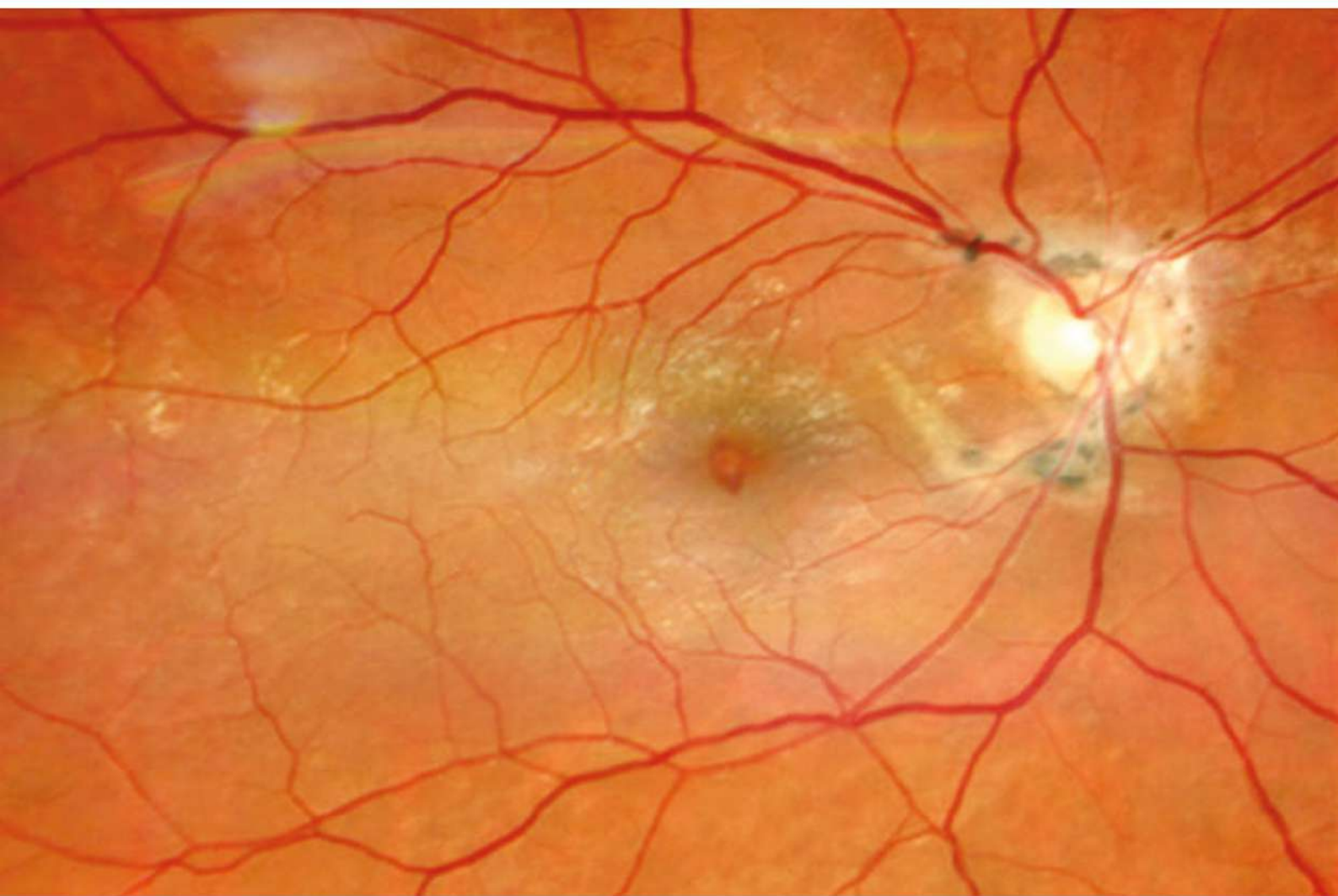


ISSN 3083-7197 (Print) ISSN 3083-7200 (Online)

# Ukrainian Journal of Ophthalmology

Number 3 | 2026 | May-June



<https://ua.ozhurnal.com/>

# Ukrainian Journal of Ophthalmology

ISSN (Print) 3083-7197  
ISSN (Online) 3083-7200  
DOI: <http://doi.org/10.31288/>  
UDC 617.7



Number 3 (530) | 2026 | May-June



The journal was founded by Academician Volodymyr Filatov in 1946 and published as *Oftalmologicheskii Zhurnal* (0030-0675) from 1946 to 2025. In 2015-2025, there were online editions of the journal: *Journal of Ophthalmology* (Ukraine) 2412-8740 (English ed. Online) and *Офтальмологічний журнал* 2413-8746 (Ukrainian ed. Online).

In 2026 the journal was renamed to *Ukrainian Journal of Ophthalmology*.

The founders of the *Ukrainian Journal of Ophthalmology* are NGO "Ukrainian Society of Ophthalmologists" and SI "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine".

*Ukrainian Journal of Ophthalmology* is an official journal of the Ukrainian Society of Ophthalmologists and is published in collaboration with SI "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine".

Issues are published six times a year.

Articles are published in English/Ukrainian.

*Ukrainian Journal of Ophthalmology* has been included in the State Register of Media Entities by the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting. Decision dated 04.11.2024 No. 1166 Protocol No. 13.

Media identifier: R30-05169

*Ukrainian Journal of Ophthalmology* is included in the List of Professional Publications of Ukraine in specialty 222. Category A (medicine). №527 from 24.05.2018.

*Ukrainian Journal of Ophthalmology* is indexed in EBSCO Publishing's Electronic Databases, Scimago Journal Ranking, SNIP, Research4Life (Hinari), DOAJ, Scopus, National Library of Ukraine named after VI Vernadsky, Open Ukrainian Citation Index (OUCI), Google Scholar.

*Ukrainian Journal of Ophthalmology* is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0)



The electronic version of the journal is available at: <https://ua.ozhurnal.com/>

## Editor-in-Chief

**Pasechnikova Nataliya** (Odesa, Ukraine)

## Associate Editor

**Poliakova Svetlana** (Odesa, Ukraine)

## Secretary

**Dorokhova Oleksandra** (Odesa, Ukraine)

## Editorial Board:

**Bobrova Nadiia** (Odesa, Ukraine)  
**Drozhzhyna Galyna** (Odesa, Ukraine)  
**Zadorozhnyi Oleg** (Odesa, Ukraine)  
**Korol Andrii** (Odesa, Ukraine)  
**Mykheitseva Iryna** (Odesa, Ukraine)  
**Ulyanova Nadiia** (Odesa, Ukraine)

## Editorial Advisory Board

**Bezditko Pavlo** (Kharkiv, Ukraine)  
**Bezkaravayna Iryna** (Poltava, Ukraine)  
**Chynn Emil** (USA)  
**Dmitriev Serhii** (Odesa, Ukraine)  
**Fedirko Pavlo** (Kyiv, Ukraine)  
**Furdova Alena** (Slovakia)  
**Grzybowski Andrzej** (Poland)  
**Guthoff Rudolf F.** (Germany)  
**Hawlina Marko** (Slovenia)  
**Herbert Carl P. Jr** (Switzerland)  
**Kaskaloglu Mahmut** (Turkey)  
**Kolomiyets Volodymyr** (Odesa, Ukraine)  
**Laganovska Guna** (Latvia)  
**Maletskiy Anatolii** (Odesa, Ukraine)  
**Maltsev Eduard** (Odesa, Ukraine)  
**Novitsky Ihor** (Lviv, Ukraine)  
**Penishkevich Yaroslav** (Chernivtsi, Ukraine)  
**Safronenkova Iryna** (Odesa, Ukraine)  
**Serdyuk Valerii** (Dnipro, Ukraine)  
**Seregard Stefan** (Sweden)  
**Sergienko A. M.** (Vinnytsia, Ukraine)  
**Singh Gurinder** (USA)  
**Skrypnyk Rimma** (Kyiv, Ukraine)  
**Tassignon Marie- Jose** (Belgium)  
**Turchin Mykola** (Ternopol, Ukraine)  
**Ulyanov Vadym** (Odesa, Ukraine)  
**Venger Ludmyla** (Odesa, Ukraine)  
**Vorokhta Leonid** (Odesa, Ukraine)  
**Zbigniew Zagorski** (Poland)  
**Zborovska Oleksandra** (Odesa, Ukraine)  
**Zhaboiedov Dmyro** (Kyiv, Ukraine)

## Executive Editor

**Slobodianyk Svitlana, MD** (Odesa, Ukraine)

## Editorial office

49/51, Frantsuzskii Blvd, Odessa, 65061, Ukraine  
Phone: + 038 048 7298329, + 038 7298438  
E-mail: [ozhurnal@gmail.com](mailto:ozhurnal@gmail.com)  
Web-site: [www.ua.ozhurnal.com/](http://www.ua.ozhurnal.com/)

## Printed in

Typografia April Publishing House  
60, Velyka Arnavtska str., 65045, Odessa, Tel: +38 (048) 700-11-55.

Authorized for printing 06.25.2026. Format 60x84/8. Offset Paper. "Times" font. Offset printing. 11.67 printed sides. Circulation 150 p. Appl. №2506/4

# Ukrainian Journal of Ophthalmology

ISSN (Print) 3083-7197  
ISSN (Online) 3083-7200  
DOI: <http://doi.org/10.31288/>  
УДК 617.7



№ 3 (530) | 2026 | Травень-Червень



Журнал був заснований академіком Володимиром Петровичем Філатовим у 1946 році і виходив під назвою «Офтальмологічний журнал» (0030-0675) з 1946 по 2025 рік. У 2015-2025 роках існували онлайн-версії журналу: Journal of Ophthalmology (Ukraine) 2412-8740 (англійське видання, онлайн) та Офтальмологічний журнал 2413-8746 (українське видання, онлайн).

У 2026 році журнал було перейменовано на Ukrainian Journal of Ophthalmology.

Засновники науково-практичного журналу Ukrainian Journal of Ophthalmology – ГО "Товариство офтальмологів України" та ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України».

Ukrainian Journal of Ophthalmology є офіційним виданням Українського товариства офтальмологів та видається у співпраці з ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України».

Виходить шість разів на рік.

Статті публікуються англійською/українською мовами.

Ukrainian Journal of Ophthalmology включений до Державного реєстру суб'єктів інформаційної діяльності у сфері телебачення і радіомовлення. Рішення від 04.11.2024 № 1166 Протокол № 13.

Ідентифікатор медіа: R30-05169

Ukrainian Journal of Ophthalmology включений до Переліку фахових видань України за спеціальністю 222. Категорія А (медицина). №527 від 24.05.2018.

Ukrainian Journal of Ophthalmology входить/індексується в EBSCO Publishing's Electronic Databases, Scimago Journal Ranking, SNIP, Research4Life (Hinari), DOAJ, Scopus, Національна бібліотека ім. В.І. Вернадського, Open Ukrainian Citation Index (OUCI), Google Scholar.



Ukrainian Journal of Ophthalmology ліцензується відповідно до міжнародної ліцензії Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY 4.0).

Електронна версія журналу доступна за адресою:

<https://ua.ozhurnal.com/>

## Редакція

📍 65015, Україна, м. Одеса, бул. Французький, 49/51  
☎ Телефон: + 038 048 7298329, + 038 7298438  
✉ E-mail: [ozhurnal@gmail.com](mailto:ozhurnal@gmail.com)  
🌐 Веб-сайт: [www.ua.ozhurnal.com/](http://www.ua.ozhurnal.com/)

## Головний редактор

Пасєчнікова Наталія Володимирівна,  
член-кор. НАМН України, професор (Одеса, Україна)

## Заступник редактора

Полякова Світлана Іванівна (Одеса, Україна)

## Секретар

Дорохова Олександра Едуардівна (Одеса, Україна)

## Редакційна колегія:

Боброва Н. Ф. (Одеса, Україна)  
Дрожжина Г. І. (Одеса, Україна)  
Задорожний О. С. (Одеса, Україна)  
Король А. Р. (Одеса, Україна)  
Михейцева І. М. (Одеса, Україна)  
Ульянова Н. А. (Одеса, Україна)

## Редакційна рада:

Бездітко П. А. (Харків, Україна)  
Безкоровайна І. М. (Полтава, Україна)  
Chynn Emil (США)  
Дмитрієв С. К. (Одеса, Україна)  
Федірко П. А. (Київ, Україна)  
Furdová Alena (Словаччина)  
Grzybowski Andrzej (Польща)  
Guthoff Rudolf F. (Німеччина)  
Hawlina Marko (Словенія)  
Herbert Carl P. Jr. (Швейцарія)  
Kaskaloglu Mahmut (Туреччина)  
Коломієць В. О. (Одеса, Україна)  
Laganovska Guna (Латвія)  
Малецький А. П. (Одеса, Україна)  
Мальцев Е. В. (Одеса, Україна)  
Новицький І. Я. (Львів, Україна)  
Пенішкевич Я. І. (Чернівці, Україна)  
Сафроненкова І. О. (Одеса, Україна)  
Сергієнко А. М. (Вінниця, Україна)  
Сердюк В. М. (Дніпро, Україна)  
Seregard Stefan (Швеція)  
Singh Gurinder (США)  
Скрипник Р.Л. (Київ, Україна)  
Tassignon Marie-José (Бельгія)  
Турчин М. В. (Тернопіль, Україна)  
Ульянов В.А. (Одеса, Україна)  
Венгер Л. В. (Одеса, Україна)  
Ворохта Ю. М. (Одеса, Україна)  
Zbigniew Zagorski, MD (Польща)  
Зборовська О. В. (Одеса, Україна)  
Жабосдов Д. Г. (Київ, Україна)

## Виконавчий редактор

Світлана Слободяник (Одеса, Україна)

## Надруковано в

Видавництво «Типографія Апрель»  
вул. Велика Арнаутівська, 60. Одеса, 65045. тел.: +38 (048) 700-11-55.  
Підписано до друку 25.06.2026 р. Формат 60x84/8.  
Офсетний папір. Шрифт «Times».  
Офсетний друк. 11,67 друкованих сторінок. Тираж 150 прим. Заявка №2506/4

**CONTENT****Clinical Ophthalmology**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Zhmud T., Barabino S., Drozhzhyna G.</b> Impact of Preservative-Free vs Preserved Latanoprost 0.005% on the Bulbar Conjunctiva in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma .....                                                                                                     | 4  |
| <b>Maksymova I. R., Khramenko N. I.</b> Multimodal characteristic of the course of herpetic stromal keratitis based on clinical, functional, laboratory and morphometric parameters .....                                                                                                | 12 |
| <b>Guzun O. V., Velychko L. M., Bogdanova O. V., Sementsova M.M.</b> Sympatho-adrenal dysregulation and clinical manifestations of angiogenic activity in patients with secondary neovascular glaucoma .....                                                                             | 22 |
| <b>Nur Shani Meida, Aprilia Rahmawati, Salwa Atika Sari, Muhammad Kemal Pasha Al Ghani.</b> Body Mass Index and Intraocular Pressure in Adults: Implications for Glaucoma Risk .....                                                                                                     | 31 |
| <b>Mogilevskyy S. Yu., Serdiuk A. V., Serdiuk V. N., Babenko M. S., Ziablitsev S. V.</b> Stage-specific stratification of the risk of diabetic retinopathy progression based on integration of OCT parameters with systemic biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction ..... | 36 |
| <b>Sura Luay Kadhim.</b> Macular thickness in patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy: a cross-sectional study .....                                                                                                                                         | 47 |
| <b>Kantser K.S., Ulianova N.A., Iakymenko I.V., Umanets M.M.</b> Clinical features of traumatic macular holes secondary to globe contusion versus those secondary to blast-related ocular trauma ...                                                                                     | 55 |
| <b>Novytskyy I. Ia., Tomkiv U. M.</b> Natural course and efficacy of treatment of lamellar macular holes ....                                                                                                                                                                            | 61 |
| <b>Khusanbaev Kh. Sh., Yusupov A. F.</b> Vitrectomy with or without routine panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy .....                                                                                                                                     | 68 |
| <b>Shkribliak I. I., Shargorodska I. V., Dr Kriuchko O.V.</b> Refractive changes in soft contact lens corrected pediatric patients with progressive myopia .....                                                                                                                         | 76 |
| <b>Artamonov O.O., Katsan S.V.</b> Eye tracking-based analysis of eye micromovements during a static fixation task in 6- to 13-year-old children who have undergone laser photocoagulation for retinopathy of prematurity.....                                                           | 81 |
| <b>Literature review</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| <b>Maria Zofia Lisiecka, Joanna Luczak.</b> Contact and atopic eyelid dermatitis: Differential diagnosis and treatment .....                                                                                                                                                             | 91 |

**ЗМІСТ****Питання клінічної офтальмології**

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Zhmud T., Barabino S., Drozhzhyna G.</b> Impact of Preservative-Free vs Preserved Latanoprost 0.005% on the Bulbar Conjunctiva in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma .....                                                                                       | 4  |
| <b>Максимова І. Р., Храменко Н. І.</b> Мультимодальна характеристика особливостей перебігу стромального герпетичного кератиту за клінічними, функціональними, лабораторними та морфометричними показниками .....                                                           | 12 |
| <b>Гузун О. В., Величко Л.М., Богданова О.В., Семенцова М.М.</b> Симпато-адреналова дисрегуляція та клінічні прояви ангиогенної активності при вторинній неоваскулярній глаукомі .....                                                                                     | 22 |
| <b>Nur Shani Meida, Aprilia Rahmawati, Salwa Atika Sari, Muhammad Kemal Pasha Al Ghani.</b> Body Mass Index and Intraocular Pressure in Adults: Implications for Glaucoma Risk .....                                                                                       | 31 |
| <b>Могілевський С. Ю., Сердюк А. В., Сердюк В. Н., Бабенко М. С., Зябліцев С. В.</b> Стадія-специфічна стратифікація ризику прогресування діабетичної ретинопатії на основі інтеграції ОКТ-параметрів і системних біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції ..... | 36 |
| <b>Sura Luay Kadhim.</b> Macular thickness in patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy: a cross-sectional study .....                                                                                                                           | 47 |
| <b>Канцер К. С., Ульянова Н. А., Якименко І. В., Уманець М. М.</b> Клінічні особливості травматичних розривів макули при контузії очного яблука та при мінно-вибуховій травмі ока .....                                                                                    | 55 |
| <b>Новицький І. Я., Томків У. М.</b> Ламелярні макулярні розриви: нативний перебіг та ефективність хірургічного лікування .....                                                                                                                                            | 61 |
| <b>Khusanbaev Kh. Sh., Yusupov A. F.</b> Vitrectomy with or without routine panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy .....                                                                                                                       | 68 |
| <b>Шкрібляк І. І., Шаргородська І. В., Крючко О. В.</b> Зміни рефракції у пацієнтів дитячого віку з прогресуючою міопією за умови оптичної корекції м'якими контактними лінзами .....                                                                                      | 76 |
| <b>Артамонов О. О., Кацан С.В.</b> Аналіз мікрорухів очей під час тесту на утримання погляду у дітей віком 6–13 років з ретинопатією недоношених після лазерної коагуляції з використанням технології айтрекінгу .....                                                     | 81 |
| <b>Огляд літератури</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
| <b>Maria Zofia Lisiecka, Joanna Luczak.</b> Contact and atopic eyelid dermatitis: Differential diagnosis and treatment .....                                                                                                                                               | 91 |

## Питання клінічної офтальмології

### Impact of preservative-free vs preserved latanoprost 0.005% on the bulbar conjunctiva in patients with primary open-angle glaucoma

Zhmud T. <sup>1</sup>, Barabino S. <sup>2</sup>, Drozhzhyna G. <sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Ukraine)

<sup>2</sup> Ocular Surface and Dry Eye Center, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Ospedale L.Sacco-Università di Milano, Milan (Italy)

<sup>3</sup> SI "Filatov Institute of Eye Diseases and tissue therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa (Ukraine)

### Вплив латанопросту 0,005% без консервантів та з консервантами на бульбарну кон'юнктиву у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою

Жмудь Т. <sup>1</sup>, д-р мед. наук; Барабіно С. <sup>2</sup>; Дрожижина Г. <sup>3</sup>, д-р мед. наук, професор

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені Пирогова, Вінниця (Україна)

<sup>2</sup> Центр поверхні ока та синдрому сухого ока, АССТ Фатебенефрателлі-Сакко, лікарня Л. Сакко, Міланський університет, Мілан (Італія)

<sup>3</sup> ДУ "Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України", Одеса (Україна)

#### Abstract

**Purpose:** This study aimed to assess the state of the bulbar conjunctiva in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) when using latanoprost 0.005% eye drops with and without preservatives.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophtalmol.20263411>

UDC: 617.7-007.681-085

**Corresponding Author:** Tetiana Zhmud, M.D, Doctor of Medical Science (Ophthalmology), Department of Ophthalmology, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov street, 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018. Email: gtatyana@email.ua

Received 2026-04-05

Accepted 2026-05-28

**Cite this article as:** Zhmud T, Barabino S, Drozhzhyna G. Impact of preservative-free vs preserved latanoprost 0.005% on the bulbar conjunctiva in patients with primary open-angle glaucoma. Ukr J Ophthalmol. 2026; 3:4-11.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

**Methods.** Thirty-six patients with POAG were divided into two study groups. Study group 1 included 21 patients (21 eyes) who used benzalkonium chloride (BAK)-preserved latanoprost 0.005% eye drops, and study group 2, 15 patients (15 eyes) who used preservative-free latanoprost 0.005% in the Protrix matrix. Twenty-one healthy participants comprised the control group.

**Results.** We found that use of anti-glaucoma medication without or with a preservative does not affect the cytological landscape of the bulbar conjunctiva. However, we observed the presence of inflammatory cells in 42.8% of patients taking BAK-preserved latanoprost and in 6.6% of patients taking the preservative-free medication ( $p=0.0279$ ). Patients in study group 1 had 10.5 times the odds of presence of inflammatory cells than those in study group 2 ( $OR=10.5$ ; 95% CI [1.15-95.25],  $P=0.0366$ ).

**Conclusion.** These findings support the preferential use of preservative-free antiglaucoma eye drops, particularly in patients with pre-existing or suspected ocular surface damage, to minimize cytological changes and subclinical inflammation during long-term therapy.

**Keywords:** ocular surface damage, dry eye disease, impression cytology, latanoprost, glaucoma.

## Резюме

**Мета.** Оцінити стан бульбарної кон'юнктиви у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою при використанні очних крапель латанопросту 0,005% з консервантами та без них.

**Матеріал та методи.** Тридцять шість пацієнтів з відкритокутовою глаукомою були додатково розділені на дві досліджувані групи: досліджувана група 1 – 21 пацієнт (21 око) використовував латанопрост 0,005% з консервантами у формі очних крапель, досліджувана група 2 – 15 пацієнтів (15 очей) – інстиляції латанопросту 0,005% (у матриці Протріаксин) без консерванту; двадцять один здоровий учасник становив контрольну групу.

**Результати.** Ми виявили, що використання протиглаукомних препаратів без консерванту або з ним не впливає на цитологічний ландшафт бульбарної кон'юнктиви.

Однак, ми спостерігали наявність запальних клітин у 42,8% пацієнтів, які отримували латанопрост з бензалконію хлоридом (БХХ), та у 6,6% пацієнтів, які приймали препарат без консервантів ( $p=0,0279$ ). Пацієнти у дослідницькій групі 1 мали в 10,5 рази вищу ймовірність наявності запальних клітин, ніж пацієнти у дослідницькій групі 2 (ВШ=10,5; 95% ДІ [1,15-95,25],  $P=0,0366$ ).

**Висновок.** Ці результати підтверджують перевагу використання очних крапель проти глаукоми без консервантів, особливо у пацієнтів з попереднім або підозрюваним пошкодженням поверхні ока, для мінімізації цитологічних змін та субклінічного запалення під час тривалої терапії.

**Ключові слова:** пошкодження поверхні ока, синдром сухого ока, імпресійна цитологія, латанопрост, глаукома.

## Introduction

Glaucoma, a global multifactorial disease characterized by progressive optic nerve degeneration with or without elevated intraocular pressure (IOP), is the most common cause of irreversible blindness, with an estimated global prevalence in adults aged 40 to 80 years of 3.54% [1].

Topical medical therapy has been the most commonly used for many years. In a study by Prajwal and colleagues [2], the average number of medications prescribed was 3.09, with eye drops making up the bulk of therapy [2]. Prolonged instillation of the medication, in particular prostaglandin analogues, especially those with preservatives, combined with other factors such as age and systemic comorbidities and their treatment, significantly contributes to the development of ocular surface diseases (OSD).

The active ingredients in antiglaucoma medications can directly irritate and disrupt the ocular surface through several mechanisms, such as toxicity to the corneal epithelium, leading to cytokine activation, inflammation, immune system dysfunction, epithelial cell stress, tear evaporation, and hyperosmolarity, contributing to the symptoms of dry eye disease (DED).

Benzalkonium chloride (BAK) is the most common preservative in ophthalmic pharmaceuticals. It is a non-specific antiseptic detergent that acts by disrupting lipid bilayers. BAK is used to prevent colonization by gram-positive and gram-negative bacteria and fungi [3]. However, this same property can also damage cells on the surface of the eye. When exposed to BAK in vitro, epithelial cells swell, exfoliate, and lose stability of tight junctions [4]. Although the in vitro effects of BAK are well documented, the in vivo effects are less well defined. After long-term treatment with BAK, keratocyte activation, loss of microvilli, and decreased corneal surface epithelial density were observed compared with controls that did not receive BAK or did not receive preservatives [5, 6].

It is believed that epithelial toxicity may lead to an inflammatory cascade, decreasing the density of the sub-

epithelial nerve plexus and further reducing tear secretion [7]. The conjunctiva may also be damaged by BAK both structurally and functionally. Numerous studies have shown a decrease in goblet cell density, an increase in fibroblasts, and conjunctival keratinization in patients receiving BAK-preserved eye drops [8]. This may be the result of chronic changes in the conjunctiva, including upregulation of inflammatory factors, leading to metaplasia and subepithelial fibrosis. Clinical findings related to BAK and the ocular surface include decreased tear break-up time (TBUT), decreased Schirmer score, and conjunctival lissamine green staining [7, 8]. These changes not only reduce patient comfort and adherence to therapy but may also compromise treatment outcomes [9].

Despite the extensive research on epithelial and stromal cells, there is paucity of published data on immune cells in the conjunctival immune microenvironment related to preservative-free versus preserved latanoprost. Therefore, studying the morphological effects of prolonged antiglaucoma therapy on the conjunctival cellular landscape is essential for optimizing long-term management and minimizing ocular surface complications.

**Aim:** to assess the state of the bulbar conjunctiva in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) when using latanoprost 0.005% eye drops with and without preservatives.

## Material and method

This study included 36 patients with POAG who were treated with prostaglandins. They were divided into two study groups based on the treatment: 21 patients (21 eyes) treated with BAK-preserved latanoprost 0.005% eye drops, and 15 patients (15 eyes) treated with preservative-free latanoprost 0.005% in the Protriadin matrix. Twenty-one healthy participants comprised the control group.

Patients underwent clinical ophthalmological examination. Ocular Surface Disease Index (OSDI), TBUT, and

Shirmer's test scores were recorded, blinking rate was measured and bulbar conjunctival impression cytology (CIC) was performed.

Impression cytology specimens were obtained via application of 0.22 µm Millipore cellulose acetate filter paper over the nasal quadrant of the conjunctiva. It was gently pressed to the ocular surface and removed in a peeling fashion with blunt ophthalmologic forceps after 4-8 s of exposure. Then an impression from the conjunctiva was taken again in the same place. Then the strip was immediately transferred into a fixative solution (95% ethyl alcohol) followed by histological staining (Papanicolaou or haematoxylin and eosin stains) [10]. The mounted slides were examined by light microscopy (ECLIPSE-E 200; Nikon, Tokyo, Japan) at a magnification of 100x and 400x.

The presence of squamous metaplasia was assessed using Nelson's scale. This system is graded from 0 to 3, based on the morphology of the epithelial cells, their staining behavior and integrity, the nucleoplasmic ratio, as well as the density and the Periodic acid-Schiff (PAS) staining of the goblet cells [11, 12]:

Grade 0: Epithelial cells are round and small with eosinophilic cytoplasm. The nuclei are large and uniform, with a nuclear-cytoplasmic ratio of 1:2. The goblet cells are abundant, loose, and oval. Intercellular spaces are well preserved.

Grade I: Round epithelial cells are slightly larger, polygonal epithelial cells begin to appear among the former, and the cytoplasm is eosinophilic. The nuclei are smaller with a nuclear-cytoplasmic ratio of 1:3. Goblet cells are decreased in number but still retain their loose oval shape. Intercellular spaces are expanded in some areas.

Grade II: Epithelial cells are larger, polygonal, sometimes multinucleated, with eosinophilic cytoplasm, and a nuclear-cytoplasmic ratio of 1:4 to 1:5. Goblet cells are markedly decreased in number, with depleted cytoplasm. Intercellular spaces are expanded, with a loss of intercellular junctions seen in some areas.

Grade III: Epithelial cells are large and polygonal, with cytoplasmic basophilia and uniform pyknotic small nuclei. Loss of intercellular junctions and keratinization are seen. Goblet cells are absent.

Grades 0 and I reflect a normal state of, whereas grades II and III are characteristic of pathological changes in, the bulbar conjunctival epithelium.

Signs of squamous metaplasia of the conjunctival mucous membrane include changes in the cell shape, cytoplasm color, and nucleus size in epithelial cells; a decrease in number or absence of goblet cells; and the expansion of intercellular spaces.

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Local Committee of Bioethics and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Patients consented to the publication of the images.

Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 (StatSoft, USA).

Data are presented as percentages or mean ± standard deviation (SD).

A two-tailed t-test was used to evaluate between group differences for continuous variables with normal distribution (the Kolmogorov-Smirnov test). Correlations were evaluated using Spearman's rank correlation. Differences in qualitative variables were assessed with the exact Fisher's test. A two-tailed t-test for independent samples was performed to assess the differences between the first and second measurements. P-value < 0.05 was considered statistically significant.

## Results

All participants enrolled in this study had mild DED based on the OSDI questionnaire. The mean age of the study groups and controls was not significantly different. Median duration of the disease was the same in all groups, ranging from one to six years (Table 1). Objective tear production and quality tests (Shirmer's test; TBUT) showed a significant difference between study group 1 and controls. Moreover, both tests showed a significant difference between study groups 1 and 2, which may be linked with abnormal tear production/quality among patients with glaucoma receiving Latanoprost with/without preservatives (Fig. 1).

Mean OSDI score did not differ between study groups but was significantly lower among controls (Table 1).

There was CIC evidence of defects and/or loss of intercellular junctions alongside widening of the extracellular matrix in 67% of patients in study group 1 (Fig. 2). In contrast, only 29% of study group 2 showed similar findings.

Grades 0 to 1 squamous metaplasia was seen in 23.8%, 40.0% and 85.7% of patients in study groups 1 and 2, and controls, respectively (Fig.3).

Epithelial round cells appear close to each other, and the cell shape changes from round to polygonal along the edge of the cell layer; these cells are evenly stained. Intercellular junctions are well preserved, and occasional widening of the intercellular space is observed along the

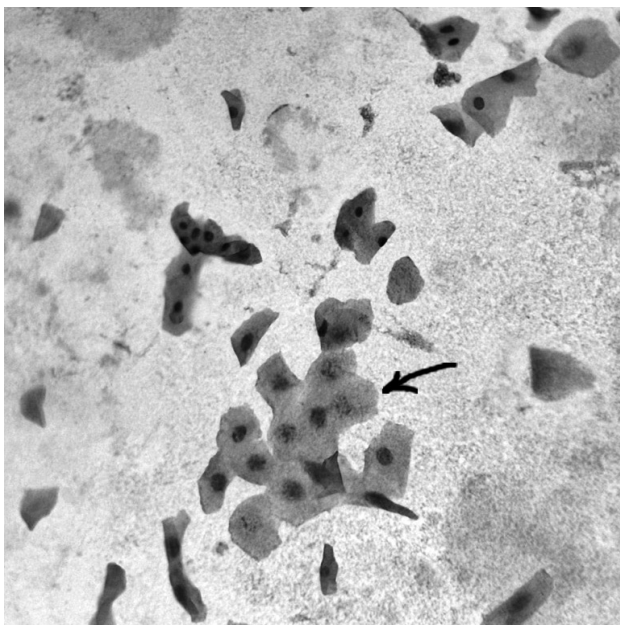


**Fig. 1.** Group 1: Patient P., 56 yo with bilateral POAG; (treatment regimen: latanoprost with preservatives, once daily; a disease duration of 1 year). On examination, the palpebral margins were thickened and hyperemic, the conjunctiva was red, and conjunctival vessels were moderately dilated. Additionally, the Schirmer's test score was 5 mm, and the TBUT test score, 9 s.

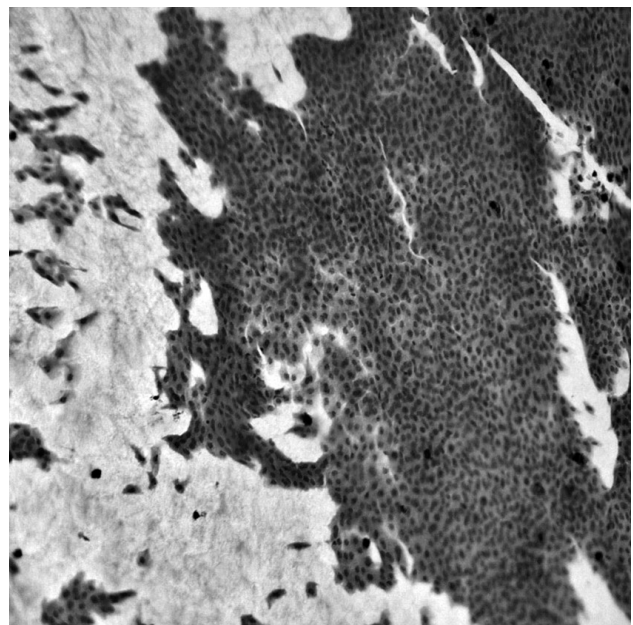
**Table 1.** Basic characteristics of groups

| Characteristics     |        | Study group 1<br>(n=21)          | Study group 2<br>(n=15)          | Control group<br>(n=21)          | p-value                                                                             |
|---------------------|--------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Age, yo             |        | 60±4.30                          | 57.9±3.9                         | 58±6.1                           | p>0.05                                                                              |
| Duration of disease |        | Median – 2<br>(min - 1, max - 6) | Median – 2<br>(min - 1, max - 4) | Median – 2<br>(min - 1, max - 6) | n/a                                                                                 |
| Shirmer's test      |        | 7.66±2.13                        | 9.40±2.85                        | 10.43±2.15                       | p <sub>1-c</sub> =0.00015<br>p <sub>2-c</sub> =0.2257<br>p <sub>1-2</sub> =0.00439  |
| TBUT test           |        | 6.95±2.22                        | 9.13±1.68                        | 11.19±1.66                       | p <sub>1-c</sub> =0.00000<br>p <sub>2-c</sub> =0.00089<br>p <sub>1-2</sub> =0.00301 |
| OSDI                | 1-12   | 3                                | 5                                | 11                               | p <sub>1-c</sub> =0.0203<br>p <sub>2-c</sub> =0.3204<br>p <sub>1-2</sub> =0.2358    |
|                     | 13-22  | 11                               | 9                                | 10                               | p>0.05                                                                              |
|                     | 23-32  | 7                                | 1                                | 0                                | p <sub>1-c</sub> =0.0086<br>p <sub>2-c</sub> =0.4167<br>p <sub>1-2</sub> =0.1038    |
|                     | 33-100 | 0                                | 0                                | 0                                | n/a                                                                                 |
|                     | M±SD   | 19.71±5.90                       | 15.93±5.76                       | 13.33±2.87                       | p <sub>1-c</sub> =0.00006<br>p <sub>2-c</sub> =0.08281<br>p <sub>1-2</sub> =0.06409 |

Note. p < 0.05 has been considered statistically significant; p<sub>1-c</sub> - difference between study group 1 and controls; p<sub>2-c</sub> - difference between study group 2 and controls; p<sub>1-2</sub> - difference between study groups 1 and 2; n – number of cases; M±SD – mean ± standard deviation; TBUT – tear break-up time; OSDI – Ocular Surface Disease Index



**Fig. 2.** Study group 1, Nelson's grade 3, widened and lost intercellular junctions, no goblet cells, karyopyknosis. Note epithelial cells (black arrow) (hematoxylin-eosin stain, original magnification 400×).



**Fig. 3.** Study group 2, Nelson's grade 1 (hematoxylin-eosin stain, original magnification 100×).

**Table 2.** Cytological findings in the study and control groups

| Cytological characteristics    |     | Study group 1 (n=21) |       | Study group 2 (n=15) |       | Control group (n=21) |       | p-value                                                  |
|--------------------------------|-----|----------------------|-------|----------------------|-------|----------------------|-------|----------------------------------------------------------|
| Nelson's grade                 | 0-1 | 5                    | 23.8% | 6                    | 40.0% | 18                   | 85.7% | $p_{1-c}=0.0001$<br>$p_{2-c}=0.0103$<br>$p_{1-2}=0.4646$ |
|                                | 2   | 10                   | 47.6% | 8                    | 53.3% | 3                    | 14.3% | $p_{1-c}=0.0431$<br>$p_{2-c}=0.0255$<br>$p_{1-2}=1.000$  |
|                                | 3   | 6                    | 28.6% | 1                    | 6.7%  | 0                    | 0     | $p_{1-c}=0.0207$<br>$p_{2-c}=0.4167$<br>$p_{1-2}=0.2003$ |
| Presence of inflammatory cells |     | 9                    | 42.8% | 1                    | 6.6%  | 0                    | 0     | $p_{1-c}=0.0014$<br>$p_{2-c}=0.4167$<br>$p_{1-2}=0.0279$ |

Note.  $p < 0.05$  has been considered statistically significant;  $p_{1-c}$  – difference between study group 1 and controls;  $p_{2-c}$  – difference between study group 2 and controls;  $p_{1-2}$  – difference between study groups 1 and 2; n – number of cases

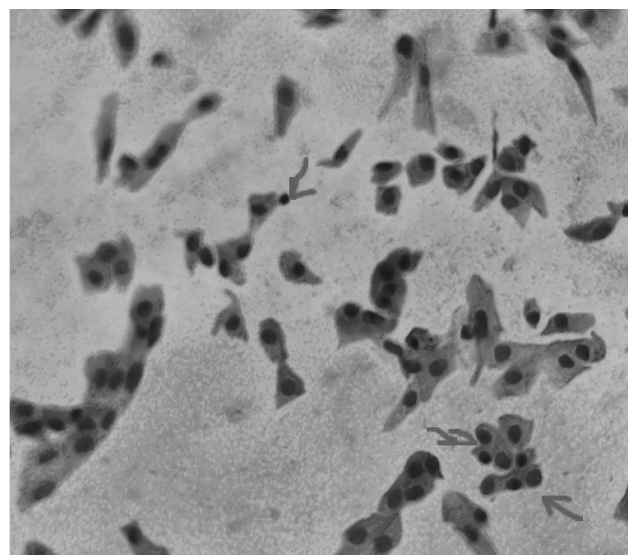
margin of the layers. Goblet cells are oval and round in shape, and are at a concentration of up to 15 cells per high power field. The nuclear-cytoplasmic ratio varies from 1:1 (in round cells) to 1:3 (polygonal).

The control group demonstrated a significant difference from the study groups ( $p < 0.05$ ), which reflects the effect of DED and glaucoma on conjunctival cytology in itself (Table 2).

Almost half of the patients in study group 1 had Nelson's grade 2; similarly, the vast majority of study group 2, 47.6% and 53.3%, respectively (Fig. 4).

Although study group 1 had a slightly larger percentage of patients with grade 2 metaplasia, there was no significant difference between study groups.

The same pattern was observed for patients with Nelson's grade 3. The data suggest that use of anti-glaucoma medication without or with a preservative does not significantly affect the cytological landscape of the bulbar conjunctiva. However, our further analysis has revealed the presence of inflammatory cells in 42.8% of patients receiving latanoprost with BAK and in 6.6% of patients taking the medication without preservatives ( $p=0.0279$ ) (Fig. 3). Patients in study group 1 had 10.5 times the odds of presence of inflammatory cells than those in study group 2 (OR = 10.5; 95% CI [1.15 -95.25],  $P = 0.0366$ ). These results show the potential role of preservatives in stimulating lymphocyte migration and causing subclinical inflammation in patients taking anti-glaucoma medications.



**Fig. 4.** Study group 1, Nelson's grade 2, groups of 3-8 polygonal cells, nuclear-cytoplasmic ratio 1:3, loss of intercellular junctions, 0-3 goblet cells. Note 0-5 lymphocytes (red arrow) (hematoxylin-eosin stain, original magnification 400×).

Rates of blinking were similar between study group 1 and healthy controls ( $p=0.14327$ ), although the former group had higher scores of Nelson's grades. In contrast, this parameter was significantly higher in study group 2 (Table 3).

**Table 3.** Blinking rates in study groups and controls

| Parameter                | Group | Study group 1 (n=21) | Study group 2 (n=15) | Control group (n=21) | p-value                                                     |
|--------------------------|-------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|
| Blinking rate (per min.) |       | 12.43±3.38           | 16.67±4.30           | 13.76±2.30           | $p_{1-c}=0.14327$<br>$p_{2-c}=0.01298$<br>$p_{1-2}=0.00223$ |

Note.  $p < 0.05$  has been considered statistically significant;  $p_{1-c}$  – difference between study group 1 and controls;  $p_{2-c}$  – difference between study group 2 and controls;  $p_{1-2}$  – difference between study groups 1 and 2

As the continuous use of preservatives can cause neuropathy, blinking rates may not reflect the real cytological changes of the conjunctiva and lead to deactivation of the mechanical defense system of the lacrimal unit in this cohort of patients.

## Discussion

The present study demonstrates that patients with glaucoma and mild dry eye disease (DED) receiving latanoprost therapy exhibit impaired tear production and reduced tear film stability compared with healthy controls, with more pronounced alterations in those treated with preservative-containing formulations. Although mean OSDI scores did not differ significantly between the study groups, conjunctival impression cytology revealed substantial epithelial damage, including higher Nelson's grades and a markedly increased presence of inflammatory cells in patients using latanoprost preserved with BAC. These findings suggest that preservatives may contribute to subclinical ocular surface inflammation, even in the absence of pronounced subjective symptoms. Furthermore, blinking rates did not correlate with the severity of cytological changes, indicating a possible preservative-induced impairment of neurosensory or protective mechanisms of the ocular surface.

Our findings are consistent with other studies reporting improved ocular comfort after switching to preservative-free therapy. Abegão Pinto et al. (2014) demonstrated a significant clinically relevant improvement in ocular symptoms, though not in functional complaints measured by the Glaucoma Symptom Scale, following a switch from preserved to preservative-free glaucoma medications [13]. In contrast, several studies have reported no significant differences in conjunctival hyperemia, corneal staining, Schirmer test results, tear production, or TBUT between patients using BAK-preserved and preservative-free prostaglandin analogues [14,15]. Importantly, these studies were characterized by relatively short follow-up periods, potentially underestimating the cumulative effects of long-term preservative exposure.

Regardless of the specific mechanisms involved, large population-based studies have consistently demonstrated an increased prevalence of ocular surface disease among patients treated with preservative-containing antiglaucoma medications [16,17]. Reported adverse effects include conjunctival hyperemia, eyelash growth, and ocular discomfort associated with topical prostaglandin analogues such as latanoprost, bimatoprost, and travoprost [18,19]. Conjunctival hyperemia is the most frequently reported adverse event and occurs significantly more often with travoprost and bimatoprost than with latanoprost, which shows the lowest incidence of adverse events among prostaglandin analogues.

Conjunctival hyperemia is generally considered a mild and transient effect of prostaglandin therapy and is thought to result primarily from vasodilation rather than overt inflammation [20]. Nevertheless, severe hyperemia is more commonly associated with prostaglandin analogues than

with other antiglaucoma agents [21], although its intensity often decreases with continued treatment [22]. Our cytological findings, however, suggest that inflammatory changes may occur at a subclinical level, even when clinical signs appear mild.

Morphological evidence supporting this hypothesis was provided by a study by Zhmud et al. (2023) [23], where they demonstrated significant structural alterations of the bulbar conjunctival epithelium in patients with open-angle glaucoma receiving long-term preserved topical therapy. Squamous metaplasia grades II–III (Nelson's classification) were identified in 90% of cases, accompanied by goblet cell loss, disruption of intercellular junctions, and degenerative epithelial changes. The severity of metaplasia correlated significantly with treatment duration, whereas the number of medications used had minimal impact. Notably, even a single preserved medication was sufficient to induce epithelial alterations, although signs of reactive basal cell hyperplasia suggested preserved regenerative potential in patients receiving shorter-term monotherapy [23].

