3 \pm 0,3$	$6,8 \pm 1,1^*$	$8,1 \pm 1,4^{**}$
фВ, %	$125,3 \pm 36,3$	$206,3 \pm 11,6^*$	$245,6 \pm 20,2^{**}$
t-РА, нг/мл	$3,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,09^*$	$1,5 \pm 0,06^{**}$
ICAM-1, 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; ** — $p < 0,05$ відносно показників, одержаних на 60-ту добу; n — кількість тварин у групі.

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

Показник	Інтактна група (n = 10)	Тварини з ДР	
		на 60-ту добу (n = 10)	на 120-ту добу (n = 10)
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.

ендотеліальних клітин вже на 60-ту добу експерименту [27, 28]. 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 таких ускладнень. Одержані нами результати підтверджують відомі з літературних джерел дані щодо порушення функціонування ендотелію як ключової складової частини розвитку ДР. Це насамперед пов'язано із чутливістю ендотеліоцитів до оксидативного стресу, хронічної гіперглікемії та гіперліпідемії. Зазначена триада патологічних змін веде до ушкоджень клітин ендотелію, дизрегуляції балансу біологічно активних речовин, які відповідають за міжклітинну взаємодію, функціонування судин і стан системи гемостазу [29].

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 змінює їх функціональну 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, аби відповідати тканинному кисню та метаболічним потребам. Збій цієї системи є важливим у патогенетичних механізмах ДР. У свою чергу, ендотелін-1 викликає вазоконстрикцію судин сітківки, а також зумовлює 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 [30–32].

VCAM-1 — поверхнева молекула адгезії, сприяє адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, синтезується лише ендотелієм, а підвищення її рівня свідчить про порушення функціонального стану ендотелію. У свою чергу, t-PA — антитромбогенний фактор, що активує плазміноген, зв'язується з фібрином, запускаючи фібриноліз у утворених тромбах. Одержані нами результати корелюють із раніше одержаними даними [32–34]. Так, в одному із експериментів на тваринах продемонстровано, що гіперглікемія активує експресію VCAM-1 та адгезію лейкоцитів у ретинальних судинах, а блокада зменшує проникність судин і синтез запальних цитокінів. Доведено, що розчинна VCAM-1, разом із 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.

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, таких як міграція лімфоцитів та адгезія до «оголоного» ендотелію. При стимуляції цитокінами, особливо інтерлейкіном-1 і фактором некрозу пухлини α , експресія ICAM-1 на цитоплазматичній мембрані різко підвищується [35–37].

Висновки

1. У щурів із експериментальним ЦД та ДР вже на 60-ту добу спостерігався розвиток ЕД, що проявлявся вірогідним підвищенням рівнів ендотеліну-1, фактора Віллебранда, VCAM-1 і ICAM-1 на тлі зниження концентрації t-PA. На 120-ту добу експерименту відзначалося подальше прогресування ендотеліального ушкодження.

2. Виявлені зміни свідчать про порушення вазорегуляторної, антикоагулянтної та бар'єрної функцій ендотелію, активацію запальної відповіді й адгезії лейкоцитів, що є важливими патогенетичними механізмами розвитку ДР.

3. Досліджувані ендотеліальні маркери можуть розглядатися як перспективні біомаркери ранньої діагностики, оцінки прогресування та прогнозування мікросудинних ускладнень ЦД 2-го типу і особливо ДР.

4. Становить інтерес вивчення маркерів ЕД при ЦД в особливих умовах, як-от супутні захворювання, недостатній медикаментозний супровід або хронічний стрес, і їх впливу на розвиток та прогресування ДР.

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. Денисюк О.Ю., Гуліда А.О. — концептуалізація, методологія, формальний аналіз, статистична обробка матеріалів та написання статті.

Список літератури

1. Harreiter J, Roden M. *Diabetes mellitus — definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023)*. Wien Klin Wochenschr. 2023;135:7–17. doi: 10.1007/s00508-022-02122-y.
2. Cloete L. *Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management*. Nurs Stand. 2022;37(1):61–66. doi: 10.7748/ns.2021.e11709.
3. Lu Y, Wang W, Liu J, Xie M, Liu Q, Li S. *Vascular complications of diabetes: a narrative review*. Medicine (Baltimore). 2023;102(40):e35285. doi: 10.1097/MD.00000000000035285.
4. Jonas JB. *Diabetic retinopathy*. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2024;13(3):100077. doi: 10.1016/j.apjo.2024.100077.
5. Rai BB, Maddess T, Nolan CJ. *Functional diabetic retinopathy: a new concept to improve management of diabetic retinal diseases*. Surv Ophthalmol. 2025;70(2):232–240. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.11.010.
6. Fralick M, Jenkins AJ, Khunti K, Mbanya JC, Mohan V, Schmidt MI. *Global accessibility of therapeutics for diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(4):199–204. doi: 10.1038/s41574-021-00621-y.
7. Chong DD, Das N, Singh RP. *Diabetic retinopathy: screening, prevention, and treatment*. Cleve Clin J Med. 2024;91(8):503–510. doi: 10.3949/ccjm.91a.24028. PMID:39089852.
8. An Y, et al. *The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction*. Cardiovasc Diabetol. 2023. doi: 10.1186/s12933-023-01965-5. PMID:37660030.
9. Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. *Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review*. J Diabetes Res. 2023;2023:1–12. doi: 10.1155/2023/3542101.

sive review of mechanisms and implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1359255. doi: 10.3389/fendo.2024.1359255. PMID:38645427.

10. Rykov S, Korobov K, Mogilevskyy S, Ziablitsev D. Progression of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the connection with the blood endothelial monocyte-activating polypeptide-II level. *Medical Science of Ukraine*. 2020;16(4):15-21. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2020.3>

11. He W, Tang P, Lv H. Targeting oxidative stress in diabetic retinopathy: mechanisms, pathology, and novel treatment approaches. *Front Immunol*. 2025;16:1571576. doi: 10.3389/fimmu.2025.1571576. PMID:40589740.

12. Xu Y, Hou H, Zhao L. The role of VCAM-1 in diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2023;37(1):108380. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108380. PMID:36525905.

13. Kovoore E, Chauhan SK, Hajrasouliha A. Role of inflammatory cells in pathophysiology and management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(6):1563-1573. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.07.008. PMID:35914582.

14. Serikbaeva A, Li Y, Ma S, Yi D, Kazlauskas A. Resilience to diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2024;101:101271. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101271. PMID:38740254.

15. Zhu H, Li B, Huang T, Wang B, Li S, Yu K, et al. Update in the molecular mechanism and biomarkers of diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2025;1871(5):167758. doi: 10.1016/j.bbdis.2025.167758. PMID:40048937.

16. Usenko KO, Strubchevska O, Rykov SO, Babenko MS, Strubchevska K, Kozyk O, et al. Growth factor and hypoxia-inducible factor alpha content in the retina of male Wistar rats in experimental diabetic retinopathy and the effect of cellular protein kinase blockade. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1643445. doi: 10.3389/fendo.2025.1643445. PMID:41169477.

17. Pedrini A, Nowosielski Y, Rehak M. Diabetic retinopathy-recommendations for screening and treatment. *Wien Med Wochenschr*. 2025;175(9-10):253-263. doi: 10.1007/s10354-025-01088-6. PMID:40343680.

18. Риков С.О., Рибачук О.В. Модель оцінювання прогностичної значущості хемокину CD54 у прогресуванні діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. *Медицина науки України*. 2025;21(1):55-62. doi: 10.32345/2664-4738.1.2025.07.

19. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Литвиненко С.С., Зябіцев С.В. Ангіопетини та прогнозування крововиливу у склоподібне тіло у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною ретинопатією. *Офтальмологічний журнал*. 2022;(1):3-10. doi: 10.31288/oftalmolzh20221310.

20. Могілевський С.Ю., Сердюк А.В., Зябіцев С.В. Прогностичні біомаркери прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. *Офтальмологічний журнал*. 2024;(4):38-45. doi: 10.31288/oftalmolzh202443845.

21. Веселовська З.Ф., Панченко Ю.О., Жупан Б.Б., Ковтун М.І., Гуліда А.О. Системні фактори ризику прогресування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. *Архів офтальмології України*. 2025;13(1):1-5. doi: 10.22141/2309-8147.13.1.2025.398.

22. Shyam M, Sidharth S, Veronica A, Jagannathan L, Srirangan P, Radhakrishnan V, et al. Diabetic retinopathy: a comprehensive review of pathophysiology and emerging treatments. *Mol*

Biol Rep. 2025;52(1):380. doi: 10.1007/s11033-025-10490-7. PMID:40205024.

23. Карлійчук М.А., Бездітко П.А., Пінчук С.В. Структурні особливості решітчастої пластинки склери як фактор розвитку нейродегенерації сітківки при цукровому діабеті 2-го типу. *Архів офтальмології України*. 2023;11(1):12-17. doi: 10.22141/2309-8147.11.1.2023.312.

24. da Silva Tonetto L, da Silva CCF, Gonzatti N, Guex CG, Hartmann DD, Boschi ES, et al. Effects of photobiomodulation on oxidative stress in rats with type 2 diabetes mellitus. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):90. doi: 10.1007/s10103-023-03745-x.

25. Xiao K, Wang S, Li G, Chen W, Chen B, Li X. Resveratrol promotes diabetic wound healing by inhibiting ferroptosis in vascular endothelial cells. *Burns*. 2024;50(9):107198. doi: 10.1016/j.burns.2024.07.002.

26. Денисюк О.Ю., Гуліда А.О. Нейропептиди як медіатори нейродегенерації сітківки в моделі діабетичної ретинопатії у щурів. *Архів офтальмології України*. 2025;13(1):72-75. doi: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.13.1.2025.395>.

27. Seo H, Park SJ, Song M. Diabetic retinopathy (DR): mechanisms, current therapies, and emerging strategies. *Cells*. 2025;14(5):376. doi: 10.3390/cells14050376.

28. Singh R, Walia A, Kaur J, Kumar P, Verma I, Rani N. Diabetic retinopathy — pathophysiology to treatment: a review. *Curr Diabetes Rev*. 2025;21(3):58-67. doi: 10.2174/0115733998259940231105200251.

29. Egunsola O, Dowsett LE, Diaz R, Brent MH, Rac V, Clement FM. Diabetic retinopathy screening: a systematic review of qualitative literature. *Can J Diabetes*. 2021;45(8):725-733.e12. doi: 10.1016/j.cjcd.2021.01.014.

30. Yang J, Liu Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:816400. doi: 10.3389/fendo.2022.816400.

31. Zhou Q, Ge X, Chen Z, Cao D, Chen Y, Shi J, et al. Distinct types of protein modifications in diabetic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1):287. doi: 10.1186/s12933-025-02836-z.

32. Wang T, Li H, Wang C, Li X, Deng A, Jiao X. Diabetic retinopathy as a sentinel of systemic vascular dysfunction: shared molecular mechanisms with cardiovascular disease. *Exp Eye Res*. 2025;261:110644. doi: 10.1016/j.exer.2025.110644. PMID:40972855.

33. Mimura T, Noma H. Oxidative stress in diabetic retinopathy: a comprehensive review of mechanisms, biomarkers, and therapeutic perspectives. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(10):1204. doi: 10.3390/antiox14101204. PMID:41154513.

34. Shen J, San W, Zheng Y, Zhang S, Cao D, Chen Y, et al. Different types of cell death in diabetic endothelial dysfunction. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115802. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115802.