Additional evidence of preservative-associated inflammation was provided by Guglielminetti et al (2002), who reported increased human leukocyte antigen (HLA-DR) expression in conjunctival epithelial cells of patients treated with 0.005% latanoprost, indicating activation of local immune responses despite good clinical tolerability [24].

Increased HLA-DR expression may reflect an underlying inflammatory milieu and could potentially increase the risk of excessive postoperative scarring, highlighting its value as a biomarker of ocular surface inflammation.

In line with these observations, our study identified inflammatory cells in 42.8% of patients using BAK-preserved latanoprost, further supporting the role of preservatives in inducing subclinical ocular surface inflammation. The use of conjunctival impression cytology allowed detailed morphological assessment of the bulbar conjunctiva, providing objective cellular-level evidence of ocular surface damage and reinforcing the rationale for preservative-free formulations in long-term glaucoma management.

This study has several limitations, including a relatively small sample size, variability in treatment duration, and the lack of objective assessment of corneal neuropathy and its potential influence on blinking rate. In addition, only patients with mild DED were included. Future studies should involve larger cohorts, longer follow-up periods, and a broader spectrum of DED severity to further elucidate the inflammatory and neurotrophic effects of preserved versus preservative-free antiglaucoma therapy.

**Conclusion.** Eyes of patients with POAG and mild DED treated with topical BAK-preserved latanoprost showed significantly impaired tear production and stability, as evidenced by significantly reduced Schirmer's and TBUT scores, compared to those treated with preservative-free latanoprost and healthy controls.

Conjunctival impression cytology found more advanced cytological changes in this group, including higher

Nelson's grades and a significantly increased presence of inflammatory cells, indicating subclinical inflammation.

These findings support the preferential use of preservative-free antiglaucoma eye drops, particularly in patients with pre-existing or suspected ocular surface damage, to minimize cytological changes and subclinical inflammation during long-term therapy

### Author Contributions

All authors contributed to the study's conception and design. Material preparation, data collection, and analysis were performed by T. Zhmud and G. Drozhzhyna. The first draft of the manuscript was written by T. Zhmud and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgements

We thank Dr. S. Suchok for assistance with statistical analysis that greatly improved the manuscript.

### Disclaimers

The views expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent the official position of their affiliated institution or any funding source.

### Funding

The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

### Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest related to this work.

### Ethical approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Bioethics Committee of The Filatov Institute of Eye Diseases and tissue therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine (approval number 08.11.2024 № 1).

The authors affirm that human research participants provided informed consent for publication of the images in Fig. 1.

### Data Availability Statement

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request. Due to institutional policy and patient confidentiality, raw data are not publicly available.

### Abbreviations

OR – odd ratio; CI – confidence interval; IOP – intraocular pressure; OSD – ocular surface diseases; DED – dry eye disease; BAC – Benzalkonium chloride; TBUT – tear break-up time; OSDI – Ocular Surface Disease Index; CIC – conjunctival impression cytology.

### References

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis.

- Ophthalmology. 2014;121(11):2081–2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
2. Prajwal PM, Gopalakrishna HN, Kateel R. An exploratory study on the drug utilization pattern in glaucoma patients at a tertiary care hospital. *J Appl Pharm Sci.* 2013;3(4):151–155.
3. Charnock C. Are multidose over-the-counter artificial tears adequately preserved? *Cornea.* 2006;25(4):432–437. doi:10.1097/01.ico.0000192105.76081.d9.
4. Chen W, Zhang Z, Hu J, et al. Changes in rabbit corneal innervation induced by the topical application of benzalkonium chloride. *Cornea.* 2013;32(12):1599–1606. doi:10.1097/ICO.0b013e318299549c.
5. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. In vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(4):725–735.e1. doi:10.1016/j.ajo.2008.11.028.
6. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea.* 2004;23(5):490–496. doi:10.1097/01.ICO.0000126329.19103.0E.
7. Giménez-Gómez R, García-Catalán MR, Gallardo-Galera JM. Tear clearance and ocular symptoms in patients treated with preservative-free prostaglandins. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013;88(3):88–91.
8. Gandolfi S, Paredes T, Goldberg I, et al. Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(1):34–44. doi:10.5301/EJO.2011.8420.
9. Harasymowycz P, Hutnik C, Rouland JF, et al. Preserved versus preservative-free latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: a post hoc pooled analysis. *Adv Ther.* 2021;38(6):3019–3031. doi:10.1007/s12325-021-01731-9.
10. Tetiana Zhmud, Malachkova NV, Drozhzhyna GI. A method for performing conjunctival impression cytology in dry eye associated with type 2 diabetes. *Ukraine Patent No.* 111941. 2022 Feb 21.
11. John D. Nelson. Dry eye. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(6):426. doi:10.1136/bjo.81.6.426.
12. Tetiana Zhmud, Drozhzhyna GI, Demchuk AV. Cytological features of the bulbar conjunctiva in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Ophthalmol (Ukraine).* 2021;(1):34–38.
13. Abegão Pinto L, Vandewalle E, Gerlier L, Stalmans I. Improvement in glaucoma patient quality of life by therapy switch to preservative-free timolol/dorzolamide fixed combination. *Ophthalmologica.* 2014;231(3):166–171. doi:10.1159/000357674.
14. Crichton AC, Vold S, Williams JM, Hollander DA. Ocular surface tolerability of prostaglandin analogs and prostamides in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther.* 2013;30(3):260–270. doi:10.1007/s12325-013-0011-2.
15. Rahmatnejad K, Rapuano CJ, Ichhpujani P, et al. The effects of latanoprost with benzalkonium chloride versus travoprost with sofzia on the ocular surface. *Eye Contact Lens.* 2017;43(5):308–312. doi:10.1097/ICL.0000000000000294.
16. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(3):341–349. doi:10.1177/112067210701700307.

17. Pisella PJ, Poulighen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):418–423. doi:10.1136/bjo.86.4.418.
18. Faridi UA, Saleh TA, Ewings P, et al. Comparative study of three prostaglandin analogues in the treatment of newly diagnosed cases of ocular hypertension, open-angle and normal tension glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(7):678–682. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02326.x.
19. Mishra D, Sinha BP, Kumar MS. Comparing the efficacy of latanoprost (0.005%), bimatoprost (0.03%), travoprost (0.004%), and timolol (0.5%) in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol*. 2014;28(5):399–407. doi:10.3341/kjo.2014.28.5.399.
20. Lee SS, Robinson MR, Weinreb RN. Episcleral venous pressure and the ocular hypotensive effects of topical and intracameral prostaglandin analogs. *J Glaucoma*. 2019;28(9):846–857. doi:10.1097/IJG.0000000000001329.
21. Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(3):e277–e284. doi:10.1111/aos.13642.
22. Sakata R, Sakisaka T, Matsuo H, Miyata K, Aihara M. Time course of prostaglandin analog-related conjunctival hyperemia and the effect of a nonsteroidal anti-inflammatory ophthalmic solution. *J Glaucoma*. 2016;25(3):e204–e208. doi:10.1097/IJG.0000000000000277.
23. Zhmud TM, Drozhzhyna GI, Malachkova NV. Cytologic features of the bulbar conjunctiva in patients with primary open-angle glaucoma-associated dry eye disease. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2023;(4):3–8.
24. Guglielminetti E, Barabino S, Monaco M, Mantero S, Rolando M. HLA-DR expression in conjunctival cells after latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002;18(1):71–75. doi:10.1089/108076802760099938.

## Мультимодальна характеристика особливостей перебігу стромального герпетичного кератиту за клінічними, функціональними, лабораторними та морфометричними показниками

Максимова І. Р.<sup>1</sup>, лікар-офтальмолог; Храменко Н. І.<sup>2</sup>, канд. мед. наук

<sup>1</sup> КНТ «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», Дніпро (Україна)

<sup>2</sup> ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

## Multimodal characterization of the features of the course of stromal herpetic keratitis according to clinical, functional, laboratory and morphometric indicators

Maksymova I. R., Khramenko N. I.

<sup>1</sup> CST "Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmological Hospital", Dnipro (Ukraine)

<sup>2</sup> SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Odessa (Ukraine)

### Резюме

**Мета.** Визначити особливості перебігу стромального герпетичного кератиту (СГК) на основі комплексної оцінки клінічних, морфометричних, лабораторних і функціональних показників.

**Матеріал і методи.** Обстежено 60 пацієнтів із монолатеральним СГК, середній вік –  $39,4 \pm 9,5$  р. Гемодинаміку в очній артерії (ОА), центральній артерії (ЦАС) та вені сітківки (ЦВС) досліджували методом доплерографії (Toshiba Nemio-20). Кератометрію, па-

хіметрію та денситометрію рогівки визначали за допомогою Pentacam AXL (Oculus, Німеччина), товщину епітелію рогівки – методом ОКТ (Optopol REVO NX, Польща). Неоваскуляризацію рогівки (НВР) оцінювали за площею та глибиною інвазії судин,  $SpO_2$  – методом пульсоксиметрії, IgG до ВПГ 1/2 та ЦМВ – методом ІФА. Сльозопродукцію та стабільність слізної плівки оцінювали за тестами Ширмера II та Норна.

**Результати.** У хворих на СГК встановлено зростання частоти виразки рогівки зі збільшенням площі НВР ( $p = 0,0006$ ). Периферична виразка переважала при НВР одного квадранта, тоді як центральна – при ураженні двох і більше квадрантів ( $\chi^2 = 4,3$ ;  $p = 0,04$ ). Зі збільшенням площі НВР зростала частота тотального набряку рогівки. Денситометрія на 20,5% ( $p = 0,009$ ) вище при тотальному набряку порівняно з фокальним. При поширенні НВР  $\geq 2$  квадрантів значно підвищувався ризик формування змішаної форми НВР ( $p < 0,001$ ). Частота виразки становила 25,9% при поверхневій, 16,7% – при глибокій та 100% – при змішаній НВР. Показники гемодинаміки ЦАС не залежали від наявності НВР і виразки, тоді як швидкість кровотоку в ЦВС була вищою на 7,2% при НВР ( $p < 0,05$ ). Наявність НВР асоціювалася зі зниженням стабільності слізної плівки на 23,6% ( $p = 0,004$ ). Зв'язку між рівнями IgG до ВПГ та ЦМВ і характеристиками НВР та виразкою рогівки не виявлено.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202631221>

UDC: 617.713-002-022:578.825.14]-07

**Corresponding Author:** Natalia Khramenko, Ophthalmologist, Cand Sc (Med) and Senior Researcher, SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 49/51 Frantsuzkyi Bulvar, Odessa 65015, Ukraine. Email: khramenkon@gmail.com

Received 2025-03-07

Accepted 2026-06-11

**Cite this article as:** Maksymova IR, Khramenko NI. Multimodal characteristic of the course of herpetic stromal keratitis based on clinical, functional, laboratory and morphometric parameters. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:12-21.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Maksymova I. R., Khramenko N. I., 2026

**Висновки.** Прогресування стромального ушкодження рогівки та формування виразкового дефекту пов'язано з вираженістю НВР: зі збільшенням її площі частота виразок зростає ( $p = 0,0006$ ), а змішаний тип НВР підвищує її ризик у 4,3 рази ( $p < 0,001$ ). Щодо прогнозування ризику виразки рогівки найбільш інформативними є показники глибини НВР та кератометрії. НВР асоціюється з помірними змінами регіонарної гемодинаміки та вираженим порушенням слъозпродукції із нестабільністю слізної плівки.

**Ключові слова:** герпетичний кератит, вірус простого герпесу, гемодинаміка судин ока, слъозпродукція, морфометрія рогівки, рогівка.

## Abstract

**Purpose:** To determine the features of the course of herpetic stromal keratitis (HSK) based on a comprehensive evaluation of clinical, functional, laboratory and morphometric parameters.

**Material and Methods.** Totally, 60 patients with HSK (mean age,  $39.4 \pm 9.5$  years) were included in the study. Doppler ultrasound (Toshiba Nemio-20) was used to assess hemodynamics in the ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA) and central retinal vein (CRV). Pentacam AXL (Oculus, Germany) was used for keratometry, pachymetry and corneal densitometry measurements, and optical computed tomography (Optopol REVO NX, Poland), for corneal epithelial thickness measurements. Corneal neovascularization (NVR) was assessed by the area and depth of vascular invasion;  $SpO_2$  by pulse oxymetry; and immunoglobulin G (IgG) for herpes simplex virus 1 and 2 (HSV 1/2) and cytomegalovirus (CMV), by enzyme-linked immunosorbent assay.

## Вступ

Герпетичний кератит (ГК) – це інфекційне ураження рогівки, спричинене вірусом простого герпесу (ВПГ). Захворювання є однією з провідних причин інфекційної сліпоти в розвинених країнах світу [1–3]. Станом на 2012 рік у світі щорічно реєструвалося близько 1,5 мільйона випадків кератиту, асоційованого з ВПГ 1-го типу (ВПГ-1), при цьому приблизно 40 000 нових випадків супроводжувалися суттєвим зниженням зору [4]. Станом на 2016 рік загальна поширеність цієї патології у світі становила вже близько 1,7 мільйона осіб [5]. Рецидиви ГК є частими й спостерігаються у 50 % пацієнтів протягом 5 років і у 60 % або більше – протягом 20 років [6]. Зазвичай виділяють чотири основні підтипи ГК: епітеліальний, імунний (ненекротизуючий) стромальний, некротизуючий стромальний та ендотеліт [7]. Стромальний герпетичний кератит (СГК) за поширеністю займає друге місце після епітеліального – зустрічається в 23,5% випадків ГК [8]. Хоча всі форми ГК зазвичай рецидивують, найбільший ризик спостерігається при СГК, який найчастіше призводить до рубцювання, витончення та неоваскуляризації рогівки (НВР) [9].

Schirmer II and tear film break-up time tests were used to assess tear production and tear film stability.

**Results.** In patients with HSK, the incidence of corneal ulceration increased with the area of corneal NVR ( $p = 0.0006$ ). Peripheral ulceration prevailed in NVR in one quadrant, and central NVR, in  $\geq 2$  quadrants ( $\chi^2 = 4.3$ ;  $p = 0.04$ ). The incidence of total corneal edema increased with the area of corneal NVR. Corneal densitometry values were by 20.5% higher in the presence of total edema than in the presence of focal edema. The risk of mixed NVR was significantly increased when  $\geq 2$  corneal quadrants were affected by NVR ( $p < 0.001$ ). The incidence of corneal ulceration in superficial, deep and mixed NVR was 25.9%, 16.7% and 100%, respectively. CRA hemodynamics parameters did not depend on the presence of NVR and ulceration, whereas CRV flow rate was 7.2% higher in the presence of NVR ( $p < 0.05$ ). The presence of NVR was associated with a 23.6% reduced tear film stability ( $p = 0.004$ ). We found no association of IgG for HSV 1/2 or CMV with characteristics of corneal NVR and ulceration.

**Conclusion.** Progression of damage to the corneal stroma and development of corneal ulceration were associated with the severity of neovascularization. The incidence of ulceration increased with the number of NVR quadrants ( $p = 0.0006$ ), and patients with mixed NVR had 4.3 times the odds of ulceration ( $p < 0.001$ ). NVR depth and keratometry measurements were the most informative for predicting the risk of corneal ulceration. NVR was associated with moderate changes in regional hemodynamics and marked abnormality of tear production with tear film instability.

**Keywords:** herpetic keratitis, herpes simplex virus, ocular hemodynamics, tear production, corneal morphometry, cornea

Виділяють дві основні форми СГК: ненекротизуючу, яка характеризується відносно сприятливим перебігом, та некротизуючу, що супроводжується вираженим запаленням і некрозом строми. Вона перебігає тяжче та асоціюється з високим ризиком утворення виразки й перфорації рогівки [2, 10]. Прогнозування розвитку СГК дозволить на ранніх етапах ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу, зокрема розвитку некротичних змін з глибокою деструкцією строми, патологічної НВР та рубцювання рогівки. Це, у свою чергу, забезпечить можливість своєчасної індивідуалізації терапевтичної тактики з урахуванням системних та регіонарних функціональних показників та морфологічного стану рогівки, підвищить ефективність лікування та буде сприяти запобіганню формування стійких помутнінь, астигматизму і незворотного зниження зорових функцій.

**Мета:** визначити особливості перебігу стромального герпетичного кератиту (СГК) на основі комплексної оцінки клінічних, морфометричних, лабораторних і функціональних показників.

## Матеріал та методи

На базі КНП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» обстежено 60 пацієнтів із рецидивуючим монолатеральним СГК тривалого перебігу (29 чоловіків і 31 жінка; середній вік –  $39,4 \pm 9,5$  року) у фазі рецидиву захворювання. За даними класифікацій Liesegang TJ (1999) та Holland EJ, Schwartz GS (1999) [10, 11], хворих поділили на дві основні групи: імунний (ненекротизуючий) СГК (1-ша група, що склала 42 хворих (42 ока) та некротизуючий СГК (2-га група – 18 осіб (18 очей).

Дослідження виконано з дотриманням етичних принципів, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародних настанов належної клінічної практики, а також чинного законодавства України. Протокол дослідження був розглянутий і схвалений комісією з питань біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (протокол № 2 від 18.04.2025 р.). Пацієнти надали інформовану добровільну згоду на проведення обстеження та на участь в дослідженні.

Доплерівське ультразвукове дослідження в очній артерії (ОА), центральній артерії сітківки (ЦАС) та центральній вені сітківки виконувалося на апараті «Toshiba Nemio-20» лінійним датчиком 8 МГц, конвексним датчиком 3 МГц, мікроконвексним датчиком 3,75 МГц. На обох очах в ОА та ЦАС хворих визначали такі показники: систолічну швидкість кровотоку орбітальної артерії (Peak Systolic Velocity, PSV, см/с), мінімальну діастолічну швидкість кровотоку (End-Diastolic Velocity, EDV, см/с) індекс резистентності (Ri). В центральній вені сітківки (ЦВС) визначали PSV, см/с. Парне око було контролем. Кератометрія (дптр) виконувалася за допомогою Scheimpflug-камери «Pentacam AXL» (Oculus, Німеччина). Пахіметрія (мкм) виконувалася за допомогою Scheimpflug-камери «Pentacam AXL» (Oculus, Німеччина). Денситометрію рогівки проводили за допомогою OCULUS Pentacam AXL (Oculus, Німеччина) з оцінкою оптичної щільності (GSU) для об'єктивного визначення ступеня помутніння та структурних змін рогівки. Товщину епітелію рогівки вимірювали за допомогою оптичної когерентної томографії апаратом «Optopol REVONX» (Польща), оцінюючи максимальну та мінімальну товщину та різницю між ними. НВР оцінювали за площею у квадрантах рогівки та глибиною інвазії судин за допомогою щільної лампи при максимально яскравому освітленні та 16-кратному збільшенні з вузьким щільним променем. Глибину розташування судини визначали як відстань від передньої поверхні рогівки до судини: поверхнева НВР була у поверхневих шарах, глибока НВР – у стромальних шарах, змішана НВР – одночасно в обох шарах. Поверхневі судини, що походять з кон'юнктивальної мережі, як правило, мають більш звивистий хід і яскраво-червоне забарвлення; глибокі – з крайової петлистої мережі лімба – характеризуються більш прямолінійним ходом і темно-черво-

ним кольором [12]. Периферійну капілярну сатурацію кисню ( $\text{SpO}_2$ ) визначали побутовими пульсоксиметрами; за норму приймали загальноприйняті значення 95–100%. Для оцінки слюзопродукції та стабільності слізної плівки проводили тест Норна (Norm test). Використовували тест-смужки, просякнуті флуоресцеїном, які прикладали до очної поверхні, не торкаючись рогівки. Пацієнт моргав, а потім дивився прямо, не моргаючи. Слізну плівку досліджували за допомогою щільної лампи з кобальтовим синім фільтром. Поява чорних плям або ліній у профарбованій слізній плівці свідчить про формування сухих ділянок. Час між останнім кліпанням та появою перших сухих ділянок використовували для оцінки: норма – понад 10 секунд; патологія – менше 10 секунд. Для оцінки базальної слюзопродукції проводили тест Ширмера II (Schirmer II) з анестезією (оксибупрокаїн). Після закапування анестетика та підсушування кон'юнктиви тест-смужку розміщували в кон'юнктивальній порожнині між середньою та зовнішньою третинами нижньої повіки, не торкаючись рогівки та вій. Пацієнт закривав повіки протягом 5 хвилин, після чого смужку виймали та вимірювали довжину зволоженої ділянки для оцінки базальної секреції сліз. Інтерпретація результатів: норма –  $>15$  мм. IgG ВПГ 1–2 (u/ml) та IgG ЦМВ (u/mL) визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA).

Для статистичної обробки даних перевіряли нормальність розподілу за допомогою Shapiro-Wilk test та Kolmogorov-Smirnov test. При нормальному розподілі визначали середнє значення та стандартне відхилення –  $M \pm SD$ , а порівняння між групами виконували за допомогою t-тесту Стюдента для незалежних груп. Перед виконанням ANOVA перевіряли гомогенність дисперсій за допомогою критерію Левена ( $p > 0,05$ ), що дозволило застосувати параметричний аналіз. Для попарного порівняння середніх значень використали апостеріорний тест Ньюмана – Кейлса (Newman – Keuls). При непараметричному розподілі даних використовували медіану та міжквартильний розмах ( $Me [Q1-Q3]$ ), а для порівняння трьох і більше груп застосовували H-тест Крускала – Уолліса (Kruskal – Wallis test). Для оцінки статистично значущої різниці частот між категоріями використовували критерій  $\chi^2$  (хі-квадрат) з поправкою Йейтса. Для оцінки асоціацій між факторами ризику та результатами дослідження використовували відношення ризиків (Relative Risk, RR) та відношення шансів (Odds Ratio, OR). RR оцінює співвідношення: кількість подій / загальна кількість спостережень, тоді як OR оцінює співвідношення: подія / відсутність події. Для категоріальних даних у випадках, коли спостерігалася відсутність подій у групі (нулеві значення), застосовували поправку Халдейна – Ансcombe. Для оцінки наявності лінійного тренду зміни частоти бінарної ознаки наявності виразки між впорядкованими групами за зростанням площі НВР за квадрантами застосовували Cochran – Armitage trend

test. Критерій використовували для перевірки статистично значущої тенденції зростання або зменшення частоти події залежно від порядкового рівня досліджуваного фактора (квадрантів НВР). Результати тесту наводили за Z-статистикою при рівні значущості  $p < 0,05$  [13]. Для оцінки діагностичної значущості показників використовували критерій Кульбака Dkl (Kullback – Leibler divergence), який характеризує відстань між розподілами й вимірюється в одиницях інформації (біт), якщо застосовувати бітові логарифми ( $\log_2$ ). Цей показник дозволяє кількісно оцінити ступінь інформаційної відмінності між групами та об'єктивно визначити діагностичну цінність досліджуваного критерію. Застосовано класичну інтерпретацію інформаційної значущості:  $Dkl < 0,1$  біт – низька діагностична інформативність;  $0,1 \leq Dkl < 0,5$  біт – помірна;  $Dkl \geq 0,5$  біт – висока інформативність [14].

### Результати

Серед обстеженої когорти пацієнтів у 20% випадків не виявлено неоваскуляризації рогівки (НВР); у 50% спостерігалось ураження одного квадранта, у 23,3% – двох квадрантів рогівки, тоді як поширення НВР на три квадранти відзначено у 6,7% випадків. Частота виразки рогівки становила: для НВР першого квадранта – 30%, для НВР двох квадрантів – 35,7%, для НВР трьох квадрантів – 100% випадків (табл. 1). Встановлено статистично значущий зростаючий тренд частоти розвитку виразки рогівки зі збільшенням кількості квадрантів з НВР: за результатами Cochran-Armitage trend test підтверджено достовірне зростання частоти виразки при поширенні площі НВР ( $Z = 3,44$ ;  $p = 0,0006$ ).

У хворих СГК із НВР виразка різної локалізації спостерігалась у 37,5% випадків, тоді як у групі без НВР її не виявлено. Різниця частоти була статистично значущою ( $\chi^2 = 4,77$ ;  $p = 0,029$ ). Діагностична ознака наявності НВР має помірну діагностичну силу для наявності виразки рогівки: узгаальнений критерій Кульбака – Dkl становив 0,6 біт.

Периферична виразка рогівки частіше була при НВР лише одного квадранта (в 100% випадків)  $\chi^2 = 4,3$ ;  $p = 0,04$ , тоді як центральна виразка – при НВР двох і більше квадрантів (в 90% випадків). При аналізі частотних характеристик встановлено, що ризик наявності центральної виразки рогівки при НВР двох і більше квадрантів порівняно з групою без НВР зростає у 19 разів: відношення ризиків (RR) з поправкою = 19,0; 95% ДІ: 1,13–318;  $p = 0,003$  (табл. 1).

Фокальний набряк спостерігали у 100% випадків при НВР одного квадранта або за її відсутності. Натомість при НВР двох і більше квадрантів частота фокального набряку зменшувалась вдвічі – до 50% ( $\chi^2 = 19,3$ ;  $p < 0,001$ ). Це пов'язано зі зростанням частоти тотального набряку: він виявлявся у 35,7% випадків при НВР двох квадрантів та у 100% випадків при НВР трьох квадрантів (табл. 1). Частота тотального набряку зростала зі збільшенням площі НВР та при наявності центральної виразки рогівки. Показник денситометрії рогівки у хворих на СГК при тотальному набряку рогівки становив  $34,5 \pm 12,7$  GSU, тоді як при фокальному набряку на  $20,5\%$  ( $p = 0,009$ ) менше –  $27,4 \pm 7,1$  GSU.

При розгляді характеристик СГК за глибиною НВР встановлено, що поверхнева НВР зустрічалась в нашій вибірці найчастіше – у 56,25% випадків; глибока – у 25% випадків; змішана – у 18,75% випадків ( $\chi^2 = 11,625$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,003$ ) (табл. 2). Поверхнева НВР характерна була в основному при НВР одного квадранта – 92,6%. При розгляді глибокої форми НВР встановлено, що вона зустрічалась в рівному співвідношенні: при ураженні одного квадранта – у 41,7% випадків, а при НВР двох квадрантів – у 58,3% випадків. Змішана НВР визначена в 100% випадків при НВР – двох і більше квадрантів. Поверхнева форма НВР практично зникає при великій площі НВР ( $\geq 2$  квадрантів). А при ураженні  $\geq 2$  квадрантів шанс мати змішану форму НВР різко зростає – в 63 рази: OR = 63 (95% ДІ 3,36–1190)  $p < 0,001$  (табл. 2).

Частота зустрічальності виразки рогівки різнилась між групами, виділеними за характеристикою глибини

Таблиця 1. Частотна характеристика клінічних ознак СГК за поширеністю НВР

| Ознака / Показник      | НВР немає          |       | НВР (1 квадрант) |       | НВР (2 квадранта) |       | НВР (3 квадранта) |       |
|------------------------|--------------------|-------|------------------|-------|-------------------|-------|-------------------|-------|
|                        | n=12               |       | n=30             |       | n=14              |       | n=4               |       |
|                        | Ознака є/немає (n) |       |                  |       |                   |       |                   |       |
|                        | є                  | немає | є                | немає | є                 | немає | є                 | немає |
| Тотальний набряк       | 0                  | 12    | 0                | 30    | 5                 | 9     | 4                 | 0     |
| Фокальний набряк       | 12                 | 0     | 30               | 0     | 9                 | 5     | 0                 | 4     |
| Виразка РО (центр)     | 0                  | 12    | 1                | 29    | 5                 | 9     | 4                 | 0     |
| Виразка РО (периферія) | 0                  | 12    | 8                | 0     | 0                 | 0     | 0                 | 0     |

Примітки: n – кількість очей; СГК – стромальний герпетичиний кератит; НВР – неоваскуляризації рогівки, РО – рогівка.

НВР ( $\chi^2 = 11,9$  df=2;  $p = 0,003$ ) (табл. 2), тобто глибина НВР – значуща ознака для наявності виразки рогівки. При поверхневій НВР виразка була в 25,9% випадків, при глибокій – в 16,7%, при змішаній – в 100%.

Тобто, НВР усіх шарів рогівки значуще частіше супроводжувалася виразкою рогівки: порівняно з поверхневою – в 4 рази ( $\chi^2 = 15$ ,  $p < 0,001$ ), порівняно з глибокою НВР – в 6 разів ( $\chi^2 = 14,3$ ,  $p < 0,001$ ). В цілому, хворі зі змішаною НВР мають у 4,3 раза вищу ймовірність розвитку виразки, ніж пацієнти з поверхневою або глибокою васкуляризацією за відношенням ризиків  $RR=4,3$  (95% ДІ 2,25–7,09),  $p < 0,001$ .

Така ознака, як глибина НВР, має діагностичну значущість для наявності виразки рогівки – узагальнений критерій Кульбака  $D_{kl}$  становив 0,9 біт, що свідчить про високу інформативність цієї ознаки.

**Морфометрична характеристика товщини епітелію рогівки при СГК з урахуванням площі та глибини НВР.** Максимальна/ мінімальна товщина епітелію рогівки становила  $69,5 \pm 8,5/51,5 \pm 5,0$  мкм у пацієнтів без виразки, при центральній виразці –  $71,3 \pm 10,2/50,6 \pm 5,0$  мкм та при периферичній виразці –  $71,4 \pm 6,9/50,6 \pm 5,0$  мкм без значущих відмінностей між групами (сектор із виразкою був виключений

з розрахунків). Розмах товщини епітелію рогівки, що відображає ступінь її нерівномірності, при виразках мав тенденцію до збільшення ( $20,1 \pm 5,2$  мкм), однак статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ( $p = 0,07$ ). За даними ANOVA, статистично значущого зв'язку між глибиною НВР і розмахом товщини епітелію рогівки не виявлено ( $F(3,56)=1,12$ ;  $p=0,35$ ), що підтверджено аналізом Ньюмана – Кейлса. Незначна варіабельність показника розмаху товщини епітелію між групами свідчить про його низьку дискримінаційну цінність та обмежену інформативність, мабуть, за наявності набряку рогівки.

**Показники кривизни рогівки, за даними кератометрії за оптичною силою (Дптр), у пацієнтів із СГК залежно від наявності НВР.** Середній показник кератометрії у хворих із СГК без ускладнення виразкою становив  $42,5 \pm 1,8$  Дптр, а в пацієнтів із виразкою значуще менше –  $41,2 \pm 3,2$  Дптр ( $p = 0,03$ ). Значення  $D_{kl} = 0,11$  біт свідчить про слабу діагностичну інформативність показника: він частково розрізняє групи пацієнтів і може використовуватися як додатковий критерій диференціації, проте не є повністю розділюючим фактором. Залежності показників кератометрії від глибини НВР не встановлено ( $F = 0,88$ ,  $p = 0,46$ ).

**Таблиця 2.** Частотна характеристика неоваскуляризації рогівки за її глибиною та площею при СГК

| Глибина НВР | Кількість очей           |                 |                           |                 |                          |                 | Всього очей<br>n = 48 |
|-------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|-----------------------|
|             | НВР (1 квадрант)<br>n=30 |                 | НВР (2 квадранта)<br>n=14 |                 | НВР (3 квадранта)<br>n=4 |                 |                       |
|             | немає виразки рогівки    | виразка рогівки | немає виразки рогівки     | виразка рогівки | немає виразки рогівки    | виразка рогівки |                       |
| Поверхнева  | 18                       | 7               | 2                         | 0               | 0                        | 0               | 27                    |
| Глибока     | 3                        | 2               | 7                         | 0               | 0                        | 0               | 12                    |
| Змішана     | 0                        | 0               | 0                         | 5               | 0                        | 4               | 9                     |

Примітка: n – кількість очей, СГК – стромальний герпетичний кератит; НВР – неоваскуляризація рогівки.

**Таблиця 3.** Показники ( $M \pm SD$ ) гемодинаміки судин ока за поширеністю неоваскуляризації рогівки (НВР) у хворих СГК

| Показник | НВР немає       | НВР (1 квадрант) | НВР (2 квадранта) | НВР (3 квадранта) | p – значущих відмінностей                         |
|----------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------------|
|          | n=12            | n=30             | n=14              | n=4               |                                                   |
|          | 1               | 2                | 3                 | 4                 |                                                   |
| ЦАС PSV  | $18,7 \pm 1,7$  | $17,9 \pm 2,4$   | $17,9 \pm 3,8$    | $19,1 \pm 3,8$    | –                                                 |
| ЦАС ESV  | $5,37 \pm 0,61$ | $5,76 \pm 1,4$   | $6,21 \pm 1,62$   | $5,51 \pm 0,77$   | –                                                 |
| ЦАС IR   | $0,67 \pm 0,02$ | $0,68 \pm 0,02$  | $0,68 \pm 0,02$   | $0,68 \pm 0,04$   | –                                                 |
| ЦВС PSV  | $6,84 \pm 0,25$ | $7,27 \pm 0,47$  | $7,4 \pm 0,98$    | $7,42 \pm 0,59$   | $P1-2 = 0,006$<br>$P1-3 = 0,02$<br>$P1-4 = 0,005$ |

Примітки: СГК – стромальний герпетичний кератит; НВР – неоваскуляризація рогівки. ЦАС – центральна артерія сітківки; ЦВС – центральна вена сітківки; систолічна швидкість кровотоку орбітальної артерії – Peak Systolic Velocity (PSV, см/с), мінімальна діастолічна швидкість кровотоку – End-Diastolic Velocity (EDV, см/с), індекс резистентності – Ri; ( $M \pm SD$ ) – середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення, n – кількість очей.

**Показники пахіметрії у пацієнтів із СГК залежно від наявності НВР та виразки.** Статистично значущих відмінностей товщини рогівки між групами за наявністю виразки та характеристиками НВР не встановлено, що, ймовірно, зумовлено комплексним впливом запального набряку, стромальної деструкції та репаративних процесів. Загалом показник становив у середньому 551,5 мкм (95% ДІ: 536–566 мкм).

**Стан гемодинаміки судин ока за поширеністю НВР у хворих СГК.** Показники гемодинаміки в ЦАС, такі як PSV, EDV та IR, не демонстрували відмінностей між групами без НВР та з НВР. Проте показник кровотоку у центральній вені сітківки (ЦВС) виявився статистично значущим (табл. 3).

Швидкість кровотоку ЦВС (PSV) була найнижчою в групі без НВР, тоді як у всіх групах з НВР по квадрантах вона була значно вищою, при цьому достовірних відмінностей між окремими квадрантами не спостерігалось. Тому для подальшого аналізу показник порівнювали лише між групами без НВР та з НВР. У пацієнтів без НВР швидкість кровотоку ЦВС (PSV) становила  $6,84 \pm 0,25$  см/с, тоді як у разі наявності НВР вона була на 7,2 % вищою ( $7,33 \pm 0,66$  см/с;  $p < 0,05$ ). Критерій Кульбака  $D_{kl}$  для ЦВС (PSV) склав 0,32 біта, що свідчить про помірну інформативність показника при розрізненні груп без НВР та з НВР по квадрантах. Швидкість кровотоку ЦВС (PSV) при рогівковій виразці становила  $7,3 \pm 0,5$  см/с, без виразки –  $7,2 \pm 0,7$  см/с ( $p = 0,2$ ), що свідчить про відсутність статистично значущої різниці. Тобто, показник швидкості кровотоку ЦВС (PSV) мав діагностичну значущість лише для НВР, тоді як для рогівкової виразки вона не спостерігалася.

**Системний рівень оксигенації крові у хворих СГК.** Показник  $SpO_2$  (периферійна капілярна сатурація кисню) характеризувався низькою варіабельністю (6,8 %), середнє значення становило  $96,5 \pm 0,6$  % (95 % ДІ: 96,3–96,6 %), що відповідає нормі. Статистично значущих відмінностей  $SpO_2$  залежно від наявності, площі та глибини НВР, а також рогівкової виразки не виявлено, що свідчить про відсутню інформативність цього показника щодо вираженості патологічних змін рогівки.

**Характеристика сльозопродукції у пацієнтів із СГК залежно від площі та глибини НВР за результатами проб Ширмера II та Норна.** Тест Ширмера II був нижче за норму у всіх групах СГК, статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ( $N = 1,74$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,63$ ), що свідчить про відсутність залежності показника сльозопродукції від площі НВР. Показник основної сльозопродукції за Ширмером II у пацієнтів без виразки становив  $6,6 \pm 1,8$  мм, а з виразкою –  $6,2 \pm 1,5$  мм, різниця була статистично не значущою ( $p = 0,2$ ) (табл. 4).

У пацієнтів без НВР показник за Норном (Norn test) становив  $3,8 \pm 1,1$  с, тоді як при НВР у 1–3 квадрантах знижувався до  $2,9 \pm 1,0$  с, що на 23,6 % менше ( $p = 0,004$ ). Для порівняння розподілу значень між групою без НВР та групою з НВР в 1–3 квадрантах був розрахований критерій Кульбака. Значення  $D_{kl}$  склало приблизно 0,77 біт, що свідчить про помірну інформативну відмінність між групами без НВР та з НВР. У пацієнтів без виразки показник за Норном становив  $3,1 \pm 1,0$  с, а з виразкою –  $2,8 \pm 1,0$  с, різниця була статистично не значущою ( $p = 0,14$ ).

**Концентрація специфічних IgG до ВПГ та ЦМВ у сироватці крові пацієнтів із СГК з урахуванням площі та глибини НВР.** Концентрація специфічних ВПГ IgG була за медіаною в середньому 45,7 (26,9–56,6), ЦМВ IgG – 11,5 (6,5–20,1). Статистично значущої залежності рівня IgG ВПГ та IgG ЦМВ від кількості та глибини уражених квадрантів НВР не виявлено за Н-тестом Крускала – Уолліса ( $p > 0,05$ ). За отриманими даними, рівні IgG до ВПГ та IgG ЦМВ не мають прогностичної цінності щодо глибини інвазії судин і площі васкуляризації рогівки та наявності виразки.

Підсумовуючи вищезазначене, інформативність показників щодо ймовірності наявності виразки рогівки оцінювали за узагальненим критерієм Кульбака ( $D_{kl}$ ): зниження кривизни рогівки за показниками кератометрії виявилось слабоінформативним для діагностики виразки рогівки ( $D_{kl} = 0,11$  біт); наявність неоваскуляризації рогівки (НВР) та її глибина показали високу інформативність ( $D_{kl} = 0,6$  біт та  $D_{kl} = 0,9$  біт) відповідно ймовірності виразки рогівки.

**Таблиця 4.** Стан сльозопродукції у пацієнтів із СГК залежно від площі НВР за результатами проб Ширмера II та Норна

| Показник        | Немає НВР     | НВР (1 квадрант) | НВР (2 квадранта) | НВР (3 квадранта) | p – значущих відмінностей         |
|-----------------|---------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|
|                 | n = 12        | n = 30           | n = 14            | n = 4             |                                   |
|                 | 1             | 2                | 3                 | 4                 |                                   |
| Ширмера II (мм) | $6,6 \pm 1,7$ | $6,8 \pm 1,8$    | $5,9 \pm 1,5$     | $6,2 \pm 1,7$     | –                                 |
| Проба Норна (с) | $3,8 \pm 1,1$ | $2,9 \pm 0,9$    | $3,0 \pm 1,0$     | $2,0 \pm 0,01$    | $p_{1-2}=0,007$<br>$p_{1-3}=0,04$ |

Примітка: n – кількість очей, СГК – стромальний герпетичний кератит; НВР – неоваскуляризація рогівки.

## Обговорення

СГК є рецидивуючим імунзапальним захворюванням рогівки, характеризується хронічним стромальним запаленням, клітинною інфільтрацією та неоваскуляризацією, найтяжчим проявом якого є виразка рогівки. Некротизуючий варіант супроводжується жовтувато-білими інфільтратами та периферично-центральною поширенням новоутворених судин. Хронічне запалення та некроз строми з розвитком виразкових уражень можуть призводити до стоншення, перфорації та рубцювання рогівки, що зумовлює втрату зору [15]. У нормі рогівка є прозорою, аваскулярною структурою з правильною оптичною поверхнею. НБР порушує її оптичні властивості та знижує гостроту зору. Відома ангіогенна привілеія рогівки, що забезпечує стримування НБР [16].

НБР – це стан, який може розвиватися у відповідь на запалення, гіпоксію, травму або дефіцит лімбальних стовбурових клітин. Він характеризується появою нових кровоносних судин, що проростають із строми рогівки та розвиваються з існуючих перикорнеальних судинних структур у результаті проліферації та міграції ендотеліальних клітин судин у шарах рогівки. Гістопатологічно новоутворені судини зазвичай пов'язані з набряком рогівки, запальними клітинами або з обома факторами одночасно (76%). Інфікування ВПГ порушує баланс між ангіогенними та антиангіогенними факторами, призводячи до ангіогенного «переключення». Герпетична НБР може призводити до зниження зору, зокрема через просочування ліпідів у строми рогівки та рубцювання строми, при периферійній локалізації – через викликаний астигматизм у центральній зоні [17, 18].

НБР обумовлена багатьма факторами та підтримується хронічним запаленням, ремоделюванням внеклітинного матриксу і порушенням взаємодії між клітинами хворого і патогеном [15]. Розвиток НБР визначається балансом між проангіогенними та антиангіогенними факторами. До ключових проангіогенних молекул належать судинний ендотеліальний фактор росту А (VEGFA), матриксні металопротеїнази (ММП), ангіопетини, фактор росту тромбоцитів (PDGF), гіпоксично-індуковані фактори (HIF; гіпоксія тканин може стимулювати ангіогенез рогівки), запальні цитокіни та хемокіни, а також регулятори, пов'язані з внеклітинним матриксом. Антиангіогенні механізми включають розчинний рецептор VEGF-1 (sVEGFR-1), фактор, продукований пігментним епітелієм (PEDF), тромбоспондіни, тканинні інгібітори металопротеїнази (TIMP), ендостатин, а також анатомічні та молекулярні бар'єри лімба, що обмежують проростання судин. Зміщення цього тонкого балансу на користь проангіогенних сигналів сприяє патологічному росту судин і прогресуванню запальних процесів у рогівці [16, 19–21]. Хоча імунорегульовані реакції становлять важливий компонент герпетичної НБР, цей патологічний процес не обмежується виключно імунопосередкова-

ними механізмами. Накопичується все більше даних, що НБР формується внаслідок складних взаємодій, які виходять за межі запальної відповіді, опосередкованої лейкоцитами. Вірус захоплює клітинні механізми, включно з ключовими сигнальними шляхами та молекулярними маркерами, забезпечуючи власну реплікацію та довічну латентність. Такі взаємодії порушують ангіогенний баланс, змінюють судинну привілейованість і спричиняють ремоделювання тканин, що в сукупності стимулює патологічне проростання судин [22].

Новоутворені судини характеризуються підвищеною проникністю та структурною незрілістю, сприяють міграції запальних клітин, розвитку набряку й тканинної гіпоксії. Це формує несприятливе мікросередовище та підтримує подальше прогресування патологічного ангіогенезу [23]. Нами встановлено, що швидкість кровотоку в ЦВС (PSV) була найнижчою у групі без НБР і значно підвищеною у всіх групах із НБР, без достовірних відмінностей за площею; у пацієнтів із НБР PSV була на 7,2 % вищою. Відомо, що гемодинамічні сили є ключовими регуляторами підтримки, росту та регресії судинної мережі. За нормальних умов ендотеліальні клітини мають високу метаболічну активність, проте перебувають у стані митотичного спокою. Збільшення кровотоку або перехід від ламінарного до турбулентного потоку виступає як ангіоіндуктивний сигнал для ендотелію, що опосередковується внутрішньо- та позаклітинними сигнальними каскадами [24]. Отже, посилення венозного кровотоку, як один із факторів при НБР, ймовірно, стимулює розширення площі неоваскуляризації рогівки. Патологічний ангіогенез рогівки при СГК сприяє формуванню та хронізації виразок, оскільки проростання нових судин посилює запалення, порушує регенерацію епітелію та підтримує деструкцію строми, патологічна ангіогенна активність підтримує запальний цикл і може гальмувати ефективне загоєння. Водночас виразкові ураження індукують продукцію проангіогенних факторів, формуючи замкнене коло між тканинним ушкодженням і патологічним ростом судин [23].

За нашими даними, розвиток виразки рогівки супроводжується збільшенням площі НБР та її залученням в глибину шарів рогівки. При аналізі за квадрантами рогівки спостерігався чіткий лінійний тренд: із збільшенням площі НБР частота виникнення виразок рогівки зростала. Це свідчить про те, що більша зона неоваскуляризації та її поширення у глибину шарів рогівки підвищують ризик розвитку ушкоджень епітелію та строми, підкреслюючи важливість раннього контролю прогресування НБР при СГК.

Відомо, що при прогресуючому СГК розвивається гіпоксія, спостерігається підвищена експресія гліколітичних генів, індукованих гіпоксією, та збільшення рівня лактату в рогівці. Ступінь гіпоксії корелює з інтенсивністю нейтрофільної інфільтрації інфікованих рогівок [25]. Це локальне явище, яке в сучасних клі-

нічних умовах складно індивідуально ідентифікувати. За нашими даними, системний рівень оксигенації крові у хворих на СГК перебуває в межах норми та не відображає локальні гіпоксичні процеси в рогівці, що обмежує його інформативність.