35. Kaur G, Harris NR. Endothelial glycocalyx in retina, hyperglycemia, and diabetic retinopathy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2023;324(5):C1061-C1077. doi: 10.1152/ajpcell.00188.2022.

36. Yao X, Zhao Z, Zhang W, Liu R, Ni T, Cui B, et al. Specialized retinal endothelial cells modulate blood-retina barrier in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2024;73(2):225-236. doi: 10.2337/db23-0368.

37. Jia G, Bai H, Mather B, Hill MA, Jia G, Sowers JR. Diabetic vasculopathy: molecular mechanisms and clinical insights. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):804. doi: 10.3390/ijms25020804.

Отримано/Received 21.01.2026

Рецензовано/Revised 09.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 31.08.2026 ■

Information about authors

Olha Denysiuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, 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>

Anastasiia Gulida, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: anastasiagulida@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-4923-0957>

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 research received no external funding.

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

O.Yu. Denysiuk, A.O. Gulida

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Endothelial dysfunction as a key pathogenetic mechanism in the development of microangiopathic complications in experimental diabetes mellitus

Abstract. Background. Diabetic retinopathy is one of the most common microvascular complications of type 2 diabetes mellitus, with endothelial dysfunction playing a key role in its development and progression. Objective: to investigate endothelial dysfunction parameters in the formation of diabetic retinopathy in experimental diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study was performed using a streptozotocin-induced model of type 2 diabetes mellitus in rats. On days 60 and 120 of the experiment, serum levels of endothelin-1, von Willebrand factor (vWF), tissue plasminogen activator (t-PA), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), as well as retinal intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), were determined. **Results.** A significant increase in the levels of endothelin-1, vWF, VCAM-1, and ICAM-1 was observed as early as day 60, with a further increase by day 120.

At the same time, a decrease in t-PA concentration indicated impaired endothelial fibrinolytic activity. These changes reflected the progression of endothelial dysfunction, activation of the inflammatory response and leukocyte adhesion, as well as deterioration of the vasoregulatory and antithrombotic functions of the endothelium. **Conclusions.** Comprehensive assessment of endothelial biomarkers confirms the pivotal role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Determination of endothelin-1, vWF, t-PA, VCAM-1, and ICAM-1 may serve as a promising approach for the early diagnosis, assessment of disease progression, and prediction of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: experimental diabetes mellitus; diabetic retinopathy; endothelial dysfunction; pathogenesis

Сірман Я.В.¹, Пандей С.А.², Савицький І.В.², Єрьоменко Р.Ф.³, Горячий О.В.²¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² Міжнародний університет, м. Одеса, Україна³ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Оксидативне ушкодження ліпідів та його значення у формуванні діабетичних змін сітківки

Резюме. Актуальність. Діабетична ретинопатія є одним із найбільш поширених мікросудинних ускладнень цукрового діабету та важливою причиною порушення зорової функції. Однією з ключових ланок її патогенезу є оксидативний стрес, що виникає внаслідок дисбалансу між утворенням активних форм кисню та можливостями антиоксидантної системи. **Мета:** оцінити динаміку процесів перекисного окиснення ліпідів та активність антиоксидантної системи у крові експериментальних тварин із діабетичною ретинопатією за різних способів її корекції. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на лабораторних тваринах із моделлю експериментальної діабетичної ретинопатії. Дослідження показників прооксидантно-антиоксидантної системи здійснювали на 30, 60 та 180-ту добу експерименту. Визначали рівні дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) як маркерів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також активність пероксидази. Отримані показники порівнювали в інтактній групі, у тварин із нелікованою ДР та в групах із різними способами корекції патологічного процесу. **Результати.** У тварин із нелікованою ДР встановлено прогресивне посилення процесів ПОЛ: рівень ДК перевищував показники інтактної групи на 40,3–43,7 %, а МДА — на 66,5–73,7 % ($p < 0,001$). Одночасно активність пероксидази знижувалася на 49,3–75,0 % ($p < 0,001$), що свідчить про порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Застосування досліджуваних способів корекції сприяло зменшенню інтенсивності ПОЛ та відновленню активності антиоксидантної системи. Найбільш виражений ефект встановлено у 7-й групі: на 180-ту добу рівні ДК та МДА статистично не відрізнялися від показників інтактних тварин, а активність пероксидази досягала рівня норми. Рівень ДК у цій групі був нижчим на 74,4 % ($p < 0,001$), а МДА — на 269,6 % ($p < 0,001$) порівняно з нелікованою ДР. **Висновки.** Експериментальна ДР супроводжується прогресуванням оксидативного стресу, посиленням ПОЛ та зниженням антиоксидантного захисту. Досліджені способи корекції різною мірою сприяли нормалізації виявлених порушень.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична ретинопатія; оксидативний стрес; перекисне окиснення ліпідів; дієнові кон'югати; малоновий діальдегід; пероксидаза

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань, поширеність якого продовжує зростати у всьому світі. Тривала гіперглікемія при ЦД супроводжується комплексом метаболічних і судинних порушень, які поступово призводять до ураження органів-мішеней та розвитку мікро- і макросудинних ускладнень [1–3]. Серед них особливе місце посідає діабетична ретинопатія (ДР) — прогресуюче ураження мікросудинного русла сітківки, яке є одним із провідних ускладнень ЦД та важливою причиною порушення зору і втрати зорової функції [4, 5].

Патогенез ДР має багатофакторний характер і включає порушення мікроциркуляції, ендотеліальну дисфункцію, зміни проникності гематоретинального бар'єра, запальну активацію, порушення клітинного метаболізму та нейродегенеративні процеси [6, 7]. Водночас одним із центральних механізмів, що пов'язує

патогенез ДР, є оксидативний стрес. Він характеризується дисбалансом між утворенням активних форм кисню (АФК) та здатністю антиоксидантної системи нейтралізувати їх. АФК викликають окиснення ліпідів, білків та ДНК, що призводить до ушкодження клітинних структур та порушення функцій. У контексті ДР оксидативний стрес сприяє порушенню гемоторетинального бар'єра, запальній активації та нейродегенеративним процесам [8].

хронічну гіперглікемію з розвитком структурно-функціональних змін сітківки, вважають оксидативний стрес. Надлишкова продукція активних форм кисню на тлі недостатньої ефективності антиоксидантної системи створює умови для пошкодження ліпідів, білків, нуклеїнових кислот і клітинних мембран.

Важливою складовою оксидативного стресу є активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Ліпіди клітинних мембран, особливо поліненасичені жирні кислоти, є чутливими мішенями для вільнорадикального окиснення [7, 8]. У результаті каскадних реакцій утворюються первинні та вторинні продукти ПОЛ, зокрема дієнові кон'югати (ДК) та малоновий діальдегід (МДА). Їх накопичення може супроводжуватися зміною фізико-хімічних властивостей мембран, порушенням функціонування мембранозв'язаних ферментів і рецепторів, пошкодженням клітин ендотелію та погіршенням функціонального стану тканин сітківки. Особливе значення має взаємозв'язок між процесами ПОЛ та системою антиоксидантного захисту. У фізіологічних умовах утворення активних форм кисню контролюється комплексом ферментативних і неферментативних антиоксидантів, що підтримують редокс-гомеостаз. За умов хронічної гіперглікемії цей баланс порушується: інтенсивність вільнорадикальних процесів зростає, тоді як компенсаторні можливості антиоксидантної системи можуть поступово виснажуватися. Тому співвідношення між рівнем продуктів ПОЛ та активністю антиоксидантних ферментів може розглядатися як важливий показник глибини оксидативних порушень при ДР [8, 9].

Водночас оксидативний стрес не є ізольованим патогенетичним механізмом. Надлишкова продукція активних форм кисню здатна підтримувати запальні реакції, активувати внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, посилювати ендотеліальну дисфункцію та сприяти порушенню нейроваскулярної взаємодії в сітківці. У зв'язку з цим особливого значення набуває пошук способів корекції ДР, спрямованих не лише на контроль глікемії, а й на обмеження оксидативного ушкодження та відновлення функціональної активності антиоксидантної системи. Дослідження динаміки маркерів ПОЛ у поєднанні з оцінкою антиоксидантних ферментів дозволяє глибше охарактеризувати механізми розвитку патологічних змін та оцінити ефективність запропонованих способів їх корекції [10, 11].

Мета дослідження: оцінити динаміку процесів ПОЛ та активності антиоксидантної системи у крові експериментальних тварин із ДР та визначити ефективність різних способів її корекції.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г. Вивчали особливості ДР на різних етапах розвитку експериментального стрептозотоцинового ЦД (на 30, 60 та 180-ту добу) та оптимізацію методів її корекції.

Упродовж місяця до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії при сталій температурі 20–21 °C з вільним доступом до їжі та води, в окремих клітках з природною зміною світла і темряви (по розмі-

ру достатніх для вільного переміщення), експерименти проводилися у жовтні — грудні (для виключення дії статевих гормонів), з дотриманням положень Директиви ЄЕС № 609 (1986) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Стрептозотоциновий ЦД та ДР моделювали за допомогою інтраперитонеального введення стрептозотину (Sigma, США), розчиненого в 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5. Дозу стрептозотину 55 мг/кг маси тварини розділили на два введення. Введенню стрептозотину передувала високожирова дієта протягом 28 діб. Авторами даної методики доведено, що утримання щурів на дієті з високим вмістом жирів (55 % калорій: у 100 г корму з високим вмістом жирів було 26 г кокосового масла, 2 г холестерину та 72 г стандартного корму для лабораторних тварин) і введення стрептозотину адекватно моделює патогенез стрептозотоцинового ЦД [12].

Виведення тварин із експерименту проводилося у три етапи [83]:

- 1-й етап дослідження — 30-та доба після моделювання ЦД;
- 2-й етап дослідження — 60-та доба після моделювання ЦД;
- 3-й етап дослідження — 180-та доба після моделювання ЦД.

Відповідно до завдань тварини були розподілені на 7 груп [8, 13]: 1-ша група — 60 інтактних тварин; 2-га група — 60 тварин, у яких моделювали ДР без подальшої корекції; 3-тя група — 60 тварин, у яких моделювали ДР з подальшою корекцією гіперглікемії; 4-та група — 60 тварин, у яких моделювали ДР з подальшою корекцією гіперглікемії, введенням афліберцепту та розчину L-аргініну; 5-та група — 60 тварин, у яких моделювали ДР з подальшою корекцією гіперглікемії, введенням афліберцепту та бромфенаку; 6-та група — 60 тварин, у яких моделювали ДР з подальшою корекцією гіперглікемії, введенням афліберцепту, L-карнітину та бромфенаку; 7-ма група — 60 тварин, у яких моделювали ДР з подальшою корекцією гіперглікемії, введенням афліберцепту, розчину L-аргініну та цитиколіну.

Гіпоглікемічний препарат метформін (Merck Sante, Франція) у дозі 300 мг/кг маси на 0,9% розчині натрію хлориду вводили через шприц з внутрішньошлунковим зондом щоденно протягом усього експерименту. Введення розчину L-аргініну, який є донатором NO (Simesta, Китай, стандарт якості USP32), здійснювалось на 0,9% розчині натрію хлориду в дозі 500 мг/кг через шприц з внутрішньошлунковим зондом. Препарат вводили 1 раз на добу вранці, щоденно протягом 10 днів. Афліберцепт (anti-VEGF-терапія) вводили у формі субкон'юнктивальних ін'єкцій у дозі 0,08 мл (25 мг/мл) з інтервалом між введеннями 30 діб. Бромфенак — інстиляції 0,09% розчину очних крапель 1 раз на добу. L-карнітин (Sigma, США) вводили у формі водного розчину через шприц з внутрішньошлунковим зондом у дозі 25 мг/100 г маси тварини. Цитиколін 81,8 мг/кг (0,33 мл/кг) вводили внутрішньом'язово 1 раз на добу. Препарати, використані у дослідженні, вводили в дозуванні згідно з інструкцією та відповідно до коефіцієнту видової чутливості.

Дослідження проводили згідно з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених Наказом МОЗ України № 249 від 01.03.2012, Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами від 15.12.2009 р. та від 16.10.2012 р.), актом про відповідність проведених досліджень нормам біоетики № 9/15 від 08.11.2025.

Уміст ДК, МДА та пероксидази у сироватці крові визначався спектрофотометричним методом [14, 15].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми Statistica 10.0. Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стюдента та Фішера. Рівень вірогідності приймали при $p < 0,05$.

Результати

Результати вивчення рівня первинних продуктів ПОЛ в умовах досліджуваної патології та для підбору оптимальних способів її корекції наведено на рис. 1. Аналізуючи зміни рівнів первинних продуктів ПОЛ, можемо говорити про позитивний ефект корекції у 6-й та 7-й групах. Спосіб терапії, запропонований у групі 7, виявився більш результативним для нормалізації процесів перекисного окиснення ліпідів.

На першому етапі у 2-й групі рівень вторинних продуктів ПОЛ на 40,3 % ($p < 0,001$) вищий порівняно з інтактною групою, на другому етапі він є підвищеним на 42,5 % ($p < 0,001$). На третьому етапі значення показника на 43,7 % ($p < 0,001$) вище відносно групи 1 і на 5,6 % ($p < 0,05$) — порівняно з першим етапом.

У 3-й групі на першому етапі вміст вторинних продуктів ПОЛ на 30,7 % ($p < 0,001$) перевищує значення, отримані при дослідженні інтактних тварин. Порівняно з групою 2 рівень є нижчим на 16,2 % ($p < 0,001$). На другому етапі рівень маркера вищий на 33,3 % ($p < 0,001$), а порівняно з групою 2 — вищий на 15,8 % ($p < 0,001$). На третьому етапі рівень є вищим на 33,5 % ($p < 0,001$) відносно 1-ї групи і на 18 % ($p < 0,001$) нижчим порівняно з групою 2.

У групі 4 досліджуваний показник на першому етапі більший на 26,3 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактною групою. Проти даних групи 2 його рівень менший на 23,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з групою 3 статистично значущих відмінностей не встановлено. На другому етапі рівень маркера на 24,1 % ($p < 0,001$) вище порів-

няно з групою інтактних шурів. Відносно 2-ї групи він нижчий на 31,9 % ($p < 0,001$), а відносно 3-ї — на 13,8 % ($p < 0,001$). На третьому етапі вміст вторинних продуктів ПОЛ на 7,7 % ($p < 0,05$) менш підвищений порівняно з 30-ю добою експерименту. Порівняно з 1-ю групою показник вищий на 20,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з 2-ю та 3-ю групою він нижчий на 40,8 % ($p < 0,001$) і 19,4 % ($p < 0,001$) відповідно.

У групі 5 рівень ДК на 26,9 % ($p < 0,001$) вищий порівняно з інтактною групою. Порівняно з групою без корекції вміст маркера нижчий на 22,4 % ($p < 0,001$), а відносно 3-ї та 4-ї груп статистично значущих відмінностей не виявлено. На другому етапі рівень вторинних продуктів ПОЛ на 26,6 % ($p < 0,001$) вищий порівняно з групою 1, на 27,5 % ($p < 0,001$) нижчий порівняно з групою 2 і на 10 % нижчий ($p < 0,01$) щодо 3-ї групи. Порівняно з групою 4 статистично значущих відмінностей не встановлено. На третьому етапі вміст ДК вищий на 22,8 % ($p < 0,001$) порівняно з групою 1. Відносно групи 2 він нижчий на 37 % ($p < 0,001$), групи 3 — менший на 16,1 % ($p < 0,001$), а порівняно з групою 4 статистично значущих відмінностей не виявлено. Також не встановлено статистично поетапних відмінностей.

У групі 6 на першому етапі рівень досліджуваного показника на 21,7 % ($p < 0,001$) вищий проти даних інтактної групи. Вміст маркера менший порівняно з групою 2 на 31,2 % ($p < 0,001$), на 12,9 % ($p < 0,01$) порівняно з групою 3, на 7,2 % ($p < 0,05$) — з 5-ю групою. Відносно групи 4 статистично значущих відмінностей не встановлено. На другому етапі показник на 21,6 % ($p < 0,001$) вищий порівняно з 1-ю групою, щодо групи 2 вміст нижчий на 36,3 % ($p < 0,001$), щодо групи 3 — нижчий на 17,6 % ($p < 0,001$). Відносно 4-ї групи статистично значущих відмінностей не виявлено. Порівняно з 5-ю групою рівень маркера нижчий на 6,9 % ($p < 0,05$). На третьому етапі показник більший на 19,2 % ($p < 0,001$) відносно інтактної групи. Порівняно з групою 2 він нижчий на 43,4 % ($p < 0,001$), з 3-ю групою — на 21,5 % ($p < 0,001$). Відносно 4-ї та 5-ї групи статистичних відмінностей не встановлено. Поетапних відмінностей також не встановлено.

У групі 7 на першому етапі рівень досліджуваного маркера вищий на 23,9 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактною групою. Порівняно з 2-ю та 3-ю групою вміст показника нижчий на 27,4 % ($p < 0,001$) і 9,6 % ($p < 0,05$) відповідно. Порівняно з групами 4, 5 та 6 статистично

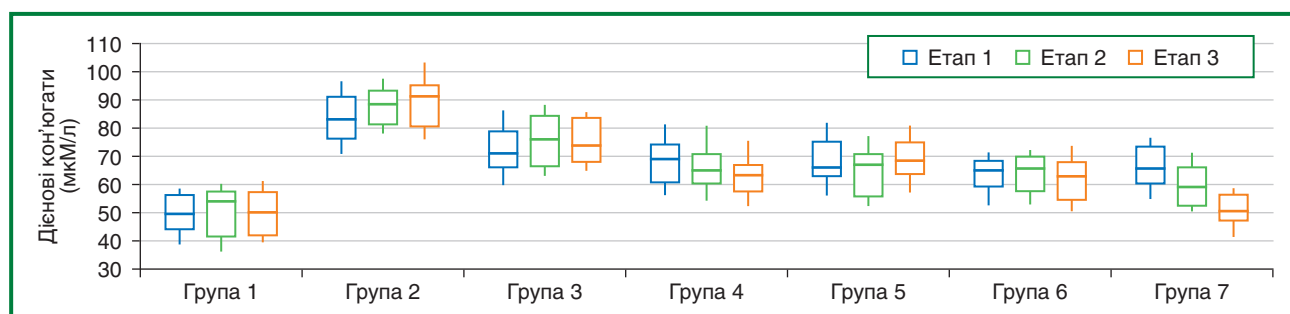


Рисунок 1. Рівень ДК у крові експериментальних тварин зі змодельованою діабетичною ретинопатією та при різних способах її корекції на 30, 60 та 180-ту добу. Бокс-плоти ілюструють розподіл рівнів досліджуваного показника в усіх групах експерименту на кожному із етапів дослідження ($n = 20$)

значущих відмінностей не встановлено. На другому етапі рівень ДК менший на 10,9 % ($p < 0,01$) порівняно з першим етапом. Відносно групи 1 вміст маркера вищий на 15,7 % ($p < 0,001$), а порівняно з усіма наступними групами він є нижчим: на 46,5 % ($p < 0,001$) порівняно з 2-ю групою, на 26,5 % ($p < 0,001$) порівняно з 3-ю, на 11,1 % ($p < 0,01$) порівняно з 4-ю, на 14,9 % ($p < 0,001$) — порівняно з 5-ю групою і на 7,7 % ($p < 0,05$) менший відносно 6-ї групи. На третьому етапі спостерігається позитивна динаміка у вигляді нормалізації підвищеного рівня ДК — на 29,3 % ($p < 0,001$) порівняно з першим етапом і на 16,6 % ($p < 0,001$) порівняно з другим. Відносно 1-ї групи статистичних відмінностей не виявлено, що свідчить про нормалізацію рівня вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів під впливом способу корекції, застосованого у 7-й групі. Відносно 2-ї групи рівень є нижчим на 74,4 % ($p < 0,001$), відносно 3-ї — на

47,8 % ($p < 0,001$), порівняно з 4-ю він менший на 23,8 % ($p < 0,001$), порівняно з 5-ю на 27,3 % ($p < 0,001$) і порівняно з 6-ю — нижчий на 21,6 % ($p < 0,001$). Аналізуючи зміни рівнів первинних продуктів ПОЛ, можемо говорити про позитивний ефект корекції у 6-й та 7-й групі. Спосіб терапії, запропонований у групі 7, виявився більш результативним для нормалізації процесів ПОЛ.

Ключову роль у патогенезі ускладнень цукрового діабету відіграє хронічна гіперглікемія, що разом із суттєвими коливаннями рівня глюкози у крові призводять до активації окиснювального стресу та надлишкового глікозилювання, що й формує процес ускладнення цукрового діабету.

У групі 2, в якій моделювали діабетичну ретинопатію без подальшої корекції, на першому етапі встановлене підвищення рівня малонового діальдегіду на 66,5 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактною групою. На другому

Таблиця 1. Рівень МДА у крові експериментальних тварин зі змодельованою ДР та при різних способах її корекції на 30, 60 та 180-ту добу ($M \pm m$) (мкмоль/л)

Етапи Групи	I етап		II етап		III етап	
1-ша	5,06 ± 0,39		5,05 ± 0,27		5,06 ± 0,37	
			I–II	$p > 0,05$	I–III II–III	$p > 0,05$ $p > 0,05$
2-га	15,11 ± 0,45		16,86 ± 0,33		19,24 ± 0,42	
	1–2	$p < 0,001$	I–II 1–2	$p < 0,01$ $p < 0,001$	I–III II–III 1–2	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$
3-тя	12,02 ± 0,29		11,81 ± 0,29		10,05 ± 0,36	
	1–3 2–3	$p < 0,001$ $p < 0,001$	I–II 1–3 2–3	$p > 0,05$ $p < 0,001$ $p < 0,001$	I–III II–III 1–3 2–3	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$
4-та	8,74 ± 0,32		8,04 ± 0,38		7,53 ± 0,34	
	1–4 2–4 3–4	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$	I–II 1–4 2–4 3–4	$p > 0,05$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$	I–III II–III 1–4 2–4 3–4	$p < 0,01$ $p > 0,05$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$
5-та	7,65 ± 0,32		8,00 ± 0,41		8,16 ± 0,31	
	1–5 2–5 3–5 4–5	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,05$	I–II 1–5 2–5 3–5 4–5	$p > 0,05$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p > 0,05$	I–III II–III 1–5 2–5 3–5 4–5	$p > 0,05$ $p > 0,05$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p > 0,05$
6-та	6,72 ± 0,32		6,51 ± 0,4		6,14 ± 0,39	
	1–6 2–6 3–6 4–6 5–6	$p < 0,01$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,05$	I–II 1–6 2–6 3–6 4–6 5–6	$p > 0,05$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,01$ $p < 0,01$	I–III II–III 1–6 2–6 3–6 4–6 5–6	$p > 0,05$ $p > 0,05$ $p < 0,05$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,01$ $p < 0,001$
7-ма	6,83 ± 0,31		6,25 ± 0,38		5,21 ± 0,35	
	1–7 2–7 3–7 4–7 5–7 6–7	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,05$ $p > 0,05$	I–II 1–7 2–7 3–7 4–7 5–7 6–7	$p > 0,05$ $p < 0,01$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,01$ $p > 0,05$	I–III II–III 1–7 2–7 3–7 4–7 5–7 6–7	$p < 0,001$ $p < 0,05$ $p > 0,05$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,05$

етапі виявлене підвищення на 10,3 % ($p < 0,01$) проти попереднього етапу і на 70 % ($p < 0,001$) порівняно з групою 1. На третьому етапі рівень первинних продуктів ПОЛ підвищився на 21,4 % ($p < 0,001$) порівняно з першим етапом, на 12,4 % ($p < 0,001$) порівняно з другим і на 73,7 % ($p < 0,001$) — порівняно з даними інтактних тварин.