Пахіметричні карти та карти товщини епітелію рогівки забезпечують об'єктивну оцінку стромального запалення та надають кількісні показники для визначення тактики лікування. Товщина рогівки при СГК характеризується фазовими змінами, що відображають активність запалення та ремоделювання тканини. За даними літератури, в гострій фазі спостерігається її збільшення (до 560–650 мкм і більше локально) внаслідок стромального набряку та інфільтрації. У процесі лікування товщина швидко зменшується, що корелює з регресом запалення. У хронічній стадії формується стоншення рогівки через фіброзну перебудову стромы та втрату колагену (менше 450 мкм), особливо при некротизуючих формах. Пахіметрія, зокрема за допомогою SD-OCT, є чутливим біомаркером активності процесу та ефективності терапії [26–28]. За нашими даними, товщина рогівки варіювала від 536 до 566 мкм, що відповідало її набряку. Це узгоджувалося з даними денситометрії, які свідчили про підвищення оптичної щільності (світлорозсіювання) тканини рогівки як при тотальному, так і при фокальному набряку; водночас при тотальному набряку цей показник був вищий, ніж при фокальному. Проте значущої залежності цих показників від наявності виразки рогівки та НВР не виявлено.

Відомо, що СГК, особливо при ускладненні НВР, супроводжується структурною перебудовою стромы (набряк, рубцювання), що призводить до зміни її кривизни та формування нерегулярного астигматизму, за даними кератометрії. Але чітких даних кривизни рогівки за НВР та виразки при СГК не знайдено. За нашими даними, показник кривизни рогівки у хворих з СГК, ускладненим виразкою, був значуще менше, ніж при неускладненому СГК. Показник розмаху товщини епітелію РО мав тенденцію до збільшення при виразці, однак через високу варіабельність даних, ймовірно за рахунок набряку, статистично значущих відмінностей не мав.

Сенсорна іннервація роговиці сприймає механічні, хімічні та температурні подразники і реалізує два рефлекс: руховий – для моргання та автономний – для стимуляції слюзовиділення. Зниження чутливості рогівки, зокрема при ГК, порушує ці рефлекторні дуги, що призводить до дисфункції слюзовиділення та нестабільності слізної плівки. При хворобі сухого ока показники тестів Schirmer і TBUT (TBUT – tear film break-up time, часу розриву слізної плівки за Норном) можуть змінюватися нерівномірно: у деяких пацієнтів спостерігається нормальна слюзопродукція за Schirmer при одночасному зниженні TBUT, або навпаки. Тому комплексна оцінка обох тестів є критично важливою для точної діагностики [29–31]. За літерату-

рою визначено, що при односторонньому ГК в ремісії відзначається двостороннє зниження слюзопродукції (за Schirmer) та часу розриву слізної плівки, що корелювало зі зниженням чутливості рогівки ока з ГК [32]. Чутливість рогівки та час розриву слізної плівки були нижчими на ГК очах порівняно з неуразженими очима [33]. За нашими даними, у пацієнтів із СГК слюзопродукція за тестом Ширмера II була нижче за норму, але статистично значущих відмінностей показника залежно від площі та глибини НВР або наявності виразки не виявлено. Час розриву слізної плівки за Норном був знижений, при цьому за наявності НВР хоча б в одному квадранті цей показник додатково зменшувався на 23,6%. У літературі відсутні дані щодо особливостей слюзопродукції залежно від площі НВР при СГК.

За літературою, для оцінки всіх підгруп ГК використовуються імуноферментний аналіз (ІФА), полімерна ланцюгова реакція (ПЛР) та вірусологічні культури. ДНК ВПГ визначали методом ПЛР, а специфічні IgA до ВПГ – методом ІФА з використанням слізної рідини. Чутливість і специфічність становили відповідно 55,8% і 100% для ДНК ВПГ та 49,2% і 82,6% – для специфічних IgA [34]. За літературою, титри IgG/IgM ВПГ в сироватці крові відображали імунний статус і потенційну активність ВПГ, але прямої кількісної кореляції з площею або глибиною виразок у рогівці дослідження не показали, швидше, вони відображають ймовірність активного процесу [35, 36]. За нашими даними, рівні IgG ВПГ та IgG ЦМВ не мають прогностичної цінності щодо глибини інвазії судин і площі НВР та наявності виразки, тобто щодо типу СГК.

**Заключення.** Встановлено, що зв'язок між прогресуванням стромального ушкодження рогівки з формуванням виразкового дефекту та вираженістю патологічного ангіогенезу при СГК має такі особливості: частота розвитку виразки значуще ( $p = 0,0006$ ) зростає зі збільшенням площі НВР, а змішаний тип НВР із залученням усіх шарів рогівки підвищує ризик її виникнення в 4,3 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з поверхневою або глибокою НВР. Встановлена інформативність показників для вірогідності виразки рогівки за узагальненим критерієм Кульбака: зниження значень кератометрії ( $Dkl = 0,11$  біт), наявність неоваскуляризації рогівки ( $Dkl = 0,6$  біт) та її глибини ( $Dkl = 0,9$  біт).

Фактор НВР асоціюється зі змінами регіонарної гемодинаміки, зокрема зі збільшенням швидкості кровотоку в центральній вені сітківки (ЦВС): за наявності НВР вона була на 7,2% вищою ( $p < 0,05$ ). При цьому НВР має лише помірну діагностичну значущість щодо прискорення венозного кровотоку (PSV) ( $Dkl = 0,32$  біт), що вказує на відносно слабкий вплив цього фактора на гемодинамічні параметри в ЦВС.

При СГК наявність НВР асоціюється з подальшим погіршенням функціонального стану слюзопродукції та нестабільністю слізної плівки: у хворих із ураженням 1–3 квадрантів НВР показник тесту Норна був на 23,6% нижчим ( $p = 0,004$ ) порівняно з очима без НВР.

Фактор НВР має високу діагностичну значущість (Dkl = 0,77 біт) для виявлення порушень сльозопродукції та стабільності слізної плівки.

### Авторський внесок

Максимова І. Р. – розробка концепції дослідження, методології та дизайну; збір і аналіз даних; написання та редагування рукопису; Храменко Н. І. – розробка концепції, рецензування та редагування. Всі автори прочитали і схвалили остаточну версію рукопису.

### Джерела підтримки

Автори заявляють, що під час підготовки цього рукопису не отримували жодних коштів, грантів чи іншої підтримки.

### Відмови від відповідальності

Висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційною позицією установи.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо предмета або матеріалів, описаних і обговорених у цьому рукописі.

### Заява про дотримання етичних норм

Суб'єкти дослідження: 60 пацієнтів із рецидивуючим СГК (29 чоловіків та 31 жінка). Дослідження було проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації, схвалено Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (протокол № 2 від 18.04.2025 р.).

### Інформована згода

Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні.

### Заява про доступність даних

Дані, отримані та/або проаналізовані під час цього дослідження, можна отримати у відповідного автора за обґрунтованим запитом.

### Скорочення

ВПГ – вірус простого герпесу, НВР – неоваскуляризація рогівки, ОА – очна артерія, РО – рогівка, СГК – стромальний герпетичний кератит, ЦАС – центральна артерія сітківки; ЦВС – центральна вена сітківки; ЦМВ – цитомегаловірус, Dkl – критерій дивергенції Кульбака – Лейблера (Kullback – Leibler divergence), PSV – систолічна швидкість кровотоку орбітальної артерії (Peak Systolic Velocity, см/с), мінімальна EDV, діастолічна швидкість кровотоку (End-Diastolic Velocity, см/с); Ri), індекс резистентності; SpO2 – периферійна капілярна сатурація кисню, TBUT – tear film break-up time, час розриву слізної плівки (в даному дослідженні – за Норном).

### Література

- Liesegang TJ, Melton LJ 3rd, Daly PJ, Ilstrup DM. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol*. 1989 Aug;107(8):1155–9. doi: 10.1001/archophth.1989.01070020221029.
- Park PJ, Chang M, Garg N, Zhu J, Chang JH, Shukla D. Corneal lymphangiogenesis in herpetic stromal keratitis. *Surv Ophthalmol*. 2015 Jan–Feb;60(1):60–71. doi: 10.1016/j.survophthal.2014.06.001. Epub 2014 Jun 10.
- Chodosh J, Ung L. Adoption of Innovation in Herpes Simplex Virus Keratitis. *Cornea*. 2020 Nov;39 Suppl 1(1):S7–S18. doi: 10.1097/ICO.0000000000002425.
- Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. *Surv Ophthalmol*. 2012 Sep;57(5):448–62. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.01.005.
- McCormick I, James C, Welton NJ, Mayaud P, Turner KME, Gottlieb SL, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis and other ocular disease: global review and estimates. *Ophthalmic Epidemiol*. 2022 Aug;29(4):353–362. doi:10.1080/09286586.2021.1962919.
- Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976–2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. *Arch Ophthalmol*. 2010 Sep;128(9):1178–83. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.187.
- Musa M, Enaholo E, Aluyi-Osa G, Atuanya GN, Spadea L, Salati C, Zeppieri M. Herpes simplex keratitis: A brief clinical overview. *World J Virol*. 2024 Mar 25;13(1):89934. doi: 10.5501/wjv.v13.i1.89934.
- Kim GN, Yoo WS, Park MH, Chung JK, Han YS, Chung IY, et al. Clinical Features of Herpes Simplex Keratitis in a Korean Tertiary Referral Center: Efficacy of Oral Antiviral and Ascorbic Acid on Recurrence. *Korean J Ophthalmol*. 2018 Oct;32(5):353–360. doi: 10.3341/kjo.2017.0131.
- Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf*. 2019 Jan;17(1):40–49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002. Epub 2018 Oct 11.
- Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. *Cornea*. 1999 Mar;18(2):127–43. doi: 10.1097/00003226-199903000-00001.
- Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea*. 1999 Mar;18(2):144–54. doi: 10.1097/00003226-199903000-00002.
- Nanji A, Redd T, Chamberlain W, Schallhorn JM, Chen S, Ploner S, Maier A, Fujimoto JG, Jia Y, Huang D, Li Y. Application of Corneal Optical Coherence Tomography Angiography for Assessment of Vessel Depth in Corneal Neovascularization. *Cornea*. 2020 May;39(5):598–604. doi: 10.1097/ICO.0000000000002232.
- Zheng G, Gastwirth JL. On estimation of the variance in Cochran–Armitage trend tests for genetic association using case–control studies. *Stat Med*. 2006 Sep 30;25(18):3150–9. doi: 10.1002/sim.2250.
- Spinelli L. M. Local inconsistency detection using the Kullback–Leibler divergence measure. *Systematic Reviews*, 13, 261 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02680-4>
- Wang L, Wang R, Xu C, Zhou H. Pathogenesis of Herpes Stromal Keratitis: Immune Inflammatory Response Mediated by Inflammatory Regulators. *Front Immunol*. 2020 May 13;11:766. doi: 10.3389/fimmu.2020.00766.
- Azar DT. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:264–302.
- Cursiefen C, Kuehle M, Naumann GO. Angiogenesis in corneal diseases: histopathologic evaluation of 254 hu-

- man corneal buttons with neovascularization. *Cornea*. 1998 Nov;17(6):611–3. doi: 10.1097/00003226-199811000-00008.
18. Abdelfattah NS, Amgad M, Zayed AA, Salem H, Elkhanaany AE, Hussein H, Abd El-Baky N. Clinical correlates of common corneal neovascular diseases: a literature review. *Int J Ophthalmol*. 2015 Feb 18;8(1):182–93. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.32.
  19. Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Rom J Ophthalmol*. 2019 Jan–Mar;63(1):15–22.
  20. Drzyzga Ł, Śpiewak D, Dorecka M, Wyględowska-Promieńska D. Available Therapeutic Options for Corneal Neovascularization: A Review. *Int J Mol Sci*. 2024 May 17;25(10):5479. doi: 10.3390/ijms25105479.
  21. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *J Cell Biochem*. 2022 Dec;123(12):1938–1965. doi: 10.1002/jcb.30344. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288574.
  22. Akinsiku S, Shukla D. Molecular Pathways Driving Corneal Neovascularization in Herpes Simplex Keratitis. *Pathogens*. 2026 Feb 7;15(2):186. doi: 10.3390/pathogens15020186.
  23. Giménez F, Suryawanshi A, Rouse BT. Pathogenesis of herpes stromal keratitis—a focus on corneal neovascularization. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Mar;33:1–9. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.07.002. Epub 2012 Aug 7.
  24. Schmidt VJ, Hilgert JG, Covi JM, Leibig N, Wietbrock JO, et al. Flow increase is decisive to initiate angiogenesis in veins exposed to altered hemodynamics. *PLoS One*. 2015;10(1):e0117407. doi:10.1371/journal.pone.0117407.
  25. Rao P, Suvas S. Development of Inflammatory Hypoxia and Prevalence of Glycolytic Metabolism in Progressing Herpes Stromal Keratitis Lesions. *J Immunol*. 2019 Jan 15;202(2):514–526. doi: 10.4049/jimmunol.1800422. Epub 2018 Dec 7.
  26. Wilhelmus KR, Sugar J, Hyndiuk RA, Stulting RD. Corneal thickness changes during herpes simplex virus disciform keratitis. *Cornea*. 2004 Mar;23(2):154–7. doi: 10.1097/00003226-200403000-00008.
  27. Lu L, Palioura S. Management of Stromal Herpes Simplex Virus Keratitis With Epithelial Ulceration Using Optical Coherence Tomography–Generated Corneal Thickness Maps. *Cornea*. 2020 Dec;39(12):1566–1570. doi: 10.1097/ICO.0000000000002423.
  28. Abtahi MA, Beheshtnejad AH, Latifi G, Akbari-Kamrani M, Ghafarian S, Masoomi A, Sonbolastan SA, Jahanbani-Ardakani H, Atighechian M, Banan L, Nouri H, Abtahi SH. Corneal Epithelial Thickness Mapping: A Major Review. *J Ophthalmol*. 2024 Jan 2;2024:6674747. doi: 10.1155/2024/6674747.
  29. Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Campos EC. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain*. 2018 Jun 28;10:37–45. doi: 10.2147/EB.S117261.
  30. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Jan 30;112(5):71–81; quiz 82. doi: 10.3238/arztebl.2015.0071.
  31. Humayun S, Noor M, Shahid M, Naqvi SAH, Ishaq M, Humayun Q. Diagnosis of Dry Eye Syndrome Using Ocular Surface Disease Index, Tear Film Break-up Time, and Schirmer Test. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2024 Mar;34(3):308–312. doi: 10.29271/jcsp.2024.03.308.
  32. Ma X, Lu Y. Bilateral tear film alterations in patients with unilateral quiescent herpes simplex keratitis. *Acta Ophthalmol*. 2017 Sep;95(6):629–633. doi: 10.1111/aos.13329. Epub 2016 Dec 9.
  33. M'Garrech M, Rousseau A, Kaswin G, Sauer A, Barreau E, Bourcier T, Labetoulle M. Impairment of lacrimal secretion in the unaffected fellow eye of patients with recurrent unilateral herpetic keratitis. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):1959–67. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.02.037. Epub 2013 May 9.
  34. Shoji J, Sakimoto T, Inada N, Kamei Y, Matsubara M, Takamura E, Sawa M. A diagnostic method for herpes simplex keratitis by simultaneous measurement of viral DNA and virus-specific secretory IgA in tears: an evaluation. *Jpn J Ophthalmol*. 2016 Jul;60(4):294–301. doi: 10.1007/s10384-016-0448-y. Epub 2016 Apr 28.
  35. Chen S, Peng Q, Wang H, Xie J, Cao H, Xu X. Seroprevalence and Clinical Insights of Ocular Herpesvirus Infections: A Cross-Sectional Study Evaluating ELISA as a Diagnostic Tool. *Infect Drug Resist*. 2025 Jun 19;18:3063–3070. doi: 10.2147/IDR.S527047.
  36. Wang J, Cherfan DG, Goshe JM. Utility of HSV Serology for Chronic Corneal Pathology. *Eye Contact Lens*. 2020 May;46(3):190–193. doi: 10.1097/ICL.0000000000000635.

## Симпато-адреналова дисрегуляція та клінічні прояви ангіогенної активності при вторинній неоваскулярній глаукомі

Гузун О. В.<sup>1</sup>, канд. мед. наук; Величко Л.М.<sup>1</sup>, д-р мед. наук; Богданова О.В.<sup>1</sup>, канд. біол. наук; Семенцова М. М.<sup>2</sup>, канд. е. наук

<sup>1</sup> ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

<sup>2</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса (Україна)

## Sympatho-adrenal dysregulation and clinical manifestations of angiogenic activity in patients with secondary neovascular glaucoma

Guzun O. V.<sup>1</sup>, Velychko L. M.<sup>1</sup>, Bogdanova O. V.<sup>1</sup>, Sementsova M. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Odessa (Ukraine)

<sup>2</sup> Odessa Mechnikov National University, Odessa (Ukraine)

### Резюме

**Мета.** Дослідити взаємозв'язок між  $\beta$  - адренорецепторною активністю як маркером симпато-адреналової дисрегуляції та клінічними проявами ангіогенної активності у пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою.

**Матеріал та методи.** У проспективне обсерваційне дослідження включено 188 пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою (112 – на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії та 76 – внаслідок оклюзії вен сітківки) та 34 особи контрольної групи. Усім учасникам виконували стандартне офтальмологічне обстеження з оцінкою ступеня рубеозу райдужки за класифікацією Weiss.  $\beta$ -адренорецепторну активність

( $\beta$ -AR) визначали за методикою оцінки специфічної чутливості лімфоцитів до адреналіну. Для статистичного аналізу використовували непараметричні методи, кореляційний аналіз Спірмена, ROC-аналіз та логістичну регресію.

**Результати.** Рівень  $\beta$ -AR activity був достовірно вищим у пацієнтів із неоваскулярною глаукомою порівняно з контрольною групою та перевищував контрольні значення у 1,7–2,0 рази ( $p < 0,05$ ). Встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між  $\beta$ -AR activity та ступенем рубеозу райдужки за Weiss ( $rs=0,69$ ;  $p<0,001$ ). ROC-аналіз продемонстрував помірну дискримінаційну здатність  $\beta$ -AR activity щодо виявлення клінічно значущого рубеозу райдужки (Weiss  $\geq 2$ ) (AUC = 0,70). При пороговому значенні  $\beta$ -AR activity  $\geq 14$  ризик клінічно значущої неоваскуляризації райдужки зростає у 5,0 разів (OR = 5,02; 95% ДІ 2,64–9,56;  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Вторинна неоваскулярна глаукома асоціюється з підвищенням  $\beta$ -адренорецепторної активності, що може відображати залучення симпато-адреналової дисрегуляції до перебігу захворювання. Виявлений зв'язок між  $\beta$ -AR activity та вираженістю рубеозу райдужки свідчить про асоціацію системних нейровегетативних механізмів із клінічними проявами ангіогенної активності.  $\beta$ -AR може розглядатися як перспективний фенотип-визначальний маркер клінічної активності неоваскулярної глаукоми.

**Ключові слова:** неоваскулярна глаукома;  $\beta$  - адренорецепторна активність; симпато-адреналова дисрегуляція; рубеоз райдужки; ангіогенез; проліферативна діабетична ретинопатія; оклюзія вен сітківки, райдужка.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202632230>

UDC: 617.7:616.13-008.331.1:612.82

**Corresponding Author:** Olga V. Guzun, SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 49/51 Frantsuzkyi Bulvar, Odessa 65015, Ukraine. Email: olgaguzun24@gmail.com

Received 2025-12-17

Accepted 2026-05-23

**Cite this article as:** Guzun OV, Velychko LM, Bogdanova OV. Sympatho-adrenal dysregulation and clinical manifestations of angiogenic activity in patients with secondary neovascular glaucoma. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:22-30.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Guzun O. V., Velychko L. M., Bogdanova O. V., Sementsova M.M., 2026

## Abstract

**Purpose.** To examine the relationship of beta-adrenoreceptor ( $\beta$ -AR) activity as a marker of sympatho-adrenal dysregulation with clinical manifestations of angiogenic activity in patients with secondary neovascular glaucoma.

**Material and Methods.** This prospective observational study included 188 patients with secondary neovascular glaucoma (NVG). Of these, 112 had NVG associated with proliferative diabetic retinopathy (PDR), and 76, NVG secondary to retinal vein occlusion (RVO). The control group comprised 34 individuals. All study subjects underwent routine ophthalmological examination, and the grade of rubeosis was determined according to the Weiss grading system.  $\beta$ -AR activity was determined by assessing specific lymphocyte sensitivity to adrenaline. Non-parametric statistical methods, Spearman correlation analysis and receiver operating curve (ROC) analysis were employed for analysis.

**Results.**  $\beta$ -AR level was 1.7–2.0 times higher in patients with NVG than in controls, and this difference was significant ( $p < 0.05$ ).  $\beta$ -AR level was strongly positively correlated

with the Weiss grade of rubeosis ( $rs = 0.69$ ;  $p < 0.001$ ). ROC analysis demonstrated a moderate discriminative ability for detecting clinically significant iris rubeosis (Weiss  $\geq 2$ ) ( $AUC = 0.70$ ). At a threshold level of  $\beta$ -AR  $\geq 14$ , there was a five-fold increase in the risk of developing clinically significant iris rubeosis (odds ratio = 5.02; 95% confidence interval, 2.64–9.56;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Secondary NVG is associated with an increased  $\beta$ -AR activity, which may reflect the involvement of sympatho-adrenal dysregulation in the course of the disease. The finding of the correlation of  $\beta$ -AR with the grade of rubeosis indicates an association of systemic neuroautonomic mechanisms with clinical manifestations of angiogenic activity.  $\beta$ -AR level can be considered a promising marker for determining a phenotype of clinically active NVG.

**Keywords:** neovascular glaucoma, beta-adrenoreceptor activity, sympatho-adrenal dysregulation, iris rubeosis, angiogenesis, proliferative diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, iris.

## Вступ

Неоваскулярна глаукома (НВГ) належить до найтяжчих форм вторинної глаукоми та характеризується високим ризиком швидкої прогресуючої втрати зору і резистентністю до медикаментозного лікування. Її розвиток зумовлений хронічною ішемією сітківки, що призводить до гіперекспресії проангіогенних факторів, насамперед судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), з подальшим формуванням неоваскуляризації райдужки та іридокорнеального кута і прогресуючим підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ) [1, 2]. Провідними етіологічними чинниками НВГ залишаються проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР) та оклюзія вен сітківки (ОВС), однак клінічний перебіг і відповідь на лікування можуть суттєво відрізнятися залежно від первинного захворювання [3, 4].

Сучасні уявлення про патогенез НВГ виходять за межі суто офтальмогіпертензивної концепції. НВГ дедалі частіше розглядають як мультифакторний ішемічно-ангіогенний процес із вираженими мікросудинними, запальними та нейрогуморальними компонентами [2, 3]. Концепція судинної дисрегуляції підкреслює важливість системних механізмів контролю перфузії та вазомоторної реактивності у формуванні ішемічних ушкоджень ока [5]. Таким чином, симпато-адреналова система може виступати одним із системних модифікаторів ендотеліальної функції, мікроциркуляції та ангіогенної відповіді.

Згідно із сучасними уявленнями, ендотеліальна дисфункція та порушення клітинної відповіді на гіпоксію є ключовими ланками розвитку ішемічних ретинальних захворювань. Гіпоксія індукує експресію VEGF та інших проангіогенних медіаторів, що стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин

і патологічну неоваскуляризацію [6, 7]. Водночас  $\beta$ -адренергічна сигналізація розглядається як один із важливих механізмів регуляції судинного тону, ендотеліальної реактивності та ангіогенезу. Відомо, що  $\beta$ -адренорецептори беруть участь у контролі судинної функції та ремоделюванні тканин за умов хронічної ішемії [8]. Експериментальні дослідження показали, що  $\beta$ -адренергічна активація може посилювати ангіогенну відповідь, тоді як її фармакологічна блокада супроводжується зменшенням патологічної неоваскуляризації [9].

Особливий інтерес останніми роками привертає роль  $\beta$ -адренорецепторів у регуляції ангіогенезу. Встановлено, що за умов гіпоксії  $\beta$ -адренергічна сигналізація бере участь у VEGF-опосередкованій активації ендотеліальних клітин та клітин Мюллера, сприяючи формуванню проангіогенного мікросередовища [10, 11]. Ці дані свідчать про можливий зв'язок між системною симпато-адреналовою активацією та процесами неоваскуляризації при ішемічних захворюваннях ока.

При ПДР системні порушення, пов'язані з автономною нейропатією, хронічним низькоінтенсивним запаленням та ендотеліальною дисфункцією, можуть посилювати ішемію переднього сегмента ока та сприяти активній неоваскуляризації райдужки [6, 12]. Аналогічно, при ішемічних формах ОВС тривала гіпоперфузія сітківки, венозний стаз та капілярна неперфузія створюють умови для активації VEGF-залежного ангіогенезу та розвитку НВГ [13; 14].

Важливим аспектом системної регуляції судинного тону та клітинної активації є чутливість клітин-мішеней до медіаторів симпато-адреналової системи. У

низці експериментальних і клінічних робіт продемонстровано, що функціональна активність адренорецепторів може бути кількісно оцінена через рецептор-модифікуючі ефекти фармакологічних агентів та реакцію клітин на адренергічну стимуляцію [15]. Подібні підходи були застосовані й в офтальмології, де показано змінену чутливість периферичних імункомпетентних клітин до адреналіну та ацетилхоліну при хронічних запальних захворюваннях ока, що відображає системні механізми нейровегетативної дисрегуляції [16].

Разом з тим у пацієнтів з НВГ роль  $\beta$  - адренорецепторної активності як системного маркера симпат-адреналової дисрегуляції та її зв'язок з клінічними проявами ангіогенної активності залишаються недостатньо вивченими. Відсутні клінічні дослідження, які б у межах єдиного аналітичного підходу інтегрували кількісну оцінку  $\beta$ -адренорецепторної активності з фенотипуванням НВГ, порівнювали її рівень між основними етіологічними формами захворювання та аналізували її асоціацію зі ступенем рубцевої райдужки. Це визначає актуальність даного дослідження.

**Мета.** Дослідити взаємозв'язок між  $\beta$  - адренорецепторною активністю як маркером симпат-адреналової дисрегуляції та клінічними проявами ангіогенної активності у пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою.

## Матеріал і методи

### Дизайн дослідження та характеристика вибірки

Дослідження мало проспективний, відкритий, порівняльний, одноцентровий обсерваційний дизайн і включало 188 пацієнтів із клінічно підтвердженою вторинною НВГ. Пацієнти були розподілені на дві основні клінічні групи залежно від етіології ретинальної ішемії: до першої групи увійшли 112 пацієнтів з НВГ на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії (НВГ/ПДР), до другої – 76 пацієнтів з НВГ внаслідок оклюзії вен сітківки (НВГ/ОВС).

Контрольна група складала 34 пацієнти, які були порівняні за віком та статтю, без ознак глаукоми, ретинальної ішемії та системних захворювань, що можуть впливати на показники вегетативної регуляції.

Дослідження проводилося відповідно до положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997) і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2013). Протокол дослідження був схвалений локальним комітетом з біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (протокол №23 від 01.05.2025). Письмову інформовану згоду отримано від усіх учасників дослідження.

Критерії включення: пацієнти з вторинною НВГ на тлі ПДР або внаслідок ОВС;  $\text{VOT} \geq 22$  мм рт. ст. попри максимальну місцеву медикаментозну гіпотензивну терапію; наявність рубцевої райдужки та/або іридокорнеального кута за класифікацією Weiss (стадії 1–3) [17].

Критерії виключення: інші форми вторинної НВГ; тяжка загальносоматична патологія, що унеможливає участь у дослідженні; закритий кут передньої камери з рубцеозом Weiss 4 стадії; активні інфекційні захворювання або злоякісні новоутворення; травми ока або будь-які попередні інтраокулярні хірургічні втручання в анамнезі; системні стани, здатні суттєво впливати на показники вегетативної регуляції.

Слід зазначити, що цукровий діабет та артеріальна гіпертензія розглядалися не як незалежні фактори впливу, а як невід'ємні складові клінічного фенотипу пацієнтів із НВГ відповідної етіології. Метою дослідження було оцінити  $\beta$ -адренорецепторну активність в умовах реальної клінічної практики, тому до дослідження включали пацієнтів із компенсованим або субкомпенсованим перебігом цих захворювань, тоді як гострі та декомпенсовані стани були критеріями виключення.

### Клінічне офтальмологічне обстеження

Усім пацієнтам проводили стандартне офтальмологічне обстеження, що включало візометрію, тонометрію, біомікроскопію переднього сегмента ока, гоніоскопію з оцінкою наявності та ступеня неоваскуляризації райдужки та іридокорнеального кута, а також офтальмоскопію. Ступінь рубцевої райдужки визначали відповідно до класифікації Weiss, яка широко використовується для оцінки активності неоваскулярного процесу [17].

### Оцінка $\beta$ -адренорецепторної активності

Усім пацієнтам на етапі включення пацієнтів у дослідження, до виконання лазерних втручань виконували лабораторні дослідження. Забір периферичної венозної крові проводили вранці натщесерце з подальшим виконанням загального клінічного аналізу крові.

Для визначення  $\beta$ -адренорецепторної активності використовували метод оцінки функціональної чутливості лімфоцитів периферичної крові до адреналіну, розроблений у лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» та захищений патентом України [15, 16]. Метод базується на принципі паралельних проб і дозволяє кількісно характеризувати індивідуальну реактивність клітин до адренергічної стимуляції.

Мононуклеарну фракцію периферичної крові отримували методом градієнтного центрифугування на фіколі з густиною  $1,076 \text{ г/см}^3$  («Сіместа», Україна). Після виділення клітини двічі відмивали центрифугуванням та готували суспензію лімфоцитів для подальшого дослідження.

Оцінку адренергічної чутливості проводили шляхом паралельної інкубації клітинної суспензії протягом 60 хвилин при температурі  $37^\circ\text{C}$  у двох варіантах: контрольному (лімфоцити з фізіологічним розчином) та дослідному (лімфоцити з  $0,18\%$  розчином адреналіну; «Дарниця», Україна). Подальший розрахунок по-

казника  $\beta$ -адренорецепторної активності здійснювали відповідно до авторської методики [15; 18].

У даному дослідженні показник  $\beta$ -AR activity розглядали як інтегральну характеристику функціональної активності  $\beta$ -адренергічної ланки вегетативної регуляції, визначену за реактивністю периферичних лімфоцитів до адреналіну. Слід підкреслити, що  $\beta$ -AR activity відображає функціональний стан  $\beta$ -адренергічної сигналізації, а не експресію чи кількість  $\beta$ -адренорецепторів.

#### Статистичний аналіз

Статистичний аналіз виконували з використанням програмного забезпечення з відкритим кодом JASP для Windows (версія 0.19.2). Нормальність розподілу кількісних змінних перевіряли за допомогою критерію Shapiro–Wilk. Кількісні показники наводили у вигляді медіани та міжквартильного розмаху (Me [Q1–Q3]). Для порівняння міжгрупових відмінностей застосовували критерій Mann–Whitney (для двох незалежних груп) або критерій Kruskal–Wallis (для трьох груп) з відповідною post hoc корекцією. Категоріальні змінні порівнювали за допомогою  $\chi^2$ -критерію або точного критерію Fisher залежно від очікуваних частот.

Дискримінаційну здатність  $\beta$ -адренорецепторної активності щодо клінічно значущого рубеозу райдужки (Weiss  $\geq 2$ ) оцінювали за допомогою ROC-аналізу з визначенням площі під кривою (AUC) та 95 % довірчих інтервалів. Оптимальне порогове значення  $\beta$ -AR визначали на основі індексу Юдена з розрахунком чутливості та специфічності. Для оцінки взаємозв'язку між рівнем  $\beta$ -адренорецепторної активності та ступенем рубеозу райдужки використовували кореляційний аналіз Спірмена. Асоціацію між рівнем  $\beta$ -адренорецепторної активності та ризиком клінічно значущого рубеозу оцінювали за допомогою уніваріантної логістичної регресії з розрахунком відношення шансів (OR) та 95 % довірчих інтервалів. Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні  $p < 0,05$ .

#### Результати

Аналіз ступеня рубеозу райдужки виявив відмінності між діабетичним та постоклюзійним фенотипами НВГ. Детальний розподіл за класифікацією Weiss представлено в таблиці 1.

Хоча загальна частка клінічно значущого рубеозу райдужки (Weiss  $\geq 2$ ) була подібною при НВГ/ПДР та НВГ/ОВС (46,4 % і 47,3 % відповідно), у пацієнтів з діабетичним фенотипом частіше спостерігався тяжкий рубеоз (Weiss 3: 17,9 % проти 10,5 %). Це може свідчити не стільки про вищу частоту ангиогенезу, скільки про більшу його інтенсивність та клінічну агресивність, пов'язані з діабетичною мікроангіопатією та системною нейровегетативною дисрегуляцією.

#### Порівняльна характеристика $\beta$ - адренорецепторної активності при НВГ різної етіології та в контрольній групі

Аналіз  $\beta$ -адренорецепторної активності виявив статистично значущі відмінності між пацієнтами з НВГ та контрольною групою, а також між етіологічними фенотипами НВГ. Найвищі значення  $\beta$ -адренорецепторної активності спостерігалися у пацієнтів із НВГ/ПДР, нижчі – при постоклюзійній НВГ, тоді як у контрольній групі показник  $\beta$ -AR був мінімальним (табл. 2).

Розподіл значень  $\beta$ -AR activity у трьох групах продемонстрував градієнтне зростання від контрольної групи до постоклюзійної та діабетичної НВГ (рис. 1). У пацієнтів із діабетичною НВГ розподіл  $\beta$ -AR activity характеризувався більшим зміщенням у бік вищих значень порівняно з постоклюзійною НВГ.

#### Дискримінаційна здатність $\beta$ -адренорецепторної активності щодо клінічно значущого рубеозу

ROC-аналіз, виконаний для всієї групи пацієнтів з НВГ (ПДР + ОВС), продемонстрував помірну, але статистично значущу дискримінаційну здатність  $\beta$ -AR щодо виявлення клінічно значущої неоваскуляризації райдужки (Weiss  $\geq 2$ ). Площа під ROC-кривою становив

**Таблиця 1.** Розподіл пацієнтів з неоваскулярною глаукомою за ступенем рубеозу райдужки (класифікація Weiss) залежно від етіології захворювання

| Ступінь рубцеозу (Weiss) | НВГ/ПДР, n (%)           | НВГ/ОВС, n (%) | Разом, n (%) |
|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------|
| Weiss 1                  | 60 (53,6 %)              | 40 (52,6 %)    | 100 (53,2 %) |
|                          | $\chi^2=0,02$ , $p=0,90$ |                |              |
| Weiss 2                  | 32 (28,6 %)              | 28 (36,8 %)    | 60 (31,9 %)  |
|                          | $\chi^2=1,43$ , $p=0,23$ |                |              |
| Weiss 3                  | 20 (17,9 %)              | 8 (10,5 %)     | 28 (14,9 %)  |
|                          | $\chi^2=1,90$ , $p=0,17$ |                |              |
| Разом                    | 112 (100 %)              | 76 (100 %)     | 188 (100 %)  |

Примітка. Дані наведено у вигляді абсолютної кількості пацієнтів та відсотків у межах відповідної етіологічної групи НВГ;  $p$  – рівень значущості відмінностей між показниками – порівняння розподілу ступенів рубеозу (Weiss 1–3) між групами НВГ/ПДР та НВГ/ОВС ( $\chi^2$ -критерій). НВГ – неоваскулярна глаукома; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ОВС – оклюзія вен сітківки; Weiss – клінічна класифікація рубеозу райдужки (стадія 1, 2, 3).

**Таблиця 2.**  $\beta$ -адренорецепторна активність ( $\beta$ -AR) у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою різної етіології та в контрольній групі

| Показник                         | НВГ / ПДР (n = 112) | НВГ / ОВС (n = 76) | Контроль (n = 34) |
|----------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| $\beta$ -AR activity, Me (Q1–Q3) | 14,0 (12–19)*‡      | 12,0 (12–17)*      | 7,0 (6–8)         |

Примітка. Дані наведено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q1–Q3); p – рівень значущості відмінностей між показниками; \* p < 0,05 порівняно з контрольною групою; ‡ p < 0,05 порівняно між групами НВГ.  $\beta$ -AR activity –  $\beta$ -адренорецепторна активність; НВГ – неоваскулярна глаукома; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ОВС – оклюзія вен сітківки.

ла AUC = 0,70, що свідчить про здатність  $\beta$ -AR відображати системний проангіогенний стан при НВГ (рис. 2).

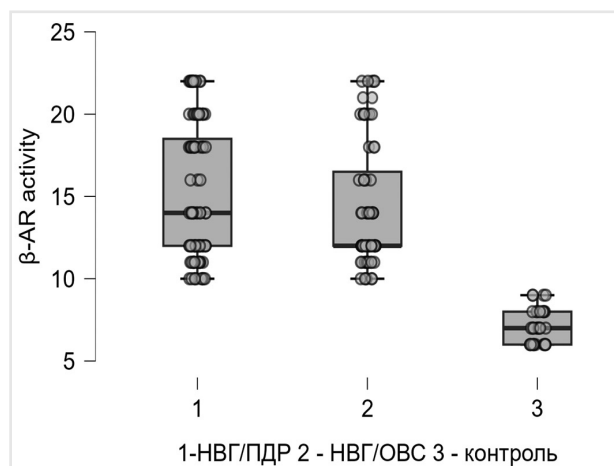
Таким чином,  $\beta$ -AR activity продемонстрував помірну дискримінаційну здатність (AUC=0,70), що характерно для системних біологічних маркерів. Отримані результати свідчать, що  $\beta$ -AR може бути використаний для клінічного фенотипування пацієнтів із НВГ, однак його не слід розглядати як самостійний індивідуальний прогностичний маркер перебігу захворювання або результатів лікування. Також, при пороговому значенні  $\beta$ -AR activity  $\geq 14,0$  чутливість методу становила 60 %, а специфічність – 65 %, що підтверджує його придатність для клінічного фенотипування пацієнтів.

Розподіл пацієнтів за класифікацією Weiss та пороговому значенні  $\beta$ -AR activity  $\geq 14,0$  представлено в таблиці 3.

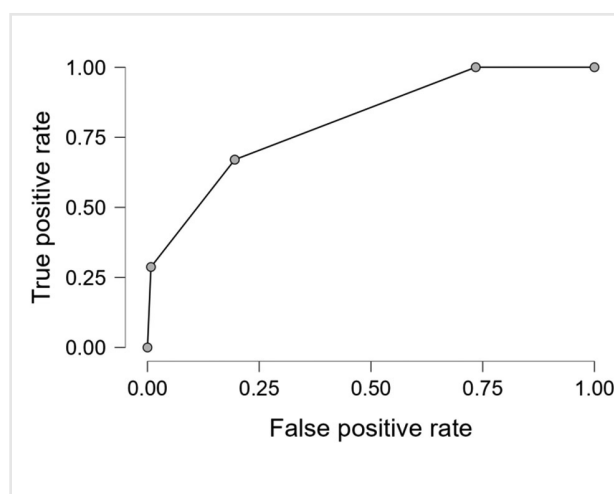
При аналізі показника клінічно значущого рубезу (Weiss  $\geq 2$ ) виявлено значущі відмінності між етіологічними формами НВГ ( $\chi^2 = 30,85$ ; p<0,001), що може відображати відмінності в інтенсивності ангіогенної відповіді між фенотипами захворювання. Водночас підвищена  $\beta$ -адренорецепторна активність була тісно асоційована з наявністю активного рубезу незалежно від етіології, збільшуючи його ймовірність у 5,0 разів (OR = 5,02; 95 % ДІ 2,64–9,56; p<0,001). Площа під ROC-кривою (AUC = 0,70) свідчить про помірну дискримінаційну здатність  $\beta$ -AR activity щодо ідентифікації пацієнтів із клінічно значущою неоваскуляризацією райдужки, що дозволяє розглядати цей показник не стільки як самостійний прогностичний маркер, скільки як фенотип-визначальний індикатор, який може відображати системні механізми, залучені до перебігу вторинної НВГ (рис. 2).

У мультиваріантній логістичній регресійній моделі  $\beta$ -адренорецепторна активність зберігала незалежну асоціацію з діабетичним фенотипом НВГ після корекції на етіологію захворювання. Збільшення  $\beta$ -AR activity на одну умовну одиницю асоціювалося зі збільшенням шансів належності пацієнта до діабетичного фенотипу НВГ на 7 % (OR=1,07; 95% ДІ 1,00–1,15; p=0,04). Етіологія ПДР залишалася сильним незалежним предиктором фенотипу НВГ (OR = 2,40; 95% ДІ 1,30–4,60; p < 0,01).

Додатковий кореляційний аналіз виявив статистично значущий позитивний зв'язок між рівнем  $\beta$ -адренорецепторної активності та ступенем рубезу райдужки за класифікацією Weiss (rs=0,69; p < 0,001).

**Рис. 1.** Порівняльний розподіл  $\beta$ -адренорецепторної активності ( $\beta$ -AR activity) при неоваскулярній глаукомі різної етіології та в контрольній групі.

Boxplot демонструє розподіл значень  $\beta$ -адренорецепторної активності ( $\beta$ -AR activity) у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії (НВГ/ПДР), внаслідок оклюзії вен сітківки (НВГ/ОВС), а також у контрольній групі. Центральна лінія відповідає медіані, межі коробки – міжквартильному розмаху (Q1–Q3), «вуса» – мінімальним і максимальним значенням без урахування викидів.

**Рис. 2.** ROC-крива  $\beta$ -адренорецепторної активності для виявлення клінічно значущого рубезу райдужки (Weiss  $\geq 2$ ) у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою.

**Таблиця 3.** Розподіл пацієнтів з НВГ за ступенем рубеозу райдужки (класифікація Weiss) залежно від порогового значення  $\beta$ -AR  $\geq 14,0$ 

| Ступінь рубцеозу | β-AR activity ≥ 14,0, n (%) | β-AR activity < 14,0, n (%) | Разом, n (%) |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| Weiss 1          | 31 (33,0%)                  | 69 (73,4%)                  | 100 (53,2%)  |
|                  | χ²=30,85, p<0,001           |                             |              |
| Weiss 2          | 36 (38,3%)                  | 24 (25,5%)                  | 60 (31,9%)   |
|                  | χ²=3,53, p=0,06             |                             |              |
| Weiss 3          | 27 (28,7%)                  | 1 (1,1%)                    | 28 (14,9%)   |
|                  | χ²=28,37, p<0,001           |                             |              |
| Разом            | 94 (100%)                   | 94 (100%)                   | 188 (100%)   |

Примітка. Дані наведено у вигляді абсолютної кількості пацієнтів та відсотків у межах групи неоваскулярної глаукоми;  $p$  – рівень значущості відмінностей між показниками – порівняння розподілу ступенів рубеозу між групами  $\beta$ -AR activity  $\geq 14,0$  та  $\beta$ -AR activity  $< 14,0$  ( $\chi^2$ -критерій);  $\beta$ -AR activity –  $\beta$ -адренорецепторна активність; Weiss – клінічна класифікація рубеозу райдужки

Це узгоджується з результатами ROC-аналізу та логістичної регресії й підтверджує можливий зв'язок симпато-адреналової дисрегуляції з активністю ангіогенного процесу при неоваскулярній глаукомі.

#### Обговорення

Отримані результати демонструють, що неоваскулярна глаукома асоціюється з підвищенням  $\beta$ -адренорецепторної активності порівняно з контрольною групою, що може відображати участь системної симпато-адреналової регуляції у формуванні клінічних проявів захворювання. Загалом рівень  $\beta$ -AR activity у пацієнтів з НВГ був у 1,7-2,0 рази вищим порівняно з контролем. Вищі значення  $\beta$ -AR activity при НВГ на тлі ПДР узгоджуються з сучасними уявленнями про нейровегетативну дисрегуляцію при цукровому діабеті та підкреслюють можливий внесок системних регуляторних механізмів у перебіг ішемічно-ангіогенних захворювань ока [12].

Адренергічна система є важливим регулятором судинної реактивності, мікроциркуляції та ендотеліальної функції. Сучасні дослідження свідчать, що  $\beta$ -адренорецептори беруть участь у регуляції судинного тону, клітинної відповіді на гіпоксію та процесів тканинного ремоделювання за умов хронічної ішемії [8]. У зв'язку з цим порушення  $\beta$ -адренергічної сигналізації розглядають як один із потенційних механізмів, здатних модулювати ангіогенну відповідь при судинних захворюваннях сітківки.

При цукровому діабеті симпато-адреналова активація формується на тлі автономної нейропатії, хронічного низькоінтенсивного запалення та генералізованої ендотеліальної дисфункції [12]. Це може сприяти стійкій вазоконстрикції, посиленню ішемічних змін райдужки та циліарного тіла, а також формуванню проангіогенного мікросередовища. Водночас ішемічні форми ОВС також характеризуються вираженою гіперфузією сітківки, венозним стазом та капілярною

неперфузією, що створює умови для активації VEGF-залежного ангіогенезу [13, 14]. Таким чином, незважаючи на відмінності провідних патогенетичних механізмів, обидва основні фенотипи НВГ реалізуються через спільний ішемічно-ангіогенний каскад.

Експериментальні дослідження підтверджують безпосередню участь  $\beta$ -адренергічної сигналізації в регуляції ангіогенезу. Показано, що  $\beta$ 3-адренорецептори активуються в умовах гіпоксії та беруть участь у регуляції експресії VEGF у клітинах сітківки, включаючи ендотеліальні та Müller-клітини [10]. Нещодавно встановлено, що гіпоксично-індуковане підвищення VEGF у клітинах сітківки значною мірою залежить від  $\beta$ 3-адренорецепторної сигналізації, що підтверджує її роль у формуванні проангіогенного мікросередовища [11]. Крім того, блокада  $\beta$ -адренорецепторів у моделях ішемічної ретинопатії супроводжується зменшенням патологічної неоваскуляризації та пригніченням VEGF-залежних механізмів ангіогенезу [9]. Паралельно  $\beta$ -адренергічний шлях залучений до регуляції запальних процесів: застосування метопрололу знижує експресію прозапальних цитокінів і молекул адгезії в умовах гіперглікемії [19]. Сукупність цих даних свідчить, що  $\beta$ -адренергічна сигналізація може бути одним із механізмів, через які системна нейровегетативна дисрегуляція впливає на ангіогенну відповідь при НВГ.

Клінічні результати нашого дослідження доповнюють експериментальні дані та свідчать, що підвищена  $\beta$ -AR activity асоційована з активним рубеозом райдужки. Зокрема,  $\beta$ -AR activity продемонструвала помірну дискримінаційну здатність щодо клінічно значущого рубеозу (Weiss  $\geq 2$ ; AUC = 0,70), а при пороговому значенні  $\beta$ -AR activity  $\geq 14,0$  ризик рубеозу зростав в 5,0 разів (OR = 5,02; 95 % ДІ 2,64–9,56;  $p < 0,001$ ). Додатково розподіл ступенів рубеозу між групами  $\beta$ -AR activity  $\geq 14,0$  та  $\beta$ -AR activity  $< 14,0$  був статистично значущим ( $\chi^2 = 30,85$ ;  $p < 0,001$ ). Це

свідчить, що  $\beta$ -AR activity може відображати системний нейровегетативний компонент ангіогенної відповіді при НВГ, що відповідає сучасним уявленням про багатофакторний характер перебігу захворювання та складність стратифікації ризику [2].

Отримані результати вписуються в концепцію рецептор-опосередкованої нейровегетативної регуляції клітинної активності, розроблену у фундаментальних роботах Velychko з співавт., де продемонстровано можливість кількісної оцінки рецепторної чутливості як відображення системної регуляторної перебудови [15]. У клінічних дослідженнях також показано зміну чутливості до нейромедіаторів при задніх увеїтах, що свідчить про залучення симпато-адреналових і холінергічних механізмів регуляції в патогенезі очних захворювань [16]. У межах нашого дослідження  $\beta$ -AR activity може бути інтерпретований як інтегральний системний показник симпато-адреналової дисрегуляції, потенційно залучений до модуляції ангіогенних процесів і клінічного перебігу НВГ.

Мультиваріантний аналіз підтвердив незалежну асоціацію  $\beta$ -AR activity із діабетичним фенотипом НВГ. Збільшення  $\beta$ -AR activity на одну умовну одиницю супроводжувалося збільшенням шансів належності до діабетичного фенотипу на 7 % (OR=1,07; 95 % ДІ 1,00–1,15;  $p=0,04$ ). Таке поєднання системного маркера нейровегетативної регуляції з етіологічним чинником узгоджується з нашими попередніми роботами, у яких НВГ розглядається як мультифакторне захворювання, перебіг якого визначається взаємодією локальних ішемічних механізмів і системних модифікаторів ангіогенної відповіді [20, 21]. При цьому відносно нижчі рівні  $\beta$ -AR activity при НВГ/OBC, можуть відображати переважання локальних гемодинамічних порушень за менш вираженого внеску системної симпато-адреналової активації.

Отримані клінічні результати узгоджуються з експериментальними та клінічними даними щодо ролі  $\beta$ -адренергічної сигналізації в регуляції ангіогенезу, запалення та ендотеліальної реактивності в умовах хронічної ішемії та гіперглікемії [12, 9, 10, 19, 22]. Сукупність цих спостережень підтверджує роль системної нейровегетативної дисрегуляції як одного з ключових механізмів, що модулює ангіогенну відповідь при НВГ.

Водночас клінічну значущість VEGF-залежних механізмів підтверджено результатами систематичного огляду Cochrane, де показано, що анти-VEGF терапія забезпечує лише тимчасову регресію неоваскуляризації райдужки та зниження ВОТ, не запобігаючи прогресуванню захворювання без впливу на базові патогенетичні чинники [23]. Це підкреслює необхідність впливу не лише на кінцеву ланку ангіогенного каскаду, а й на системні регуляторні механізми.

Узагальнення клінічних і статистичних результатів дозволило запропонувати клініко-патогенетичну

модель, згідно з якою  $\beta$ -AR activity може відображати системний компонент нейровегетативної дисрегуляції, асоційований із вираженістю ангіогенного процесу при неоваскулярній глаукомі. Виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем  $\beta$ -AR activity та ступенем рубцевої райдужки за Weiss ( $r_s = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ), а також збільшення шансів наявності клінічно значущого рубцевої райдужки при  $\beta$ -AR activity  $\geq 14$  (OR = 5,02; 95 % ДІ 2,64–9,56;  $p < 0,001$ ) свідчать, що симпато-адреналова дисрегуляція може бути одним із системних чинників, залучених до формування ангіогенного клінічного фенотипу НВГ.

Отримані результати дозволяють розглядати  $\beta$ -адренорецепторну активність як перспективний системний маркер клінічного фенотипування, що доповнює оцінку ступеня рубцевої райдужки та може бути використаний для більш повної характеристики перебігу неоваскулярної глаукоми.

Водночас запропонована концепція потребує подальшої валідації у проспективних дослідженнях із включенням прямих маркерів ангіогенезу, системного запалення та ендотеліальної дисфункції. До обмежень дослідження належать одноцентровий дизайн та відсутність зовнішньої валідації. Крім того, не оцінювався вплив супутньої системної терапії (зокрема  $\beta$ -блокаторів та антигіпертензивних препаратів), що могло впливати на показники  $\beta$ -AR activity. Подальші проспективні багатофакторні дослідження з більшими вибірками необхідні для підтвердження отриманих результатів та визначення клінічної доцільності модуляції  $\beta$ -адренергічної сигналізації у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою.

**Заключення.** У пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою виявлено достовірне підвищення  $\beta$ -адренорецепторної активності порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Рівень  $\beta$ -AR activity у хворих на НВГ був у 1,7–2,0 рази вищим, що може свідчити про залучення симпато-адреналової дисрегуляції до системних механізмів розвитку захворювання.

Встановлено статистично значущий зв'язок між  $\beta$ -адренорецепторною активністю та клінічними проявами ангіогенної активності при НВГ. Рівень  $\beta$ -AR activity позитивно корелював зі ступенем рубцевої райдужки за Weiss ( $r_s = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про асоціацію між вираженістю симпато-адреналової дисрегуляції та активністю неоваскулярного процесу.

$\beta$ -адренорецепторна активність продемонструвала помірну дискримінаційну здатність щодо виявлення клінічно значущого рубцевої райдужки (Weiss  $\geq 2$ ) (AUC = 0,70). При пороговому значенні  $\beta$ -AR activity  $\geq 14$  шанси наявності клінічно значущого рубцевої райдужки збільшувалися у 5,0 рази (OR=5,02; 95 % ДІ 2,64–9,56;  $p < 0,001$ ), що дозволяє розглядати цей показник як перспективний фенотип-визначальний маркер клінічної активності неоваскулярної глаукоми.

## Подяки

Автори висловлюють щирі подяки заступнику директора з наукової роботи ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», доктору медичних наук Олегу Задорожному за наукове консультування, цінні методологічні рекомендації та підтримку на всіх етапах виконання дослідження. Його професійний досвід, критичний аналіз отриманих результатів і наукові поради сприяли вдосконаленню дизайну дослідження, статистичної обробки даних та інтерпретації отриманих результатів.

## Авторський внесок

Внески авторів: автори ОГ, ЛВ, ОБ та МС підтверджують повну відповідальність за наступне: концепцію та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретацію результатів, а також підготовку рукопису. Всі автори прочитали і схвалили остаточну версію рукопису.

## Джерела підтримки

Стаття є продовженням науково-дослідної роботи за темою «Вивчити особливості змін структур переднього відділу ока, його кровообігу і теплообміну при неоваскулярній глаукомі і травмі», (№ держреєстрації 0119U101215), 2019-2021 рр.

## Відмови від відповідальності

Висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційною позицією установи.

## Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо предмета або матеріалів, описаних і обговорених у цьому рукописі.

## Заява про доступність даних

Усі дані, що стосуються дослідження, включені до статті або можна отримати у автора Ольги Гузун за обґрунтованим запитом.

## Скорочення

β-AR activity – β-адренорецепторна активність; НВГ – неоваскулярна глаукома; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ОВС – оклюзія вен сітківки; БОТ – внутрішньоочний тиск; ЦД – цукровий діабет; VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor); OR – відношення шансів (odds ratio); ДІ – довірчий інтервал; ROC – receiver operating characteristic; AUC – площа під ROC-кривою (area under the curve); rs – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

## Література

- 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
- Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran GV, Philip R, Rani PK, Rao H, Singla S, Vijaya L. Neovascular glaucoma – A review. Indian J Ophthalmol. 2021 Mar;69(3):525-534. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1591\_20.
- Urbonavičiūtė D, Buteikienė D, Janulevičienė I. A Review of Neovascular Glaucoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Medicina. 2022; 58(12):1870. <https://doi.org/10.3390/medicina58121870>
- Guzun O, Zadorozhnyy O, Wael C. Current strategy of treatment for neovascular glaucoma secondary to retinal ischemic lesions. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 2024;(2):32–39. doi:10.31288/oftalmolzh202423239
- Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. EPMA J. 2013 Jun 7;4(1):14. doi: 10.1186/1878-5085-4-14.
- Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. Nat Rev Endocrinol. 2021 Apr;17(4):195-206. doi: 10.1038/s41574-020-00451-4.
- 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.
- Ali DC, Naveed M, Gordon A, Majeed F, Saeed M, Ogbuke MI, et al. β-Adrenergic receptor, an essential target in cardiovascular diseases. Heart Fail Rev. 2020 Mar;25(2):343-354. doi: 10.1007/s10741-019-09825-x.
- Casini G, Dal Monte M, Fornaciari I, Filippi L, Bagnoli P. The β-adrenergic system as a possible new target for pharmacologic treatment of neovascular retinal diseases. Prog Retin Eye Res. 2014 Sep;42:103-29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.06.001.
- Cammalleri M, Amato R, Dal Monte M, Filippi L, Bagnoli P. The β3 adrenoceptor in proliferative retinopathies: "Cinderella" steps out of its family shadow. Pharmacol Res. 2023 Apr;190:106713. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106713.
- Lucchesi M, Di Marsico L, Guidotti L, Lulli M, Filippi L, Marracci S, et al. Hypoxia-Dependent Upregulation of VEGF Relies on β3-Adrenoceptor Signaling in Human Retinal Endothelial and Müller Cells. Int J Mol Sci. 2025 Apr 24;26(9):4043. doi: 10.3390/ijms26094043.
- Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. J Diabetes Investig. 2013 Jan;4(1):4-18. doi: 10.1111/jdi.12042.
- Rong AJ, Swaminathan SS, Vanner EA, Parrish RK 2nd. Predictors of Neovascular Glaucoma in Central Retinal Vein Occlusion. Am J Ophthalmol. 2019 Aug;204:62-69. doi: 10.1016/j.ajo.2019.02.038.
- Lendzioszek M, Bryl A, Poppe E, Zorena K, Mrugacz M. Retinal Vein Occlusion-Background Knowledge and Foreground Knowledge Prospects-A Review. J Clin Med. 2024 Jul 5;13(13):3950. doi: 10.3390/jcm13133950.
- Velychko LM, Bohdanova OV. Patent UA No. 103483. Method for studying the receptor-modifying effect of pharmacological immunotropic drugs on cellular activation markers. 2015. Bull. No. 2. Ukrainian.
- Khramenko NI, Velychko LN, Bohdanova OV, Konovalova NV, Zhuravok YO. Sensitivity of peripheral blood lymphocytes to adrenaline and acetylcholine in patients with primary and recurrent posterior uveitis. Oftalmol Zh. 2022;(4):3–11. Ukrainian.
- Weiss DI, Gold D. Neofibrovascularization of iris and anterior chamber angle: a clinical classification. Ann Ophthalmol. 1978 Apr;10(4):488-91.
- Velychko LM, Bogdanova OV, Khramenko NI, Konovalova NV, Drozhzhyna GI, Sereda KV. Expression of adrenergic, acetylcholine and kappa opioid receptors on peripheral blood lymphocytes in patients with herpetic keratitis and those with idiopathic anterior and/or intermediate uveitis. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 2025 Aug. 28;(4):3-8.

19. Giurdanella G, Longo A, Distefano A, Olivieri M, Cristaldi M, Cosentino A, et al. The Anti-Inflammatory Effect of the  $\beta$ 1-Adrenergic Receptor Antagonist Metoprolol on High Glucose Treated Human Microvascular Retinal Endothelial Cells. *Cells*. 2021 Dec 24;11(1):51. doi: 10.3390/cells11010051.
20. Guzun O, Zadorozhnyy O, Vychuzhanin V, Khramenko N, Velychko L, Korol A, et al. A neural network model for predicting the effectiveness of treatment in patients with neovascular glaucoma associated with diabetes mellitus. *Romanian Journal of Ophthalmology*. 2024;68(3):294–300.
21. Guzun O, Zadorozhnyy O, Nasinnyk I, Korol A. Effectiveness of modified diode transscleral cyclophotocoagulation in patients with secondary painful neovascular glaucoma due to retinal vein occlusion [in Ukrainian]. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2025;3:3–10. Available from: <https://ua.ozhurnal.com/index.php/files/article/view/216>.
22. Dal Monte M, Cammalleri M, Mattei E, Filippi L, Bagnoli P. Protective effects of  $\beta$ 1/2 adrenergic receptor deletion in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Dec 11;56(1):59-73. doi: 10.1167/iovs.14-15263.
23. Rittiphairoj 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.

## Body mass index and intraocular pressure in adults: implications for glaucoma risk

Nur Shani Meida<sup>1</sup>, Aprilia Rahmawati<sup>2</sup>, Salwa Atika Sari<sup>3</sup>, Muhammad Kemal Pasha Al Ghani<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of ophthalmology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul (Indonesia)

<sup>2</sup> Kebumen Eye Centre Clinic, Kebumen (Indonesia)

<sup>3</sup> School of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, University Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul (Indonesia)

## Індекс маси тіла та внутрішньоочний тиск у дорослих: значення для ризику розвитку глаукоми

Нур Шані Мейда<sup>1</sup>, Априлія Рахмаваті<sup>2</sup>, Салва Атіка Сарі<sup>3</sup>, Мухаммад Кемаль Паша Аль Гані<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра офтальмології факультету медицини та наук про здоров'я Університету Мухаммадії Джок'ярти, Бантул (Індонезія)

<sup>2</sup> Клініка очного центру Кебумен, Кебумен, Індонезія

<sup>3</sup> Медична школа, факультет медицини та наук про здоров'я, Університет Мухаммадія, Джок'ярта, Бантул (Індонезія)

### Abstract

**Purpose.** This study aimed to investigate the relationship between body mass index (BMI) and intraocular pressure (IOP) and to assess whether hypertension status modifies the BMI–IOP association among adults aged  $\geq 40$  years.

**Methods.** This analytical observational cross-sectional study was conducted at the eye outpatient clinic of PKU Muhammadiyah Hospital Gamping from December 2023 to April 2024. Participants were recruited using purposive sampling. Inclusion criteria were healthy men and women

aged  $\geq 40$  years with no known ocular disease who provided informed consent. Exclusion criteria included glaucoma/glaucoma suspicion, ocular trauma, chronic ocular surface inflammation/red eye disease, prior ocular surgery, moderate – high myopia (spherical equivalent  $\leq -3.00$  D), and topical/systemic corticosteroid use for  $\geq 1$  month. BMI was calculated from standardized weight and height measurements. IOP was measured in both eyes (right eye/OD, left eye/OS) using a non-contact tonometer under standardized seated conditions. Between-group comparisons used Mann–Whitney U tests, and BMI–IOP associations were assessed using Spearman correlation ( $p < 0.05$ ).

**Results.** Ninety-six participants were included: 48 hypertensive (19 men, 29 women) and 48 non-hypertensive (15 men, 33 women). The hypertensive group was older than the non-hypertensive group ( $p < 0.05$ ), and systolic/diastolic blood pressures were higher ( $p < 0.05$ ). No significant differences were found for BMI, IOP OD, or IOP OS between groups ( $p > 0.05$ ). BMI was not significantly correlated with IOP OD or IOP OS in either group ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** BMI was not associated with IOP in either eye among healthy adults aged  $\geq 40$  years, suggesting BMI alone may not reflect glaucoma risk through an IOP pathway in this population.

**Keywords:** Body Mass Index, Glaucoma, Intraocular pressure.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202633135>

UDC: 617.7-007.681-06:616-056.51/.52]-07

**Corresponding author:** Nur Shani Meida, Sp.M. Department of ophthalmology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul, 55183, Indonesia.  
E-mail: nurshani\_meida@yahoo.com

Received 2026-01-03

Accepted 2026-04-01

**Cite this article as:** Nur Shani Meida, Aprilia Rahmawati, Salwa Atika Sari, Muhammad Kemal Pasha Al Ghani. Body Mass Index and Intraocular Pressure in Adults: Implications for Glaucoma Risk. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:30-35.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Nur Shani Meida, Aprilia Rahmawati, Salwa Atika Sari, Muhammad Kemal Pasha Al Ghani, 2026

## Резюме

**Мета.** Дослідити зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) та внутрішньоочним тиском (ВОТ) та оцінити, чи впливає гіпертензія на зв'язок ІМТ–ВОТ у дорослих віком  $\geq 40$  років.

**Матеріали та методи.** Це аналітичне обсерваційне перехресне дослідження було проведено в офтальмологічній амбулаторії лікарні PKU Muhammadiyah Hospital Gamping з грудня 2023 року по квітень 2024 року. Учасників набирали за допомогою цілеспрямованої вибірки. Критерії включення включали здорових чоловіків та жінок віком  $\geq 40$  років без очних захворювань, які надали інформовану згоду. Критерії виключення включали глаукому/підозру на глаукому, травму ока, хронічне запалення поверхні ока/почервоніння очей, попередні операції на очах, міопію середнього та високого ступеня (сферичний еквівалент  $\leq -3,00$  D) та місцеве/системне застосування кортикостероїдів протягом  $\geq 1$  місяця. ІМТ розраховували на основі стандартизованих вимірювань ваги та зросту. ВОТ вимірювали в обох очах за допомогою безконтактного тонометра. Для міжгрупового порівняння

використовувалися U-тести Манна-Вітні, а зв'язок між ІМТ та внутрішньоочним тиском оцінювався за допомогою кореляції Спірмена ( $p < 0,05$ ).

**Результати.** Було включено дев'яносто шість учасників: 48 з гіпертензією (19 чоловіків, 29 жінок) та 48 без гіпертензії (15 чоловіків, 33 жінки). Група з гіпертензією була старшою за групу без гіпертензії ( $p < 0,05$ ), а систолічний/діастолічний артеріальний тиск були вищими ( $p < 0,05$ ). Не було виявлено суттєвих відмінностей для ІМТ, внутрішньоочного тиску OD або OS між групами ( $p > 0,05$ ). ІМТ не мав суттєвої кореляції з внутрішньоочним тиском OD або OS в жодній з груп ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** ІМТ не був пов'язаний з внутрішньоочним тиском в жодному з очей у здорових дорослих віком  $\geq 40$  років, що свідчить про те, що ІМТ сам по собі може не відображати ризик глаукоми через шлях внутрішньоочного тиску в цій популяції.

**Ключові слова:** Індекс маси тіла, глаукома, внутрішньоочний тиск

## Introduction

Body mass index (BMI) is the most common way to measure obesity. It is worked out by taking body weight in kilograms divided by height in meters squared ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) [1]. Being obese is now a big public health problem around the world, even in Indonesia. About one out of every three Indonesian adults is obese, according to national health figures. From 2018 to 2019, the percentage of people over 18 years old who were obese rose from 14.8% to 21.8%. Women had higher rates than men [2]. As obesity becomes more common, people tend to follow their own eating habits, which may have a greater impact on health [3].

Being obese raises your chances of having many other illnesses, such as type 2 diabetes (T2DM), heart disease, stomach problems, and breathing issues. Eating poorly can make these conditions worse [4,5]. Being overweight has been linked to many eye problems, like cataracts, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and glaucoma [6], in addition to diseases that affect the whole body. Among these, glaucoma stands out as a major public health problem that causes people to go blind and stay that way [7]. A lot of people know that high intraocular pressure (IOP) is the most important changeable risk factor that can cause glaucoma and make it worse [8].

Earlier research has shown that there may be a link between BMI and IOP, with higher IOP readings reported for people with higher BMI [9]. Epidemiological studies have shown that BMI and IOP are positively linked to each other [10–13]. Some ideas about how this association works are: more fat in the eye sockets squishes the episcleral veins; thicker blood makes it harder for the aqueous humor to flow; obesity messes up the body's blood vessels, which changes the way blood flows to the eyes; and high leptin levels can cause oxidative stress, which is linked to trabecular meshwork dysfunction [10].

IOP is also affected by age; IOP levels rise with both getting older and having a higher BMI. Since high IOP is a big risk factor for glaucoma, people over 40 years old and people who are overweight or fat should have their IOP checked regularly. Also, systemic conditions like high blood pressure can make glaucoma even more likely, which shows how important it is for older people to get both eye and full body evaluations [14,15].

**Purpose.** This study aimed to investigate the relationship between BMI and IOP and to assess whether hypertension status modifies the BMI–IOP association among adults aged  $\geq 40$  years.

## Methods

This analytical observational study used a cross-sectional design and was conducted at the eye outpatient clinic of PKU Muhammadiyah Hospital Gamping from December 2023 to April 2024. Participants were recruited using purposive sampling from clinic attendees who met eligibility criteria.

Inclusion criteria were: (1) men or women aged  $\geq 40$  years; (2) in good general condition and able to complete examinations; (3) no known ocular disease based on history and routine clinical screening at recruitment; and (4) provided written informed consent. Exclusion criteria were applied to minimize confounding factors that could influence IOP. Participants were excluded if they had: a history of glaucoma or glaucoma suspicion, prior ocular trauma, chronic ocular surface inflammation or chronic red eye disease, previous ocular surgery (including cataract or refractive surgery), moderate to high myopia (spherical equivalent  $\leq -3.00$  D), or topical/systemic corticosteroid use for  $\geq 1$  month.

**Table 1.** Hypertension severity

| Hypertension severity | n  | %    |
|-----------------------|----|------|
| Mild                  | 25 | 52.1 |
| Moderate              | 14 | 29.2 |
| Severe                | 9  | 18.8 |
| Total                 | 48 | 100  |

Notes: Mild: 140–159/90–99 mmHg; Moderate: 160–179/100–109 mmHg; Severe:  $\geq 180/\geq 110$  mmHg.

**Table 2.** Subject characteristics by sex

| Sex           | Hypertension (n=48) | Non-hypertension (n=48) |
|---------------|---------------------|-------------------------|
| Male, n (%)   | 19 (39.6)           | 15 (31.2)               |
| Female, n (%) | 29 (60.4)           | 33 (68.8)               |
| Total         | 48 (100)            | 48 (100)                |

Participants were categorized into hypertensive and non-hypertensive groups based on blood pressure status; hypertension severity (mild/moderate/severe) followed the criteria presented in Table 1. Body weight and height were measured using the ZT-120 GEA Series device (or equivalent) with light clothing and no shoes, and BMI was calculated as  $\text{kg/m}^2$ . IOP was measured in both eyes right eye (OD) and left eye (OS) using a SNT-700 soft non-contact tonometer under standardized seated conditions.

Data were analyzed using SPSS. Between-group comparisons used the Mann–Whitney U test for continuous variables as reported, and categorical variables were summarized as counts and percentages. The association between BMI and IOP (OD and OS) within each group was evaluated using Spearman rank correlation. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant. This study was approved by the Ethics Committee of RS PKU Muhammadiyah Gamping, Yogyakarta, Indonesia (Approval No. 191/KEP-PKU/XII/2023; 11 December 2023). Written informed consent was obtained from all participants prior to data collection.

A total of 96 participants were included: 48 hypertensive and 48 non-hypertensives. Women predominated in both groups (Table 2). Most participants in both groups had normal BMI, with fewer participants categorized as overweight or obese.

## Results

A total of 96 participants were included in this study, consisting of 48 participants with hypertension and 48 participants without hypertension. Among participants with hypertension, most were classified as having mild hypertension, followed by moderate and severe hypertension (Table 1).

The distribution of participants by sex is presented in Table 2. Women predominated in both groups, with 29

**Table 3.** BMI categories

| BMI category                                        | Hypertension (n=48) | Non-hypertension (n=48) |
|-----------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Underweight (extremely thin + thin), n (%) $< 18.5$ | 5 (10.4)            | 4 (8.4)                 |
| Normal, n (%) 18.5–24.9                             | 30 (62.5)           | 32 (66.7)               |
| Overweight, n (%) 25.0–29.9                         | 8 (16.7)            | 5 (10.4)                |
| Obese, n (%) $\geq 30.0$                            | 5 (10.4)            | 7 (14.6)                |
| Total                                               | 48 (100)            | 48 (100)                |

**Table 4.** Clinical characteristics including right and left eye IOP

| Parameter               | Hypertension (Mean $\pm$ SD) | Non-hypertension (Mean $\pm$ SD) | p-value  |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------|
| Age (years)             | 63.02 $\pm$ 8.4              | 56.58 $\pm$ 10.0                 | $< 0.05$ |
| Weight (kg)             | 54.01 $\pm$ 11.6             | 57.40 $\pm$ 13.8                 | $> 0.05$ |
| Height (m)              | 1.53 $\pm$ 0.10              | 1.56 $\pm$ 0.10                  | $> 0.05$ |
| BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) | 22.78 $\pm$ 3.6              | 23.19 $\pm$ 4.3                  | $> 0.05$ |
| Systolic BP (mmHg)      | 161.67 $\pm$ 21.7            | 122.38 $\pm$ 10.3                | $< 0.05$ |
| Diastolic BP (mmHg)     | 90.25 $\pm$ 14.3             | 71.29 $\pm$ 7.2                  | $< 0.05$ |
| IOP OD (mmHg)           | 16.66 $\pm$ 4.1              | 14.77 $\pm$ 3.5                  | $> 0.05$ |
| IOP OS (mmHg)           | 16.53 $\pm$ 4.8              | 15.22 $\pm$ 3.7                  | $> 0.05$ |

women (60.4%) in the hypertensive group and 33 women (68.8%) in the non-hypertensive group.

Most participants in both groups had normal BMI, while underweight, overweight, and obese categories were also represented (Table 3). In the hypertensive group, 30 participants (62.5%) had normal BMI, 8 participants (16.7%) were overweight, and 5 participants (10.4%) were obese. In the non-hypertensive group, 32 participants (66.7%) had normal BMI, 5 participants (10.4%) were overweight, and 7 participants (14.6%) were obese.

Clinical characteristics, including age, weight, height, BMI, blood pressure, and intraocular pressure, are presented in Table 4. The hypertensive group was significantly older than the non-hypertensive group (63.02  $\pm$  8.4 years vs. 56.58  $\pm$  10.0 years,  $p < 0.05$ ). As expected, systolic and diastolic blood pressures were significantly higher in the hypertensive group than in the non-hypertensive group ( $p < 0.05$ ). However, there were no significant between-group differences in weight, height, BMI, IOP OD, or IOP OS ( $p > 0.05$ ). The mean BMI was 22.78  $\pm$  3.6  $\text{kg/m}^2$  in the hypertensive group and 23.19  $\pm$  4.3  $\text{kg/m}^2$  in the non-

hypertensive group. The mean IOP OD was  $16.66 \pm 4.1$  mmHg in the hypertensive group and  $14.77 \pm 3.5$  mmHg in the non-hypertensive group, while the mean IOP OS was  $16.53 \pm 4.8$  mmHg and  $15.22 \pm 3.7$  mmHg, respectively.

Spearman correlation analysis showed no significant association between BMI and IOP OD or IOP OS in either the hypertensive or non-hypertensive group ( $p > 0.05$ ). These findings indicate that BMI was not significantly related to intraocular pressure in either eye, regardless of hypertension status.

### Discussion

This study found no significant correlation between body mass index and intraocular pressure in either hypertensive or non-hypertensive adults aged over 40 years. These findings suggest that BMI alone may not be a determining factor for elevated intraocular pressure in this population. The results are consistent with the findings who also reported no significant association between BMI and IOP. While Albuquerque's study involved a younger population, the present study extends these observations to an older age group, which is more clinically relevant given the increasing risk of glaucoma with advancing age.

It is in line with a reported study about the association between BMI and IOP may vary according to body position, with significant correlations observed in the supine position but not in the seated position [16]. Since intraocular pressure measurements in the present study were performed in a seated position, postural influences may partly explain the absence of a significant association. Furthermore, the present results support the findings of Asaoka who reported no direct relationship between BMI, blood pressure, and intraocular pressure, emphasizing the complex and multifactorial regulation of IOP [17].

In contrast, several previous studies have reported a positive correlation between BMI and intraocular pressure, suggesting that higher BMI is associated with increased IOP [9–11,18–21]. Coster et al. demonstrated a statistically significant positive correlation between BMI and IOP in both eyes, while Erenawati et al. reported similar findings in an Indonesian population. These associations have been attributed to mechanisms such as increased fat deposition around the neck and orbit, which may reduce venous return, elevate episcleral venous pressure, and impair aqueous humor outflow, thereby increasing intraocular pressure [10,11].

The lack of a significant association observed in this study may be explained by several factors. First, intraocular pressure is influenced by multiple variables beyond BMI, including age, sex, blood pressure control, ocular health status, circadian variation, and measurement conditions. Second, more than 60% of participants in both hypertensive and non-hypertensive groups had normal BMI, resulting in limited representation of obese individuals, who are more likely to demonstrate obesity-related elevations in IOP. Previous studies have indicated that increases in IOP are more pronounced in individuals with obesity compared

to those with normal or mildly elevated BMI [9,19]. Additionally, although the hypertensive group in this study exhibited slightly higher mean IOP values (approximately 2 mmHg) compared with the non-hypertensive group, this difference did not reach statistical significance. This finding may suggest that blood pressure among hypertensive participants was adequately controlled, thereby preventing substantial increases in ciliary artery pressure and aqueous humor production. The present study did not evaluate other metabolic parameters, such as lipid profiles or insulin resistance, which may also influence intraocular pressure and should be considered in future research. This limitation highlights the need for more comprehensive studies to better elucidate the complex relationship between BMI, systemic health factors, and intraocular pressure.

### Conclusion

In this study, we examined whether body mass index (BMI) was related to intraocular pressure (IOP) in adults aged  $\geq 40$  years, comparing 48 participants with hypertension and 48 without hypertension. The two groups had broadly similar BMI profiles, with most participants falling in the normal BMI range. As expected, the hypertensive group was older and had higher systolic and diastolic blood pressure, but BMI and mean IOP in both eyes did not differ significantly between groups. Spearman correlation analysis showed no significant association between BMI and IOP OD or IOP OS in either hypertensive or non-hypertensive participants. Taken together, these findings suggest that, in this glaucoma-free population and within the BMI range represented in the sample, BMI alone does not meaningfully explain variation in IOP. Clinically, this implies that body size should not be relied upon as a surrogate marker for elevated IOP; instead, IOP assessment should remain part of a broader risk-based eye evaluation. Future studies with larger samples, wider adiposity ranges, repeated IOP measurements, and inclusion of central adiposity and glaucoma-related outcomes are needed to clarify whether adiposity influences glaucoma risk through IOP-dependent or IOP-independent mechanisms.

### Author Contributions

N.S.M. contributed to concept development, data analysis, and manuscript preparation. A.R. was involved in concept development, data collection, and manuscript preparation. S.A.S. participated in data collection, data analysis, and manuscript preparation. M.K.P.A. contributed to data collection, data analysis, and manuscript preparation. All authors have read and approved the final manuscript and agree to be responsible for all aspects of the work.

### Disclaimers

The views expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent the official position of their affiliated institution or any funding source.

### Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

### Funding

The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

### Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest related to this work.

### Data Availability Statement

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request. Due to institutional policy and patient confidentiality, raw data are not publicly available.

### Abbreviations

BMI – Body Mass Index; IOP – Intraocular pressure; OD – Oculus Dexter; OS – Oculus Sinister; IOP OD – Intraocular pressure of the right eye; IOP OS – Intraocular pressure of the left eye; OCT – Optical coherence tomography; RNFL – Retinal Nerve Fiber Layer; T2DM – Type 2 Diabetes Mellitus.

### References

- Jayawardena R, Ranasinghe P, Ranathunga T, Mathangasinghe Y, Wasalathanthri S, Hills AP. Novel anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in adults: a systematic review. *Nutr Rev*. 2020 Jun 1;78(6):498–513. doi:10.1093/nutrit/nuz078.
- Kementarian Kesehatan. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta; 2018. Report No.
- Ulfa M, Setyonugroho W, Lestari T, Widiasih E, Nguyen Quoc A. Nutrition-Related Mobile Application for Daily Dietary Self-Monitoring. Schiavo L, editor. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2022 Aug 30;2022:1–11. doi:10.1155/2022/2476367
- Dewi PEN, Tasminatun S, Kurniawan N, Putri HY, Galistiani GF, Syaifabila IA, et al. Pre-Post Evaluation of a Rural Indonesian Posbindu Cadre-Led Health Promotion Program on Cardiovascular Knowledge, Physical Health, and Mental Well-Being. *Media Publ Promosi Kesehat Indones*. 2025 Nov 2;8(11):1424–37. doi:10.56338/mppki.v8i11.8484
- Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2017 Oct;29(S1):S3–14. doi:10.1002/2327-6924.12510
- Ng Yin Ling C, Lim SC, Jonas JB, Sabanayagam C. Obesity and risk of age-related eye diseases: a systematic review of prospective population-based studies. *Int J Obes*. 2021 Sep;45(9):1863–85. doi:10.1038/s41366-021-00829-y
- Angriani N, Akib MNR, Mulyadi FE, Irmandha S, Hadi S, Syamsu RF. Glaucoma Risk Factors. *GMJ*. 2022 Apr 30;4(1):1–8. doi:10.33096/gmj.v4i1.94
- Cesareo M, Giannini C, Martucci A, Di Marino M, Pocobelli G, Aiello F, et al. Links between obstructive sleep apnea and glaucoma neurodegeneration. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2024 May 21]. p. 19–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612320301084> doi:10.1016/bs.pbr.2020.07.010
- Mufti M, Nasti H, Shora T. Relationship between intraocular pressure and body mass index. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2019;(0):1. doi:10.5455/njppp.2019.9.0310426032019
- Coster D, Rafie A, Savion-Gaiger N, Rachmiel R, Kurtz S, Berliner S, et al. The effect of body mass index reduction on intraocular pressure in a large prospective cohort of apparently healthy individuals in Israel. Achiron A, editor. *PLoS ONE*. 2023 May 17;18(5):e0285759. doi:10.1371/journal.pone.0285759
- Ernawati T, Rofiq R, Samatha OI, Diana L. Correlation between body mass index and intraocular pressure at primasatya husada citra hospital, surabaya. *Jurnal widya medika*. 2022 Nov 22;8(2):2. doi:10.33508/jwm.v8i2.3588
- Lee HJ, Lee YJ, Choi JH, Lee EJ, Shin DH, Lee JH. The Association between Obesity and Intraocular Pressure in Korean Adults: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2010–2012. *Korean J Fam Pract*. 2016 Oct 20;6(5):452–6. doi:10.21215/kjfp.2016.6.5.452
- Liu W, Ling J, Chen Y, Wu Y, Lu P. The Association between Adiposity and the Risk of Glaucoma: A Meta-Analysis. *Journal of Ophthalmology*. 2017;2017:1–12. doi:10.1155/2017/9787450
- Chua J, Chee ML, Chin CWL, Tham YC, Tan N, Lim SH, et al. Inter-relationship between ageing, body mass index, diabetes, systemic blood pressure and intraocular pressure in Asians: 6-year longitudinal study. *Br J Ophthalmol*. 2019 Feb;103(2):196–202. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-311897
- Reddy RD, Reddy B. Role of body mass index and blood pressure on intraocular pressure in elderly population. *IJCEO*. 2020 Dec 28;6(4):600–4. doi:10.18231/j.ijceo.2020.126
- Geloneck MM, Crowell EL, Wilson EB, Synder BE, Chuang AZ, Baker LA, et al. Correlation between intraocular pressure and body mass index in the seated and supine positions. *J Glaucoma*. 2015 Feb;24(2):130–4. doi:10.1097/01.jg.0000435775.05032.87
- Asaoka R, Obana A, Murata H, Fujino Y, Omoto T, Aoki S, et al. The Association Between Age and Systemic Variables and the Longitudinal Trend of Intraocular Pressure in a Large-Scale Health Examination Cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Oct 27;63(11):22. doi:10.1167/iovs.63.11.22
- Cohen E, Kramer M, Shochat T, Goldberg E, Garty M, Krause I. Relationship Between Body Mass Index and Intraocular Pressure in Men and Women: A Population-based Study. *Journal of Glaucoma*. 2016 May;25(5):e509–13. doi:10.1097/IJG.0000000000000374
- Khan S, Kirubarajan A, Lee M, Pitha I, Buckley JC. The Correlation Between Body Weight and Intraocular Pressure. *aerosp med hum perform*. 2021 Nov 1;92(11):886–97. doi:10.3357/AMHP.5769.2021
- Louisraj S, Thomas P, Nelson Jesudasan C. Correlation between body mass index and intraocular pressure: A pilot study. *TNOA J Ophthalmic Sci Res*. 2018;56(1):8. doi:10.4103/tjosr.tjosr\_20\_18
- Panon N, Luangsawang K, Rugaber C, Tongchit T, Thongsepee N, Cheaha D, et al. Correlation between body mass index and ocular parameters. *OPHTH*. 2019 Apr;Volume 13:763–9. doi:10.2147/OPHTH.S196622.

## Стадія-специфічна стратифікація ризику прогресування діабетичної ретинопатії на основі інтеграції ОКТ-параметрів і системних біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції

Могілевський С. Ю.<sup>1</sup>, д-р мед. наук, професор; Сердюк А. В.<sup>2</sup>, канд. мед. наук, лікар-офтальмолог;  
Сердюк В. Н.<sup>2</sup>, д-р мед. наук, професор; Бабенко М. С.<sup>3</sup>, асистент;  
Зяблицев С. В.<sup>3</sup>, д-р мед. наук, професор

<sup>1</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ (Україна)

<sup>2</sup> Дніпровський державний медичний університет, Дніпро (Україна)

<sup>3</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ (Україна)

## Stage-specific risk stratification of diabetic retinopathy progression based on integration of oct parameters and systemic biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction

Mogilevskyy S. Yu.<sup>1</sup>, Serdiuk A. V.<sup>2</sup>, Serdiuk V. N.<sup>2</sup>, Babenko M. S.<sup>3</sup>, Ziablitshev S. V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv (Ukraine)

<sup>2</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro (Ukraine)

<sup>3</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv (Ukraine)

### Резюме

**Мета.** Оцінити прогностичну цінність клініко-інструментальних параметрів і сироваткових біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції для розробки стадія-специфічної стратифікації ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії (ДР) і прогнозування неефективності лікування у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophtalmol.202633646>

UDC: 616.379-008.64:617.735-007.281:616-073.756.8:612.017:616-07

**Corresponding Author:** Serdiuk A. V., PhD, Ophthalmologist, Dnipro State Medical University, Dnipro, (Ukraine).  
Email: anton777serdiuk@gmail.com

Received 2025-03-12

Accepted 2026-05-25

**Cite this article as:** Mogilevskyy SYu, Serdiuk AV, Serdiuk VN, Babenko MS, Ziablitshev SV. Stage-specific stratification of the risk of diabetic retinopathy progression based on integration of OCT parameters with systemic biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:36-46.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Mogilevskyy S. Yu., Serdiuk A. V., Serdiuk V. N., Babenko M. S., Ziablitshev S. V., 2026

**Матеріал та методи.** У проспективне дослідження (два роки спостереження) включено 358 пацієнтів із ЦД2 та ДР: 189 із непроліферативною (НПДР), 96 із препроліферативною (ППДР) і 73 із проліферативною (ПДР). Біомаркерний аналіз проведено у підгрупі (n=136). Визначали загальноклінічні показники, параметри ОКТ – центральну товщину (ЦТС) і макулярний об'єм (МО) та рівні сироваткових біомаркерів – фактор фон Віллебранда (vWF), L-селектин (LS), E-селектин (ES), ендотелін-1 (ET-1), високочутливий C-реактивний протеїн, ендотеліально-моноцитарний активуючий поліпептид II (EMAP II), ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-1 $\beta$  та -6 (IL-1 $\beta$ , IL-6), метаболіти NO. Пацієнти отримували стадія-специфічне лікування (консервативне, лазерне, анти-VEGF, вітректомія або їх комбінація). Неефективність терапії (швидке прогресування ДР) оцінювали за допомогою багатоваріантної логістичної регресії та ROC-аналізу.

**Результати.** Серед клініко-інструментальних параметрів найвищу незалежну прогностичну цінність мали показники ОКТ, глікозильований гемоглобін (HbA1c), наявність макулопатії та діабетичного макулярного набряку. Максимальна дискримінаційна здатність ЦТС і МО спостерігалася при ППДР (AUC 0,834 та 0,824 відповідно). Серед біомаркерів найінформативнішими були LS, EMAP II, ES, IL-1 $\beta$  та eNOS. Найкращу стадія-специфічну точність виявили: LS при НПДР (AUC 0,979), IL-1 $\beta$  при ППДР (AUC 0,990), а також EMAP II (AUC 0,988)

та eNOS (AUC 0,952) при ПДР. Застосування оптимізованих порогів дозволило ідентифікувати групи високого ризику, де частка швидкого прогресування перевищувала 80–85% незалежно від обраного методу лікування. Висновки. Неефективність лікування при ДР у хворих на ЦД2 має виражений стадія-специфічний характер. Інтеграція ОКТ-параметрів із сироватковими біомаркерами запалення та ендотеліальної дисфункції забезпечує клінічно значущу стратифікацію ризику й може бути використана для раннього виявлення пацієнтів із високою ймовірністю швидкого прогресування захворювання на тлі стандартної стартової терапії.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; оптична когерентна томографія; біомаркери; медіатори запалення; судинний ендотелій; неефективність лікування, сітківка.

## Abstract

**Purpose.** To assess the prognostic value of clinical and instrumental parameters and serum biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction for the development of stage-specific risk stratification of rapid progression of diabetic retinopathy (DR) and prediction of treatment failure in patients with type 2 diabetes.

**Material and methods.** A prospective study (2 years of follow-up) included 358 patients with type 2 diabetes and DR: 189 with nonproliferative (NPDR), 96 with preproliferative (PPDR) and 73 with proliferative (PDR). Biomarker analysis was performed in a subgroup (n=136). General clinical indicators, OCT parameters – central retinal thickness (CRT) and macular volume (MV) and serum biomarker levels – von Will-

brand factor (vWF), L-selectin (LS), E-selectin (ES), endothelin-1 (ET-1), high-sensitivity C-reactive protein, endothelial-monocyte activating polypeptide II (EMAP II), endothelial NO synthase (eNOS), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  and -6 (IL-1 $\beta$ , IL-6), NO metabolites were determined. Patients received stage-specific treatment (conservative, laser, anti-VEGF, vitrectomy or their combination). Ineffectiveness of therapy (rapid progression of DR) was assessed using multivariate logistic regression and ROC-analysis.