У групі 3 на першому етапі показник підвищений на 57,9 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактною групою. Відносно групи 2 він нижчий на 25,8 % ($p < 0,001$). На другому етапі вміст МДА вищий на 57,2 % ($p < 0,001$) відносно групи 1 і нижчий на 42,8 % ($p < 0,001$) порівняно з даними групи 2. На третьому етапі рівень малонового діальдегіду на 19,6 % ($p < 0,001$) нижчий порівняно з першим етапом і на 17,6 % ($p < 0,001$) — з другим. Щодо інтактної групи він підвищений на 49,7 % ($p < 0,001$), а порівняно з групою без корекції — нижчий на 91,5 % ($p < 0,001$).

У групі 4 на першому етапі рівень маркера вищий на 42,1 % ($p < 0,001$). Відносно 2-ї групи значення показника менше на 73,1 % ($p < 0,001$), а відносно 3-ї — на 37,6 % ($p < 0,001$). На другому етапі вміст вторинних продуктів ПОЛ є більшим на 37,2 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактними тваринами, відносно 2-ї групи рівень нижчий на 109,6 % ($p < 0,001$) і відносно 3-ї — на 46,8 % ($p < 0,001$). На третьому етапі результат є на 15,9 % ($p < 0,01$) кращим порівняно з 1-м етапом. Відносно 1-ї групи показник більший на 32,9 % ($p < 0,001$), а порівняно з групою 2 він менший на 155,5 % ($p < 0,001$). Відносно групи 3 вміст МДА менший на 33,4 % ($p < 0,001$).

У 5-й групі рівень МДА на 30-ту добу вищий на 33,9 % ($p < 0,001$) порівняно з даними інтактних тварин. Відносно групи без корекції рівень нижчий на 97,6 % ($p < 0,001$), відносно 3-ї — на 57,1 % ($p < 0,001$), а відносно 4-ї групи — на 14,2 % ($p < 0,05$). На другому етапі вміст маркера підвищений на 36,8 % ($p < 0,001$) відносно інтактної групи. Проти групи 2 рівень нижчий на 110,7 % ($p < 0,001$), а проти 3-ї — на 47,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з групою 4 статистично значущих відмінностей не виявлено. На третьому етапі вміст вторинних продуктів ПОЛ на 38 % ($p < 0,001$) підвищений порівняно з інтактною групою. Проти групи без корекції його рівень є меншим на 135,9 % ($p < 0,001$), проти 3-ї — нижчий на 23,2 % ($p < 0,001$). Відмінностей порівняно з 4-ю групою не виявлено.

У 6-й групі на першому етапі рівень маркера вищий на 24,7 % ($p < 0,01$) порівняно з інтактною групою. Відносно групи 2 він нижчий на 125,1 % ($p < 0,001$). Також виявлене зниження значень МДА порівняно з усіма попередніми групами з корекцією: на 78,9 % ($p < 0,001$) відносно 3-ї групи, на 30 % ($p < 0,001$) відносно 4-ї і на 13,9 % ($p < 0,05$) — щодо 5-ї. На другому етапі рівень маркера підвищений на 22,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з групою 2 він нижчий на 159 % ($p < 0,001$), порівняно з 3-ю — на 81,4 % ($p < 0,001$), відносно 4-ї групи менший на 23,6 % ($p < 0,01$) і відносно 5-ї — на 22,9 % ($p < 0,01$). На третьому етапі рівень маркера вищий на 17,6 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою. Відносно групи зі змодельованою ДР без корекції рівень маркера нижчий на 213,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з групою 3 він менший на 63,7 % ($p < 0,001$), порівняно з

4-ю — на 22,7 % ($p < 0,05$), а відносно групи 5 нижчий на 32,9 % ($p < 0,001$). Статистично значуща поетапна динаміка не встановлена.

У групі 7 рівень маркера на 25,9 % ($p < 0,001$) вищий відносно інтактної групи. Порівняно з 2-ю групою значення маркера менше на 121,2 % ($p < 0,001$). Відносно групи 3 вміст малонового діальдегіду нижчий на 75,9 % ($p < 0,001$), відносно групи 4 — на 27,8 % ($p < 0,001$), а порівняно з 5-ю — на 11,9 % ($p < 0,05$). Порівняно з групою 6 статистично значущих відмінностей не виявлено. На другому етапі рівень маркера на 19,1 % ($p < 0,05$) вищий за дані 1-ї групи. Проти групи 2 він нижчий на 169,8 % ($p < 0,001$). Відносно групи 3 вміст МДА менший на 88,9 % ($p < 0,001$), відносно групи 4 — на 28,7 % ($p < 0,001$) і відносно 5-ї — на 28 % ($p < 0,01$). Статистично значущих відмінностей між даними групи 6 та 7 на цьому етапі також не виявлено. На третьому етапі спостерігається більш виражена позитивна динаміка — рівень вторинних продуктів ПОЛ на 31,3 % ($p < 0,001$) нижчий порівняно з першим етапом і на 20,1 % ($p < 0,05$) — порівняно з етапом 2. Зважаючи на відсутність відмінностей порівняно з інтактною групою, можемо стверджувати, що на третьому етапі корекція, використана у 7-й групі, нормалізує стан переокисного окиснення ліпідів. Відносно групи 2 виявлене зниження на 269,6 % ($p < 0,001$), порівняно з групою 3 — на 92,9 % ($p < 0,001$), порівняно з групою 4 — на 44,7 % ($p < 0,001$), проти групи 5 рівень нижчий на 56,7 % ($p < 0,001$), а порівняно з 6-ю — на 17,9 % ($p < 0,05$).

У клітині пероксидази відіграють важливу роль у підтримці молекул у відновленому стані, що є однією із запорок гомеостазу. Пероксидази належать до індукцибельних ферментів, які під впливом різноманітних факторів можуть змінюватись за своїми лізоформами або підвищувати активність вже існуючих молекулярних форм.

У другій групі, в якій не коригували патологічний процес, виявлено зниження цього маркера на 49,3 % ($p < 0,001$) відносно норми на першому етапі (рис. 2). На другому етапі активність показника є нижчою на 64,8 % ($p < 0,001$) порівняно з даними інтактних тварин і на 10,4 % ($p < 0,01$) — відносно результатів першого етапу. На третьому етапі активність даного маркера є на 75 % ($p < 0,001$) нижчою відносно інтактної групи. Порівняно з першим етапом спостерігається зниження на 17,2 % ($p < 0,001$).

У групі 3 виявлено, що на першому етапі активність пероксидази є нижчою на 45,8 % ($p < 0,001$) порівняно з 1-ю групою. Відмінностей стосовно групи 2 не виявлено. На другому етапі відмінність від інтактної групи становила 39,7 % ($p < 0,001$) у бік зниження активності, а порівняно з групою 2 активність є вищою на 15,2 % ($p < 0,001$). На третьому етапі активність ферменту дещо підвищилась — на 6,9 % ($p < 0,05$) порівняно з першим етапом. Вона є нижчою на 35,68 % ($p < 0,001$) відносно інтактної групи і на 22,5 % ($p < 0,001$) вищою щодо групи 2.

У 4-й групі на першому етапі активність пероксидази нижча на 35,3 % ($p < 0,001$) порівняно з групою 1, а порівняно з групами 2 та 3 спостерігається поліпшення на

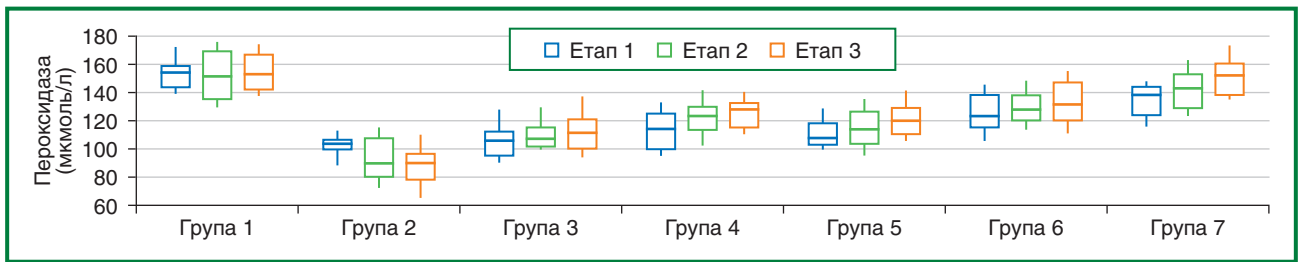


Рисунок 2. Рівень пероксидази у крові експериментальних тварин зі змодельованою ДР та при різних способах її корекції на 30, 60 та 180-ту добу. Бокс-плоти ілюструють розподіл рівнів досліджуваного показника в усіх групах експерименту на кожному із етапів дослідження (n = 20)

9,3 % ($p < 0,01$) та 7,2 % ($p < 0,05$) відповідно. На другому етапі активність ферменту вища на 7,6 % ($p < 0,05$) порівняно з попереднім. Відносно групи 1 вона нижча на 24,9 % ($p < 0,001$), а порівняно з результатами 2-ї і 3-ї груп вища на 24,2 % ($p < 0,001$) та 10,5 % ($p < 0,001$) відповідно. На третьому етапі порівняно з першим результат є кращим на 9,79 % ($p < 0,01$). Порівняно з даними інтактної групи активність маркера знижена на 22,1 % ($p < 0,001$). Відносно 2-ї групи активність маркера вища на 30,3 % ($p < 0,001$), а порівняно з групою 3 — на 10 % ($p < 0,01$).

У 5-й групі на 30-ту добу експерименту активність маркера на 38,4 % ($p < 0,001$) нижча, ніж в інтактній групі. Порівняно з 2-ю групою активність вища на 7,3 % ($p < 0,01$). Відносно 3-ї та 4-ї груп статистично значущих відмінностей не виявлено. На другому етапі (60-та доба дослідження) активність маркера нижча на 33,2 % ($p < 0,001$). Порівняно з 2-ю групою активність знижена меншою мірою, на 19,2 % ($p < 0,001$). Відносно 3-ї групи статистично значущих відмінностей не виявлено. А порівняно з групою 4 активність пероксидази нижча на 6,6 % ($p < 0,05$). На третьому етапі активність вища на 8,5 % ($p < 0,01$) порівняно з першим етапом. Відносно інтактної групи рівень активності нижчий на 26,6 % ($p < 0,001$), а порівняно з 2-ю групою — вищий на 27,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з групою 3 активність маркера вища на 6,66 % ($p < 0,05$). Стосовно групи 5 статистично значущих відмінностей не виявлено.