**Results.** Among the clinical and instrumental parameters, the highest independent prognostic value was possessed by OCT indices, glycosylated hemoglobin (HbA1c), the presence of maculopathy and diabetic macular edema. The maximum discriminatory ability of CRT and MV was observed in PPDR (AUC 0.834 and 0.824, respectively). Among the biomarkers, the most informative were LS, EMAP II, ES, IL-1 $\beta$  and eNOS. The best stage-specific accuracy was found in: LS in NPDR (AUC 0.979), IL-1 $\beta$  in PPDR (AUC 0.990), as well as EMAP II (AUC 0.988) and eNOS (AUC 0.952) in PDR. The use of optimized thresholds allowed to identify high-risk groups, where the proportion of rapid progression exceeded 80–85% regardless of the chosen treatment method.

**Conclusion.** Treatment failure in DR in patients with T2DM is markedly stage-specific. Integration of OCT parameters with serum biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction provides clinically meaningful risk stratification and can be used for early identification of patients with a high probability of rapid disease progression on standard initial therapy.

**Keywords:** diabetic retinopathy; type 2 diabetes; optical coherence tomography; biomarkers; inflammatory mediators; vascular endothelium; treatment failure, retina.

## Вступ

Діабетична ретинопатія (ДР) залишається одним із провідних мікросудинних ускладнень цукрового діабету (ЦД) та однією з головних причин зниження зору серед осіб працездатного віку. Попри суттєвий прогрес у скринінгу, візуалізаційних технологіях і лікуванні, ДР характеризується значною клінічною гетерогенністю, що ускладнює індивідуальний прогноз перебігу захворювання та результатів лікування [1–4].

Сучасні клінічні настанови чітко регламентують підходи до ведення пацієнтів залежно від стадії ДР, наявності діабетичного макулярного набряку, ішемічних змін та неоваскуляризації, включно з оптимізацією системного контролю, лазерними методами, інтравітреальною анти-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) терапією та вітреоретинальними втручаннями [2, 3]. Водночас, навіть за використання стандартних алгоритмів лікування не всі хворі демонструють очікуваний анатомічний і клінічний ефект. Це вказує на обмеженість виключно фенотипової офтальмоскопічної стратифікації та підсилює потребу в пошуку інструментів, які дозволили б ще до початку лікування виокремлювати підгрупи високого ризику швидкого

прогресування захворювання і неефективності стартової терапевтичної тактики [4, 5].

Останніми роками ДР дедалі переконливіше розглядають не лише як локальне мікросудинне ураження сітківки, а як клінічно гетерогенний нейроваскулярний процес, у якому переплітаються ішемія, хронічне низькорівневе запалення, порушення гематоретинального бар'єру, дисфункція ендотелію та ремоделювання мікроциркуляторного русла [4, 6–9]. Саме тому для прогностичних моделей особливий інтерес становить поєднання двох груп показників. Перша з них відображає локальний структурно-функціональний стан сітківки, передусім за даними оптичної когерентної томографії (ОКТ). Друга характеризує системні патобіохімічні процеси, що можуть модулювати перебіг ретинального ушкодження на різних стадіях ДР [5, 6, 10].

ОКТ сьогодні є базовим інструментом оцінки макулярних змін при ДР, а морфометричні показники, зокрема центральна товщина сітківки (ЦТС), макулярний об'єм (МО) та сам факт макулярного залучення, мають очевидне клінічне значення для характеристики тяжкості ураження [6, 11, 12]. Разом із тим сучас-

ні огляди показують, що прогностична роль окремих ОКТ-показників не є універсальною: їхній зв'язок із функціональними наслідками та відповіддю на лікування варіює залежно від фенотипу ураження, застосованої терапії та способу їхньої стандартизації [11, 12]. Це означає, що навіть інформативні ОКТ-параметри потребують інтерпретації не ізольовано, а в контексті стадії ДР та супутніх системних механізмів.

Серед таких механізмів центральне місце посідають запалення та ендотеліальна дисфункція. Гіперглікемія, оксидативний стрес, накопичення кінцевих продуктів глікації (AGEs), активація прозапальних цитокінів і порушення регуляції судинного тону сприяють ушкодженню ретинального ендотелію, підвищенню проникності судинної стінки, лейкоцитозу, капілярній оклюзії та подальшому прогресуванню ішемії [7–9]. У цьому контексті сироваткові біомаркери є привабливими з клінічної точки зору, оскільки потенційно дають змогу мінімально інвазивно оцінювати активність процесів, які не завжди повною мірою відображаються лише за офтальмологічними ознаками [6, 10].

До найбільш перспективних кандидатів належать розчинні молекули адгезії, прозапальні медіатори та маркери ендотеліальної реактивності. Селектини відіграють ключову роль у ранніх етапах взаємодії лейкоцитів з ендотелієм; L-селектин (LS) асоціюється з активацією та рекрутингом лейкоцитів, тоді як E-селектин (ES) відображає активацію ендотелію [13–15]. В окремих проспективних клінічних спостереженнях підвищений рівень розчинного ES розглядався як потенційний предиктор розвитку ретинопатії при ЦД 2-го типу [16]. Інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) є одним із центральних медіаторів інфламасома-опосередкованого запалення, яке дедалі частіше розглядають як складову прогресування ДР [8, 9, 17]. Ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) є критичною для підтримання судинного гомеостазу та регуляції ретинального кровотоку, а порушення NO-залежних механізмів розглядають як одну з ланок ендотеліальної дисфункції при діабетичних мікросудинних ураженнях [7, 18]. Ендотеліально-моноцитарний активуючий поліпептид II (EMAP-II) також привертає увагу як багатофункціональний прозапальний медіатор, який раніше пов'язували з мікросудинними ускладненнями діабету; водночас його місце в стратифікації ризику саме при ДР висвітлене обмежено [19].

Отже, наявні дані переконливо підтримують концепцію мультимодального прогнозування перебігу ДР, однак більшість опублікованих робіт стосується або окремих біомаркерів, або прогнозування наявності чи тяжкості ДР, або відповіді на лікування в межах вузьких клінічних фенотипів, насамперед діабетичного макулярного набряку [5, 6, 10–12]. Натомість клінічно придатні моделі, що інтегрували б клініко-інструментальні параметри сітківки із сироватковими біомаркерами запалення та ендотеліальної дисфункції й водночас враховували б стадію ДР, залишаються недостатньо розробленими.

**Мета роботи.** Оцінити прогностичну цінність клініко-інструментальних маркерів і сироваткових біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції для розробки стадія-специфічної стратифікації ризику швидкого прогресування ДР та прогнозування неефективності лікування при ЦД 2-го типу.

### Матеріал та методи

За дизайном дослідження було одноцентровим, проспективним, когортним, лонгітюдним з 2-річним спостереженням.

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. На проведення дослідження був отриманий дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Всі учасники дослідження надали інформовану згоду на використання результатів у наукових цілях. Критеріям включення до дослідження відповідали пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 50–75 років з ЦД 2-го типу з української популяції, які народилися та постійно проживали в Україні; пацієнти з ДР всіх стадій. Критерії виключення: пацієнти з ЦД інших, крім 2-го, типів; пацієнти з супутньою важкою патологією, яка не була ускладненням ЦД 2-го типу; пацієнти з гострими або хронічними захворюваннями зубо-щелепного апарату або ЛОР-органів; пацієнти з гострими або хронічними інфекційними захворюваннями, увітими, вродженою або набутою глаукомою, травмою або оперативним втручанням на очі в анамнезі.

Загалом у дослідження було включено 358 пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДР, з яких для детального біомаркерного аналізу було виділено підгрупу (n=136). Стадію ДР визначали відповідно до класифікації ДР Kohner та Porto (1991 рік), рекомендовану ВООЗ, що широко використовується у сучасній клінічній практиці [20, 21]. Виділяли непроліферативну ДР (НПДР, 1-ша група, n=189), препроліферативну ДР (ППДР, 2-га група, n=96) та проліферативну ДР (ПДР, 3-тя група, n=73).

Комплексне обстеження пацієнтів розпочиналося з детального збору анамнезу та реєстрації клініко-демографічних даних. Фіксували вік, стать, тривалість діабету у роках, статус паління, а також рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску. Ретельно документували характер поточної цукрознижувальної терапії та наявність супутніх системних ускладнень (полінейропатія, діабетична стопа, нефропатія, енцефалопатія, мікроангіопатія, гепатопатія або їх поєднання). Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz CCP-3100 та цифровому фороптері HDR-7000 Huvitz; статична периметрія на приладі

Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефрактометрії HRK-7000 Huvitz; тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000; кератопахіметрія на приладі Oculus Pentacam AXL; біомікроскопія на щільній лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Oculus; оптична когерентна томографія на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; за необхідності – фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOPCON TRS-NW7SF, а за показаннями проводили флуоресцентну ангіографію. Фіксували наявність будь-якого активного офтальмологічного лікування на вихідному рівні. На основі ОКТ визначали кількісні параметри: центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та макулярний об'єм (МО, мм<sup>3</sup>). Наявність різних проявів діабетичної макулопатії (ДМП), які оцінювали як бінарну змінну (відсутня/наявна) і розглядали як інтегральний показник ураження макулярної зони [21]. Крім того, фіксували наявність діабетичного макулярного набряку (ДМН) [23].

Для визначення біомаркерів були рандомно відібрані проби крові 136 пацієнтів з числа основної групи, серед яких з НПДР (1-а група) було 60, з ППДР (2-а група) – 42 і з ПДР (3-я група) – 34. У сироватці крові проводили визначення вмісту глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину, ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності, тригліцеридів, а також фібриногену колориметричним методом за допомогою реактивів «Roche Diagnostics» (США) та автоматичного біохімічного аналізатора Cobas c311 (Німеччина). Стан коагуляційного гемостазу оцінювали за розширеною панеллю показників: активований час рекальцифікації (АЧР), протромбіновий час, протромбіновий індекс, рівень протромбіну за Квіком, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) і тромбіновий час визначали за допомогою стандартизованих лабораторних методик [24]. Для поглибленого вивчення системного запалення та ендотеліальної дисфункції у сироватці крові імуноферментним методом визначали рівні специфічних маркерів із застосуванням пляшкового фотометра STAT FAX 303/Plus (Awareness Technology, Inc., США). Зокрема, досліджували вихідні рівні фактора фон Віллебранда (vWF), LS та ES (Peninsula Laboratories, Inc., США), ендотеліну-1 (ET-1) (Peninsula Laboratories, Inc., США), високочутливого С-реактивного білка (вч-СРП) (Monobind, США), ЕМАР-II (BioSource, США), eNOS (BCM Diagnostics, США), а також фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  та інтерлейкіну-6 (IL-6) (Bender Medsystems, Австрія). Вміст у крові оксиду азоту визначали біохімічним методом за кінцевими продуктами його метаболізму (NOx) – нітритами

(NO<sub>2</sub>-) і нітратами (NO<sub>3</sub>-) із застосуванням реактиву Гріса [25].

Упродовж періоду спостереження пацієнти отримували диференційоване стартове лікування залежно від стадії патологічного процесу. Консервативне лікування призначалося переважно пацієнтам 1-ї групи та іноді 2-ї групи і включало цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангіопротекцію, а за необхідності – фібрати та статини, метаболічну терапію. Лазерне лікування призначалося у 2-й та 3-й групах пацієнтів і включало панретинальну лазерну коагуляцію (ПРЛК) та за необхідності фокальну лазеркоагуляцію. Анти-VEGF (васкулоендотеліальний фактор росту)-терапія призначалася переважно пацієнтам 2-ї та 3-ї груп та включала інтравітреальне введення препаратів один раз на місяць; загальний курс лікування включав п'ять ін'єкцій, який надалі переводили у режим treat-and-extend. При цьому ПРЛК починали проводити через один місяць після введення першої ін'єкції афліберцепту у п'ять етапів, залежно від наявності зон ішемії. Параметри випромінювання підбирали в межах: потужність випромінювання – 100–200 мВт, тривалість імпульсу – 100–200 мс, інтервал – 100–150 мс.

Хірургічне лікування проводили переважно у пацієнтів 3-ї групи, яке включало закриту субтотальну вітректомію 25 Ga з етапом ПРЛК з видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою 18% газоповітряною сумішшю C3F8 або силіконовою олією 5700 мПа залежно від стадії процесу.

Комбіноване лікування призначалося переважно пацієнтам 2-ї і 3-ї груп та включало комбінацію інтравітреального введення анти-VEGF-препаратів, ПРЛК та закритої субтотальної вітректомії 25 Ga.

При стабільності офтальмологічних показників визначали відсутність прогресії ДР (grade 0), повільну прогресію (grade 1) визначали при погіршенні деяких показників, а швидку прогресію (grade 2) – при встановленні наступної стадії ДР або суттєвому погіршенні більшості показників (для пацієнтів з ПДР). На підставі цих даних визначалась ефективність лікування: ефект від нього вважали досягнутим при відсутності або повільному прогресуванні ДР, якщо відбувалося швидке прогресування, ефект вважали не досягнутим.

Статистичний аналіз виконувався в середовищі EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [26] із застосуванням підходу complete-case; рівень статистичної значущості становив  $p < 0.05$  для всіх двобічних тестів. Дизайн аналізу складався з трьох послідовних етапів і був спрямований на стратифікацію пацієнтів за рівнем ризику в межах кожної стадії та порівняння ефективності різних лікувальних стратегій у виділених підгрупах. На першому етапі для кожного маркера окремо оцінювали його прогностичну цінність щодо швидкого прогресування ДР (grade 2 vs grade 0–1) за допомогою бінарної логістичної

регресії з корекцією на вік, стать, тривалість діабету, вихідну стадію ДР та наявність активного стартового лікування. Інформативність маркерів оцінювали за приростом відношення правдоподібності (likelihood ratio  $\chi^2$ , LR  $\chi^2$ ) відносно базової моделі з подальшим коригуванням р-значень за методом Бенджаміні-Хохберга (FDR) для контролю частки хибних відкриттів. На другому етапі для найінформативніших маркерів проводили стадія-специфічний ROC (Receiver Operating Characteristic)-аналіз: криві будували окремо для НПДР, ППДР та ПДР, що дозволяло нівелювати вплив міжстадійної варіабельності розподілу маркерів. Для кожної підгрупи розраховували площу під кривою (area under the curve, AUC) із 95% довірчим інтервалом (confidence interval, CI) за методом DeLong, а оптимальний поріг відсікання визначали за індексом Юдена. На третьому етапі пацієнтів кожної стадії поділяли на підгрупи високого та низького ризику за стадія-специфічним пороговим значенням маркера. У створених підгрупах розраховували частку пацієнтів зі швидким прогресуванням окремо для кожного методу базового лікування. Дані подавали у вигляді описових часток; порівняння методів не трактувалося як доказ переваги через відсутність рандомізації.

## Результати

У ході проспективного спостереження повної когорти пацієнтів ( $n=358$ ) та виділеної біомаркерної підгрупи ( $n=136$ ) було оцінено клінічну траєкторію ДР після призначення стартового лікування. Для виявлення найвагоміших предикторів неефективності терапії (швидкого прогресування захворювання) на першому етапі було реалізовано скринінговий аналіз за допомогою бінарної логістичної регресії з поправкою на вік, стать, тривалість діабету, вихідну стадію ДР та наявність активного лікування. За показником приросту LR  $\chi^2$  та після контролю частки хибних відкриттів (FDR) було встановлено ієрархію інформативності досліджуваних параметрів.

Серед загальноклінічних та офтальмологічних маркерів найбільшу незалежну прогностичну цінність продемонстрували параметри ОКТ – ЦТС та МО, що свідчило про розвиток різних проявів ДМП (усі  $q<0.05$ ). Серед визначених біомаркерів найвищий прогностичний потенціал виявили показники ендотеліальної дисфункції та запалення: LS, EMAP II, ES, IL-1 $\beta$  та eNOS. Саме ці показники були відібрані для подальшого поглибленого аналізу.

Для точної кількісної оцінки прогностичної здатності відібраних маркерів та визначення точок відсікання (cut-offs) на другому етапі було проведено стадія-специфічний ROC-аналіз (табл. 1).

Як свідчать дані, наведені у таблиці 1, прогностична точність загальноклінічних параметрів суттєво залежала від вихідної стадії ДР. Зокрема, кількісні показники макулярного набряку (ЦТС та МО) продемонстрували найвищу дискримінаційну здатність (AUC >

0.82) саме на стадії ППДР, тоді як на стадіях НПДР та ПДР ретинопатії їхня точність була помірною.

Аналогічний стадія-специфічний патерн спостерігався і під час аналізу біомаркерної підгрупи (табл. 2).

Відповідно до таблиці 2, сироваткові біомаркери загалом продемонстрували вищу прогностичну точність (переважна більшість значень AUC перевищувала 0.85) порівняно із загальноклінічними показниками. При цьому було виявлено чітку стадія-специфічну зміну лідерів: якщо на стадії НПДР найвищу точність мав L-селектин, то при прогресуванні до ППДР та ПДР максимальні значення площі під кривою (AUC > 0.94) фіксувалися для EMAP II та IL-1 $\beta$ . Отримані оптимальні порогові значення для кожного маркера в межах кожної стадії (за індексом Юдена) стали основою для фінального етапу дослідження — стратифікації пацієнтів.

На третьому етапі когорту було розподілено на підгрупи низького та високого ризику за допомогою стадія-специфічних порогів, після чого оцінювалася ефективність різних методів стартового лікування. Як еталонні приклади реалізації цього підходу наведено стратифікацію за найкращим інструментальним маркером — ЦТС, та найкращим раннім біомаркером — L-селектином (рис. 1).

Аналіз стратифікованих результатів виявив два стійких клінічно значущих патерни, що відтворювалися незалежно від того, який саме маркер (інструментальний чи лабораторний) використовувався для розподілу. По-перше, у підгрупах високого ризику (на будь-якій стадії ДР) частка швидкого прогресування, що свідчить про неефективність лікування, була критично високою і переважно перевищувала 80–85%. Ця тенденція зберігалася незалежно від обраної лікувальної стратегії (консервативної, лазерної, хірургічної, анти-VEGF-терапії чи комбінованої), що вказує на агресивний фенотип захворювання у цих пацієнтів, який погано піддається стандартним методам корекції. По-друге, у підгрупах низького ризику спостерігалася принципово інша картина: відповідь на лікування була значно кращою, при цьому на стадіях ППДР та ПДР хірургічне втручання або комбінована тактика асоціювалися з найменшою часткою швидкого прогресування порівняно з ізольованою монотерапією. Таким чином, застосування визначених стадія-специфічних порогових значень дозволило чітко виокремити когорту пацієнтів, для яких стандартні алгоритми лікування з високою ймовірністю виявляються неефективними, що може обґрунтувати потребу в їхньому перегляді або інтенсифікації на більш ранніх етапах.

## Обговорення

У проведеному дослідженні показано, що прогнозування неефективності стартового лікування у хворих на ЦД 2-го типу з ДР, яке в даній роботі відповідало швидкому прогресуванню захворювання (grade 2), не може спиратися на універсальний набір ознак,

**Таблиця 1.** Стадія-специфічні результати ROC-аналізу загальноклінічних маркерів для прогнозування швидкого прогресування діабетичної ретинопатії (повна когорта, n=358)

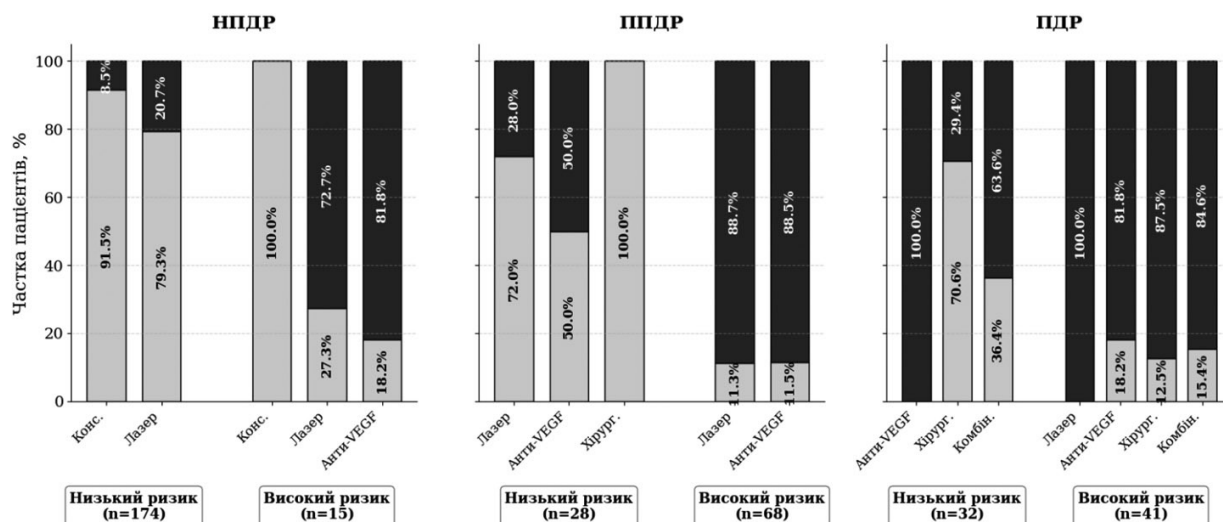
| Маркер              | Стадія ДР | n   | AUC (95% CI)*       | Оптимальний поріг | Чутливість, % | Специфічність, % | Youden J |
|---------------------|-----------|-----|---------------------|-------------------|---------------|------------------|----------|
| МО, мм <sup>3</sup> | НПДР      | 189 | 0,683 (0,576–0,789) | > 0,23            | 31,2          | 96,8             | 0,281    |
|                     | ППДР      | 96  | 0,824 (0,733–0,915) | > 0,21            | 89,4          | 70,0             | 0,594    |
|                     | ПДР       | 73  | 0,664 (0,518–0,811) | > 0,35            | 60,8          | 77,3             | 0,381    |
| ЦТС, мкм            | НПДР      | 189 | 0,682 (0,576–0,788) | > 298             | 31,2          | 96,8             | 0,281    |
|                     | ППДР      | 96  | 0,834 (0,747–0,921) | > 271             | 89,4          | 70,0             | 0,594    |
|                     | ПДР       | 73  | 0,659 (0,507–0,810) | > 317             | 68,6          | 72,7             | 0,414    |
| ДМП                 | НПДР      | 189 | 0,634 (0,551–0,717) | = 1               | 31,2          | 95,5             | 0,268    |
|                     | ППДР      | 95  | 0,705 (0,606–0,804) | = 1               | 67,7          | 73,3             | 0,410    |
|                     | ПДР       | 73  | 0,707 (0,592–0,822) | = 1               | 68,6          | 72,7             | 0,414    |
| ДМН                 | НПДР      | 189 | 0,615 (0,538–0,692) | = 1               | 25,0          | 98,1             | 0,231    |
|                     | ППДР      | 96  | 0,529 (0,439–0,619) | = 1               | 25,8          | 80,0             | 0,058    |
|                     | ПДР       | 73  | 0,560 (0,434–0,686) | = 1               | 52,9          | 59,1             | 0,120    |
| HbA1c, %            | НПДР      | 189 | 0,604 (0,497–0,711) | > 7,7             | 78,1          | 42,7             | 0,208    |
|                     | ППДР      | 96  | 0,693 (0,587–0,800) | > 9,6             | 62,1          | 80,0             | 0,421    |
|                     | ПДР       | 73  | 0,574 (0,434–0,714) | > 11,2            | 56,9          | 63,6             | 0,205    |

Примітки. Оптимальний поріг визначено за максимальним значенням індексу Юдена, \*95% довірчий інтервал (CI) розраховано за методом DeLong. Для якісних показників (макулопатія, ДМН) = 1 означає їх наявність, ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – неproліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; МО – макулярний об'єм сітківки; ЦТС – центральна товщина сітківки; HbA1c – глікозильований гемоглобін; ДМН – діабетичний макулярний набряк; ДМП – діабетична макулопатія; ROC – receiver operating characteristic; AUC – площа під кривою (area under the curve).

**Таблиця 2.** Стадія-специфічні результати ROC-аналізу біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції для прогнозування швидкого прогресування діабетичної ретинопатії (біомаркерна підгрупа, n=136)

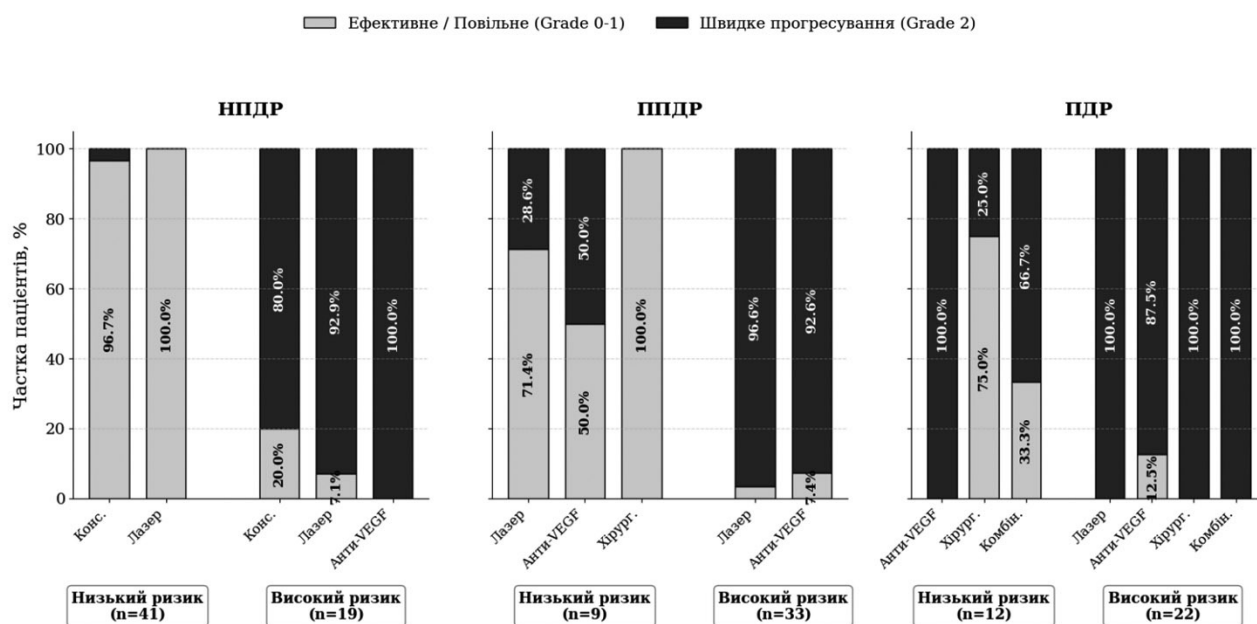
| Маркер               | Стадія ДР | n  | AUC (95% CI)*       | Оптимальний поріг | Чутливість, % | Специфічність, % | Youden J |
|----------------------|-----------|----|---------------------|-------------------|---------------|------------------|----------|
| LS, нг/мл            | НПДР      | 60 | 0,979 (0,949–1,000) | > 33,4            | 94,4          | 95,2             | 0,897    |
|                      | ППДР      | 42 | 0,929 (0,846–1,000) | > 49,0            | 93,9          | 77,8             | 0,717    |
|                      | ПДР       | 34 | 0,774 (0,551–0,997) | > 59,6            | 75,0          | 83,3             | 0,583    |
| EMAP II, нг/мл       | НПДР      | 60 | 0,769 (0,648–0,889) | > 3,59            | 94,4          | 54,8             | 0,492    |
|                      | ППДР      | 42 | 0,943 (0,878–1,000) | > 7,04            | 84,8          | 100,0            | 0,848    |
|                      | ПДР       | 34 | 0,988 (0,960–1,000) | > 8,65            | 92,9          | 100,0            | 0,929    |
| ES, нг/мл            | НПДР      | 60 | 0,695 (0,514–0,876) | > 32,5            | 61,1          | 88,1             | 0,492    |
|                      | ППДР      | 42 | 0,902 (0,807–0,997) | > 50,0            | 84,8          | 100,0            | 0,848    |
|                      | ПДР       | 34 | 0,920 (0,820–1,000) | > 58,6            | 89,3          | 83,3             | 0,726    |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл | НПДР      | 60 | 0,580 (0,403–0,757) | > 64,5            | 33,3          | 92,9             | 0,262    |
|                      | ППДР      | 42 | 0,990 (0,968–1,000) | > 77,2            | 97,0          | 100,0            | 0,970    |
|                      | ПДР       | 34 | 0,917 (0,822–1,000) | > 192,2           | 82,1          | 100,0            | 0,821    |
| eNOS, пмоль/мл       | НПДР      | 60 | 0,708 (0,566–0,851) | < 206             | 72,2          | 73,8             | 0,460    |
|                      | ППДР      | 42 | 0,747 (0,599–0,896) | < 193             | 57,6          | 100,0            | 0,576    |
|                      | ПДР       | 34 | 0,952 (0,883–1,000) | < 121             | 89,3          | 100,0            | 0,893    |

Примітки. Оптимальний поріг визначено за максимальним значенням індексу Юдена, \* 95% довірчий інтервал (CI) розраховано за методом DeLong, ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – неproліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; LS – L-селектин; ES – E-селектин; EMAP II – ендотеліально-моноцитарний активуючий поліпептид II; IL-1 $\beta$  – інтерлейкін-1 $\beta$ ; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза; ROC – receiver operating characteristic; AUC – площа під кривою (area under the curve).



**Рис. 1.** Ефективність методів стартового лікування діабетичної ретинопатії залежно від стадія-специфічної стратифікації ризику за показником центральної товщини сітківки (ЦТС). Наведено частки пацієнтів із відсутністю або повільним прогресуванням захворювання (grade 0–1, світло-сірі сегменти) та швидким прогресуванням (grade 2, темнісірі сегменти) у повній когорті (n=358). Розподіл на підгрупи низького та високого ризику здійснено за стадія-специфічними пороговими значеннями ЦТС, визначеними за допомогою ROC-аналізу:  $\leq 298$  та  $> 298$  мкм для НПДР;  $\leq 271$  та  $> 271$  мкм для ППДР;  $\leq 317$  та  $> 317$  мкм для ПДР відповідно. Значення n під віссю абсцис вказує на загальну кількість пацієнтів у відповідній підгрупі ризику. Порівняння лікувальних стратегій є описовим.

ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; Конс. – консервативне лікування; Комбін. – комбіноване лікування; Хірург. – хірургічне лікування.



**Рис. 2.** Ефективність методів стартового лікування діабетичної ретинопатії залежно від стадія-специфічної стратифікації ризику за сироватковим рівнем L-селектину (LS). Наведено частки пацієнтів із відсутністю або повільним прогресуванням захворювання (grade 0–1, світло-сірі сегменти) та швидким прогресуванням (grade 2, темнісірі сегменти) у біомаркерній підгрупі (n=136). Розподіл на підгрупи низького та високого ризику здійснено за стадія-специфічними пороговими значеннями L-селектину, визначеними за допомогою ROC-аналізу:  $\leq 33,4$  та  $> 33,4$  нг/мл для НПДР;  $\leq 49,0$  та  $> 49,0$  нг/мл для ППДР;  $\leq 59,6$  та  $> 59,6$  нг/мл для ПДР відповідно. Значення n під віссю абсцис вказує на загальну кількість пацієнтів у відповідній підгрупі ризику. Порівняння лікувальних стратегій є описовим. ДР – діабетична ретинопатія; НПДР – непроліферативна ДР; ППДР – препроліферативна ДР; ПДР – проліферативна ДР; Конс. – консервативне лікування; Комбін. – комбіноване лікування; Хірург. – хірургічне лікування.

однаково придатний для всіх стадій. Найбільш принциповим результатом стало виявлення стадій-залежної зміни прогностично найінформативніших параметрів: серед клініко-інструментальних показників провідне місце посіли параметри ОКТ, тоді як серед сироваткових маркерів на стадії НППДР найкращу дискримінацію демонстрував LS, а на стадіях ППДР і ПДР – ЕМАР-II, IL-1 $\beta$ , ES та eNOS. Такий патерн добре узгоджується з сучасною концепцією ДР як динамічного нейроваскулярного процесу, в якому локальні структурні зміни сітківки поєднуються із системними проявами запалення та ендотеліальної дисфункції, а прогностична вага окремих маркерів змінюється в міру прогресування хвороби [5, 6, 10, 27, 28].

Те, що серед загальноклінічних та офтальмологічних показників найбільшу незалежну цінність у нашій когорті мали ЦТС, МО та інші клінічні ознаки ДМП, видається патофізіологічно логічним. Перевага ОКТ-параметрів над HbA1c свідчить, що для прогнозу не ефективності лікування важливіші безпосередні ознаки активності ретинального ураження, ніж середні показники метаболічного контролю. Особливо показовим є те, що найкраща дискримінаційна здатність ЦТС і МО спостерігалася на стадії ППДР. Імовірно, саме на цьому етапі макулярний набряковий та ішемічний компоненти вже достатньо виражені, щоб впливати на подальшу клінічну траєкторію, але ще не «перекриваються» тією складною сукупністю фіброзно-проліферативних і тракційних змін, яка властива пізнішій стадії ПДР. Така інтерпретація відповідає сучасним уявленням про фенотип-залежну прогностичну роль ОКТ-показників при діабетичному ураженні макули [11, 12, 29, 30]. З іншого боку, формування цих несприятливих структурних змін сітківки тісно пов'язане із системними метаболічними порушеннями. Як ми показали у нашому нещодавньому дослідженні, атерогенна дисліпідемія (зокрема, підвищення рівня ЛПНЩ, ЛПДНЩ та не-ЛПВЩ) є вагомим системним предиктором розвитку діабетичного макулярного набряку та погіршення параметрів ОКТ [31]. Це додатково підкреслює необхідність комплексного підходу до стратифікації ризику, що об'єднує локальні ретинальні характеристики та системний метаболічний фон.

Серед сироваткових показників найбільш змістовним для ранньої стратифікації ризику виявився LS. Це спостереження має переконливе біологічне підґрунтя, оскільки селектини є ключовими медіаторами початкових етапів взаємодії лейкоцитів з ендотелієм, а лейкостаз вважають однією з ранніх ланок мікросудинного ушкодження сітківки при діабеті [7, 13–15, 28, 32–35]. Отже, висока прогностична цінність LS саме при НППДР може відображати ситуацію, коли клінічно ще не домінують незворотні проліферативні зміни, але вже активно працюють механізми лейкоцитарної адгезії, локального запалення та порушення гематоретинального бар'єру. Раніше ми вже звертали увагу на критичну важливість ідентифікації предикторів про-

гресування саме на початковій, непроліферативній стадії ДР, досліджуючи роль HbA1c, ліпопротеїдів та показників коагулограми [36]. Поточні результати доповнюють ці дані, вказуючи на те, що серед спеціалізованої панелі маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції саме розчинний L-селектин виступає найбільш раннім і чутливим індикатором переходу до несприятливого перебігу. Водночас посилення ролі ES на стадіях ППДР і ПДР є не менш закономірним, оскільки цей маркер безпосередньо відображає активацію самого ендотелію, тобто той рівень судинного стресу, який очікувано поглиблюється в міру переходу до тяжчих стадій ДР [7, 13–15, 28, 32–35].

Разом із тим наші дані не слід трактувати як підтвердження абсолютної універсальності циркулюючих молекул адгезії для всіх популяцій хворих. У літературі є й роботи, в яких переконливого зв'язку між розчинними молекулами адгезії та розвитком ретинопатії не виявлено [16]. Найімовірніше, така варіабельність зумовлена відмінностями дизайну, типу ЦД, стадійної структури вибірки, вибраних кінцевих точок і відсутністю поділу пацієнтів за вихідною стадією ДР. Показово, що проспективні спостереження та когортні дослідження все ж підтримують прогностичну роль ендотеліальної дисфункції й низькоградієнтного запалення у розвитку та прогресуванні ретинопатії [16, 28, 37–39]. У цьому контексті наші результати не суперечать попереднім даним, а радше уточнюють умови, за яких такі маркери є справді клінічно інформативними.

Ще більш важливим видається зміщення «біомаркерних лідерів» при переході до ППДР і ПДР. Висока точність ЕМАР-II та IL-1 $\beta$  на цих стадіях дає підстави припустити, що в міру прогресування ДР визначальним стає не стільки ранній етап адгезії лейкоцитів, скільки хронізоване прозапальне мікросередовище й глибше ендотеліальне ушкодження. Для IL-1 $\beta$  така інтерпретація особливо переконлива, оскільки цей цитокін є одним із центральних ефektorів інфламасомопосередкованої відповіді, що пов'язана з піроптозом, підвищенням судинної проникності та прогресуванням ретинального ушкодження [8, 9, 17, 40]. Дані щодо ЕМАР-II у контексті ДР залишаються обмеженими, однак відомо, що цей медіатор бере участь у взаємодії моноцитів з ендотелієм, апоптозі та патологічному судинному ремоделюванні [19, 41, 42]. Саме тому його висока дискримінаційна здатність у ППДР і ПДР є одним із найбільш цікавих результатів даної роботи. Не менш показовим є й те, що для ПДР інформативним предиктором виявилось зниження eNOS. Це добре узгоджується з уявленням про виснаження NO-залежних вазопротекторних механізмів, погіршення ендотеліальної реактивності та втрату судинного гомеостазу в умовах тяжкої мікроангіопатії [7, 18]. Отримані дані є логічним продовженням наших попередніх напрацювань, в яких було розроблено прогностичну модель ефективності лікування ДР на основі маркерів ендотеліальної дисфункції, де ЕМАР II та eNOS продемонстрували

вагому класифікаційну здатність [43]. Однак, поточне дослідження суттєво розширює це розуміння, доводячи, що прогностична вага цих ендотеліальних факторів не є статичною, а досягає свого піку та стає клінічно визначальною саме на пізніх (препроліферативній та проліферативній) стадіях захворювання.

У сукупності отримані дані дозволяють вибудувати послідовну патобіологічну схему: від ранньої лейкоцитарно-ендотеліальної активації, на яку чутливо реагує LS, через більш виражену ендотеліальну відповідь із підвищенням ES, до стійкої запальної ампліфікації, пов'язаної з IL-1 $\beta$  та ЕМАР-II, і, зрештою, до виснаження ендотеліального резерву, що відображається зниженням eNOS.

Така схема має експериментальне підґрунтя: лейкостаз, міжклітинна адгезія та запалення прямо залучені до розвитку судинної проникності, оклюзії капілярів і загибелі ендотеліальних клітин у діабетичній сітківці [34, 44–46]. Практичне значення наших результатів полягає не стільки у виборі найкращого методу лікування, скільки в ідентифікації агресивного фенотипу ДР ще до початку терапії. Те, що в підгрупах високого ризику частка швидкого прогресування була дуже високою і переважно перевищувала 80–85% незалежно від типу стартового втручання, свідчить про обмеженість стандартного покрокового підходу в цій категорії хворих. Водночас кращі результати в підгрупах низького ризику та нижча частота швидкого прогресування при хірургічній або комбінованій тактиці на стадіях ППДР/ПДР слід трактувати обережно, оскільки порівняння лікувальних стратегій у нашому дослідженні мали лише описовий характер. Проте сама можливість виділити пацієнтів, для яких ранній перегляд тактики, щільніший моніторинг або мульти-модальне ведення можуть бути доцільними, має безпосередню клінічну цінність [2, 3, 5, 9, 11, 30].

Сильними сторонами дослідження є проспективний дизайн, клінічно релевантна кінцева точка, поєднання повної когорти з поглибленим біомаркерним аналізом у підгрупі, а також визначення практичних порогових значень окремо для кожної стадії ДР.

Водночас отримані результати потрібно інтерпретувати з урахуванням низки обмежень. По-перше, біомаркерна підгрупа була помірною за обсягом, тому точність окремих оцінок потребує підтвердження в більших вибірках. По-друге, усі сироваткові маркери визначалися одноразово на вихідному етапі, тоді як їхня динаміка під впливом лікування могла б мати додаткове прогностичне значення. По-третє, запропоновані порогові значення мають прагматичний характер для даної когорти й потребують зовнішньої валідації перед широким впровадженням. Нарешті, робота не була призначена для порівняльної оцінки ефективності окремих лікувальних стратегій, тому будь-які висновки щодо переваги певного втручання були б некоректними. Попри це, дослідження демонструє, що інтеграція ОКТ-параметрів із сироватковими маркера-

ми запалення та ендотеліальної дисфункції може стати реалістичною основою для більш точної персоналізованої стратифікації ризику неефективності стартового лікування при ДР.

## Висновки

1. У хворих на ЦД 2-го типу із ДР прогностична цінність маркерів неефективності стартового лікування, яку в дослідженні визначали як швидке прогресування захворювання (grade 2), має виражений стадія-специфічний характер; використання єдиного універсального набору предикторів для всіх стадій ДР є недостатньо інформативним.

2. Серед клініко-офтальмологічних показників найбільшу незалежну прогностичну цінність продемонстрували параметри ОКТ – ЦТС, МО та ознаки різних проявів ДМП; при цьому найвищу дискримінаційну здатність ЦТС і МО мали на стадії ППДР.

3. Сироваткові біомаркери запалення та ендотеліальної дисфункції загалом продемонстрували вищу прогностичну точність, ніж загальноклінічні показники. На стадії НПДР найінформативнішим маркером був LS, на стадії ППДР – IL-1 $\beta$  та ЕМАР II, а на стадії ПДР – ЕМАР II та eNOS.

4. Визначення стадія-специфічних порогових значень для найбільш інформативних клініко-інструментальних і лабораторних маркерів дозволило розподілити пацієнтів на підгрупи низького та високого ризику неефективності стартового лікування; у підгрупах високого ризику частка швидкого прогресування ДР переважно перевищувала 80–85%.

5. Інтегроване застосування ОКТ-параметрів і сироваткових біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції є обґрунтованим підходом до персоналізованої стадія-специфічної стратифікації ризику та може бути використане для раннього виокремлення пацієнтів із високою ймовірністю неефективності стартового лікування.

## Авторський внесок

Могілевський С. Ю. — розробка концепції, проєкування, аналіз та інтерпретація даних; Сердюк А. В. — збір даних і проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, підготовка та рецензування рукопису; Сердюк В. Н. — збір даних, організація і проведення досліджень; Бабенко М. С. — проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, підготовка рукопису; Зяблицев С. В. — розробка концепції, аналіз та інтерпретація даних. Усі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

## Джерела підтримки

Відсутні.

## Відмови від відповідальності

Висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційною позицією установи.

## Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо предмета або матеріалів, описаних і обговорених у цьому рукописі.

### Заява про дотримання етичних норм

Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження 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.

### Заява про доступність даних

Дані, отримані та/або проаналізовані під час цього дослідження, можна отримати у відповідного автора за обґрунтованим запитом.

### Скорочення

ВІ – вірогідний інтервал; ВШ – відношення шансів; ДМН – діабетичний макулярний набряк; ДР – діабетична ретинопатія; ЕТ-1 – ендотелін-1; НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія; ОКТ – оптична когерентна томографія; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія; ПРЛК – панретинальна лазерна коагуляція; р – рівень значущості відмінностей; ЦД – цукровий діабет; AUC – площа під кривою операційних характеристик;  $b \pm m$  – коефіцієнт моделі та його стандартна похибка; EMAP-II – ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза; HbA1c – глікований гемоглобін; IL-1 $\beta$  – інтерлейкін 1 $\beta$ ; IL-6 – інтерлейкін 6; NO – оксид азота; NOx – метаболіти оксиду азоту.