У 6-й групі на першому етапі активність пероксидази нижча на 21,98 % ($p < 0,001$) порівняно з групою 1 і на 18,3 % ($p < 0,001$) вища порівняно з групою 2. Відносно усіх наступних груп, в яких коригували змодельовану патологію, активність маркера у 6-й групі була вищою: на 16,4 % ($p < 0,001$) порівняно з 3-ю групою, на 9,9 % ($p < 0,01$) порівняно з 4-ю і на 11,9 % ($p < 0,001$) — порівняно з групою 5. На другому етапі значення показника було нижчим на 17,2 % ($p < 0,001$) порівняно з групою 1. Відносно 2-ї групи активність вища на 28,9 % ($p < 0,001$), відносно 3-ї — на 16,1 % ($p < 0,001$), порівняно з 4-ю та 5-ю групами активність також була більшою — на 6,2 % ($p < 0,05$) і 12 % ($p < 0,001$) відповідно. На третьому етапі активність маркера на 14,9 % ($p < 0,001$) нижча відносно інтактної групи. Порівняно з 2-ю групою активність вища на 34,3 % ($p < 0,001$), порівняно з 3-ю — на 15,3 % ($p < 0,001$), з 4-ю — більша на 5,8 % ($p < 0,05$), а відносно 5-ї — на 9,2 % ($p < 0,01$).

У групі 7 на першому етапі активність нижча на 13,3 % ($p < 0,001$) відносно інтактної групи тварин. Порівняно з 2-ю групою виявлене підвищення активності на 24,1 %

($p < 0,001$), порівняно з 3-ю — на 22,3 % ($p < 0,001$), з 4-ю — на 16,2 % ($p < 0,001$). Відносно 5-ї групи активність є кращою на 18,1 % ($p < 0,001$), а відносно 6-ї — на 7,1 % ($p < 0,05$). На другому етапі виявлене підвищення активності маркера на 5,4 % ($p < 0,05$) порівняно з 30-ю добою. Відносно інтактної групи активність є нижчою на 7,18 % ($p < 0,05$), а порівняно з групою 2 вона вища на 34,9 % ($p < 0,001$). Спостерігається позитивна динаміка порівняно з усіма групами, в яких коригували патологічний процес: активність пероксидази вища на 23,3 % ($p < 0,001$) порівняно з 3-ю групою, на 14,2 % ($p < 0,001$) порівняно з 4-ю, на 19,5 % ($p < 0,001$) — з групою 5 і на 8,5 % ($p < 0,01$) — порівняно з шостою. На третьому етапі виявлена більш виражена нормалізація активності досліджуваного показника: на 10,9 % ($p < 0,001$) порівняно з першим етапом і на 5,8 % ($p < 0,05$) порівняно з другим, відмінностей порівняно з інтактною групою не встановлено (що, безумовно, свідчить про ефективність корекції). Порівняно з групою 2 активність пероксидази вища на 42,3 % ($p < 0,001$). Також виявлений більш виражений позитивний ефект порівняно з усіма попередніми групами, в яких проводили корекцію ДР: на 25,6 % ($p < 0,001$) відносно 3-ї групи, на 17,3 % ($p < 0,001$) — відносно 4-ї, на 20,2 % ($p < 0,001$) порівняно з 5-ю групою і на 12,1 % ($p < 0,001$) — з шостою. Можемо говорити про результативність застосування способу корекції у 6-й групі для нормалізації активності пероксидази, хоча ефективність не є стовідсотковою. У групі 7 виявлені більш виражені позитивні результати — активність показника підвищилась до значень норми.

Обговорення

Отримані результати свідчать про важливу роль порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу в патогенезі експериментальної ДР та демонструють залежність вираженості оксидативних змін від тривалості перебігу патологічного процесу [17]. На тлі змодельованої ДР у тварин без корекції спостерігалось прогресуюче накопичення продуктів ПОЛ, що супроводжувалося зниженням активності пероксидази. Така спрямованість змін може свідчити про формування стійкого окиснювального дисбалансу, за якого інтенсивність утворення активних форм кисню та продуктів окиснення перевищує можливості ендогенної антиоксидантної системи щодо їх нейтралізації [18, 19].

Найбільш виражені зміни виявлено у групі тварин із ДР без корекції. Рівень ДК зростав на 40,3–43,7 % порівняно з інтактними тваринами, причому на 180-ту

добу показник додатково збільшувався порівняно з початковим етапом. Аналогічна, але більш виражена динаміка спостерігалася щодо малонового діальдегіду: його рівень на 30-ту добу перевищував контроль на 66,5 %, на 60-ту — на 70,0 %, а на 180-ту — на 73,7 %. Таким чином, тривале існування гіперглікемічного стану супроводжувалося поступовим посиленням процесів ліпопероксидації. Виявлена динаміка узгоджується із сучасними уявленнями про патогенез діабетичної ретинопатії, відповідно до яких хронічна гіперглікемія є одним із ключових стимуляторів утворення активних форм кисню. Надлишкова продукція вільних радикалів може активувати каскад взаємопов'язаних метаболічних порушень, зокрема неферментативне глікозилювання білків, поліоловий та протеїнказний шляхи, а також сприяти дисфункції мітохондрій та ендотелію. У тканинах сітківки це створює передумови для ушкодження клітин, порушення мікроциркуляції, зміни гематоретинального бар'єра та подальшого прогресування ретинопатії [18, 19].

На особливу увагу заслуговує співвідношення між маркерами ПОЛ та активністю пероксидази. У тварин без корекції на всіх етапах дослідження активність ферменту була суттєво нижчою за показники інтактної групи: на 30-ту добу — на 49,3 %, на 60-ту — на 64,8 %, а на 180-ту — на 75,0 %. Отже, у міру прогресування патології посилення ліпопероксидації відбувалося паралельно зі зниженням активності одного з компонентів ферментативної антиоксидантної системи. Це може свідчити про поступове виснаження або недостатність антиоксидантного захисту в умовах тривалого оксидативного навантаження [20–22].

Застосування різних способів корекції супроводжувалося неоднаковою вираженістю позитивних змін. У більшості корекційних груп рівні ДК та МДА залишалися вищими за показники інтактних тварин, хоча були суттєво нижчими, ніж у групі без лікування. Це вказує на часткове обмеження процесів ПОЛ під впливом досліджуваних способів терапії. Водночас ступінь нормалізації показників відрізнявся залежно від способу корекції, що дозволяє говорити про різну ефективність досліджуваних підходів щодо оксидативного компонента патогенезу ДР.

Найбільш виражений ефект продемонструвала корекція, застосована у 7-й групі. На 180-ту добу рівень ДК у цій групі статистично не відрізнявся від інтактного, що свідчить про нормалізацію інтенсивності утворення первинних продуктів ПОЛ. При цьому порівняно з групою без корекції показник був нижчим на 74,4 %, а порівняно з групами 3–6 — на 47,8; 23,8; 27,3 та 21,6 % відповідно. Аналогічна тенденція спостерігалася щодо МДА: на завершальному етапі його рівень у 7-й групі також не мав статистично значущих відмінностей від інтактного контролю, тоді як порівняно з групою без корекції був істотно нижчим. Важливо, що позитивна динаміка у 7-й групі стосувалася не лише зниження продуктів ліпопероксидації, а й відновлення антиоксидантної активності. На 180-ту добу активність пероксидази досягала рівня інтактних тварин і була вірогідно вищою порівняно з усіма групами корекції.

Таким чином, ефект досліджуваного способу корекції мав комплексний характер: він проявлявся одночасним зменшенням інтенсивності ПОЛ та відновленням активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

Цікавим є також порівняння 6-ї та 7-ї груп. Обидва способи корекції сприяли позитивній динаміці досліджуваних показників, однак у 6-й групі на завершальному етапі активність пероксидази залишалася на 14,9 % нижчою за контрольну, тоді як у 7-й групі вона досягала нормальних значень. Аналогічно, хоча корекція у 6-й групі знижувала рівні ДК та МДА, повної нормалізації цих показників не було досягнуто. Отже, за сукупністю отриманих результатів спосіб корекції, використаний у 7-й групі, виявився найбільш ефективним щодо відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Слід підкреслити, що оцінка лише одного маркера оксидативного стресу не дозволила б повною мірою охарактеризувати спрямованість патологічних змін. Саме комплексний аналіз первинних продуктів ПОЛ, МДА та активності пероксидази дав змогу простежити взаємозв'язок між накопиченням продуктів окиснення ліпідів і функціональним станом антиоксидантної системи. Виявлене одночасне зменшення ДК і МДА та відновлення активності пероксидази у 7-й групі є більш переконливим свідченням корекції оксидативного дисбалансу, ніж ізольована зміна будь-якого з досліджуваних показників.

Таким чином, результати дослідження підтверджують, що оксидативний стрес є важливою ланкою патогенезу експериментальної ДР, а прогресування патологічного процесу супроводжується посиленням ліпопероксидації та поступовим зниженням антиоксидантного захисту [23–29]. Проведена корекція в усіх досліджуваних групах певною мірою обмежувала ці порушення, проте найбільш виражений і комплексний ефект продемонстровано у 7-й групі. Саме цей спосіб терапії забезпечував найбільш повне наближення рівнів ДК, МДА та активності пероксидази до показників інтактних тварин, що дозволяє розглядати його як найбільш перспективний серед досліджених підходів для корекції оксидативних порушень при експериментальній ДР.

Висновки

1. Розвиток експериментальної діабетичної ретинопатії супроводжується вираженим дисбалансом прооксидантно-антиоксидантної системи, що проявляється прогресуючим підвищенням рівнів продуктів перекисного окиснення ліпідів.
2. Прогресування діабетичної ретинопатії супроводжується поступовим зниженням антиоксидантного захисту. У тварин без корекції активність пероксидази була нижчою за показники інтактної групи, що свідчить про посилення оксидативного стресу в динаміці патологічного процесу.
3. Застосування досліджуваних способів корекції сприяло зменшенню інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та частковому відновленню антиокси-

дантної активності. Найбільш виражені позитивні зміни спостерігалися у 6-й та 7-й групах, у яких на завершальному етапі дослідження рівні ДК і МДА були вірогідно нижчими порівняно з групою тварин без корекції, а активність пероксидази — вищою.

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.

Етичні норми. Дослідження було проведено з використанням лабораторних тварин. Усі експериментальні процедури виконувалися відповідно до міжнародних принципів біоетичного поводження з лабораторними тваринами та чинних нормативних вимог щодо проведення експериментальних досліджень. Протокол дослідження був схвалений відповідним комітетом з біоетики. Під час проведення експерименту було вжито всіх необхідних заходів для мінімізації болю, страждань і дискомфорту тварин.

Внесок авторів. Сірман Я.В. — концепція, клінічні дослідження, збір даних, підготовка рукопису; Пандей С.А. — пошук літератури, визначення наукового напрямку; Савицький І.В. — клінічні дослідження, редагування рукопису; Єрьоменко Р.Ф. — статистичний аналіз, пошук літератури, підготовка рукопису; Горячий О.В. — концепція, дизайн, редагування рукопису.