### Література

- 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.
- Lim JJ, Kim SJ, Bailey ST, Kovach JL, Vemulakonda GA, Ying GS, Flaxel CJ; 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.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes\*. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Supplement\_1):S261-S276. doi: 10.2337/dc26-S012.
- Kaurich C, Mahajan N, Bhatwadekar AD. Precision Medicine for Diabetic Retinopathy: Integrating Genetics, Biomarkers, Lifestyle, and AI. *Genes (Basel)*. 2025 Sep 16;16(9):1096. doi: 10.3390/genes16091096.
- Mellor J, Jeyam A, Beulens JWJ, Bhandari S, Broadhead G, Chew E, et al. Role of Systemic Factors in Improving the Prognosis of Diabetic Retinal Disease and Predicting Response to Diabetic Retinopathy Treatment. *Ophthalmol Sci*. 2024 Feb 17;4(4):100494. doi: 10.1016/j.xops.2024.100494.
- Chondrozoumakis G, Chatzimichail E, Habra O, Vounotrypdis E, Papanas N, Gatziofufas Z, et al. Retinal Biomarkers in Diabetic Retinopathy: From Early Detection to Personalized Treatment. *J Clin Med*. 2025 Feb 18;14(4):1343. doi: 10.3390/jcm14041343.
- Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 4;11:591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591.
- 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.
- Seo H, Park SJ, Song M. Diabetic Retinopathy (DR): Mechanisms, Current Therapies, and Emerging Strategies. *Cells*. 2025 Mar 4;14(5):376. doi: 10.3390/cells14050376.
- Wang J, Song X, Xia Z, Feng S, Zhang H, Xu C, et al. Serum biomarkers for predicting microvascular complications of diabetes mellitus. *Expert Rev Mol Diagn*. 2024 Aug;24(8):703-713. doi: 10.1080/14737159.2024.2391021.
- 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. Epub 2023 Nov 7. Erratum in: *Prog Retin Eye Res*. 2025 Jan;104:101319. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101319.
- Nanji K, Hatamnejad A, Grad J, El-Sayes A, Mihalache A, Gemae M, et al. Visual outcomes associated with optical coherence tomography biomarkers in diabetic macular edema: A systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2026 Mar-Apr;71(2):289-308. doi: 10.1016/j.survophthal.2025.09.009.
- Cappenberg A, Kardell M, Zarbock A. Selectin-Mediated Signaling-Shedding Light on the Regulation of Integrin Activity in Neutrophils. *Cells*. 2022 Apr 12;11(8):1310. doi: 10.3390/cells11081310.
- Przęczek K, Cibor D, Zwolińska-Wcisło M, Owczarek D. Circulating cell adhesion molecules as biomarkers in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2025 Dec 1;16:1680317. doi: 10.3389/fimmu.2025.1680317.
- Machoń NJ, Zdanowska N, Klimek-Trojan P, Owczarczyk-Saczonek A. Vascular Cell Adhesion Molecule 1 and E-Selectin as Potential Cardiovascular Risk Biomarkers in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 18;26(2):792. doi: 10.3390/ijms26020792.
- 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.
- Kuo CYJ, Murphy R, Rupenthal ID, Mugisho OO. Correlation between the progression of diabetic retinopathy and inflammasome biomarkers in vitreous and serum - a systematic review. *BMC Ophthalmol*. 2022 May 27;22(1):238. doi: 10.1186/s12886-022-02439-2.
- Gericke A, Buonfiglio F. Physiological and Pathophysiological Relevance of Nitric Oxide Synthases (NOS) in Retinal Blood Vessels. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024 May 16;29(5):190. doi: 10.31083/j.fbl2905190.
- Adly AAM, Ismail EA, Tawfik LM, Ebeid FSE, Hassan AAS. Endothelial monocyte activating polypeptide II in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to micro-vascular complications. *Cytokine*. 2015 Dec;76(2):156-162. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.006.
- 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.

21. Yang Z, Tan TE, Shao Y, Wong TY, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 16;13:1079217. doi: 10.3389/fendo.2022.1079217.
22. 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.
23. 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.
24. Bennett ST, Lehman CM, Rodgers GM, authors; Thompson C, Blaylock RC, editors. *Laboratory Hemostasis: A Practical Guide for Pathologists*. 2nd ed. Cham: Springer; 2015. 244 p. doi: 10.1007/0-387-36840-X.
25. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 2001 Feb;5(1):62-71. doi: 10.1006/niox.2000.0319.
26. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
27. Hartnett ME, Fickweiler W, Adamis AP, Brownlee M, Das A, Duh EJ, et al. Rationale of Basic and Cellular Mechanisms Considered in Updating the Staging System for Diabetic Retinal Disease. *Ophthalmol Sci*. 2024 Mar 27;4(5):100521. doi: 10.1016/j.xops.2024.100521.
28. Storti F, Pulley J, Kuner P, Abt M, Luhmann UFO. Circulating Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation in Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Oct 4;10(12):8. doi: 10.1167/tvst.10.12.8.
29. Yanxia C, Xiongyi Y, Min F, Xiaoyun K. Optical Coherence Tomography-Based Grading of Diabetic Macular Edema Is Associated with Systemic Inflammatory Indices and Imaging Biomarkers. *Ophthalmic Res*. 2024;67(1):96-106. doi: 10.1159/000535199.
30. Sen S, Khalid H, Udaya P, Raman R, Rajendram R, ElHousseini Z, et al. Ultrastructural imaging biomarkers in diabetic macular edema: A major review. *Indian J Ophthalmol*. 2025 Jan 1;73(Suppl 1):S7-S23. doi: 10.4103/IJO.IJO\_878\_24. Epub 2024 Dec 24. Erratum in: *Indian J Ophthalmol*. 2025 Feb 1;73(2):309. doi: 10.4103/IJO.IJO\_107\_25.
31. Serdyuk AV, Mogilevsky SYu, Babenko MS, Ziablitshev SV. Atherogenic dyslipidemia (lipid fractions and simple lipid indices) as a predictor of diabetic macular edema and adverse optical coherence tomography outcomes in diabetic retinopathy. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2026;22(2):126-134. doi: 10.22141/2224-0721.22.2.2026.1686.
32. 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.
33. Yang J, Liu Z. Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 25;13:816400. doi: 10.3389/fendo.2022.816400.
34. Sheng X, Zhang C, Zhao J, Xu J, Zhang P, Ding Q, et al. Microvascular destabilization and intricated network of the cytokines in diabetic retinopathy: from the perspective of cellular and molecular components. *Cell Biosci*. 2024 Jun 27;14(1):85. doi: 10.1186/s13578-024-01269-7.
35. 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.
36. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyblytsev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *Ukr J Ophthal* 2024;4(519):38-45. doi: 10.31288/oftalmolzh202443845.
37. Majidova SR. Evaluation of Hypoxia and Microcirculation Factors in the Progression of Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024 Jan 2;65(1):35. doi: 10.1167/iov.65.1.35.
38. Rajab HA, Baker NL, Hunt KJ, Klein R, Cleary PA, Lachin J, et al.; DCCT/EDIC Group of Investigators. The predictive role of markers of Inflammation and endothelial dysfunction on the course of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015 Jan-Feb;29(1):108-14. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.004.
39. Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schumberg DA. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Apr;131(4):514-21. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2299.
40. Zheng X, Wan J, Tan G. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in diabetic retinopathy. *Front Immunol*. 2023 Apr 25;14:1151185. doi: 10.3389/fimmu.2023.1151185.
41. van Horssen R, Eggermont AM, ten Hagen TL. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II and its functions in (patho)physiological processes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006 Oct;17(5):339-48. doi: 10.1016/j.cytogfr.2006.08.001.
42. Yuan X, Wang X, Ma X, Mao Y, Wang Q. AIMP1: multifunctional regulator in physiology and pathology with therapeutic implications. *PeerJ*. 2025 Nov 18;13:e20334. doi: 10.7717/peerj.20334.
43. Mogilevskyy S Yu, Serdiuk AV, Serdiuk VN, Ziablitshev SV. Model for predicting the efficacy of treating diabetic retinopathy in type 2 diabetes on the basis of determination of markers of endothelial dysfunction. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2025;5(527):3-12. doi: 10.31288/oftalmolzh20256312.
44. Monickaraj F, Acosta G, Cabrera AP, Das A. Transcriptomic Profiling Reveals Chemokine CXCL1 as a Mediator for Neutrophil Recruitment Associated With Blood-Retinal Barrier Alteration in Diabetic Retinopathy. *Diabetes*. 2023 Jun 1;72(6):781-794. doi: 10.2337/db22-0619.
45. Guo C, Sodhi A. Molecular stress and neurovascular injury in the diabetic retina. *J Clin Invest*. 2026 Mar 2;136(5):e200945. doi: 10.1172/JCI200945.
46. Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, Kaštelan H, Gverović Antunica A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med (Zagreb)*. 2020 Oct 15;30(3):030502. doi: 10.11613/BM.2020.030502.

# Macular thickness in patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy: a cross-sectional study

Sura Luay Kadhim

Al-Kindy College of Medicine, University of Baghdad, Baghdad (Iraq)

## Товщина макули у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу без клінічної діабетичної ретинопатії: крос-секційне дослідження

Сура Луай Кадхім

Медичний коледж Аль-Кінді, Багдадський університет, Багдад (Ірак)

### Abstract

**Background.** Diabetic retinopathy (DR) is a major cause of visual impairment. Optical coherence tomography (OCT) enables the detection of early retinal structural changes before clinically evident retinopathy; however, findings on macular thickness in diabetes without retinopathy remain inconsistent, and data from Iraqi populations are limited. This study aimed to evaluate macular thickness in Iraqi patients with diabetes mellitus (DM) without clinical DR.

**Methods.** This observational, analytical cross-sectional study was conducted from January 2025 to January 2026 and included 53 participants (26 patients with DM without DR and 27 healthy controls). All participants underwent a standardized ophthalmic examination. Macular thickness was measured using spectral-domain OCT (Topcon 3D OCT). Only the right eye was analyzed to avoid inter-eye correlation. Central subfield macular thickness (CSMT) and ET-DRS-based regional thickness were recorded.

**Results.** The diabetes group was significantly older than controls ( $p < 0.001$ ). CSMT differed significantly between

groups in unadjusted analysis ( $p < 0.0001$ ). However, after adjustment for age, the direction of this association was reversed, indicating a strong confounding effect. No significant differences were observed in the parafoveal region. In the perifoveal region, the nasal subfield was significantly thicker ( $p = 0.004$ ), and this difference remained significant after age adjustment ( $p = 0.009$ ), while the temporal difference was not significant after adjustment. ROC analysis showed high discriminative ability of CSMT ( $AUC = 0.965$ ), with a cutoff of  $\leq 236 \mu m$  yielding high sensitivity (96.2%) and specificity (88.9%).

**Conclusions.** Patients with DM without clinical DR demonstrated alterations in macular thickness, including localized nasal perifoveal thickening, suggesting early retinal structural changes detectable by OCT. While CSMT demonstrated strong discriminative performance, its sensitivity to age-related effects limits its reliability as a standalone biomarker. These findings are exploratory and require confirmation in larger, well-controlled studies.

**Keywords:** diabetic retinopathy; diabetes mellitus; macula; optical coherence tomography; retinal thickness.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202634754>

UDC: 617.736-06:616.379-008.64]-07

**Corresponding author:** Sura Luay Kadhim. Al-Kindy College of Medicine, University of Baghdad, Baghdad, Iraq.  
E-mail: [Sura.luay@kmc.uobaghdad.edu.iq](mailto:Sura.luay@kmc.uobaghdad.edu.iq)

Received 2026-02-23

Accepted 2026-04-24

**Cite this article as:** Sura Luay Kadhim. Macular thickness in patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy: a cross-sectional study. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:47-54.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Sura Luay Kadhim, 2026

### Резюме

Діабетична ретинопатія (ДР) є однією з основних причин порушення зору. Оптична когерентна томографія (ОКТ) дозволяє виявляти ранні структурні зміни сітківки ще до появи клінічних ознак ретинопатії. Однак дані щодо товщини макули у пацієнтів з цукровим діабетом без ДР залишаються суперечливими, а інформація щодо іракської популяції обмежена. Метою цього дослідження було оцінити товщину макули у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) без клінічної ДР.

**Методи.** Це обсерваційне аналітичне поперечне дослідження було проведено з січня 2025 року по січень 2026 року та включало 53 учасники (26 пацієнтів з ЦД

без ДР та 27 здорових осіб контрольної групи). Усі учасники пройшли стандартизоване офтальмологічне обстеження. Товщину макули вимірювали за допомогою спектрально-доменної ОКТ (Торсон 3D ОКТ). Для уникнення міжочного кореляційного впливу аналізували лише праве око. Оцінювали центральну товщину макули (CSMT) та регіональну товщину відповідно до сітки ETDRS.

**Результати.** Група пацієнтів з ЦД була статистично значуще старшою за контрольну групу ( $p < 0,001$ ). CSMT достовірно відрізнялася між групами в некоригованому аналізі ( $p < 0,0001$ ). Однак після корекції за віком напрямків цього зв'язку змінився на протилежний, що свідчить про значний вплив конфаундингу. У парафовеальній зоні статистично значущих відмінностей не виявлено. У перифовеальній зоні товщина в носовому підполі була значно більшою ( $p = 0,004$ ), і ця різниця залишалася статистично значущою після корекції за віком ( $p = 0,009$ ), тоді як різниця в скроневому підполі втратила статистичну

значущість після корекції. ROC-аналіз показав високу дискримінаційну здатність CSMT ( $AUC = 0,965$ ) з пороговим значенням  $\leq 236$  мкм, що забезпечує високу чутливість (96,2%) та специфічність (88,9%).

**Висновки.** У пацієнтів з ЦД без клінічних ознак ДР виявлено зміни товщини макули, зокрема локалізоване потовщення в носовому перифовеальному підполі, що свідчить про ранні структурні зміни сітківки, які можуть бути виявлені за допомогою ОКТ. Хоча CSMT продемонструвала високу дискримінаційну здатність, її чутливість до вікових впливів обмежує надійність як самостійного біомаркера. Ці результати є попередніми та потребують підтвердження у більших, добре контрольованих дослідженнях.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія; цукровий діабет; макула; оптична когерентна томографія; товщина сітківки

## Introduction

Diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema are common vision-threatening complications of diabetes mellitus (DM) [1]. Macular involvement is a leading cause of blindness, and assessing retinal thickness is clinically important [2]. Clinically, macular edema detection depends on the biomicroscopic examination of the fundus [2, 3]. Retinal thickness can be objectively and reproducibly measured using Optical Coherence Tomography (OCT), which is widely used to assess macular thickness abnormalities [4]. OCT distinguishes between two groups of thickness disorders: macular thickening and thinning [4, 5].

The latest IDF Diabetes Atlas (2025) reports that approximately 11% of the adult population lives with DM, and this number is projected to increase to more than 850 million by 2050 [6]. Statistically, all type 1 DM and greater than 50% of type 2 DM patients develop at least one form of DR [1]. Visual impairment is caused by proliferative DR and diabetic macular disease (edema and ischemia) [1], mostly in type-2 DM. Traditionally, macular disease has been diagnosed by slit-lamp biomicroscopy and fundus fluorescein angiography [4, 5]. However, new non-invasive imaging techniques provide great detail inside-the-eye layer-by-layer pictures of the retina, allowing consistent checking of thickness and size in the macula [5]. On the other hand, spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) is a new third-generation high-resolution OCT instrument that provides many advantages, including quick data acquisition time, three-dimensional reconstruction capabilities for retinal imaging, enhanced visualization of fine details within retinal microstructures, as well as the ability to detect very subtle changes within the foveal region not visible clinically. It plays an important role in research studies as well as in clinical practice regarding diagnosis, management, and follow-up assessment concerning foveal edema [5, 7].

SD-OCT-based studies have shown that diabetes can cause significant changes in the structure of retinal layers [8]. Inner retinal layer thinning has been noted as an early neurodegenerative change, possibly even before DR clinically manifests. Conversely, outer retinal layer thickening is seen in eyes with established diabetic retinopathy when compared to diabetic eyes without retinopathy. Published findings are not fully consistent [3, 5]. Some reports describe retinal thinning that may reflect early neurodegeneration; others show localized thickening or altered perfusion in selected macular regions [9, 10]. In addition, evidence from Middle Eastern populations remains limited, and data from Iraqi patients are scarce. Accordingly, the present study aimed to assess macular thickness in Iraqi patients with early diabetes and to determine whether structural changes are present before clinical retinopathy develops.

## Methods

### Study design and population

This was an observational, analytical cross-sectional study conducted at Al-Kindy Teaching Hospital (Baghdad, Iraq) from January 2025 to January 2026. Ethical approval was obtained from the Institutional Review Board of the Department of Ophthalmology, Al-Kindy Teaching Hospital (No. 2033, 2024). Written informed consent was obtained from all participants in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

No formal a priori sample size calculation was performed. Although previous studies have evaluated macular thickness in patients with DM without DR, their findings are heterogeneous and do not provide a consistent basis for reliable effect size estimation. Therefore, given the exploratory nature of the study and the lack of reliable preliminary data for this specific population, all eligible partici-

pants who presented during the study period and met the inclusion criteria were consecutively included.

#### Inclusion criteria

1. Patients diagnosed with type 2 DM without clinical signs of DR
2. Age  $\geq 18$  years
3. Ability to undergo an OCT examination, defined as adequate fixation, sufficient patient cooperation, and absence of significant media opacity affecting image quality.

#### Exclusion criteria

1. Macular diseases (macular edema, macular holes, age-related macular degeneration)
2. Uveitis
3. Severe myopia (spherical equivalent  $\leq -6.00$  diopters)
4. Glaucoma
5. Vascular occlusive diseases
6. Cataract affecting the OCT image quality
7. Previous ocular interventions (intravitreal therapy, retinal laser treatment, or vitrectomy)

Exclusion criteria were assessed based on clinical ophthalmic examination, OCT findings, and review of medical records.

DM was defined as a prior clinical diagnosis of type 2 DM and/or current use of antidiabetic therapy, as documented in the medical records.

The absence of DR was confirmed by a comprehensive fundus examination performed by an ophthalmologist. OCT was additionally used to assess macular structure and exclude macular pathology.

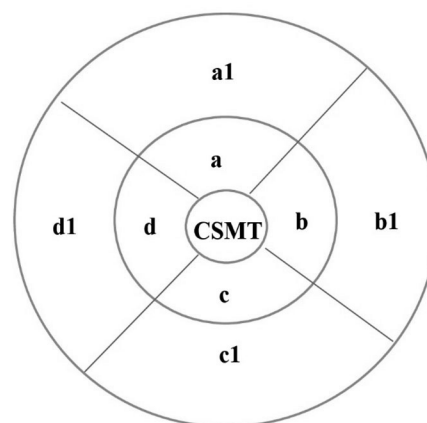
The control group consisted of individuals without DM who attended the same clinic for routine ophthalmic examination and had no history of retinal disease. The absence of diabetes was based on medical history and patient report. Participants were not age-matched; therefore, age was included as a covariate in the statistical analysis. Demographic data (age and sex) were obtained through direct patient interviews.

#### Ocular examination and OCT assessment

All participants underwent a standardized ophthalmic evaluation to determine eligibility for inclusion in the study. Fundus examination was performed by an ophthalmologist to confirm the absence of clinical DR in the diabetic group and to exclude other retinal or macular pathologies in both groups. Examiners were not blinded to group allocation, as assessments were performed in a routine clinical setting.

Macular thickness was assessed using an SD-OCT device (TOPCON 3D OCT, Topcon Corporation, Tokyo, Japan) [16-18]. All OCT scans were performed under standardized conditions by a trained operator.

Only high-quality scans with correct segmentation were included based on signal strength and segmentation quality provided by the device software. Scans with motion artifacts, poor fixation, or segmentation errors were excluded to ensure measurement accuracy.



**Figure 1.** ETDRS macular grid showing CSMT, perifoveal (outer ring), and parafoveal (inner ring) subfields.

Macular thickness measurements were obtained using the built-in macular mapping software based on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grid. The ETDRS grid divides the macula into central, perifoveal (outer ring), and parafoveal (inner ring) regions.

Central subfield macular thickness (CSMT) was defined as the mean retinal thickness in the area of a circle with a 1-mm diameter centered on the macula. Besides the subfield central, macular thickness was also assessed in eight contiguous regions: four parafoveal subfields – superior, nasal, inferior, and temporal, and four perifoveal subfields – superior, nasal, inferior, and temporal. All measurements were taken with the same OCT device and scan protocol to maintain consistency between subjects. Figure 1 shows the ETDRS macular grid applied for thickness analysis.

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics (version 26.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Normality of data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Continuous variables are presented as mean and the standard deviation ( $M \pm SD$ ) or median and interquartile range [Me (Q25-Q75)], according to data distribution. Categorical variables are presented as frequencies and percentages.

To ensure independence of observations and avoid inter-eye correlation, only one eye per participant (the right eye) was included in the analysis. Between-group comparisons were performed using the independent-samples t-test for normally distributed variables and the Mann–Whitney U test for non-normally distributed variables. Effect sizes are reported as mean differences or Hodges–Lehmann median differences with corresponding 95% confidence intervals (95% CI). For variables showing statistically significant differences in univariate analysis, analysis of covariance (ANCOVA) was performed to evaluate group differences after adjustment for age. Assumptions of ANCOVA, including homogeneity of variances and homoge-

neity of regression slopes, were assessed using Levene's test ( $p > 0.05$  for all models).

Correlation between age and macular thickness parameters was evaluated using Spearman's rank correlation coefficient.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed as an exploratory assessment of the discriminative ability of CSMT. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

A post hoc power analysis was conducted based on the observed difference in CSMT between groups to provide additional context for the observed effect size. Statistical power was estimated using G\*Power software (version 3.1.9.7; Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany) for a two-tailed independent-samples  $t$ -test at a significance level of 0.05.

## Results

A total of 53 participants were included in the study, comprising 26 patients with type 2 DM without DR and 27 healthy controls. The diabetes group was significantly older than the control group ( $p < 0.001$ ), while sex distribution, visual acuity, refractive error, and OCT signal strength were similar between the groups (Table 1).

The overall CSMT of the right eye was significantly greater in the DM without DR group compared with controls ( $p < 0.0001$ ). A post hoc power analysis demonstrated a large effect size (Cohen's  $d = 2.11$ ). Using a two-tailed independent-samples  $t$ -test with an alpha level of 0.05 and the present sample sizes ( $n = 26$  and  $n = 27$ ), the estimated statistical power ( $1 - \beta$ ) was  $> 0.99$ , indicating high statistical power for the observed difference.

Detailed macular thickness measurements across ETDRS subfields are presented in Table 2.

**Table 1.** Baseline characteristics of the study participants.

| Variable                   | DM without DR (n=26) | Control (n=27)     | Mean difference (95% CI) | p-value |
|----------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------|---------|
| Age (years)                | 56.73 $\pm$ 8.04     | 46.56 $\pm$ 9.15   | 10.17 (5.44; 14.90)      | <0.001  |
| Sex, n (%)                 |                      |                    |                          |         |
| • Male                     | 13 (50.0)            | 15 (55.6)          | —                        | 0.68    |
| • Female                   | 13 (50.0)            | 12 (44.4)          | —                        |         |
| Visual acuity (LogMAR)     | 0.19 $\pm$ 0.14      | 0.15 $\pm$ 0.12    | 0.04 (−0.03; 0.11)       | 0.27    |
| Spherical equivalent (D)   | −0.31 $\pm$ 2.11     | −1.12 $\pm$ 2.32   | 0.81 (−0.39; 2.01)       | 0.18    |
| OCT signal strength        | 7.6 $\pm$ 1.2        | 7.8 $\pm$ 0.92     | −0.20 (−0.78; 0.38)      | 0.49    |
| CSMT ( $\mu$ m), right eye | 250.26 $\pm$ 14.97   | 218.92 $\pm$ 14.70 | 31.34 (23.32; 39.36)     | <0.001  |

Data are presented as  $M \pm SD$ . Between-group differences are expressed as mean differences with 95% CI. P-values were calculated using the independent-samples  $t$ -test. Abbreviations: D, diopters;  $\mu$ m, micrometers; LogMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; CSMT, central subfield macular thickness; OCT, optical coherence tomography.

**Table 2.** Macular thickness measurements in ETDRS subfields (right eye).

| Parameter ( $\mu$ m) | Control (n=27)     | DM without DR (n=26) | Difference (95% CI)   | p-value |
|----------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| <b>Parafoveal</b>    |                    |                      |                       |         |
| Superior             | 277.89 $\pm$ 11.46 | 278.18 $\pm$ 11.54   | 0.29 (−4.77; 5.37)    | 0.904   |
| Nasal                | 294.33 $\pm$ 8.87  | 288.11 $\pm$ 9.77    | −6.22 (−11.11; −2.33) | 0.003   |
| Inferior             | 276.41 $\pm$ 8.18  | 273.66 $\pm$ 10.25   | −2.75 (−7.62; 2.12)   | 0.261   |
| Temporal             | 301 (290–309.75)   | 299.5 (290–310)      | −1.0 (−8.0; 7.0)      | 1.000   |
| <b>Perifoveal</b>    |                    |                      |                       |         |
| Superior             | 280 (274–287.75)   | 276.5 (275–283)      | −3.0 (−9.0; 4.0)      | 0.748   |
| Nasal                | 287.62 $\pm$ 6.96  | 294.33 $\pm$ 8.87    | 6.71 (2.40; 11.02)    | 0.004   |
| Inferior             | 277 (270.5–282)    | 274 (269–279)        | −3.0 (−8.0; 4.0)      | 0.407   |
| Temporal             | 264 (260–270)      | 259.5 (257–264)      | −4.0 (−8.0; −1.0)     | 0.047   |

Data are presented as  $M \pm SD$  and  $Me$  (Q25–Q75), according to data distribution. Between-group differences are expressed as mean differences with 95% CI for normally distributed variables and as Hodges–Lehmann median differences with 95% CI for non-normally distributed variables. P-values were calculated using the independent-samples  $t$ -test or Mann–Whitney U test, as appropriate. Abbreviations: DM, diabetes mellitus; DR, diabetic retinopathy.

**Table 3.** Adjusted analysis of macular thickness (ANCOVA, right eye).

| Parameter ( $\mu\text{m}$ ) | Adjusted Mean (Control) | Adjusted Mean (DM without DR) | F-value | p-value | Partial $\eta^2$ |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------|---------|------------------|
| CSMT                        | 246.07                  | 223.27                        | 29.53   | <0.001  | 0.37             |
| Perifoveal nasal            | 294.32                  | 287.63                        | 6.68    | 0.013   | 0.12             |
| Perifoveal temporal         | 263.13                  | 268.63                        | 0.64    | 0.428   | 0.01             |

Abbreviations: CSMT, central subfield macular thickness; DM, diabetes mellitus; DR, diabetic retinopathy.

In the parafoveal region, no statistically significant differences were observed between groups in any of the subfields (superior, nasal, inferior, or temporal). In contrast, within the perifoveal region, a statistically significant increase in thickness was observed in the nasal subfield in the DM without DR group compared with controls ( $p = 0.004$ ). A statistically significant difference was also noted in the temporal perifoveal subfield ( $p = 0.047$ ). No significant differences were found in the superior or inferior parafoveal subfields.

To account for the effect of age, analysis of covariance (ANCOVA) was performed for variables that were significant in univariate analysis (Table 3).

After adjustment for age, the difference in CSMT between groups remained statistically significant ( $F = 29.53$ ,  $p < 0.001$ ), with a large effect size (partial  $\eta^2 = 0.37$ ). The adjusted mean CSMT was lower in the DM without DR group compared with controls. Similarly, the perifoveal nasal subfield remained significantly different between groups ( $F = 6.68$ ,  $p = 0.013$ ), with a moderate effect size (partial  $\eta^2 = 0.12$ ). In contrast, no significant difference was observed in the perifoveal temporal subfield ( $p = 0.428$ ), with a negligible effect size (partial  $\eta^2 = 0.01$ ).

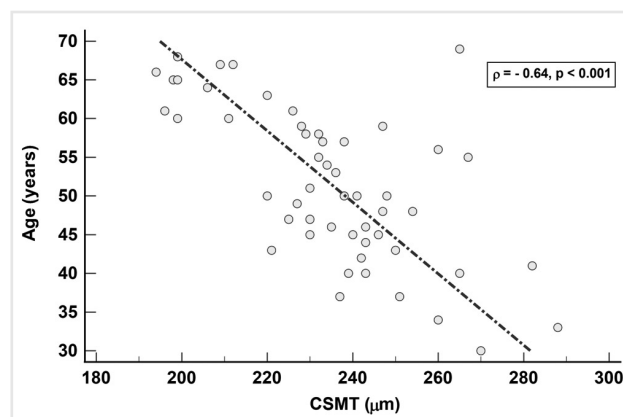
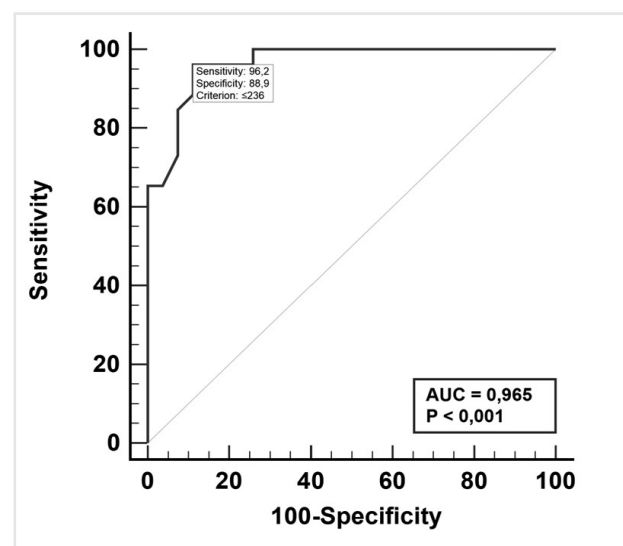
Correlation analysis demonstrated a significant negative association between age and CSMT, indicating that macular thickness decreases with increasing age (Spearman  $\rho = -0.64$ ,  $p < 0.001$ ; Figure 2).

ROC analysis demonstrated high discriminative performance of CSMT between groups, with an area under the curve (AUC) of 0.965 ( $p < 0.001$ ). In this cohort, a cut-off value of  $\leq 236 \mu\text{m}$  yielded high sensitivity (96.2%) and specificity (88.9%) (Figure 3). However, this analysis was performed as an exploratory assessment and should be interpreted with caution, as the model was derived and tested on the same dataset, has not been externally validated, and does not imply clinical or diagnostic applicability.

Representative OCT images are shown in Figure 4 (see cover page 2). Control subjects demonstrated normal foveal contour and thickness distribution, whereas patients with diabetes showed subtle structural irregularities and localized variations in macular thickness.

## Discussion

The present study provides new data on macular thickness in Iraqi patients with early DM before the development of clinical DR, a population that is underrepresented in current literature. Using spectral-domain OCT, it focus-

**Figure 2.** Scatter plot showing the relationship between age and CSMT.**Figure 3.** ROC curve analysis of CSMT showing its discriminative performance between patients with DM without DR and control subjects.

es on detecting early structural retinal changes that are not visible on routine examination.

The main finding of our study is that CSMT was significantly higher in patients with DM without DR compared with healthy controls. In addition, localized thickening was observed in the perifoveal nasal subfield, while no significant differences were found in the parafoveal re-

gion. After adjustment for age, the direction of the association for CSMT was attenuated and reversed. This finding suggests that age exerts a substantial confounding effect on macular thickness measurements. Importantly, this reversal suggests that the initial unadjusted finding may be misleading and that age substantially influences both the magnitude and interpretation of CSMT differences.

ROC analysis showed that CSMT had high discriminative ability between groups ( $AUC = 0.965$ ), with high sensitivity and specificity at the identified cutoff value. However, this finding should be interpreted as exploratory, as the analysis was performed on the same dataset and does not imply clinical applicability. A negative association between age and CSMT was also observed, indicating that macular thickness tends to decrease with increasing age, which is consistent with known age-related retinal thinning patterns [11, 12].

Taken together, our results indicate that early diabetic retinal changes are localized and region-specific. The presence of differences in the perifoveal region, with no corresponding changes in the parafoveal region, suggests that early structural alterations may initially affect more peripheral macular zones rather than the central inner ring.

Previous studies have reported inconsistent findings regarding macular thickness in patients with DM without DR. Some studies have demonstrated increased macular thickness, suggesting early subclinical edema or vascular dysfunction [13, 14], while others have reported thinning of the macula, which has been attributed to early neurodegenerative changes in the retina [15, 16]. For example, the Maastricht study found central macular thinning in patients with DM without DR, due to early neurodegeneration [16, 17]. Karti et al. also showed reduced ganglion cell layer thickness in early DM without DR [17]. In contrast, Wei et al. reported increased macular thickness linked to risk factors like disease duration and lipids in early diabetic retinopathy [13]. Shah et al. found thicker inner retinal layers over 7 years in young type 2 DM patients, supporting early subclinical edema [14]. These differences may be explained by variations in study design, OCT technology, patient characteristics, glycemic control, and the retinal regions analyzed. In addition, some studies assess total retinal thickness, whereas others evaluate individual retinal layers, which may show different patterns of change [5, 18].

Overall, these findings can be interpreted within two main mechanisms: microvascular dysfunction leading to retinal thickening, and neurodegenerative processes leading to thinning [13, 19]. The variation between studies likely reflects differences in study populations, disease stage, OCT methodology, and whether total or layer-specific measurements were analyzed.

In this context, the findings of the present study are more consistent with studies reporting localized thickening [14, 20]. However, they also demonstrate that this pattern is not generalized across the macula and is influenced

by age. This helps explain part of the inconsistency in the literature, as age adjustment is not uniformly applied in previous studies. Therefore, the results of this study support a combined mechanism, where early microvascular alterations and neurodegeneration may coexist and produce heterogeneous structural changes, including localized areas of both thickening and thinning. The observed nasal perifoveal thickening may represent a region of increased susceptibility to early microvascular dysfunction.

There are several limitations in the study. The number of participants was relatively small; therefore, the results may not be conclusive for a larger population. Since our study is cross-sectional, it does not allow us to conclude causation or progression of DR. The DM without DR group was significantly older than the control group, and although statistical adjustment was performed, residual confounding by age cannot be fully excluded. In addition, the study was conducted at a single center, and the lack of examiner blinding may introduce potential assessment bias. Important clinical variables, including duration of diabetes, glycemic control (HbA1c), and treatment status, were not collected. These factors may influence macular thickness and represent potential sources of residual confounding. Functional visual assessments were also not performed, and thus, structural findings could not be correlated with visual function. The ROC analysis results should be interpreted with caution since the cutoff value was derived from a relatively small sample and was not externally validated. Therefore, its clinical applicability may be limited. Although one eye per participant was analyzed to avoid inter-eye correlation, this approach may not fully reflect bilateral retinal involvement. In addition, measurements were obtained using a single OCT device, and results may vary with different instruments or segmentation algorithms. Future longitudinal studies with larger sample sizes, external validation cohorts, and inclusion of metabolic and functional parameters are needed to confirm these findings and determine their role in predicting the development of diabetic retinopathy.

## Conclusion

Patients with DM without clinical DR demonstrated significant alterations in macular thickness, suggesting early retinal structural changes in diabetes. Although CSMT differed significantly between groups, the change in its direction after age adjustment indicates that this finding is influenced by confounding factors and should be interpreted with caution. These results suggest that CSMT alone may not be a stable marker of early diabetic retinal changes, and localized alterations, particularly in the perifoveal region, may provide additional insight.

Overall, these findings support the ability of OCT to detect early retinal changes in diabetes. However, their clinical relevance remains uncertain and requires confirmation in larger, well-controlled, and longitudinal studies.

### Author Contributions

Sura LK: conceptualization; data curation; investigations; methods; project administration; resource; software; writing – original draft and writing – reviews and editions.

### Disclaimers

The views expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent the official position of their affiliated institution or any funding source.

### Funding

This research received no external funding.

### Declaration of Generative AI and AI-assisted technologies in the writing process

During the preparation of this work, the author used the InstaText Word extension to improve the style and grammar of the manuscript. After using this tool, the author reviewed and edited the content as needed and takes full responsibility for the content of the publication.

### Conflict of Interest

The author declare that they have no conflicts of interest related to this work.

### Data Availability Statement

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Abbreviations

DM – diabetes mellitus, DR – diabetic retinopathy, OCT – Optical Coherence Tomography, SD-OCT – spectral-domain optical coherence tomography, CSMT – Central subfield macular thickness.

### References

- Zhang J, Zhang J, Zhang C, Zhang J, Gu L, Luo D, et al. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2022;11(21):3362. doi: 10.3390/cells11213362.
- Kalaw FGP, Sharma P, Walker E, Borooah S. Differences in macular thickness associated with peripheral retinal vessel whitening in diabetic patients. *Sci Rep*. 2024;14(1):19881. doi: 10.1038/s41598-024-68839-0.
- Chondrozoumakis G, Chatzimichail E, Habra O, Vounotrypidis E, Papanas N, Gatzoufas Z, et al. Retinal Biomarkers in Diabetic Retinopathy: From Early Detection to Personalized Treatment. *J Clin Med*. 2025;14(4):1343. doi: 10.3390/jcm14041343.
- Badaró E, Novais E, Prodócimo LM, Sallum JM. Spectral-domain optical coherence tomography for macular edema. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:191847. doi: 10.1155/2014/191847.
- 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;98:101220. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101220. Erratum in: *Prog Retin Eye Res*. 2025;104:101319. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101319.
- Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;41(1):7-9. doi: 10.1093/ndt/gfai177.
- Mandloi G, Jain A, Sharma A, Tirkey ER, Jain S. Evaluation of Spectral Domain OCT Changes Following Anti-VEGF Therapy in Diabetic Macular Edema. *J Pharm Bioallied Sci*. 2026;18(Suppl 1):S212-S214. doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_1238\_25.
- Tang Z, Chan MY, Leung WY, Wong HY, Ng CM, Chan VTT, et al. Assessment of retinal neurodegeneration with spectral-domain optical coherence tomography: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2021;35(5):1317-1325. doi: 10.1038/s41433-020-1020-z.
- Vaughan M, Denmead P, Tay N, Rajendram R, Michaelides M, Patterson E. How early can we detect diabetic retinopathy? A narrative review of imaging tools for structural assessment of the retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2025;263(9):2413-2425. doi: 10.1007/s00417-025-06828-3.
- Dai Y, Zheng D, Zhao J, Wang K, Fu B, Xu Z, et al. Macular Neural and Microvascular Alterations in Type 2 Diabetes Without Retinopathy: A SS-OCT Study. *Am J Ophthalmol*. 2024;262:229-236. doi: 10.1016/j.ajo.2024.02.034.
- Peto T, Evans RN, Reeves BC, Harding S, Madhusudhan S, Lotery A, et al. Long-term Retinal Morphology and Functional Associations in Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from the Inhibition of VEGF in Age-Related Choroidal Neovascularisation Trial. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(8):664-675. doi: 10.1016/j.oret.2022.03.010.
- Toprak I, Fenkci SM, Fidan Yaylali G, Martin C, Yaylali V. Early retinal neurodegeneration in preclinical diabetic retinopathy: a multifactorial investigation. *Eye (Lond)*. 2020;34(6):1100-1107. doi: 10.1038/s41433-019-0646-1.
- Wei Q, Qiu W, Liu Q, Jiang Y. Relationship Between Risk Factors and Macular Thickness in Patients with Early Diabetic Retinopathy. *Int J Gen Med*. 2022;15:6021-6029. doi: 10.2147/IJGM.S366348.
- Shah J, Tan B, Wong D, Abdul Gani NFB, Hu Q, Liu X, et al. Evaluation of thickness of individual macular retinal layers in diabetic eyes from optical coherence tomography. *Sci Rep*. 2024;14(1):17909. doi: 10.1038/s41598-024-68552-y.
- Boned-Murillo A, Fernández-Espinosa G, Orduna-Hospital E, Díaz-Barreda MD, Sánchez-Cano A, Sopeña-Pinilla M, et al. Changes in Inner Retina Thickness and Macular Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes with Moderate Diabetic Retinopathy. *Biomedicines*. 2023;11(11):2972. doi: 10.3390/biomedicines11112972.
- De Clerck EEB, Schouten JSAG, Berendschot TTJM, Goezinne F, Dagnelie PC, Schaper NC, et al. Macular thinning in prediabetes or type 2 diabetes without diabetic retinopathy: the Maastricht Study. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(2):174-182. doi: 10.1111/aos.13570.
- Karti O, Nalbantoglu O, Abali S, Ayhan Z, Tunc S, Kusbeci T, et al. Retinal Ganglion Cell Loss in Children With Type 1 Diabetes Mellitus Without Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(6):473-477. doi: 10.3928/23258160-20170601-05. Erratum in: *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(7):530. doi: 10.3928/23258160-20170630-02.
- Boned-Murillo A, Diaz-Barreda MD, Ferreras A, Bartolomé-Sesé I, Orduna-Hospital E, Montes-Rodríguez P, et al.

- Structural and functional findings in patients with moderate diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(12):3625-3635. doi: 10.1007/s00417-021-05277-y.
19. Viganò I, Galbiati S, Aragona E, Gabellini D, Lattanzio R, Pedon V, et al. Diabetes-Driven Retinal Neurodegeneration: Its Role in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Biomedicines.* 2025;13(6):1328. doi: 10.3390/biomedicines13061328.
20. Lin CY, Sheen YJ, Chen HM, Lu YA, Chen JP, Huang HE, et al. Vulnerable parafoveal microcirculation quadrant in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2025;15(1):1237. doi: 10.1038/s41598-024-85021-8.

## Клінічні особливості травматичних розривів макули при контузії очного яблука та при мінно-вибуховій травмі ока

Канцер К. С., лікар-офтальмолог; Ульянова Н. А., д-р мед. наук, професор;  
Якименко І. В., канд. мед. наук; Уманець М. М., д-р мед. наук, професор

ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

### Clinical features of traumatic macular holes secondary to globe contusion versus those secondary to blast-related ocular trauma

Kantser K. S., Ulianova N. A., Iakymenko I. V., Umanets M.M.

SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»  
Odesa (Ukraine)

#### Резюме

**Мета.** Дослідити клінічні особливості травматичних розривів макули (ТРМ) при контузії очного яблука та при мінно-вибуховій травмі ока на основі звернень пацієнтів до ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

**Матеріал та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 35 випадків ТРМ у пацієнтів, які проходили обстеження та лікування в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від механізму травми. До першої групи було віднесено хворих із ТРМ, що виникли внаслідок закритої травми ока, а саме контузії очного яблука (18 очей). До другої групи включили пацієнтів із ТРМ, спричиненими мінно-вибуховою травмою (МВТ) органа зору (17 очей).

**Результати.** Встановлено, що ТРМ при контузії очного яблука характеризуються відносно меншими розмірами, овальною формою та можливістю спонтанного закриття з покращенням зорових функцій. При МВТ органа зору ТРМ мають відносно більші розміри, округлу форму, спостерігаються поодинокі або множинні розриви судинної оболонки. При ТРМ внаслідок МВТ, що супроводжуються субфовеолярними розривами судинної оболонки, відзначено нижчі показники гостроти зору та обмежену позитивну динаміку після хірургічного лікування. У частини пацієнтів після хірургічного втручання анатомічного закриття розриву досягти не вдалося.

**Висновки.** ТРМ, спричинені контузією очного яблука, мають суттєві відмінності за морфологією, перебігом та функціональним прогнозом хірургічного лікування порівняно з ТРМ, спричиненими МВТ. Контузійні ушкодження характеризуються більш сприятливим клінічним перебігом, тоді як МВТ супроводжуються більш тяжким ураженням ока, нижчими показниками зорових функцій та складнішими умовами діагностики.

**Ключові слова:** травматичний розрив макули, мінно-вибухова травма, контузія очного яблука, розрив макули, оптична когерентна томографія, вітректомія, scleropetaria, сітківка.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202635560>

UDC: 617.735-06:616-001.31/.4

**Corresponding Author:** Kateryna S. Kantser, Ophthalmologist; SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 49/51 Frantsuzkyi Bulvar, Odessa 65015, Ukraine. Email: katekantser@gmail.com

Received 2026-03-09

Accepted 2026-06-03

**Cite this article as:** Kantser KS, Ulianova NA, Iakymenko IV, Umanets MM. Clinical features of traumatic macular holes secondary to globe contusion versus those secondary to blast-related ocular trauma. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:55-60.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Kantser K.S., Ulianova N.A., Iakymenko I.V., Umanets M.M., 2026

#### Abstract

**Purpose.** To examine the clinical features of traumatic macular holes (TMHs) secondary to globe contusion versus those secondary to blast-related ocular trauma (BROT) based on the review of medical records of patients visiting SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» in 2018-2025.

**Material and Methods.** We retrospectively reviewed the medical records of 35 patients with TMH who underwent examination and treatment at SI "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in 2018-2025. Patients were divided into two groups based on the mechanism of trauma, with group 1 including 18 patients (18 eyes) with TMHs secondary to a closed-globe injury (namely, globe contusion), and group 2, 17 patients (17 eyes) with TMHs secondary to BROT.

**Results.** We found that TMHs secondary to globe contusion had a smaller size and an oval shape, and may spontaneously close, with better functional outcomes. TMHs secondary to BROT were relatively large and round, and were associated with isolated or multiple choroidal ruptures. The

latter TMHs, when accompanied by subfoveally located choroidal ruptures, had lower visual acuity and limited improvement toward closure after surgical treatment. Surgery failed to achieve anatomical hole closure in two patients.

**Conclusion.** There are substantial differences in morphology, course, and visual prognosis of surgery between TMHs secondary to globe contusion and those secondary to BROT. The former are characterized by a more favorable clinical course, whereas the latter are accompanied by more severe ocular lesions, with lower visual function and the conditions creating a challenge in the diagnostic evaluation.

**Keywords:** traumatic macular hole, blast-related trauma, globe contusion, macular hole, optical coherence tomography, vitrectomy, sclopetaria, retina.

## Вступ

Травматичні розриви макули (ТРМ) — відносно рідкісна, але клінічно значуща патологія, що супроводжується значним зниженням центрального зору та істотно погіршує якість життя пацієнтів. Вперше дане ураження було описано Кларк в 1869 році у молодого пацієнта, який переніс травму ока.[1] Згідно з даними зарубіжних досліджень, ТРМ трапляються у 1,4% випадків закритих травм ока та у 0,15% відкритих ушкоджень [2, 3].