Список літератури

1. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand.* 2022 Jan 5;37(1):61-66. doi: 10.7748/ns.2021.e11709.
2. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, 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.
3. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond).* 2020 Jun;34(Suppl 1):1-51. doi: 10.1038/s41433-020-0961-6. Erratum in: *Eye (Lond).* 2020 Oct;34(10):1941-1942. doi: 10.1038/s41433-020-1087-6.
4. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med.* 2021 May;171(2):179-189. doi: 10.1007/s10517-021-05191-7.
5. Ren J, Zhang S, Pan Y, Jin M, Li J, et al. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 9;13:953691. doi: 10.3389/fphar.2022.953691.
6. Wang X, Liu W, Zheng X, Yang MM. New insights of potential biomarkers in diabetic retinopathy: integrated multi-omic analyses. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Jul 1;16:1595207. doi: 10.3389/fendo.2025.1595207.
7. Kovoov E, Chauhan SK, Hajrasouliha A. Role of inflammatory cells in pathophysiology and management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* 2022 Nov-Dec;67(6):1563-1573. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.07.008.
8. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816.
9. Srejavic JV, Muric MD, Jakovljevic VL, Srejavic IM, Sreckovic SB, Petrovic NT, et al. Molecular and Cellular Mechanisms Involved in the Pathophysiology of Retinal Vascular Disease-Interplay Between Inflammation and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2024 Nov 4;25(21):11850. doi: 10.3390/ijms252111850.
10. Weidinger A, Kozlov AV. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules.* 2015 Apr 15;5(2):472-84. doi: 10.3390/biom5020472. PMID: 25884116; PMCID: PMC4496681.
11. Zhou J, Chen B. Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells.* 2023 May 8;12(9):1342. doi: 10.3390/cells12091342. PMID: 37174742; PMCID: PMC10177610.
12. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc.* 2021 Apr;1(4):e78. doi: 10.1002/cpz1.78. PMID: 33905609.
13. Muns SM, Villegas VM, Flynn HW Jr, Schwartz SG. Update on current pharmacologic therapies for diabetic retinopathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2023 Sep-Dec;24(14):1577-1593. doi: 10.1080/14656566.2023.2230139. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37431888.
14. Zhao JS, Jin HX, Gao JL, Pu C, Zhang P, Huang JJ, et al. Serum Extracellular Superoxide Dismutase Is Associated with Diabetic Retinopathy Stage in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis Markers.* 2018 Apr 22;2018:8721379. doi: 10.1155/2018/8721379.
15. Sadikan MZ, Abdul Nasir NA. Diabetic retinopathy: emerging concepts of current and potential therapy. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2023 Dec;396(12):3395-3406. doi: 10.1007/s00210-023-02599-y. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37401966.
16. Aouiss A, Anka Idrissi D, Kabine M, Zaid Y. Update of inflammatory proliferative retinopathy: Ischemia, hypoxia and angiogenesis. *Curr Res Transl Med.* 2019 May;67(2):62-71. doi: 10.1016/j.retram.2019.01.005. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30685380.
17. Tang Q, Buonfiglio F, Böhm EW, Zhang L, Pfeiffer N, Korb CA, et al. Diabetic Retinopathy: New Treatment Approaches Targeting Redox and Immune Mechanisms. *Antioxidants (Basel).* 2024 May 12;13(5):594. doi: 10.3390/antiox13050594.
18. Mimura T, Noma H. Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy: A Comprehensive Review of Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Perspectives. *Antioxidants (Basel).* 2025 Oct 4;14(10):1204. doi: 10.3390/antiox14101204.
19. Jousen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J.* 2004 Sep;18(12):1450-2. doi: 10.1096/fj.03-1476ffe.
20. Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega ÁL. Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Nov 11;2019:4940825. doi: 10.1155/2019/4940825. PMID: 31814880; PMCID: PMC6878793.
21. Kusuvara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New. *Diabetes Metab J.* 2018 Oct;42(5):364-376. doi: 10.4093/dmj.2018.0182.

22. Yue T, Shi Y, Luo S, Weng J, Wu Y, Zheng X. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2022 Dec 13;13:1055087. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055087.
23. Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol.* 2020 Nov 6;11:583687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687.
24. Bianco L, Arrigo A, Aragona E, Antropoli A, Berni A, Saladino A, et al. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Front Aging Neurosci.* 2022 Aug 16;14:937999. doi: 10.3389/fnagi.2022.937999.
25. 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.
26. Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, Beltramo E, et al. The Role of Biofactors in Diabetic Microvascular Complications. *Curr Diabetes Rev.* 2022;18(4):e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.
27. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 9;13:1077669. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
28. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells.* 2022 Feb 5;11(3):552. doi: 10.3390/cells11030552. PMID: 35159361; PMCID: PMC8833991.
29. Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, Kumar B. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2015 Sep;48:40–61. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.05.001.

Отримано/Received 24.01.2026

Рецензовано/Revised 05.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2026

Information about authors

Yana Sirman, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery, Otolaryngology and Ophthalmology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: yanasirman@gmail.com; phone: +380 (96) 314-45-19; <https://orcid.org/0000-0002-9754-2564>

Svitlana Pandej, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General Medical Sciences, International University, Odesa, Ukraine; e-mail: spjaan4u@gmail.com; phone: +380 (66) 663-39-91; <https://orcid.org/0000-0001-9630-7223>

Ivan Savitskyi, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of General Medical Sciences, International University, Odesa, Ukraine; e-mail: prof_s.i.v@ukr.net; phone: +380 (50) 381-21-83; <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

Rymma Yeromenko, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; e-mail: rymma71@ukr.net; phone: +380 (67) 788-53-19; <https://orcid.org/0000-0001-8868-8935>

Oleksii Horiachyi, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Sciences, International University, Odesa, Ukraine; e-mail: oleksiygoryachyi@gmail.com, avgoryachyi@gmail.com; phone: +380 (50) 573-30-30; <https://orcid.org/0000-0002-9554-8022>

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 reviewed the results and approved the final manuscript.

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

Ethical norms. This study was conducted using laboratory animals. All experimental procedures were performed in accordance with international principles for the ethical treatment of laboratory animals and applicable regulations governing experimental research. The study protocol was approved by the appropriate Bioethics Committee. All necessary measures were taken to minimize pain, suffering, and distress to the animals throughout the experiment.

Author's contributions. Ya.V. Sirman — conceptualization, clinical studies, data collection, manuscript preparation; S.A. Pandey — literature search, determination of the research direction; I.V. Savitskyi — clinical studies, manuscript editing; R.F. Yeromenko — statistical analysis, literature search, manuscript preparation; O.V. Horiachyi — conceptualization, study design, manuscript editing.

Ya.V. Sirman¹, S.A. Pandey², I.V. Savitskyi³, R.F. Yeromenko³, O.V. Horiachyi²

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² International University, Odesa, Ukraine

³ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Oxidative lipid damage and its significance in the development of diabetic retinal changes

Abstract. Background. Diabetic retinopathy is one of the most common microvascular complications of diabetes mellitus and an important cause of impaired visual function. One of the key mechanisms underlying its pathogenesis is oxidative stress, which results from an imbalance between the production of reactive oxygen species and the capacity of the antioxidant defense system. Aim: to evaluate the dynamics of lipid peroxidation processes and the activity of the antioxidant system in the blood of experimental animals with diabetic retinopathy under different approaches to its correction. **Materials and methods.** The study was conducted on laboratory animals with an experimental model of diabetic retinopathy. The parameters of the prooxidant-antioxidant system were assessed on days 30, 60, and 180 of the experiment. The levels of diene conjugates (DC) and malondialdehyde (MDA) were determined as markers of lipid peroxidation, as well as peroxidase activity. The findings obtained were compared in the intact group, animals with untreated diabetic retinopathy, and groups with different approaches to correction of the pathological process. **Results.** In animals with untreated diabetic retinopathy, a progressive intensification of lipid peroxidation was observed: DC levels exceeded those in the intact group by 40.3–43.7 %, while MDA levels were elevated by 66.5–73.7 % ($p < 0.001$). At the same time, peroxidase activity decreased by 49.3–75.0 % ($p < 0.001$), indicating the prooxidant-antioxidant imbalance. The investigated approaches to correction contributed to a reduction in the intensity of lipid peroxidation and restoration of antioxidant system activity. The most pronounced effect was observed in group 7: on day 180, DC and MDA levels did not differ statistically from those of the intact animals, while peroxidase activity reached normal values. The DC level in this group was 74.4 % lower ($p < 0.001$), and the MDA level was 269.6 % lower ($p < 0.001$) compared to animals with untreated diabetic retinopathy. **Conclusions.** Experimental diabetic retinopathy is accompanied by progressive oxidative stress, increased lipid peroxidation, and impaired antioxidant defense. The investigated approaches to correction contributed to the normalization of these disturbances to varying degrees.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic retinopathy; oxidative stress; lipid peroxidation; diene conjugates; malondialdehyde; peroxidase activity

Вітовська О.П.^{1,2}, Саргош В.В.^{1,2}¹ Німецька очна клініка (Deutsche Augenklinik), м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Більше ніж амбліопія: рутинна периметрія як ключ до правильного менеджменту пацієнта при прихованій демієлінізації

Резюме. Актуальність. Затримка в діагностиці розсіяного склерозу залишається значною проблемою, попри доступність нейровізуалізації та оновлення діагностичних критеріїв. Субклінічний або атиповий дебют захворювання без гострого оптичного невриту може призводити до помилкового трактування зорових порушень як функціональної патології, зокрема амбліопії. **Мета:** продемонструвати на прикладі клінічного випадку необхідність статичної периметрії у диференціальній діагностиці між рефракційною амбліопією та ранніми проявами органічного ураження зорових шляхів при розсіяному склерозі за відсутності структурних змін сітківки та зорового нерва на оптичній когерентній томографії. **Матеріали та методи.** Описаний клінічний випадок пацієнтки П., 35 років, яка звернулася з метою проведення ексимерлазерної корекції зору, але у зв'язку з невідповідністю даних стандартного огляду та суб'єктивних скарг до діагностичного алгоритму було залучено додаткові функціональні та структурні методи дослідження (комп'ютерна статична периметрія, оптична когерентна томографія, електроретинографія та магнітно-резонансна томографія головного мозку з контрастуванням). **Результати.** Наведений клінічний випадок спонукає до індивідуалізованого підходу до обстеження пацієнтів із нетиповими скаргами або невідповідністю між клінічною картиною та результатами стандартного офтальмологічного огляду. **Висновки.** Комплексне оцінювання результатів стандартного офтальмологічного обстеження, анамнезу, функціональних (статична периметрія) і структурних (оптична когерентна томографія) методів дослідження у пацієнтів із нетиповим симптомокомплексом є ключовим для своєчасної діагностики латентного органічного ураження та запобігання помилковим оперативним втручанням.

Ключові слова: розсіяний склероз; комп'ютерна статична периметрія; оптична когерентна томографія; рефракційна хірургія; амбліопія; диференційна діагностика

Вступ

За оцінками, у світі з розсіяним склерозом (РС) живуть загалом 2,8 мільйона людей (35,9 на 100 000 населення), однак глобальна поширеність РС зростає [1]. Рання діагностика та лікування мають важливе значення для зниження рівня функціональних обмежень [2]. Середній вік встановлення діагнозу становить 32 роки, у жінок маніфестація хвороби настає на 2–5 років раніше, ніж у чоловіків [3]. Також

варто зауважити, що пацієнти, які мають соматичні коморбідні стани, зокрема судинні ураження, мають вищий ризик прогресування інвалідності при розсіяному склерозі [4]. Соматичні захворювання можуть маскувати клінічну картину, спрямовуючи діагностичну думку лікаря хибним шляхом. Розсіяний склероз характеризується вогнищевими демієлінізуючими ураженнями у білій речовині головного або спинного мозку, які змінюються в часі та просторі, що призво-

дить до класичної картини епізодичних неврологічних симптомів, які часто супроводжуються очними проявами, вторинними щодо запальної демієлінізації зорового шляху [5]. Більшість пацієнтів переживають принаймні один епізод ураження очей протягом свого захворювання. Optic Neuritis Study Group демонструє, що ймовірність розвитку РС протягом 15 років після маніфестації оптичного невриту становить 50 % і тісно пов'язана з наявністю вогнищ ураження на магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку [6]. Протягом періоду подальшого спостереження РС розвинувся у 25 % пацієнтів без вогнищ ураження на початковій МРТ головного мозку порівняно з 72 % пацієнтів, які мали 1 вогнище або більше [6]. У типових 19 % випадків дебют РС супроводжується ретробульбарним невритом [7]. Атипові форми неврити зорового нерва можуть виникати як у поєднанні з іншими запальними захворюваннями, так і ізольовано [8]. Незважаючи на уточнювані діагностичні критерії, високу доступність МРТ, велика кількість пацієнтів все ще стикається зі значними затримками зі встановленням остаточного діагнозу [9]. Швейцарське дослідження Кауфмана та співавт. [10] демонструє, що навіть останнім часом 40 % усіх осіб з нещодавно діагностованим РС повідомляли про понад 2 роки затримки між появою симптомів та верифікацією діагнозу РС. Проблема затримки встановлення діагнозу є ще більш актуальною з огляду на зростаючу кількість доказів щодо переваг раннього початку лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу для запобігання довгостроковій інвалідності [11]. З метою раннього верифікування захворювання міжнародний консенсус експертної групи IMSVSC (International Multiple Sclerosis Visual System Consortium) розробив необхідний спектр офтальмологічного обстеження при РС (включно з оптичною когерентною томографією (ОКТ) макули/диска, низькоконтрастною візометрією та зоровими викликаними потенціалами (ЗВП)) [12], щоб на етапі первинного офтальмологічного обстеження верифікувати діагноз. Міжнародний досвід свідчить, що є рідкісним, але цілком можливим субклінічний або безсимптомний перебіг [13] аж до моменту формування необоротної атрофії зорових нервів. Важливими методами раннього виявлення ураження зорового нерва при розсіяному склерозі є ОКТ та ЗВП [14]. S. Saidha, A.J. Green, L. Leocani та ін. підкреслюють, що різниця у товщині перипапільного шару нервових волокон сітківки 6 мкм або більше та внутрішнього плексиформного шару 4 мкм або більше підтверджує пошкодження зорового нерва [14]. Окрім того, відзначили, що затримка латентності при ЗВП підтверджує демієлінізуюче пошкодження зорового нерва [14].

Мета: продемонструвати на прикладі клінічного випадку необхідність статичної периметрії у диференціальній діагностиці між рефракційною амбліопією та ранніми проявами органічного ураження зорових шляхів при розсіяному склерозі за відсутності структурних змін сітківки та зорового нерва на оптичній когерентній томографії.

Матеріали та методи

Пацієнтка П., 35 років, звернулася у клініку для проведення ексимерлазерної корекції зору. З анамнезу відомо, що з дитячого віку має міопію слабого ступеня. Користується окулярами спорадично, зокрема для керування транспортом. Також були задокументовані скарги на складність у просторовій орієнтації, включно з паркуванням машини, входженням у дверний отвір, що турбують останнім часом. При офтальмологічному дослідженні було виявлено, що гострота зору обох очей із корекцією вдалину сферою $-2,25$ правого та $-2,25$ лівого ока з астигматизмом в $-0,5$ діоптрії становила по 0,8. Гострота зору на близьку відстань в окулярній корекції та без неї становила 1,0. Внутрішньоочний тиск був у межах норми, становив 15 мм рт.ст. Збільшення передньозадньої осі ока обґрунтовує патогенетичні ознаки наявності міопії. Під час офтальмоскопічного дослідження не було виявлено особливих аномальних відхилень від норми. На кератотопографічних картах роівки патологічних змін не було виявлено. За даними ОКТ сітківки та зорових нервів, архітектоніка шарів не порушена, стоншення гангліонарного шару сітківки (GCC) та шару нервових волокон (RNFL) на момент огляду не зафіксоване. Відомо, що 2 роки тому було встановлено діагноз цукрового діабету 2-го типу. Зважаючи на неповну гостроту зору з корекцією та з метою виключення рефракційної амбліопії, пацієнтці було проведено комп'ютерну статичну периметрію (рис. 1).

З огляду на повну відсутність структурних змін на ОКТ сітківки за наявності чітких функціональних дефектів поля зору — Grade 3 [15], було зроблено висновок про низхідний характер патологічного процесу з первинним ураженням зорових шляхів у головному мозку. З метою верифікації діагнозу та диференційної діагностики пацієнтку було направлено на МРТ головного мозку та орбіт з контрастуванням (потужністю магнітного поля не менше за 1,5 Тл) [16], а також на електроретинографію для виключення безпігментної форми дистрофії сітківки. За результатами комплексного дообстеження (на підставі МРТ-ознак дисемінації вогнищ демієлінізації у просторі та часі) неврологом було встановлено клінічний діагноз: розсіяний склероз, який повністю відповідає міжнародним критеріям Мак-Дональда [17]. Перегляд діагностичних критеріїв Мак-Дональда 2024 року включає зоровий нерв як п'яте анатомічне місце в ЦНС для діагностики розсіяного склерозу, на додаток до перивентрикулярних, юстакортикальних або кортикальних, інфратенторіальних та спинномозкових уражень [14]. Цій пацієнтці було відмовлено у виконанні ексимерлазерної корекції зору, оскільки вона потребує лікування та динамічного спостереження для оцінки стабільності процесу. Клінічні настанови та публікації демонструють, що активні, неконтрольовані автоімунні захворювання вважаються абсолютними протипоказаннями, але пацієнти з добре контрольованими автоімунними захворюваннями можуть безпечно та ефективно проходити хірургічне втручання [18, 19].

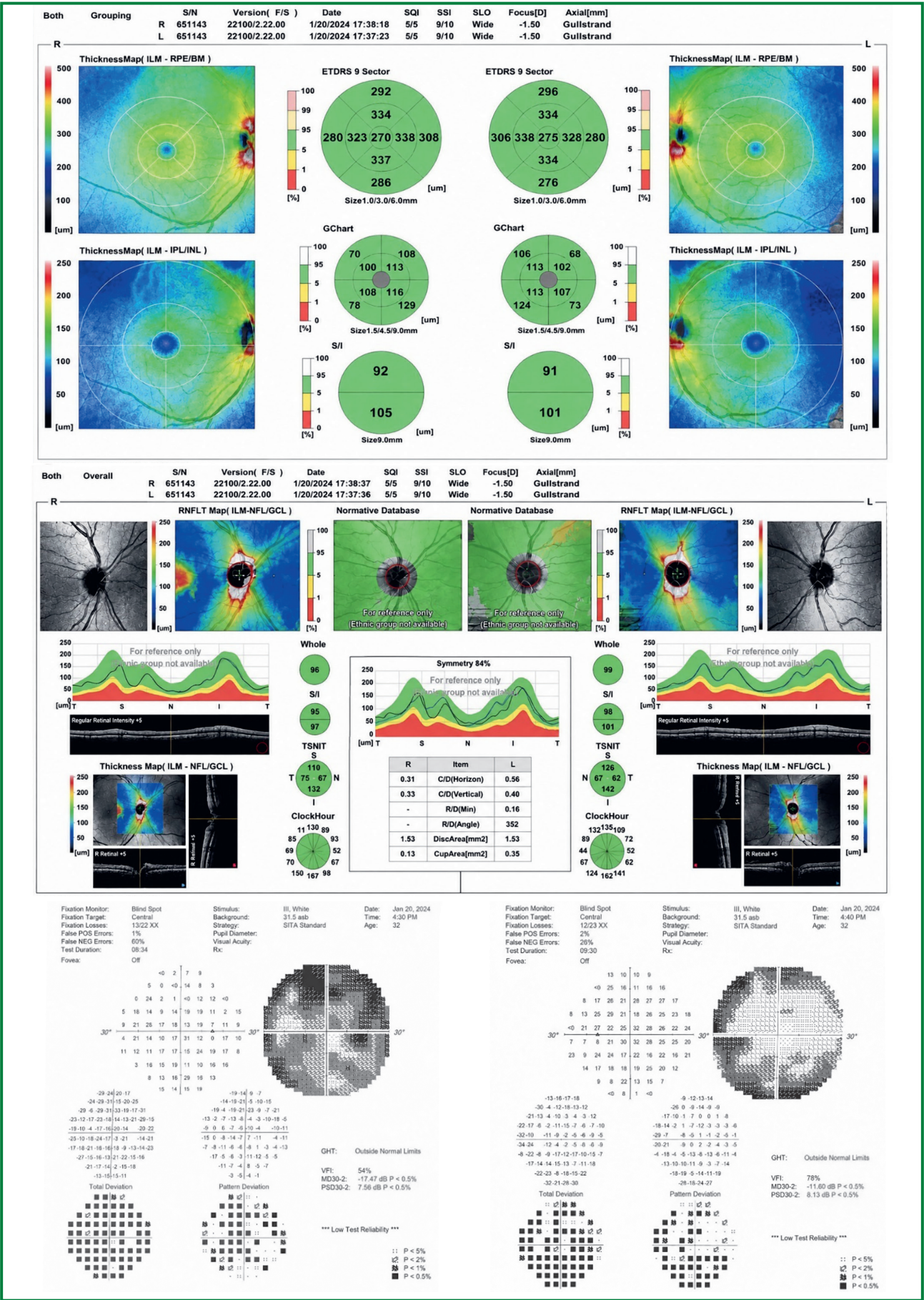


Рисунок 1. Результати комп'ютерної статичної периметрії пацієнтки П.

Результати та обговорення

Згідно з оглядом V. Namdev, M. Kaug та ін., у стандартний офтальмологічний огляд перед виконанням корекції зору периметрія не входить як обов'язковий метод обстеження [20, 21]. Проте необхідно зазначити, що даний випадок демонструє нестандартний симптомокомплекс, який випадково може розцінюватись як типова амбліопія. Згідно із сучасними визначеннями та класифікаціями відомо, що амбліопія супроводжується зниженням гостроти зору, яке неможливо виправити за допомогою окулярів, за умови відсутності очної патології [22]. Її класифікують як слабкого ступеня, від 6/9 до 6/12, середнього ступеня, від 6/12 до 6/36, та високого, понад 6/36 [22, 23]. Проте наведений клінічний випадок спонукає до індивідуалізованого підходу до обстеження пацієнтів із нетиповими скаргами або невідповідністю між клінічною картиною та результатами стандартного офтальмологічного огляду. Відсутність патологічних змін на очному дні, фізіологічний профіль рогівки з правильною концентричною топографією у поєднанні з високою гостротою зору розцінюються як позитивні критерії відбору пацієнтів. Також суб'єктивні скарги на порушення просторового сприйняття могли виникати через спорадичне використання оптичної корекції за вимогою, що, у свою чергу, могло призвести до рефракційної амбліопії [24].

Ключовим критерієм клінічного занепокоєння стали результати периметрії у вигляді концентричних звужень, що були оцінені за критеріями ONSG як Grade 3 [25]. Саме зміни периметрії викликали підозру на тяжке органічне ураження зорового нерва [15] і стали підставою для подальшої структурної верифікації за допомогою магнітно-резонансної томографії та суміжної консультації невролога.