У мирний час ТРМ зустрічаються нечасто й зазвичай пов'язані зі спортивними, побутовими або виробничими травмами. У таких випадках запропоновано кілька механізмів формування розривів, однак найчастіше їх пояснюють різким сплюсненням та компенсаторним перерозтягуванням сітківки внаслідок раптово спричиненої деформації очного яблука з формуванням розриву сітківки в точці найменшої товщини в фовеа [4].

В умовах сучасних воєнних дій відзначається зміна структури травм ока з істотним зростанням частоти мінно-вибухових (МВТ) та вогнепальних ушкоджень органа зору. Особливістю таких травм є складний комбінований механізм ураження, що включає дію ударної хвилі, різкі коливання внутрішньоочного тиску та безпосереднє механічне пошкодження тканин. У результаті формуються більш тяжкі й розповсюджені ураження заднього сегмента ока, зокрема макулярної ділянки. МВТ часто супроводжуються розвитком численних супутніх патологічних змін, серед яких травматична катаракта, гемофтальм, субретинальні крововиливи, відшарування сітківки, розриви судинної оболонки, а також хоріоретиніт Sclopetaria [5]. Поєднання цих станів значно ускладнює клінічну картину, погіршує функціональний прогноз та створює труднощі у діагностиці розривів макули.

Золотим стандартом діагностики ТРМ є оптична когерентна томографія (ОКТ), яка дозволяє оцінити морфологію дефекту, його розміри, стан шарів сітківки та супутні структурні зміни. Найчастіше використовують два ключові параметри: мінімальний діаметр розриву

(найменша відстань між краями дефекту) та базальний діаметр (ширина на рівні пігментного епітелію сітківки). [6].

Відповідно до сучасної класифікації розриви макули поділяють на малі (<250 мкм), середні (250–400 мкм) та великі (>400 мкм). [7].

Для прогнозування перебігу також застосовують морфометричні індекси. Зокрема, індекс макулярного розриву (відношення висоти розриву до його базального діаметра), де значення  $\geq 0,5$  вважається сприятливим прогностичним фактором. Додатково оцінюють фактор форми розриву, який відображає геометричні співвідношення країв дефекту та також має прогностичне значення.

Єдиного підходу до визначення тактики лікування ТРМ немає. Вважається, що розриви малих розмірів (до 250 мкм) у молодих пацієнтів можуть мати тенденцію до спонтанного закриття протягом 3–6 місяців, особливо за відсутності відшарування задньої гіалоїдної мембрани та виражених інтравитреальних кіст [8–11]. Водночас за відсутності позитивної динаміки або при наявності супутньої патології показане хірургічне лікування, основним методом якого є транскліарна вітректомія з пілінгом внутрішньої межевої мембрани. [12]

Незважаючи на відносно невелику частку ТРМ у загальній структурі травм ока, їх клінічне значення є надзвичайно високим. Це зумовлено тим, що переважна більшість пацієнтів належить до осіб працездатного віку, що визначає не лише медичну, а й соціально-економічну значущість проблеми. Зростання частоти тяжких травм органа зору в умовах воєнного часу зумовлює необхідність поглибленого вивчення особливостей ТРМ, зокрема залежно від механізму ушкодження.

**Мета.** Дослідити клінічні особливості травматичних розривів макули при контузії очного яблука та мінно-вибуховій травмі ока на основі аналізу звернень пацієнтів до ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» за 2018–2025 роки.

## Матеріал та методи

Проведено ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із ТРМ, які проходили обстеження та лікування в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» у 2018–2025 роках. До дослідження включено 35 пацієнтів віком від 9 до 50 років ( $36 \pm 7$  років), з яких чоловіків — 34 (97,14%), жінок — 1 (2,86%). Діагноз «травматичний розрив макули» встановлювався на підставі даних анамнезу, офтальмоскопічного обстеження та даних ОКТ. У частини хворих (8 пацієнтів) з вираженими помутніннями оптичних середовищ або гемофтальму діагноз встановлювали інтраопераційно. В основу визначення таких розривів брали відношення їх до диску зорового нерва (ДЗН), як використовують деякі автори в своїх роботах [13]. Розриви малих розмірів відповідали розмірам 0,1–0,2 ДЗН (3 випадки, 17,64%), тоді як великими вважались розриви  $> 0,5$  ДЗН (5 випадків, 29,4%).

Залежно від механізму травми пацієнтів було розподілено на дві групи. До першої групи включено 18 пацієнтів (18 очей) із ТРМ, що виникли внаслідок контузії очного яблука. Другу групу становили 17 пацієнтів (17 очей) із ТРМ внаслідок МВТ ока.

Усім пацієнтам проводили оцінку морфологічних особливостей розривів макули, їх локалізації, а також аналіз супутніх ушкоджень. Оцінка функціонального стану органа зору включала визначення максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ) при первинному зверненні та в динаміці спостереження.

За наявності якісних ОКТ-зображень визначали мінімальний та базальний діаметр макулярного розриву. Мінімальний діаметр визначали як найменшу відстань між краями дефекту, базальний діаметр — як максимальну ширину розриву на рівні пігментного епітелію сітківки. Додатково аналізували форму дефекту та стан навколишніх шарів сітківки.

Тактику лікування визначали індивідуально з урахуванням віку пацієнта, механізму травми, розмірів і морфологічних характеристик розриву, тривалості його існування та наявності супутніх ушкоджень. У пацієнтів із невеликими травматичними розривами макули (до 250 мкм), особливо молодого віку, яким не виконувалося первинне хірургічне лікування, проводилося динамічне спостереження протягом трьох місяців із регулярним ОКТ-контролем для оцінки можливості спонтанного закриття дефекту. При розривах розміром 250–600 мкм рішення щодо оперативного лікування приймали за наявності однієї з зазначених умов: відсутності ознак поступового самостійного закриття, при стабільно низьких зорових функціях або наявності супутньої патології. У випадках великих розривів ( $> 600$  мкм) перевагу надавали ранньому хірургічному лікуванню. Хірургічне втручання передбачало проведення транспілярної вітректомії з пілінгом внутрішньої межової мембрани. При великих макулярних розривах застосовували техніку інвертованого флепу внутріш-

ньої межової мембрани для підвищення ймовірності анатомічного закриття дефекту.

Представлена робота є частиною науково-дослідних робіт «Визначити особливості вітреоретинальної хірургії при патології макули у воєнний час» (держреєстрація № 0125U002074); «Вдосконалення відновлювально-реконструктивного хірургічного лікування бойової травми ока» (держреєстрація № 0126U001871).

Статистичну обробку даних проводили з використанням непараметричних методів. Якісні показники наведено у вигляді абсолютних значень та відсотків. Для порівняння груп застосовували точний критерій Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Статистичний аналіз проводився з використанням програми Microsoft Excel.

## Результати

Проведений аналіз клінічних випадків дозволив виявити суттєві відмінності між ТРМ, що виникають внаслідок контузії очного яблука та при МВТ органа зору.

За даними офтальмоскопії та ОКТ встановлено, що при контузійних травмах розриви, як правило, були меншими за розмірами та мали переважно овальну форму (рис. 1 – див. 2 стор. обкладинки). Натомість при МВТ розриви характеризувалися більш вираженими морфологічними змінами: вони були більшими за розмірами, мали округлу форму та виражені кістозні зміни сітківки по краю розриву (рис. 2 – див. 2 стор. обкладинки). У частини пацієнтів другої групи визначення точних розмірів розриву до операції було неможливим через помутніння оптичних середовищ та гемофтальму.

Суттєві відмінності спостерігалися і щодо локалізації супутніх ушкоджень судинної оболонки. При контузійних травмах розриви судинної оболонки локалізувалися як центрально, так і парафовеолярно. У випадку МВТ спостерігалися переважно субфовеолярні розриви судинної оболонки.

Зорові функції у пацієнтів двох груп також істотно відрізнялися. Аналіз проводили з розподілом пацієнтів за рівнем МКГЗ до та після лікування.

У групі контузійних травм при первинному зверненні світловідчуття визначалося у 1 пацієнта (5,55%). У більшості хворих (14 пацієнтів, 77,78%) МКГЗ становила в межах 0,48–2,3 LogMAR, тоді як у 3 пацієнтів (16,67%) була кращою за 0,48 LogMAR. Після лікування в цій групі відзначалася позитивна динаміка: частка пацієнтів із МКГЗ кращою за 0,48 LogMAR збільшилася до 10 (55,56%), тоді як у 8 пацієнтів (44,44%) вона залишалася в межах 0,48–2,3 LogMAR.

У групі МВТ при первинному зверненні у 6 пацієнтів (35,29%) визначалося світловідчуття, що спостерігалося частіше порівняно з групою контузійних травм (35,29% проти 5,55%;  $p < 0,05$ , за точним критерієм Фішера). У 10 пацієнтів (58,82%) МКГЗ становила 0,48–2,3 LogMAR, і лише в 1 пацієнта (5,89%) вона перевищувала 0,48 LogMAR. Після лікування у цій групі

значного покращення зорових функцій не спостерігалось: частка пацієнтів із гостротою зору кращою за 0,48 LogMAR залишалася значно нижчою порівняно з групою контузійних травм (5,89% проти 55,56%;  $p < 0,01$ , за точним критерієм Фішера), тоді як у 12 пацієнтів (70,59%) вона залишалася в межах 0,48–2,3 LogMAR, а у 4 (23,52%) — на рівні світловідчуття.

Суттєвою відмінністю між досліджуваними групами була також частота супутніх ушкоджень ока. При контузійних травмах вони траплялися відносно рідко і були представлені переважно травматичною катарактою (3 випадки, 16,67%) та поодинокими розривами судинної оболонки парапапілярно (4 випадки, 22,22%).

Натомість у групі пацієнтів із MBT відзначалася значно вища частота супутніх ушкоджень. Найчастіше спостерігалися гемофтальми (5 випадків, 29,41%), відшарування сітківки (6 випадків, 35,29%), множинні розриви судинної оболонки (5 випадків, 29,41%), хоріоретиніт scleroperetaria (5 випадків, 29,41%), а також помутніння рогівки (4 випадки, 23,5%). У пацієнтів із MBT оцінка розмірів розриву була утруднена через зниження візуалізації. В нашій групі в 8 випадках (47%) діагностували інтраопераційно.

Важливою відмінністю між досліджуваними групами була динаміка розривів макули. У групі контузійних ушкоджень спонтанне закриття дефекту спостерігалось у 3 пацієнтів (16,67%) протягом 3 місяців. У всіх випадках розриви були невеликих розмірів (до 300 мкм) і спостерігались у пацієнтів молодого віку. В таких випадках у динаміці спостерігалось поступове зменшення розмірів дефекту з подальшим відновлен-

ням анатомічної цілісності фовеа, що супроводжувалося покращенням зорових функцій (рис. 3).

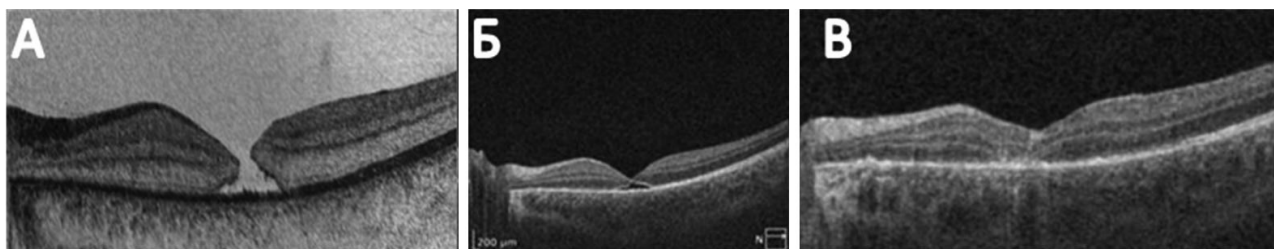
У групі пацієнтів із MBT лише в одному випадку (5,8%) спостерігалось спонтанне закриття макулярного розриву, яке відбулося через місяць після отриманої травми. У більшості випадків протягом спостереження не відзначалося ознак спонтанного закриття дефекту, що зумовлювало доцільність хірургічного втручання. Додатковими показаннями до оперативного втручання була наявність супутніх ушкоджень, зокрема гемофтальму, відшарування сітківки та розривів судинної оболонки.

Після лікування у групі контузійних ушкоджень відсоток пацієнтів із МКГЗ понад 6/20 збільшився з 16,67% до 55,56%, що свідчило про значне функціональне покращення.

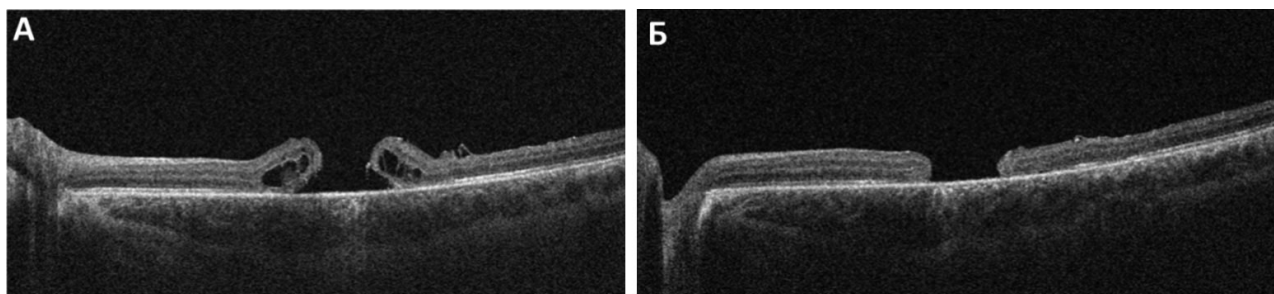
У групі мінно-вибухової травми позитивна динаміка була менш вираженою. Після лікування у 12 пацієнтів (70,59%) гострота зору залишалася в межах 6/1200–6/20, а у 4 пацієнтів (23,52%) зберігалася на рівні світловідчуття. У двох випадках (12,5%) після хірургічного втручання анатомічного закриття макулярного розриву досягти не вдалося (рис. 4).

#### Обговорення

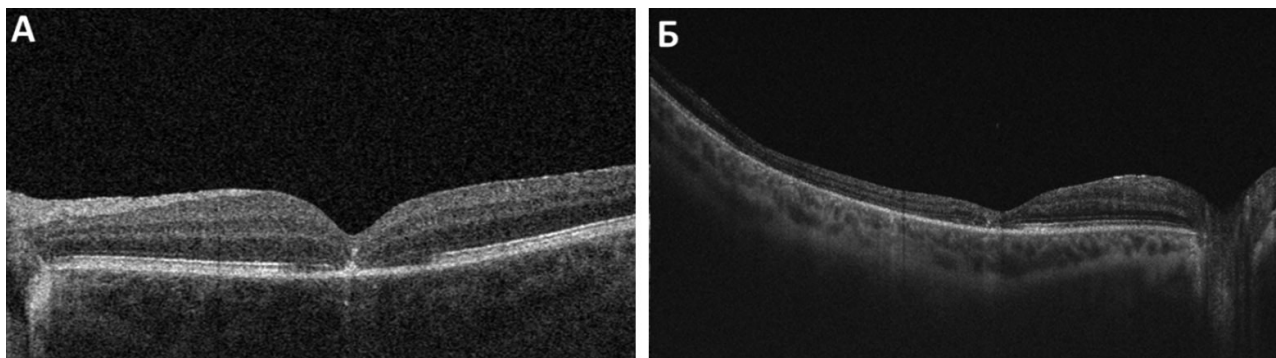
Проведений ретроспективний аналіз свідчить, що клінічний перебіг ТРМ значною мірою залежить від механізму травми. У пацієнтів із контузією очного яблука розриви макули характеризувалися відносно сприятливим перебігом, тоді як при мінно-вибуховій травмі спостерігалось більш тяжке ураження макуляр-



**Рис. 3.** ОКТ-динаміка спонтанного закриття ТРМ у пацієнта з контузією очного яблука футбольним м'ячем. А – при госпіталізації, МКГЗ – 6/20, базальний розмір розриву – 306 мкм; Б – через 3 дні МКГЗ – 6/20; В – через 10 днів після травми МКГЗ – 6/12.



**Рис. 4.** ОКТ макули пацієнта з ТРМ внаслідок МБТ з незакриттям розриву після вітректомії з застосуванням техніки інвертованого флепу.



**Рис. 5.** ОКТ-знімки сітківки оперованого розриву макули. А – при контузії, товщина центральної зони 276 мкм; Б – при MBT, товщина центральної зони 190 мкм.

ної ділянки та нижчі функціональні результати лікування.

Однією з особливостей контузійних травматичних розривів макули є можливість їх спонтанного закриття. За даними літератури, самозакриття найчастіше відбувається у молодих пацієнтів при невеликих розмірах дефекту протягом перших місяців після травми [5, 6, 9, 10, 14]. У нашому дослідженні спонтанне закриття також спостерігалось переважно у пацієнтів із контузією очного яблука, що підтверджує доцільність короткочасного динамічного спостереження в окремих клінічних ситуаціях.

На відміну від контузійних ушкоджень, мінно-вибухова травма супроводжувалася більш вираженими структурними змінами заднього сегмента ока. У проведеному дослідженні встановлено, що для цієї групи були характерними більші за розмірами розриви, поєднання з розривами судинної оболонки та висока частота вітреоретинальної патології. Це пов'язано з комбінованою дією ударної хвилі та різких коливань внутрішньоочного тиску, які спричиняють більш глибоке ушкодження хоріоретинального комплексу порівняно з ізольованою контузією. [15]

Таким чином, результати дослідження підтверджують, що ТРМ при контузії очного яблука та мінно-вибуховій травмі є різними клініко-патогенетичними станами. Це обумовлює необхідність диференційованого підходу до діагностики, вибору тактики лікування та прогнозування функціональних результатів залежно від механізму травми.

Згідно з опублікованими раніше дослідженнями особливостей клінічного перебігу та результатів хірургічного лікування пацієнтів з хоріоретинітом Sclopetaria після MBT ока, частота макулярних розривів при цьому стані становить 20,8% [5]. Якщо врахувати, що до морфологічних відмінностей хоріоретинального комплексу при склопетарному хоріоретиніті порівняно з постконтузійними травматичними розривами судинної оболонки за даними ОКТ відносяться генералізований субретинальний фіброз з вираженою ретинальною адгезією країв ТРМ, є цілком очевидним несприятливий прогноз щодо закриття навіть відносно

невеликих розривів або закриття з низьким функціональним результатом.

Після хірургічного лікування навіть при позитивному результаті закриття розриву зорові функції у пацієнтів з MBT були нижчими за рахунок змін сітківки, витончення шару фоторецепторів (рис. 5). Таким чином, гірші функціональні результати у пацієнтів із MBT зумовлені не лише морфологічними особливостями макулярних розривів, а й комплексним характером ушкодження тканин ока.

Отже результати дослідження підтверджують, що ТРМ при контузії очного яблука та мінно-вибуховій травмі є різними клініко-патогенетичними станами. Це обумовлює необхідність диференційованого підходу до діагностики, вибору тактики лікування та прогнозування функціональних результатів залежно від механізму травми.

**Висновок.** Травматичні розриви макули при контузії очного яблука та MBT мають суттєві клініко-морфологічні відмінності, що визначають їх перебіг і прогноз.

При контузійних ушкодженнях розриви макули, як правило, мають менші розміри, овальну форму та характеризуються можливістю спонтанного закриття, що супроводжується кращими функціональними результатами.

При MBT розриви частіше є відносно більшими за розмірами, мають округлу форму, що зумовлює виражене зниження центрального зору.

Зорові функції у пацієнтів із MBT є значно гіршими порівняно з контузійними ушкодженнями, що пов'язано з більш глибоким ураженням макулярної ділянки та обмеженими можливостями її анатомічного відновлення. Діагностика ТРМ при MBT є складнішою та потребує комплексного підходу.

#### Авторський внесок

Канцер К. С. — збір даних, аналіз даних, підготовка рукопису. Ульянова Н. А. — розробка концепції, збір даних, підготовка рукопису. Якименко І. В. — збір даних, аналіз даних, підготовка рукопису. Уманець М. М. — розробка

концепції, збір даних, підготовка рукопису. Усі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

#### Джерела підтримки

Відсутні.

#### Відмови від відповідальності

Висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційною позицією установи.

#### Конфлікт інтересів

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

#### Заява про дотримання етичних норм

Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження 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.

#### Заява про доступність даних

Дані, отримані та/або проаналізовані під час цього дослідження, можна отримати у відповідного автора за обґрунтованим запитом.

#### Скорочення

ТРМ — травматичні розриви макули; МВТ — мінно-вибухова травма; ОКТ — оптична когерентна томографія; МКГЗ — максимально коригована гострота зору; ДЗН — диск зорового нерва.

#### Література

- Knapp H. Ueber isolirte zerreibungen der aderhaut infolge von traumen auf augapel. Arch Augenheilkd 1869;1:6-29.
- Miller JB, Yonekawa Y, Elliott D et al., Long-term follow-up and outcomes in traumatic macular holes. Am J Ophthalmol. 2015; 160(6): 1255–1258. doi.org/10.1016/j.ajo.2015.09.004,
- Budoff G, Bhagat N, Zarbin MA. Traumatic Macular Hole: Diagnosis, Natural History, and Management. J Ophthalmol. 2019 Mar 19;2019:5837832. doi: 10.1155/2019/5837832.
- Liu W, Grzybowski A. Current Management of Traumatic Macular Holes. J Ophthalmol. 2017;2017:1748135. doi: 10.1155/2017/1748135.
- Ulianova N, Sidak-Petretska O, Bondar N. Outcomes of vitrectomy for chorioretinitis sclopetaria following blast-related ocular trauma. Int J Retina Vitreous. 2025 Apr 22;11(1):49. doi: 10.1186/s40942-025-00674-5.
- Lanza M, editor. OCT – Applications in Ophthalmology. 2018. 200 p. DOI: 10.5772/intechopen.74129.
- Cheng SW, Patton N, Ahmed M, Ivanova T, Baumann C, Charles S, Jalil A. The Manchester Large Macular Hole Study: Is it Time to Reclassify Large Macular Holes? Am J Ophthalmol. 2018 Nov;195:36-42. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.027.
- Zhou Q, Feng H, Lv H, Fu Z, Xue Y and Ye H. Vitrectomy vs. Spontaneous Closure for Traumatic Macular Hole: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Med. 2021; 8:735968. doi: 10.3389/fmed.2021.735968.
- Chen H, Chen W, Zheng K, Peng K, Xia H, Zhu L. Prediction of spontaneous closure of traumatic macular hole with spectral domain optical coherence tomography. Sci Reports. 2015; 5, article 12343 doi: 10.1038/srep12343.
- Chen HJ, Jin Y, Shen LJ, Wang Y, Li ZY, Fang XY, et al. Traumatic macular hole study: A multicenter comparative study between immediate vitrectomy and six-month observation for spontaneous closure. Ann Transl Med 2019;7:726.
- Kusuhara S, Teraoka Escaño MF, Fujii S, Nakanishi Y, Tamura Y, Nagai A, et al. Prediction of postoperative visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. Am J Ophthalmol. 2004 Nov;138(5):709-16. doi: 10.1016/j.ajo.2004.04.063.
- Lei C, Chen L. Traumatic Macular Hole: Clinical Management and Optical Coherence Tomography Features. J Ophthalmol. 2020 Oct 20;2020:4819468. doi: 10.1155/2020/4819468.
- Sergio E. Hernandez-Da Mota. Posttraumatic Giant Macular Hole. Case Reports in Ophthalmology. 2011, 2 (2): 283–286.
- Miller JB, Yonekawa Y, Elliott D, Kim IK, Kim LA, Loewenstein JJ, Sobrin L, Young LH, Mukai S, Vavvas DG. Long-term Follow-up and Outcomes in Traumatic Macular Holes. Am J Ophthalmol. 2015 Dec;160(6):1255-1258.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.004.
- Ludwig CA, Shields RA, Do DV, Moshfeghi DM, Mahajan VB. Traumatic chorioretinitis sclopetaria: Risk factors, management, and prognosis. Am J Ophthalmol Case Rep. 2019 Feb 16;14:39-46. doi: 10.1016/j.ajoc.2019.02.004.

# Ламелярні макулярні розриви: нативний перебіг та ефективність хірургічного лікування

Новицький І. Я.<sup>1</sup>, д-р мед. наук, професор; Томків У. М.<sup>2</sup>, лікар-офтальмолог

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра офтальмології ФПДО,

<sup>2</sup> Медичний центр «Oculus»,  
Львів (Україна)

## Natural course and efficacy of treatment of lamellar macular holes

Novytskyi I. Ia.<sup>1,2</sup>, Tomkiv U. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Faculty of Post-Graduate Education, Ophthalmology Department, Lviv (Ukraine)

<sup>2</sup> Oculus Medical Center, Lviv (Ukraine)

### Резюме

**Мета.** Дослідити нативний перебіг ламелярних макулярних розривів, виявити можливі шляхи їх формування, а також оцінити ефективність хірургічного лікування тракційних ламелярних макулярних розривів.

**Методи.** Ламелярні макулярні розриви було класифіковано на підставі ОКТ дослідження на тракційні або дегенеративні. З 60 пацієнтів, включених у дослідження, 41 пацієнт був віднесений у групу консервативного ведення (перша група) і 19 пацієнтів, яким встановлено тракційний ламелярний розрив, віднесено у групу хірургічного лікування (друга група). Пацієнтів у групі консервативного ведення було поділено на підгрупу 1а (18 пацієнтів з тракційним ламелярним розривом) і підгрупу 1б (23 пацієнти з дегенеративним ламелярним розривом). Вимірювалась мінімальна товщина сітківки, зовнішній і внутрішній діаметр та глибина розриву. Хворим другої групи проводилася закрыта вітректомія (ЗВЕ) з вида-

ленням епіретинальної мембрани (ЕРМ) та внутрішньо-межової мембрани.

**Результати.** У підгрупі 1а вихідна гострота зору становила  $0,18 \pm 0,16$ , через 6 місяців –  $0,19 \pm 0,16$  ( $p=0,5$ ), через 12 місяців –  $0,22 \pm 0,15$  logMAR ( $p=0,07$ ). Зовнішній та внутрішній діаметр ламелярного розриву протягом 12 місяців спостереження статистично збільшився ( $p=0,037$ ), а мінімальна товщина сітківки зменшилась ( $p=0,028$ ). У підгрупі 1б вихідна гострота зору становила  $0,2 \pm 0,18$ , через 6 місяців –  $0,22 \pm 0,18$  ( $p=0,08$ ), через 12 місяців –  $0,28 \pm 0,19$  logMAR ( $p=0,006$ ). У цій підгрупі пацієнтів зовнішній діаметр ламелярного макулярного розриву збільшився протягом 12 місяців спостереження від  $769,53 \pm 254,01$  мкм до  $821,73 \pm 253,78$  мкм ( $p=0,04$ ). У 2-й групі до операції гострота зору становила –  $0,34 \pm 0,27$ , через 1 місяць після операції –  $0,36 \pm 0,32$  ( $p=0,67$ ), через 6 місяців –  $0,28 \pm 0,24$  LogMAR ( $p=0,75$ ). Через 1 місяць після операції – закриття ламелярного макулярного розриву у 18-ти з 19-ти оперованих очей (94,7%).

Встановлено три механізми формування ламелярного макулярного розриву, обумовлені тракцією та пов'язані з формуванням інтраретинальних кістозних порожнин.

**Висновки.** Нативний перебіг дегенеративного ламелярного макулярного розриву характеризується відносною стабільністю, в той час як тракційний ламелярний розрив має виражену тенденцію до погіршення анатомічних параметрів. Виявлені три механізми формування тракційного ламелярного розриву. Хірургічне лікування тракційного ламелярного розриву шляхом проведення операції ЗВЕ з видаленням ЕРМ і внутрішньо-межової мембрани приводить до закриття розривів в 94,7 % випадків.

**Ключові слова:** ламелярний макулярний розрив, сітківка, вітректомія, оптична когерентна томографія, епіретинальна мембрана.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202636167>

UDC: 617.735-007.251-089

**Corresponding Author:** Igor Ia. Novytskyi, Dr Sc (Med), Prof., Ophthalmology Department, Faculty of Post-Graduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University.  
Email: [prof.novytskyi@gmail.com](mailto:prof.novytskyi@gmail.com)

Received 2025-05-03

Accepted 2026-06-04

**Cite this article as:** Novytskyi Ia, Tomkiv UM. Natural course and efficacy of treatment of lamellar macular holes. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:61-67.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Novytskyi I. Ia., Tomkiv U. M.

## Abstract

**Purpose:** To investigate the natural course of lamellar macular holes (LMH), identify possible pathways for their formation, and assess the efficacy of surgical treatment for them.

**Methods.** LMH were generally classified into tractional and degenerative based on optical coherence tomography (OCT) findings. Of the 60 patients included in the study, 41 were managed conservatively (group 1), and 19, surgically (group 2). All 19 patients in group 2 had tractional LMH. Patients from the conservative treatment group were subdivided into two subgroups, subgroup 1a of 18 patients (18 eyes) with tractional LMH, and subgroup 1b of 23 patients (23 eyes) with degenerative LMH. The minimum retinal thickness (MRT) and inner and outer diameters and depth of LMH were measured. Surgically managed patients underwent a 25G three-port pars plana vitrectomy (PPV) with epiretinal membrane (ERM) and internal limiting membrane (ILM) peeling.

**Results.** In subgroup 1a, best-corrected visual acuity (BCVA) at baseline, 6 months and 12 months was  $0.18 \pm 0.16$  logMAR (18 eyes),  $0.19 \pm 0.16$  logMAR (18 eyes) ( $p = 0.5$ ), and  $0.22 \pm 0.15$  logMAR (16 eyes) ( $p = 0.07$ ). Additionally,

the outer and inner diameters of LMH increased significantly ( $p = 0.042$  and  $p = 0.037$ , respectively), while MRT decreased significantly, from baseline to 12 months. In subgroup 1b, BCVA at baseline, 6 months and 12 months was  $0.2 \pm 0.18$ ,  $0.22 \pm 0.18$  logMAR ( $p = 0.08$ ), and  $0.28 \pm 0.19$  logMAR ( $p = 0.006$ ), respectively. Additionally, the outer diameter of LMH increased from  $769.53 \pm 254.01 \mu\text{m}$  to  $821.73 \pm 253.78 \mu\text{m}$  ( $p = 0.04$ ) from baseline to 12 months. In group 2, BCVA at baseline, 1 month and 6 months was  $0.34 \pm 0.27$ ,  $0.36 \pm 0.32$  logMAR ( $p = 0.67$ ), and  $0.28 \pm 0.24$  logMAR ( $p = 0.75$ ), respectively. Moreover, at 1 month, LMH closure was seen in 18 of the 19 eyes (94.7%). We established three mechanisms of tractional LMH formation, with these mechanisms being associated with intraretinal cystic cavities.

**Conclusion.** The natural course of degenerative LMH was generally stable, whereas tractional LMH apparently tended to worsen anatomical OCT parameters. We found three developmental pathways for the formation of tractional LMH. Tractional LMH surgery with PPV and ERM and ILM peeling resulted in hole closure in 94.7% of the eyes.

**Keywords:** lamellar macular hole, retina, vitrectomy, optical coherence tomography, epiretinal membrane.

## Вступ

Ламелярний макулярний розрив – частковий дефект внутрішніх шарів сітківки в макулярній ділянці, що не захоплює всю товщину сітківки, з іррегулярним фовеальним контуром. Ламелярний макулярний розрив вперше був описаний у 1976 році Donald Gass у псевдофакічному оці з кистозним макулярним набряком [1]. Саме поява оптичної когерентної томографії (ОКТ) дозволила детальніше вивчати морфологічні властивості ламелярних макулярних розривів та диференціювати їх з макулярними дірками, псевдодірками.

Найбільш широко використовується ОКТ класифікація ламелярних макулярних розривів на тракційні та дегенеративні [2]. Хоча у деяких випадках можуть бути змішані типи з ознаками як тракційних, так і дегенеративних ламелярних макулярних розривів [3]. Hubschman et al. (2020) запропонували виділяти ламелярні макулярні розриви (за морфологічними характеристиками відповідає дегенеративному типу ламелярного макулярного розриву), фовеошизис асоційований з епіретинальною мембраною (ЕРМ) (за морфологічними характеристиками відповідає тракційному типу ламелярного макулярного розриву) та макулярні псевдодірки [4].

Незважаючи на різні ОКТ визначення і класифікації ламелярних макулярних розривів та асоційованої вітреоретинальної патології, патогенез залишається не до кінця з'ясованим, так само як і факт наявності різних шляхів формування ламелярних макулярних розривів або можливо одного шляху патогенезу із різними етапами. Hubschman et al. (2020) пропонують два основних патофізіологічних механізми формування ламелярних макулярних розривів: контракція ЕРМ, що

спричиняє тракцію та веде до формування тракційного типу; втрата фовеальної тканини, що веде до формування дегенеративного типу [4]. Тоді як Cheng-Yung Lee et al. (2022) описують чотири різних тракційних механізми виникнення ламелярних макулярних розривів з подальшою можливою трансформацією в дегенеративний тип [5].

Ламелярні макулярні розриви є повільно прогресуючою патологією, що може спричиняти погіршення зору. На сьогоднішній день немає чітко визначеного консенсусу стосовно термінів та показів до хірургічного лікування ламелярних макулярних розривів [6].

**Метою** нашої роботи було дослідити нативний перебіг ламелярних макулярних розривів, виявити можливі шляхи їх формування, а також оцінити ефективність хірургічного лікування тракційних ламелярних макулярних розривів.

## Матеріал та методи

Проведено ретроспективне дослідження серед пацієнтів медичного центру «Oculus» у період з січня 2019 року по грудень 2025 року. Дослідження схвалено локальною Комісією з питань етики (№01/01/26). За цей період діагноз «Ламелярний макулярний розрив» було первинно встановлено у 154 пацієнтів.

**Критерії включення:** ламелярні макулярні розриви без супутньої патології ока, підтверджені результатами ОКТ.

**Критерії виключення:** період спостереження менше 12 місяців; наявність інших захворювань ока, що впливають на гостроту зору (інша вітреоретинальна патологія, катаракта, глаукома, дегенеративна міопія);

попередня вітректомія в анамнезі; прогресування вікової катаракти під час періоду спостереження; операція факоемульсифікації катаракти під час періоду спостереження; низька якість знімка ОКТ; наявність макулярної псевдодірки.

Таким чином зі 154 пацієнтів з ламелярними макулярними розривами у дослідження включено 60 пацієнтів. Ламелярні макулярні розриви було класифіковано на підставі первинного ОКТ дослідження на тракційний або дегенеративний тип.

Тракційний тип ламелярного макулярного розриву визначено як наявність розщеплення нейросенсорної сітківки на рівні зовнішнього плексиформного та зовнішнього ядерного шарів, наявність інтактної еліпсоїдної зони, наявність ЕРМ. Дегенеративний тип ламелярного макулярного розриву визначено як наявність інтраретинальної кавітації з округлими краями, пошкодження еліпсоїдної зони, епіретинальної проліферації та можливого вип'ячування тканини сітківки «retinal bump» в центрі фовеа, оточеного кавітаційними заглибленнями [3].

З 60 пацієнтів, включених у дослідження, 41 пацієнт був віднесений у групу консервативного ведення (перша група) і 19 пацієнтів віднесено у групу хірургічного лікування (друга група).

Пацієнтів у групі консервативного ведення було поділено на дві підгрупи. Підгрупа 1а – 18 пацієнтів (18 очей, 43,9%) з тракційним ламелярним макулярним розривом і підгрупа 1б – 23 пацієнти (23 очей, 56,1%) з дегенеративним ламелярним макулярним розривом. У 19 пацієнтів у групі хірургічного лікування (2-а група) встановлено тракційний ламелярний макулярний розрив з ЕРМ. Показом до проведення хірургічного лікування у пацієнтів групи 2 було прогресування морфологічних змін за даними ОКТ (посилення тракції, збільшення кількості кістозних порожнин чи збільшення дефекту) та погіршення зорових функцій при динамічному спостереженні чи наявність метаморфозів при первинному зверненні.

У 1-й групі чоловіків було 8, жінок – 33, середній вік пацієнтів становив  $68,37 \pm 10,09$  років. У 2-й групі чоловіків було 2 (10,5%), жінок – 17 (89,5%), середній вік пацієнтів становив  $72,45 \pm 11,19$  років.

Усім хворим проводилася візометрія з максимальною корекцією, тонометрія за Маклаковим, обстеження переднього відрізка ока і очного дна з допомогою щільної лампи і ширококутової лінзи (Volk Digital Wide Field, USA), ОКТ макулярної ділянки сітківки (Topcon 3D OCT-1 Maestro, Japan).

Повторні обстеження в групі консервативного ведення проводилися через 3, 6, 9 і 12 місяців. В групі хірургічного втручання повторні обстеження проводилися на наступний день після операції, через 7 днів, 1, 3, 6, 9 і 12 місяців.

#### Параметри дослідження отримані при ОКТ

Для кожного макулярного ОКТ скану два лікарі-офтальмологи з використанням функції «caliper tool»

проводили вимірювання мінімальної товщини сітківки, зовнішнього діаметру ламелярного макулярного розриву, внутрішнього діаметру ламелярного макулярного розриву, глибини ламелярного макулярного розриву, оцінювали стан еліпсоїдної зони, наявність ЕРМ чи епіретинальної проліферації. Також в обстеження включено значення центральної товщини фовеа, збережене автоматично на «thickness map» в межах 1 мм центральної зони.

Мінімальна товщина сітківки вимірювалась як найкоротша відстань від пігментного епітелію сітківки (ПЕС) до внутрішньої поверхні сітківки в центрі фовеа на перпендикулярі, проведеному до ПЕС. Зовнішній діаметр ламелярного макулярного розриву – найбільша відстань між краями кавітації для дегенеративного ламелярного розриву або між краями фовеошизису для тракційного ламелярного розриву на рівні зовнішніх шарів сітківки. Внутрішній діаметр ламелярного макулярного розриву – найменша відстань між краями ламелярного розриву на рівні внутрішніх шарів сітківки. Глибина ламелярного макулярного розриву визначалася наступним чином: спочатку проведено горизонтальну лінію між краями ламелярного макулярного розриву на рівні внутрішньої межевої мембрани, далі опущено перпендикуляр від цієї лінії до ПЕС, та визначено глибину (відстань на перпендикулярі від горизонтальної лінії до краю сітківки).

Анатомічне прогресування було визначено як зміни показників зовнішнього та/або внутрішнього діаметрів ламелярного макулярного розриву більше, ніж на 50 мкм.

#### Хірургічна техніка

Усім хворим проводилася 25G трипортова закриття вітректомія (ЗВЕ) на апараті Constellation (Alcon, Швейцарія) з видаленням ЕРМ та внутрішньої межевої мембрани. З метою кращої візуалізації склистого тіла та задньої гіалоїдної мембрани вводився розчин тріамцінолону. Задня гіалоїдна мембрана видалялася на 360 градусів до базису склистого тіла. ЕРМ та внутрішню межеву мембрану профарбовано вітальним барвником 0,18% TrypanBlue + 0,03% Blulife (TWIN, Alchimia, Італія), час експозиції 20 сек. ЕРМ видаляли максимально повно з допомогою пінцету Eckardt. Внутрішню межеву мембрану видаляли в межах 1,5-2 DD від центру фовеа. Ендотампонада стерильним повітрям проводилася у всіх випадках за винятком єдино зрячих очей.

#### Статистика

Для статистичної обробки показників гостроти зору десяткові значення конвертовані в значення LogMar. Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням комп'ютерної програми MS Excel. Результати дослідження представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ( $M \pm Sd$ ). Для порівняння даних двох залежних груп використовувався парний t-тест Стюдента або тест Вілкоксона. Попередньо нормальність розподілу даних була перевірена тестом Шапіро-Вілка. Для по-

рівняння даних чи середніх значень двох незалежних груп t-тест Стюдента для незалежних вибірок. Значення  $p$  менше 5% вважалось статистично значущим.

### Результати

У підгрупі 1а консервативного ведення тракційних ламелярних макулярних розривів середня максимально коригована вихідна гострота зору становила  $0,18 \pm 0,16$  logMAR (18 очей), через 6 місяців –  $0,19 \pm 0,16$  logMAR (18 очей) ( $p=0,5$ ), через 12 місяців –  $0,22 \pm 0,15$  logMAR (16 очей) ( $p=0,07$ ), що свідчить про стабільність зорових функцій без статистично значимих змін протягом періоду спостереження. У 16 з 18 очей (88,9%) з тракційними ламелярними макулярними розривами на вихідному ОКТ знімку наявна ЕРМ, у 5 з 18 очей (27,8%) – ознаки ЕРМ та епіретинальної проліферації, у 4 з 18 очей (23,2%) – пошкодження еліпсоїдної зони.

У таблиці 1 представлено параметри тракційних ламелярних макулярних розривів, виміряні на ОКТ при первинному зверненні пацієнта, через 6 та 12 місяців спостереження. У підгрупі 1а зовнішній та внутрішній діаметр ламелярного макулярного розриву статистично значимо збільшився від вихідного стану до 12 місяців ( $p=0,042$  та  $p=0,037$  відповідно). Також спостерігались статистично значимі зміни мінімальної товщини сітківки ( $p=0,028$ ). Анатомічне прогресування спостерігалось у 55,5% очей з тракційними ламелярними макулярними розривами.

У підгрупі 1б пацієнтів з дегенеративними ламелярними макулярними розривами середня максимально коригована вихідна гострота зору –  $0,2 \pm 0,18$  logMAR (23 очей), через 6 місяців –  $0,22 \pm 0,18$  logMAR (23 очей) ( $p=0,08$ ), через 12 місяців –  $0,28 \pm 0,19$  logMAR (23 очей) ( $p=0,006$ ).

При аналізі вихідного результату ОКТ у підгрупі пацієнтів з дегенеративними ламелярними макулярними розривами у 19 з 23 очей (82,61%) наявна епірети-

нальна проліферація, у 3 з 23 очей (13,04%) – ЕРМ та епіретинальна проліферація, у 16 з 23 очей (69,57%) – пошкодження еліпсоїдної зони.

У таблиці 2 представлено параметри дегенеративних ламелярних макулярних розривів, виміряні на ОКТ при первинному зверненні пацієнта, через 6 та 12 місяців спостереження. У цій підгрупі пацієнтів статистично діаметр ламелярного макулярного розриву статистично значимо збільшився від вихідного стану до 12 місяців ( $p=0,04$ ), але інші параметри ОКТ, зокрема внутрішній діаметр, глибина розриву, мінімальна товщина сітківки та центральна товщина сітківки залишались стабільними без статистично достовірних змін. Анатомічне прогресування спостерігалось у 65% очей з дегенеративними ламелярними макулярними розривами.

У 2-й групі до операції середня максимально коригована гострота зору становила  $0,34 \pm 0,27$  logMAR (19 очей), через 1 місяць після операції –  $0,36 \pm 0,32$  logMAR (19 очей) ( $p=0,67$ ), через 6 місяців –  $0,28 \pm 0,24$  logMAR (19 очей) ( $p=0,75$ ).

Через 1 місяць після операції закриття ламелярного макулярного розриву у 18-ти з 19-ти оперованих очей (94,7%). В одному випадку з 19-ти (5,3%) ламелярний макулярний розрив ускладнився виникненням наскрізного макулярного розриву. Пацієнту було проведено ревізію вітреальної порожнини з ендотампоном 15% С3F8 з наступним успішним закриттям наскрізного макулярного розриву та відновленням вихідної гостроти зору.

Через 6 місяців від проведення ЗВЕ у цій групі середня центральна товщина фовеа зменшилась від  $350,14 \pm 75,29$  мкм до  $289,16 \pm 56,93$  мкм ( $p=0,016$ ). На рисунку 1 (див 3 стор. обкладинки) представлено успішне закриття тракційного ламелярного макулярного розриву через 1 місяць після операції.

У таблиці 3 представлено порівняння вихідних ОКТ параметрів тракційних ламелярних розривів

**Таблиця 1.** Динаміка параметрів ( $M \pm Sd$ ) оптичної когерентної томографії у пацієнтів з тракційними ламелярними макулярними розривами при консервативному веденні (підгрупа 1а)

|                                  | Вихідний стан (n =18) | 6 місяців (n =18)                 | 12 місяців (n =18)                 |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Зовнішній діаметр, мкм           | $961,33 \pm 433,82$   | $1171,11 \pm 413,28$<br>$p1=0,05$ | $1127,51 \pm 443,85$<br>$p2=0,042$ |
| Внутрішній діаметр, мкм          | $437,56 \pm 240,27$   | $476,78 \pm 240,44$<br>$p1=0,017$ | $510,32 \pm 220,83$<br>$p2=0,037$  |
| Глибина розриву, мкм             | $177,22 \pm 40,31$    | $177,33 \pm 45,54$<br>$p1=0,58$   | $180,61 \pm 46,18$<br>$p2=0,74$    |
| Мінімальна товщина сітківки, мкм | $149,11 \pm 17,36$    | $153,33 \pm 19,91$<br>$p1=0,026$  | $154,42 \pm 19,24$<br>$p2=0,028$   |
| Центральна товщина фовеа, мкм    | $298,33 \pm 45,91$    | $300,56 \pm 46,78$<br>$p1=0,68$   | $299,5 \pm 42,38$<br>$p2=0,82$     |

Примітка:  $p1$  – коефіцієнт значущості між показниками на початку обстеження і через 6 місяців;  $p2$  – коефіцієнт значущості між показниками на початку обстеження і через 12 місяців спостереження;  $n$  – кількість очей; ( $M \pm Sd$ ) – середнє арифметичне та стандартне відхилення.