Особливий інтерес становить корелятивна невідповідність результатів статичної периметрії, ознак ураження зорового нерва і абсолютно нормальної архітекτονіки сітківки за даними ОКТ (збереженість шарів RNFL та GCC). Збереження цих структур свідчило про відсутність морфологічних проявів аксонального ушкодження зорового нерва на момент обстеження [26]. Однак варто зауважити, що статична периметрія та ОКТ є взаємодоповнювальними, а не взаємозамінними методами дослідження [24, 27]. Периметрія характеризує функціональний стан зорового шляху, тоді як ОКТ забезпечує об'єктивну оцінку його структурної цілісності. Комплексний аналіз результатів обох методів підвищує точність діагностики, дозволяє своєчасно виявляти невідповідність між функціональними та морфологічними змінами і поліпшує диференціальну діагностику захворювань зорового нерва та сітківки [28]. Велика вартість оптичного когерентного томографа не дає можливості забезпечити офтальмологічні установи цим приладом, натомість доступність периметрії достатньо висока.

Висновки

1. Наведений клінічний випадок демонструє, що навіть за відсутності патологічних змін та достатньо високої гостроти зору за результатами стандартного офтальмологічного обстеження ретельний аналіз суб'єктивних

скарг пацієнта може бути ключовим чинником у виборі подальшого алгоритму дослідження.

2. Пацієнти із зниженою гостротою зору при повній корекції або з невідповідністю між суб'єктивними скаргами та результатами стандартного обстеження для виконання ексимерлазерної корекції зору потребують застосування додаткових функціональних методів дослідження.

3. Оптична когерентна томографія є високочутливим методом дослідження, але в окремих клінічних випадках, зокрема при ранньому або латентному перебігу РС, може маскувати та давати хибнонормальні результати.

4. Інтерпретація діагнозу має базуватись на структурних та функціональних змінах. Методи дослідження мають оцінюватись комплексно.

5. Доцільність виконання статичної периметрії у пацієнтів із нетиповими клінічними проявами, навіть за відсутності змін при стандартному офтальмологічному огляді, може сприяти вчасному виявленню патології та запобігати діагностичним помилкам.

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

Подяки. Висловлюємо щирю та глибоку подяку Ковригіну Олегу Івановичу за створення сучасного професійного середовища, у якому є можливість постійно навчатися, розвиватися та реалізовувати свій потенціал; висловлюємо щирю подяку М.Б. Рудневій, М.С. Михайловському, І.П. Тимошенку за професіоналізм, взаємопідтримку, відкритість до обміну досвідом та конструктивну співпрацю.

Список літератури

1. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.
2. Montague T, Drummond J, Ng K, Parratt J. Advancements in multiple sclerosis. *Intern Med J.* 2025 Jun;55(6):895-904. doi: 10.1111/imj.70023. Epub 2025 Apr 2. PMID: 40171883; PMCID: PMC12155068.
3. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, Ruet A, Brochet B, Scafari A, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Aug 22;44:100977. doi: 10.1016/j.lanep.2024.100977. PMID: 39444703; PMCID: PMC11496978.
4. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Mar 30;74(13):1041-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125. PMID: 20350978; PMCID: PMC2848107.
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
6. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.*

2008 Jun;65(6):727-32. doi: 10.1001/archneur.65.6.727. PMID: 18541792; PMCID: PMC2440583.

7. Sørensen TL, Frederiksen JL, Brønnum-Hansen H, Petersen HC. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology*. 1999 Aug 11;53(3):473-8. doi: 10.1212/wnl.53.3.473. PMID: 10449106.

8. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):83-99. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70259-X. PMID: 24331795.

9. Barin L, Kamm CP, Salmen A, Dressel H, Calabrese P, Pot C, et al.; Swiss Multiple Sclerosis Registry. How do patients enter the health-care system after the first onset of multiple sclerosis symptoms? The influence of setting and physician specialty on speed of diagnosis. *Mult Scler*. 2020 Apr;26(4):489-500. doi: 10.1177/1352458518823955. Epub 2019 Jan 18. PMID: 31456464; PMCID: PMC7140343.

10. Kaufmann M, Kuhle J, Puhon MA, Kamm CP, Chan A, Salmen A, et al.; Swiss Multiple Sclerosis Registry (SMSR). Factors associated with time from first-symptoms to diagnosis and treatment initiation of Multiple Sclerosis in Switzerland. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018 Dec 6;4(4):2055217318814562. doi: 10.1177/2055217318814562. PMID: 30559972; PMCID: PMC6293378.

11. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-S48. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.003. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27640924.

12. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Green AJ, et al.; International Multiple Sclerosis Visual System Consortium. Retinal optical coherence tomography in multiple sclerosis: management and clinical applications. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):720-733.

13. Alcubierre R, Sánchez-Dalmau BF, Muñoz S. Multiple sclerosis in ophthalmology: Beyond optic neuritis. *Med Clin*. 2020;155:70-6.

14. Saidha S, Green AJ, Leocani L, Vidal-Jordana A, Kenney RC, Bsteh G, et al. The use of optical coherence tomography and visual evoked potentials in the 2024 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2025 Oct;24(10):880-892. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00275-3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2025 Nov;24(11):e13. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00349-7. PMID: 40975103.

15. Vidović T, Cerovski B, Vidović DH, Cerovski J, Novak-Laus K. Inapparent visual field defects in multiple sclerosis patients. *Coll Antropol*. 2005;29 Suppl 1:67-73. PMID: 16193681.

16. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019 Jul 1;142(7):1858-1875. doi: 10.1093/brain/awz144. PMID: 31209474; PMCID: PMC6598631.

17. Gill S, Agarwal M. Multiple Sclerosis Part 1: Essentials and the McDonald Criteria. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2024 May;32(2):207-220. doi: 10.1016/j.mric.2023.11.002. Epub 2023 Dec 9. PMID: 38555137.

18. Schallhorn JM, Schallhorn SC, Hettinger KA, Venter JA, Pelouskova M, Teenan D, et al. Outcomes and complications of excimer

laser surgery in patients with collagen vascular and other immune-mediated inflammatory diseases. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Dec;42(12):1742-1752. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.09.018. PMID: 28007105.

19. Saad A, Narr J, Frings A, Steinberg J, Katz T, Linke SJ. Surgical outcomes of laser in situ keratomileusis (LASIK) in patients with stable systemic disease. *Int Ophthalmol*. 2024 Feb 29;44(1):119. doi: 10.1007/s10792-024-02956-7. PMID: 38418603; PMCID: PMC10902021.

20. Namdev V, Kaur M, Sharma VK, Mulay A, Raj R, Titiyal JS. Current paradigms in refractive surgery. *Med J Armed Forces India*. 2024 Sep-Oct;80(5):497-504. doi: 10.1016/j.mjafi.2024.08.003. Epub 2024 Aug 26. PMID: 39309588; PMCID: PMC11411312.

21. Williams C. Amblyopia. *BMJ Clin Evid*. 2009 Sep 16;2009:0709. PMID: 21726480; PMCID: PMC2907781.

22. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Dontchev M, Gal RL, Beck RW; Optic Neuritis Study Group. Visual field profile of optic neuritis: a final follow-up report from the optic neuritis treatment trial from baseline through 15 years. *Arch Ophthalmol*. 2010 Mar;128(3):330-7. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.16. PMID: 20212204; PMCID: PMC4107874.

23. Cruz OA, Repka MX, Hercinovic A, Cotter SA, Lambert SR, Hutchinson AK, et al.; American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Pediatric Ophthalmology/Strabismus Panel. Amblyopia Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology*. 2023 Mar;130(3):P136-P178. doi: 10.1016/j.optha.2022.11.003. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36526450; PMCID: PMC10701408.

24. Kadhum A, Tan ETC, Wenner Y, Joosse MV, Loudon SE. Effectiveness of optical treatment in amblyopia and validation of measuring spectacle compliance with the ODM. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2024 Jul;44(5):945-953. doi: 10.1111/opo.13322. Epub 2024 May 17. PMID: 38757545.

25. Donaldson L, Margolin E. Visual fields and optical coherence tomography (OCT) in neuro-ophthalmology: Structure-function correlation. *J Neurol Sci*. 2021 Oct 15;429:118064. doi: 10.1016/j.jns.2021.118064. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34488042.

26. Filippatou A, Theodorou A, Stefanou MI, Tzanetakos D, Kitsos D, Moschovos C, et al. Optical coherence tomography and angiography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2025 Mar 15;470:123422. doi: 10.1016/j.jns.2025.123422. Epub 2025 Feb 11. PMID: 39954575.

27. Monsalve B, Ferreras A, Calvo P, Urcola JA, Figus M, Monsalve J, et al. Diagnostic ability of Humphrey perimetry, Octopus perimetry, and optical coherence tomography for glaucomatous optic neuropathy. *Eye (Lond)*. 2017 Mar;31(3):443-451. doi: 10.1038/eye.2016.251. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27834960; PMCID: PMC5530372.

28. Klineova S, Kupersmith M. Promising recovery biomarkers after first event acute demyelinating optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102400. doi: 10.1016/j.msard.2020.102400. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32702643.

Отримано/Received 10.01.2026

Рецензовано/Revised 01.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2026 ■

Information about authors

Oksana P. Vitovska, MD, DSc, PhD, Research Associate-Consultant, Scientific Director, Medical Director, German Eye Clinic (Deutsche Augenklinik), Kyiv, Ukraine; e-mail: vo.visiondep@gmail.com; phone: +380 (44) 520-77-77; Professor, Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-5786-5166

Valeriia V. Sarhosh, Ophthalmologist, Pediatric Ophthalmologist, Research Associate-Consultant, German Eye Clinic (Deutsche Augenklinik), Kyiv, Ukraine; e-mail: 888lera888@ukr.net; phone: +380 (44) 520-77-77; Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0009-0009-5024-9246

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.

Acknowledgments. We express our sincere and deep gratitude to Oleh Ivanovych Kovryhin for creating a modern professional environment that enables continuous learning, development, and the realization of our potential. We also sincerely thank M.B. Rudnieva, M.S. Mykhailovska, and I.P. Tymoshenko for their professionalism, mutual support, openness to sharing experience, and constructive cooperation.

O.P. Vitovska^{1,2}, V.V. Sarhosh^{1,2}

¹German Eye Clinic (Deutsche Augenklinik), Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

More than amblyopia: routine perimetry as the key to proper patient management in subclinical demyelination

Abstract. Background. Delayed diagnosis of multiple sclerosis remains a significant challenge despite the accessibility of neuroimaging and updated diagnostic criteria. Subclinical or atypical disease onset without acute optic neuritis can lead to the misinterpretation of visual impairments as functional conditions, particularly amblyopia. **Objective:** using a clinical case report, to demonstrate the necessity of automated static perimetry in the differential diagnosis between refractive amblyopia and early organic visual pathway impairment in multiple sclerosis, even in the absence of structural retinal and optic nerve changes on optical coherence tomography. **Materials and methods.** We report a clinical case of a 35-year-old female patient P. who presented for excimer laser vision correction. But, due to the discrepancy between routine ophthalmic examination findings and subjective complaints, additional functional and structural diagnostic modalities — including automated static

perimetry, optical coherence tomography, electroretinography, and contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging — were added to the diagnostic algorithm. **Results.** This clinical case highlights the need for an individualized diagnostic approach in patients presenting with atypical symptoms or a discrepancy between clinical picture and routine ophthalmic examination findings. **Conclusion.** Comprehensive evaluation of routine ophthalmic examination data, medical history, functional (static perimetry) and structural (optical coherence tomography) diagnostic modalities in patients with an atypical symptom complex is crucial for the timely diagnosis of latent organic lesions and the prevention of inappropriate surgical interventions.

Keywords: multiple sclerosis; automated static perimetry; optical coherence tomography; refractive surgery; amblyopia; differential diagnosis