**Таблиця 2.** Динаміка параметрів ( $M \pm Sd$ ) оптичної когерентної томографії у пацієнтів з дегенеративними ламелярними макулярними розривами (підгрупа 1б)

|                                  | Вихідний стан (n =23) | 6 місяців (n =23)        | 12 місяців (n =23)       |
|----------------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Зовнішній діаметр, мкм           | 769,53±254,01         | 818,87±252,61<br>p1=0,03 | 821,73±253,78<br>p2=0,04 |
| Внутрішній діаметр, мкм          | 601,13±222,33         | 615,93±235,05<br>p1=0,51 | 608,36±232,04<br>p2=0,57 |
| Глибина розриву, мкм             | 157,8±29,03           | 161,8±34,56<br>p1=0,49   | 165,73±33,26<br>p2=0,13  |
| Мінімальна товщина сітківки, мкм | 130,87±32,89          | 129,4±32,06<br>p1=0,61   | 130,73±31,76<br>p2=0,76  |
| Центральна товщина фовеа, мкм    | 244,2±38,71           | 244,07±40,01<br>p1=0,32  | 245±40,3<br>p2=0,27      |

Примітка: p1 – коефіцієнт значущості між показниками на початку обстеження і через 6 місяців; p2 – коефіцієнт значущості між показниками на початку обстеження і через 12 місяців спостереження; n – кількість очей; ( $M \pm Sd$ ) – середнє арифметичне та стандартне відхилення.

**Таблиця 3.** Вихідні параметри ( $M \pm Sd$ ) оптичної когерентної томографії тракційних ламелярних макулярних розривів у хворих консервативного ведення (підгрупа 1а) та у хворих хірургічного лікування (група 2).

|          | Зовнішній діаметр, мкм | Внутрішній діаметр, мкм | Глибина розриву, мкм    | Мінімальна товщина сітківки, мкм | Центральна товщина фовеа, мкм |
|----------|------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Група 1а | 961,33±433,82          | 437,56±240,27           | 177,22±40,31            | 149,11±17,36                     | 244,2±38,71                   |
| Група 2  | 1189±500,75<br>p=0,15  | 473,14±112,88<br>p=0,56 | 236,57±79,72<br>p=0,007 | 155,14±34,29<br>p=0,51           | 350,14±75,29<br>p=0,016       |

Примітка: p – коефіцієнт значущості між вихідними параметрами ОКТ групи 1а та групи 2; ( $M \pm Sd$ ) – середнє арифметичне та стандартне відхилення.

пацієнтів консервативного ведення (підгрупа 1а) та групи хірургічного лікування (2-а група). Статистично значимої різниці між групою консервативного ведення тракційних ламелярних макулярних розривів та групою хірургічного лікування за параметрами зовнішнього діаметру, внутрішнього діаметру розриву, мінімальною товщиною сітківки не виявлено ( $p=0,15$ ,  $p=0,56$ ,  $p=0,51$  відповідно). Але групи статистично значимо відрізняються за параметрами центральної товщини фовеа ( $p=0,016$ ) та параметрами глибини розриву ( $p=0,007$ ), які у групі хірургічного лікування є більшими за значенням.

На початку спостереження групи статистично значуще відрізнялись за вихідною максимально коригованою гостротою зору ( $p=0,036$ ). Проте через 6 місяців статистично значущої різниці за максимально коригованою гостротою зору між групою консервативного ведення тракційних ламелярних макулярних розривів та групою хірургічного лікування не було виявлено ( $p=0,191$ ).

У трьох пацієнтів з 60-ти включених у дослідження ми прослідкували на знімках ОКТ механізми формування ламелярного макулярного розриву.

У пацієнта 1 була наявна вітреоретинальна тракція в центрі фовеа, що призвела до формування інтраретинальної кісти з подальшим самовільним розрешенням

тракції та формуванням тракційного ламелярного макулярного розриву (рис. 2 – див 3 стор. обкладинки).

У пацієнта 2 була наявна епіретинальна мембрана на вихідному ОКТ з подальшим формуванням парафовеолярних кіст і шизису в динаміці та розриву медіальних стінок кістозних порожнин з формуванням тракційного ламелярного макулярного розриву (рис. 3 рис. 2 – див 3 стор. обкладинки).

У пацієнта 3 на вихідному ОКТ знімку була наявна щільна ЕРМ із згладженням фовеа, в подальшому з'явилась округла кіста в центрі фовеа. Розрив верхньої стінки округлої кісти призвів до формування ламелярного макулярного розриву (рис. 4 рис. 2 – див 3 стор. обкладинки).

### Обговорення

Менеджмент ламелярних макулярних розривів все ще залишається викликом для лікаря-офтальмолога, враховуючи недостатньо досліджений патогенез, перебіг та відсутність чітких показів до хірургічного лікування.

За результатами дослідження нативного перебігу тракційних ламелярних розривів ми виявили стабільність зорових функцій протягом нашого спостереження. В той же час морфологічні ОКТ-параметри тракційних ламелярних розривів, зокрема зовнішній

та внутрішній діаметри, мають статистично значущу тенденцію до прогресування. Кyeung Min Kim зі співавторами (2026) теж виявили стабільність гостроти зору та з одночасним збільшенням діаметру ламелярного розриву у пацієнтів з тракційними ламелярними розривами без хірургічного втручання [7]. За спостереженнями Andrea Govetto та співавторів (2016) у пацієнтів з тракційними ламелярними розривами зорові функції були стабільними, а зовнішній та внутрішній діаметр розриву статистично збільшився протягом спостереження [3].

Варто зазначити, що хірургічне лікування тракційних ламелярних макулярних розривів дозволило нам досягти закриття розриву у 94,7% очей, а відсутність статистично значимих змін гостроти зору протягом 6 місяців спостереження може свідчити про стабілізацію зорових функцій. Схожі анатомічні результати оперативного втручання демонструють Marta S Figueoa та співавтори (2019) із закриттям ламелярних макулярних розривів у 94,2% очей [8].

Як бачимо, у групі оперованих тракційних ламелярних макулярних розривів вихідна максимально коригована гострота зору була гіршою у порівнянні з групою консервативного ведення ( $0,34 \pm 0,27$  і  $0,18 \pm 0,16$  logMAR відповідно). Незважаючи на гіршу вихідну гостроту зору, в оперованій групі через 6 місяців спостереження показники максимально коригованої гостроти зору статистично не відрізнялись між групами ( $0,28 \pm 0,24$  і  $0,19 \pm 0,16$  LogMAR відповідно). Таким чином ми можемо констатувати підвищення гостроти зору в групі хірургічного лікування у порівнянні з вихідним рівнем. Також група хірургічного лікування мала вихідну центральну товщину фовеа більшу, ніж група 1a ( $350,14 \pm 75,29$  мкм і  $244,2 \pm 38,71$  мкм відповідно) та більшу глибину ламелярного розриву ( $236,57 \pm 79,72$  мкм і  $177,22 \pm 40,31$  мкм відповідно), що однозначно вплинуло на фінальну гостроту зору, і свідчить про те, що оперативне втручання проводилось у пацієнтів з більш вираженими морфологічними змінами і ймовірно більш вираженим тракційним компонентом.

Щодо нативного перебігу дегенеративних ламелярних макулярних розривів ми спостерігали збільшення зовнішнього діаметру розриву протягом 12 місяців та статистично значиме зниження зорових функцій на 12-й місяць спостереження. Хоча Andrea Govetto та співавтори (2016) не виявили статистично значимих змін зорових функцій у пацієнтів з дегенеративними ламелярними розривами протягом спостереження, але теж показали збільшення зовнішнього діаметру дегенеративного ламелярного розриву [3].

За нашими спостереженнями виявлено три можливі механізми формування ламелярних макулярних розривів. Перший механізм – формування інтраретинальної кісти, розрив внутрішньої стінки якої за рахунок вітреомакулярної тракції (BMT) призвів до ламелярного макулярного розриву. Можливо це – незавершений

шлях формування наскрізного макулярного розриву, як описує цей механізм J C Chen (2008) [9]. Другий механізм – розрив медіальної стінки парафовеолярної кісти як наслідок тракції ЕРМ. Третій механізм – наявність щільної ЕРМ в центрі фовеа з подальшим її сплюсненням, формуванням кісти та розривом її внутрішньої стінки. Фактично усі механізми формування ламелярних макулярних розривів у даному дослідженні є тракційними і пов'язаними з BMT або тракцією від ЕРМ. Cheng-Yung Lee (2022) та співавтори описали схожі чотири механізми патогенезу ламелярних макулярних розривів з тракційним компонентом [4]. Автори додатково спостерігали механізм формування парафовеолярної ЕРМ без залучення фовеа, яка підтягувала макулу догори та в подальшому створювала дефект тканини в фовеа, підтверджений аутофлуоресценцією (без стадії формування інтраретинальної кісти).

Наше дослідження мало певні обмеження: ретроспективний характер дослідження, невелика вибірка пацієнтів, оскільки за умов достатньо високої гостроти зору ламелярний розрив, зокрема тракційний, цілком може бути не діагностований, а також відсутність попередніх ОКТ при виявленні ламелярного розриву, що не дає можливості прослідкувати етапи формування.

Загалом нативний перебіг дегенеративного ламелярного макулярного розриву характеризується відносною стабільністю, в той час як тракційний ламелярний макулярний розрив має виражену тенденцію до погіршення анатомічних параметрів при обстеженні на ОКТ. Виявлені три механізми формування тракційного ламелярного макулярного розриву: вітреоретинальна тракція з формуванням інтраретинальної кісти; ЕРМ з формуванням парафовеолярних кіст та шизису з розривом медіальних стінок кістозних порожнин; ЕРМ з формуванням кісти і розривом її верхньої стінки. Хірургічне лікування тракційного ламелярного макулярного розриву шляхом проведення операції ЗВЕ з видаленням ЕРМ і внутрішньої межевої мембрани приводить до закриття розривів в 94,7 % випадків з незначним підвищенням гостроти зору.

#### Авторський внесок

Новицький І.Я. – розробка концепції, проектування, аналіз даних; Томків У.М. – розробка концепції, проектування, збір даних та проведення дослідження, інтерпретація даних, написання рукопису. Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису. Усі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

#### Джерела підтримки

Автори заявляють, що під час підготовки цього рукопису не отримували жодних коштів, грантів чи іншої підтримки.

#### Відмови від відповідальності

Висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційною позицією установи.

**Конфлікт інтересів**

Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо предмета або матеріалів, описаних і обговорених у цьому рукописі.

**Заява про дотримання етичних норм**

Дослідження проводилось за участю людей. Дане ретроспективне дослідження схвалене до проведення Комісією з питань етики медичного центру "Oculus" (протокол №01/01/26 від 01.01.26). У зв'язку з ретроспективним характером дослідження форми інформованої згоди не були отримані. У дослідження не були включені тварини.

**Заява про доступність даних**

Дані, отримані та проаналізовані під час цього дослідження, можна отримати у відповідного автора за обґрунтованим запитом.

**Скорочення**

ВМТ – вітреомакулярна тракція; ЗВЕ – закрита вітректомія; ЕРМ – епіретинальна мембрана; ОКТ – оптична когерентна томографія; ПЕС – пігментний епітелій сітківки.

**Література**

- Gass JD. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction: a clinicopathologic case report. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1975;73:231-50.
- Haritoglou C, Tadayoni R, Hubschman JP. Lamellar macular hole surgery - current concepts, future prospects. *Clin Ophthalmol.* 2019 Jan 8;13:143-146. doi: 10.2147/OPHTH.S188309.
- Govetto A, Dacquay Y, Farajzadeh M, Platner E, Hirabayashi K, Hosseini H et al. Lamellar Macular Hole: Two Distinct Clinical Entities? *Am J Ophthalmol.* 2016 Apr;164:99-109. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.008.
- Hubschman JP, Govetto A, Spaide RF, Schumann R, Steel D, Figueroa MS et al. Optical coherence tomography-based consensus definition for lamellar macular hole. *Br J Ophthalmol.* 2020 Dec;104(12):1741-1747. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315432.
- Lee CY, Hsia Y, Yang CM. Formation and evolution of idiopathic lamellar macular hole-a pilot study. *BMC Ophthalmol.* 2022 Nov 14;22(1):432. doi: 10.1186/s12886-022-02669-4.
- Confalonieri F, Haave H, Binder S, Bober AM, Bragadottir R, Baerland T et al. Macular hole Delphi consensus statement (MHOST). *Acta Ophthalmol.* 2023 Nov;101(7):815-825. doi: 10.1111/aos.15682.
- Kim KM, Woo SJ, Park SJ, Joo K, Kim MS. Natural history of tractional lamellar macular hole. *Retina* 2026, 46, 93-97,
- Figueroa MS, Govetto A, Steel DH, Sebag J, Virgili G, Hubschman JP. Pars plana vitrectomy for the treatment of tractional and degenerative lamellar macular holes: Functional and Anatomical Results. *Retina.* 2019 Nov;39(11):2090-2098. doi: 10.1097/IAE.0000000000002326.
- Chen JC, Lee LR. Clinical spectrum of lamellar macular defects including pseudoholes and pseudocysts defined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2008 Oct;92(10):1342-6. doi: 10.1136/bjo.2007.133041.

# Vitrectomy with or without routine panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy

Khusanbaev Kh. Sh., Yusupov A. F.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Eye Microsurgery, Tashkent (Uzbekistan)

## Вітректомія з рутинною панретинальною фотокоагуляцією або без неї при проліферативній діабетичній ретинопатії

Хусанбаєв Х. Ш., Юсупов А. Ф.

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр мікрохірургії ока, Ташкент (Узбекистан)

### Abstract

**Purpose.** To perform a comprehensive comparative assessment of anatomical, functional, microvascular, and angiogenic outcomes of pars plana vitrectomy performed with and without panretinal endophotocoagulation (PRP) in patients with complications of proliferative diabetic retinopathy (PDR), with particular emphasis on retinal ischemia dynamics and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels.

**Methods.** A total of 231 patients (231 eyes) with PDR were included. The main group (121 eyes) underwent vitrectomy without routine PRP, while the control group (110 eyes) underwent vitrectomy combined with PRP. All patients underwent best-corrected visual acuity (BCVA) assessment, intraocular pressure measurement, optical coherence tomography (OCT), optical coherence tomography angiography (OCTA, 12×12 mm), fluorescein angiography, and computer perimetry. VEGF levels in aqueous humor were analyzed in a subgroup of 80 patients (40 from each group) before vitrectomy and during subsequent phacoemulsification with intraocular

lens implantation (Phaco+IOL). Follow-up duration was 12 months.

**Results.** Both groups demonstrated significant postoperative improvement in BCVA with no statistically significant intergroup differences. OCT angiography revealed stabilization or reduction of ischemic zones in the main group and a tendency toward enlargement of ischemic areas in the control group. VEGF concentration decreased significantly after vitrectomy in both groups, with no statistically significant difference between the groups.

**Conclusion.** Vitrectomy without routine PRP provides comparable functional outcomes and favorable stabilization of retinal ischemia and angiogenic activity. Wide-field OCT angiography and assessment of VEGF-related biomarkers provide objective information on retinal ischemia and angiogenic activity and may assist in individualized postoperative monitoring and treatment decision-making in selected patients with proliferative diabetic retinopathy.

**Keywords:** proliferative diabetic retinopathy, vitrectomy, OCT angiography, VEGF, panretinal photocoagulation.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202636875>

UDC: 617.735-02:616.379-008.64]-089.87

**Corresponding author:** Khusanbaev Khasanjon Shavkatovich, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Eye Microsurgery, Tashkent, Uzbekistan.  
E-mail: hasanjon77777@gmail.com.

Received 2025-01-25

Accepted 2026-06-04

**Cite this article as:** Khusanbaev KhSh., Yusupov AF. Vitrectomy with or without routine panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:68-75.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Khusanbaev Kh. Sh., Yusupov A. F., 2026

### Резюме

**Мета** – провести комплексну порівняльну оцінку анатомічних, функціональних, мікроеваскулярних та ангіогенних результатів вітректомії pars plana, виконаної з панретинальною ендофотокоагуляцією (PRP) та без неї у пацієнтів з ускладненнями проліферативної діабетичної ретинопатії (PDR), з особливим акцентом на динаміку ішемії сітківки та рівні фактора росту судинного ендотелію (VEGF).

**Методи.** Загалом у дослідження було включено 231 пацієнта (231 око) з PDR. Основна група (121 око) пройшла вітректомію без рутинної PRP, тоді як контрольна група (110 очей) пройшла вітректомію в поєднанні з PRP. Усім пацієнтам було проведено оцінку гостроти зору з

найкращою корекцією (BCVA), вимірювання внутрішньоочного тиску, оптичну когерентну томографію (ОСТ), оптичну когерентну томографію ангіографії (ОСТА, 12×12 мм), флуоресцеїнову ангіографію та комп'ютерну периметрію. Рівні VEGF у водянистій волозі ока були проаналізовані у підгрупі з 80 пацієнтів (по 40 з кожної групи) до вітректомії та під час подальшої факоемульсифікації з імплантацією інтраокулярної лінзи (Phaco+IOL). Тривалість спостереження становила 12 місяців.

**Результати.** Обидві групи продемонстрували значне післяопераційне покращення BCVA без статистично значущих міжгрупових відмінностей. ОСТ-ангіографія виявила стабілізацію або зменшення ішемічних зон в основній групі та тенденцію до збільшення ішемічних ділянок у контрольній групі. Концентрація VEGF значно знизилася

після вітректомії в обох групах без статистично значущої різниці між групами.

**Висновки.** Вітректомія без рутинної PRP забезпечує порівнянні функціональні результати та сприятливу стабілізацію ішемії сітківки та ангіогенної активності. Широкопольна ОСТ-ангіографія та оцінка біомаркерів, пов'язаних з VEGF, надають об'єктивну інформацію про ішемію сітківки та ангіогенну активність і можуть допомогти в індивідуалізованому післяопераційному моніторингу та прийнятті рішень щодо лікування у окремих пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією.

**Ключові слова:** проліферативна діабетична ретинопатія, вітректомія, ОСТ-ангіографія, VEGF, панретинальна фотокоегуляція

## Introduction

Proliferative diabetic retinopathy (PDR) represents the most advanced stage of diabetic retinal disease and remains one of the leading causes of irreversible visual impairment among working-age adults worldwide [1]. Chronic retinal ischemia is the primary driving force behind disease progression, triggering overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and subsequent pathological neovascularization, vitreous hemorrhage, and tractional retinal detachment [2, 3, 4].

Panretinal photocoagulation (PRP) has historically been considered the cornerstone of PDR management by reducing ischemic retinal drive and suppressing VEGF production [5, 6]. However, extensive laser ablation is associated with well-documented functional limitations, including peripheral visual field loss, reduced retinal sensitivity, and potential aggravation of macular ischemia, which may compromise postoperative visual rehabilitation [5, 7].

Advances in pars plana vitrectomy (PPV), enhanced intraoperative visualization, and refined membrane dissection techniques have significantly improved surgical outcomes in PDR [8, 9]. Vitrectomy itself has been shown to reduce intraocular VEGF concentration by eliminating the vitreous scaffold and improving intraocular oxygenation, thereby exerting an intrinsic antiangiogenic effect [2, 5]. These observations have raised questions regarding the necessity of routine PRP in all surgically treated cases.

The introduction of optical coherence tomography angiography (OCTA) has provided a non-invasive, layer-specific method for evaluating retinal microcirculation. Wide-field OCTA (12×12 mm) enables quantitative assessment of ischemic zones extending beyond the macula into parafoveal and mid-peripheral regions, which are critical in PDR progression [10, 11].

Recent studies have shown that intraocular VEGF levels are closely associated with the extent of retinal ischemia and angiogenic activity in proliferative diabetic retinopathy. However, the effect of panretinal photocoagulation on VEGF levels remains variable and may depend on disease

severity and the timing of assessment. Some studies have reported that while PRP may influence inflammatory cytokine activity, intravitreal VEGF levels may not differ significantly between eyes treated with PRP and those without prior laser treatment [5].

Despite increasing interest in PRP-sparing strategies, comprehensive studies integrating functional outcomes, microvascular ischemia dynamics, and angiogenic biomarkers remain limited. The present study aims to address this gap by performing a detailed comparative analysis of vitrectomy with and without PRP, incorporating wide-field OCTA and longitudinal VEGF assessment.

## Materials and Methods

### Study design and patients

This retrospective comparative study included 231 patients (231 eyes) with proliferative diabetic retinopathy who underwent surgical treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Eye Microsurgery (Tashkent, Uzbekistan). Only one eye per patient was included in the analysis.

Patients were divided into two groups according to the surgical strategy:

- Main group: 121 eyes that underwent pars plana vitrectomy without routine panretinal photocoagulation
- Control group: 110 eyes that underwent pars plana vitrectomy combined with panretinal photocoagulation

### Inclusion and Exclusion Criteria

**Inclusion criteria.** Patients were included in the study if they met the following criteria:

- confirmed diagnosis of proliferative diabetic retinopathy (PDR) based on clinical examination and imaging findings;
- compensated diabetes mellitus, defined as stable metabolic control under endocrinological supervision (HbA1c ≤ 8.5%);
- presence of PDR-related complications requiring pars plana vitrectomy, including:

- non-clearing vitreous hemorrhage
- tractional retinal detachment involving or threatening the macula
- combined tractional–rhegmatogenous retinal detachment
- dense fibrovascular proliferation causing significant vitreoretinal traction
- age  $\geq 18$  years;
- absence of previous vitreoretinal surgery in the study eye;
- ability to complete postoperative follow-up for at least 12 months.

**Exclusion criteria.** Patients were excluded if any of the following conditions were present:

- previous vitrectomy or major retinal surgery in the study eye;
- decompensated diabetes mellitus (HbA1c  $> 8.5\%$  or unstable glycemic control);
- age  $< 18$  years;
- presence of advanced glaucoma or optic nerve pathology that could significantly affect visual field assessment;
- ocular trauma or other retinal diseases unrelated to diabetic retinopathy (e.g., retinal vein occlusion, age-related macular degeneration);
- active intraocular inflammation or uveitis;
- incomplete clinical data or loss to follow-up before 12 months.

Baseline demographic and clinical characteristics did not differ significantly between the two groups ( $p > 0.05$ ), indicating that the study populations were comparable before surgery (Tabl. 1).

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent for surgical treatment and use of anonymized clinical data for research purposes was obtained from all patients.

### Surgical technique

All patients underwent standard microincisional pars plana vitrectomy using a standardized surgical protocol. The procedure included removal of vitreous hemorrhage, dissection of fibrovascular membranes, and elimination of vitreoretinal traction. In the control group, panretinal photocoagulation was performed intraoperatively using an endolaser probe during pars plana vitrectomy. Laser treatment was delivered using a 532-nm diode-pumped solid-state laser. The following parameters were used: pulse duration: 0.1–0.2 s, power: 150–300 mW, adjusted to achieve moderate retinal whitening, spot size: variable, depending on the distance between the endolaser probe and the retinal surface (approximately 200–300  $\mu\text{m}$ ), total number of burns: approximately 1200–1600.

Laser burns were applied to the mid-peripheral and peripheral retina, avoiding the macular area and major vascular arcades. In the main group, laser photocoagulation was not applied routinely and was reserved for selected cases during follow-up when clinically indicated.

**Table 1.** Baseline characteristics

| Parameter                     | Main group (n=121) | Control group (n=110) | p       |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------|---------|
| Age (years)                   | 56.8 $\pm$ 8.4     | 57.3 $\pm$ 7.9        | $>0.05$ |
| Male/Female                   | 68 / 53            | 61 / 49               | $>0.05$ |
| Duration of diabetes (years)  | 13.6 $\pm$ 4.2     | 13.9 $\pm$ 4.0        | $>0.05$ |
| HbA1c (%)                     | 7.8 $\pm$ 1.1      | 8.0 $\pm$ 1.2         | $>0.05$ |
| Vitreous hemorrhage           | 72 (59.5%)         | 66 (60.0%)            | $>0.05$ |
| Tractional retinal detachment | 39 (32.2%)         | 34 (30.9%)            | $>0.05$ |
| Combined TRD/RRD              | 10 (8.3%)          | 10 (9.1%)             | $>0.05$ |

### Ophthalmic examination

All patients underwent a comprehensive ophthalmic examination preoperatively and during postoperative follow-up. The examination protocol included assessment of best-corrected visual acuity (BCVA), expressed in log-MAR units, intraocular pressure measurement, slit-lamp biomicroscopy, and dilated fundus examination.

Structural retinal assessment was performed using spectral-domain optical coherence tomography (OCT), while retinal microcirculation was evaluated with wide-field optical coherence tomography angiography (OCTA). Preoperative OCT and OCTA were performed in eyes with sufficient media transparency and adequate visualization of the posterior segment.

In most eyes with advanced proliferative diabetic retinopathy, dense vitreous hemorrhage or extensive fibrovascular proliferation limited visualization of the retinal microvasculature and prevented reliable acquisition of baseline OCT angiography parameters.

Functional retinal assessment included standard automated computer perimetry. Reliable preoperative visual field testing was not feasible in a considerable number of eyes due to media opacity and markedly reduced visual acuity associated with vitreous hemorrhage or tractional retinal detachment. Therefore, visual field assessment was primarily performed during postoperative follow-up after restoration of optical media transparency.

Fluorescein angiography was performed when clinically indicated to further assess retinal perfusion and neo-vascular activity.

Follow-up examinations were conducted at 1, 3, 6, and 12 months depending on the parameters evaluated.

**Optical coherence tomography and OCT angiography.** Structural OCT and OCT angiography were performed using the Topcon DRI OCT Triton system. Wide-field OCT angiography scans of 12 $\times$ 12 mm were acquired to assess macular, parafoveal, and mid-peripheral retinal microcirculation.

The following OCT angiography parameters were analyzed:

- Retinal ischemia area (mm<sup>2</sup>), defined as regions of absent capillary perfusion
- Vessel density (VD, %) in the superficial and deep capillary plexuses
- Perfusion density (PD, %)
- Foveal avascular zone (FAZ) area (mm<sup>2</sup>)
- Non-perfusion index (NPI, %), calculated as the ratio of non-perfused area to total scanned area

Quantitative analysis was performed on en face images. When multiple ischemic zones were present, their areas were summed.

**Fluorescein angiography.** Fluorescein angiography was performed when indicated to assess retinal non-perfusion, vascular leakage, and neovascular activity, and to support clinical decision-making regarding additional treatment.

**Computer perimetry.** Visual field assessment was performed using a Tomy automated perimeter with a standard threshold strategy. The analysis included mean deviation (MD, dB) and pattern standard deviation (PSD, dB) as primary perimetric indices. Only reliable examinations were included in the analysis.

Computer perimetry was performed during postoperative follow-up at 3, 6, and 12 months to evaluate functional retinal outcomes and potential peripheral visual field changes associated with the selected surgical strategy.

**VEGF assessment.** Analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration was performed in a subgroup of 80 patients (40 eyes in each group). Aqueous humor samples were collected at two time points:

1. At the beginning of vitrectomy, before any intraocular manipulation
2. During subsequent phacoemulsification with intraocular lens implantation, performed after stabilization of the vitreoretinal condition

VEGF concentration was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to the manufacturer's instructions.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using MedCalc statistical software. Quantitative data were tested for normality using the Shapiro–Wilk test. Normally distributed variables are presented as mean  $\pm$  standard error ( $M \pm m$ ).

Intergroup comparisons were performed using the Student's t-test for normally distributed variables and the Mann–Whitney U test for non-normally distributed data. Changes over time were analyzed using paired statistical tests as appropriate. Correlation analysis between functional, microvascular, and biochemical parameters was conducted using Pearson's or Spearman's correlation coefficients, depending on data distribution.

All statistical tests were two-tailed, and a p value  $<0.05$  was considered statistically significant.

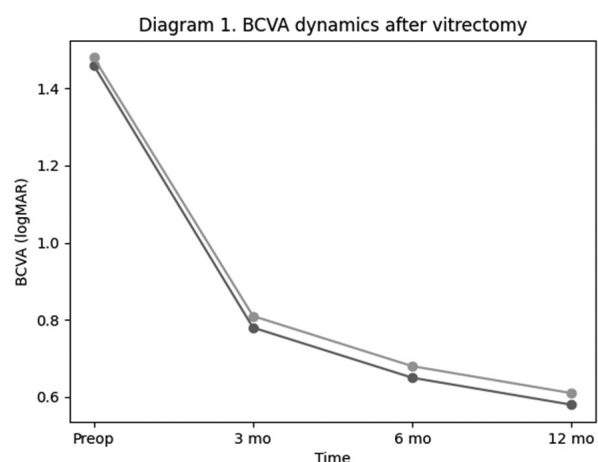
## Results

The results of the study are presented in a structured manner, reflecting functional, microvascular, and angiogenic outcomes following vitrectomy with and without panretinal photocoagulation. Comparative analysis was performed between the main and control groups at predefined postoperative time points using multimodal imaging and biochemical assessment.

The primary outcome measures included changes in best-corrected visual acuity, retinal ischemia dynamics assessed by wide-field OCT angiography, and vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration in aqueous humor. Secondary analyses focused on the diagnostic performance of OCT angiography compared with fluorescein angiography and on the interrelationships between ischemia, VEGF levels, and visual outcomes.

Functional results are presented first, followed by microvascular and angiogenic findings.

To complement the graphical representation of postoperative visual acuity dynamics shown in Diagram 1, quantitative BCVA data are summarized in Table 2. The tabulated values provide exact mean logMAR measurements at each follow-up time point, enabling precise comparison between the main and control groups and supporting objective assessment of visual recovery after vitrectomy.



**Diagram 1.** Dynamics of best-corrected visual acuity (logMAR) during 12 months of follow-up.

**Table 2.** Dynamics of Best-Corrected Visual Acuity (logMAR)

| Time point   | Main group      | Control group   | p     |
|--------------|-----------------|-----------------|-------|
| Preoperative | 1.46 $\pm$ 0.41 | 1.48 $\pm$ 0.40 | >0.05 |
| 3 months     | 0.78 $\pm$ 0.39 | 0.81 $\pm$ 0.41 | >0.05 |
| 6 months     | 0.65 $\pm$ 0.36 | 0.68 $\pm$ 0.38 | >0.05 |
| 12 months    | 0.58 $\pm$ 0.34 | 0.61 $\pm$ 0.36 | >0.05 |

**Table 3.** Visual field outcomes (Tomey computer perimetry) during follow-up (M ± m)

| Time point | MD, dB<br>(Main group) | MD, dB<br>(Control group) | p      | PSD, dB<br>(Main group) | PSD, dB<br>(Control group) | p     |
|------------|------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|----------------------------|-------|
| 3 months   | -14.9 ± 1.7            | -16.1 ± 1.8               | <0.05  | 6.5 ± 0.7               | 7.0 ± 0.8                  | <0.05 |
| 6 months   | -13.8 ± 1.6            | -15.8 ± 1.7               | <0.01  | 6.2 ± 0.7               | 6.9 ± 0.8                  | <0.05 |
| 12 months  | -12.9 ± 1.5            | -15.6 ± 1.6               | <0.001 | 6.0 ± 0.6               | 6.8 ± 0.7                  | <0.01 |

Notes: MD – mean deviation; PSD – pattern standard deviation; dB – decibels; M ± m – mean ± standard error.

Both groups demonstrated a statistically significant improvement in BCVA at all postoperative time points compared with baseline values ( $p < 0.001$ ). The most pronounced visual gain occurred during the first three months after vitrectomy, followed by a more gradual improvement up to 12 months. At the final follow-up, clinically meaningful visual improvement ( $\geq 0.3$  logMAR) was achieved in more than 70% of eyes in both groups.

Importantly, no statistically significant intergroup differences in BCVA were observed at any follow-up point. This indicates that omission of routine panretinal photocoagulation did not adversely affect visual recovery after vitrectomy. Visual outcomes appeared to be primarily determined by the extent of vitreoretinal traction removal and postoperative retinal stabilization rather than by the presence or absence of PRP.

Computer perimetry revealed progressive functional changes during postoperative follow-up at 3, 6, and 12 months. Comparative analysis demonstrated significantly better preservation of visual field function in the main group throughout the observation period.

Computer perimetry performed at 3, 6, and 12 months demonstrated a gradual improvement in visual field parameters in both groups. However, patients in the main group consistently showed less negative mean deviation (MD) values and lower pattern standard deviation (PSD) throughout the follow-up period. The increasing intergroup difference over time suggests better preservation of peripheral retinal function in eyes treated without routine panretinal photocoagulation.

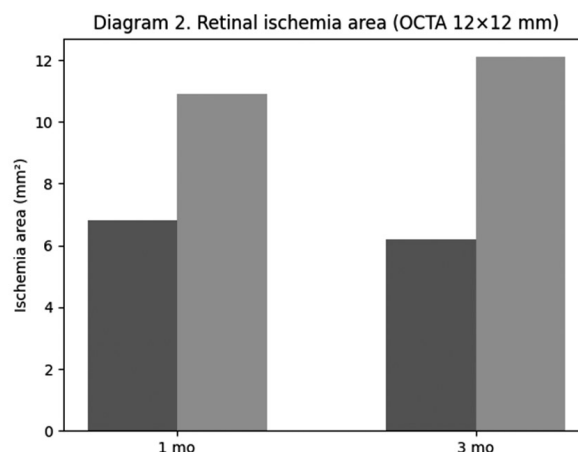
Diagram 2 illustrates the trend in retinal ischemia area as assessed by wide-field OCT angiography. This combined visualization allows accurate evaluation of the magnitude and statistical significance of ischemic changes between groups over time.

In addition to ischemic area assessment, quantitative OCT angiography parameters were analyzed using 12×12 mm scans. Vessel density (VD, %) and perfusion density (PD, %) were calculated separately for the superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP). The foveal avascular zone (FAZ) area was measured manually on en face images. A non-perfusion index (NPI, %) was calculated as the ratio of non-perfused retinal area to the total scanned area. These parameters were used to assess microvascular integrity and its relationship with functional and biochemical outcomes.

**Table 4.** OCT angiography parameters in the postoperative period (12×12 mm, M ± m)

| Parameter                 | Main group  | Control group | P     |
|---------------------------|-------------|---------------|-------|
| SCP vessel density, %     | 42.6 ± 3.8  | 38.1 ± 4.1    | <0.05 |
| DCP vessel density, %     | 40.2 ± 3.5  | 35.7 ± 3.9    | <0.01 |
| Perfusion density, %      | 46.9 ± 4.2  | 41.3 ± 4.6    | <0.05 |
| FAZ area, mm <sup>2</sup> | 0.42 ± 0.09 | 0.51 ± 0.11   | <0.05 |
| Non-perfusion index, %    | 14.8 ± 3.2  | 21.6 ± 3.9    | <0.01 |

Notes: SCP – superficial capillary plexus; DCP – deep capillary plexus; FAZ – foveal avascular zone.

**Diagram 2.** Changes in retinal ischemia area according to OCT angiography 12×12 mm.

Quantitative OCT angiography analysis revealed significantly higher vessel and perfusion density in both superficial and deep capillary plexuses in the main group. The non-perfusion index was significantly lower, indicating better preservation of retinal microcirculation. FAZ enlargement was more pronounced in the control group, suggesting greater macular microvascular compromise.

Wide-field OCT angiography revealed fundamentally different ischemic patterns between the two treatment strategies. In the main group, the area of retinal ischemia demonstrated stabilization or mild regression during the postoperative period. In contrast, eyes treated with routine

**Table 5.** Comparative diagnostic informativeness of OCTA and FA

| Criterion                             | OCTA      | FA        |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| Ischemia detection (mm <sup>2</sup> ) | 8.1 ± 1.3 | 8.6 ± 1.5 |
| Repeatability                         | 100%      | 54%       |
| Quantitative assessment               | Yes       | No        |
| SCP/DCP evaluation                    | Yes       | No        |
| Leakage detection                     | No        | Yes       |

Notes: OCTA – optical coherence tomography angiography; FA – fluorescein angiography; SCP – superficial capillary plexus; DCP – deep capillary plexus.

PRP showed a tendency toward enlargement of ischemic areas, despite adequate anatomical retinal attachment.

These findings suggest that routine PRP does not necessarily prevent progression of retinal non-perfusion and may be associated with secondary microvascular compromise. The ability of OCT angiography 12×12 mm to visualize parafoveal and mid-peripheral ischemic zones was critical for detecting these changes, which would likely remain undetected using standard 6×6 mm scans.

Both imaging modalities demonstrated comparable ability to detect retinal ischemic zones. However, OCT angiography provided superior repeatability and enabled quantitative assessment of ischemia, allowing objective longitudinal monitoring. Fluorescein angiography retained value in detecting vascular leakage and neovascular activity but was limited by its invasive nature and reduced feasibility for repeated examinations.

From a clinical standpoint, OCT angiography proved to be the preferred method for postoperative monitoring and decision-making regarding additional laser treatment.

Baseline VEGF concentrations were comparable between the main and control groups, indicating similar levels of angiogenic activity prior to surgical intervention. After vitrectomy and subsequent cataract surgery, VEGF levels decreased markedly in both groups.

No statistically significant intergroup difference in VEGF concentration was observed at the time of phacoemulsification with intraocular lens implantation. This finding suggests that vitreous removal itself plays a dominant role in reducing intraocular angiogenic activity, regardless of the application of panretinal photocoagulation.

The timing of VEGF reassessment during cataract surgery allowed evaluation of longer-term biochemical changes, minimizing the influence of early postoperative fluctuations and providing a more stable estimate of postoperative angiogenic status.

#### Integrated outcome analysis

Taken together, the functional, microvascular, and biochemical results indicate that vitrectomy without routine PRP provides a favorable balance between anatomical stabilization and preservation of retinal microcirculation. Visual recovery was comparable between groups, while

ischemic progression and VEGF activity were more effectively controlled in the PRP-free group.

#### Additional Results: Correlation Analysis

##### Correlation between VEGF levels, retinal ischemia, and visual acuity

To better understand the interrelationship between angiogenic activity, microvascular ischemia, and functional outcomes, a correlation analysis was performed in the VEGF subgroup (40 patients in each group).

##### VEGF and retinal ischemia (OCTA 12×12 mm)

A moderate positive correlation was identified between aqueous humor VEGF concentration and the area of retinal ischemia measured by OCT angiography:

- Main group:  $r = 0.58$ ,  $p < 0.01$
- Control group:  $r = 0.64$ ,  $p < 0.01$

This finding indicates that larger ischemic zones are associated with higher intraocular VEGF levels, confirming the role of ischemia-driven angiogenic stimulation in proliferative diabetic retinopathy.

##### VEGF and best-corrected visual acuity

An inverse correlation was observed between VEGF concentration and postoperative BCVA at 12 months:

- Main group:  $r = -0.46$ ,  $p < 0.05$
- Control group:  $r = -0.42$ ,  $p < 0.05$

Higher VEGF levels were associated with worse functional outcomes, suggesting that persistent angiogenic activity negatively affects visual recovery even after successful anatomical retinal stabilization.

##### Retinal ischemia and visual acuity

Correlation analysis demonstrated a moderate inverse relationship between ischemic area and BCVA:

- Main group:  $r = -0.52$ ,  $p < 0.01$
- Control group:  $r = -0.55$ ,  $p < 0.01$

Eyes with larger ischemic zones exhibited poorer visual outcomes, highlighting the functional relevance of microvascular perfusion beyond macular structural integrity.

##### Postoperative complications

Postoperative complications were carefully monitored during the 12-month follow-up period.

Recurrent vitreous hemorrhage occurred in 8 eyes (7.3%) in the main group and 7 eyes (5.8%) in the control group. Most cases resolved spontaneously or required only minor additional treatment.

Rubeosis iridis was observed in 4 eyes (3.3%) in the main group and 3 eyes (2.7%) in the control group.

Secondary neovascular glaucoma developed in 3 eyes (2.5%) in the main group and 2 eyes (1.8%) in the control group.

No statistically significant difference in the incidence of these complications was observed between the groups.

#### Discussion

The present study provides a comprehensive assessment of functional, microvascular, and angiogenic outcomes following vitrectomy performed with and without routine panretinal photocoagulation in patients with proliferative diabetic retinopathy. By integrating wide-field

OCT angiography, computer perimetry, and longitudinal VEGF analysis, the study offers a multidimensional perspective on postoperative retinal recovery beyond conventional anatomical endpoints.

Visual acuity improved significantly in both groups throughout the follow-up period, with no statistically significant intergroup differences at any time point. This finding is consistent with previous studies demonstrating that visual outcomes after vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy are primarily determined by the removal of vitreoretinal traction and anatomical retinal stabilization rather than by the application of panretinal photocoagulation [8, 9].

In contrast, analysis of retinal microcirculation using wide-field OCT angiography revealed meaningful differences between treatment strategies. Patients managed without routine PRP demonstrated more favorable microvascular parameters, including stabilization of ischemic areas, higher vessel and perfusion density, lower non-perfusion index, and less pronounced FAZ enlargement. These findings are in agreement with recent OCT angiography studies suggesting that PRP does not necessarily prevent progression of retinal ischemia and may even contribute to secondary microvascular compromise [7, 10, 12].

Assessment of VEGF dynamics showed a marked reduction in intraocular VEGF concentration after vitrectomy in both groups, with no statistically significant intergroup differences at the time of subsequent phacoemulsification with intraocular lens implantation. This observation supports the concept of the intrinsic antiangiogenic effect of vitreous removal and is consistent with previous studies demonstrating that vitrectomy itself plays a dominant role in reducing intraocular VEGF levels regardless of PRP status [2, 3, 5].

Functional evaluation using computer perimetry further highlighted the clinical relevance of microvascular preservation. Patients in the main group demonstrated better preservation of visual field function throughout the follow-up period. These findings are particularly important, as peripheral visual field loss is a well-recognized adverse effect of panretinal photocoagulation and has been widely reported in the literature [7].

Correlation analysis supported a pathophysiological link between retinal microvascular impairment and functional outcomes. Larger ischemic areas and higher non-perfusion index values were associated with worse visual acuity and perimetric indices, underscoring the functional significance of retinal perfusion beyond macular structural integrity. These findings are consistent with previous studies demonstrating a close relationship between retinal ischemia and angiogenic activity in proliferative diabetic retinopathy [13].

Previous studies evaluating intraocular cytokine profiles in proliferative diabetic retinopathy have demonstrated that the effect of panretinal photocoagulation on angiogenic mediators is not uniform. In particular, Suzuki

et al. reported that although inflammatory cytokine levels were higher in eyes without preoperative PRP, intravitreal VEGF levels did not differ significantly between groups [5]. These findings further support the hypothesis that vitrectomy itself plays a dominant role in reducing intraocular angiogenic activity.

Selective application of PRP during postoperative follow-up may have influenced the outcomes in the main group and should be considered a potential confounding factor when interpreting the results.

From a clinical perspective, the results support a more individualized approach to surgical management of proliferative diabetic retinopathy. Rather than routine application of panretinal photocoagulation, postoperative decision-making should be guided by objective assessment of retinal perfusion using wide-field OCT angiography, which has been shown to provide reliable and reproducible quantitative evaluation of retinal microcirculation [14].

Assessment of postoperative complications demonstrated that omission of routine panretinal photocoagulation did not increase the risk of neovascular complications such as rubeosis iridis, recurrent vitreous hemorrhage, or secondary neovascular glaucoma. These findings suggest that a PRP-sparing surgical strategy may be safe in carefully selected patients with proliferative diabetic retinopathy.

The main limitations of this study include its retrospective design and subgroup analysis of VEGF levels. Another important limitation is the limited availability of baseline OCT angiography and visual field data, which was due to media opacity and the severity of vitreoretinal pathology in eyes with advanced proliferative diabetic retinopathy. Nevertheless, the relatively large cohort, standardized surgical technique, and comprehensive multimodal evaluation strengthen the validity and clinical relevance of the findings.

## Conclusion

Vitrectomy performed without routine panretinal photocoagulation provides functional outcomes comparable to conventional surgery while demonstrating favorable microvascular stabilization in patients with proliferative diabetic retinopathy.

Wide-field OCT angiography enables objective assessment of retinal ischemia and microvascular alterations, facilitating individualized postoperative monitoring and clinical decision-making. In the present study, VEGF levels decreased significantly after surgery in both groups, indicating that vitrectomy itself may contribute substantially to the reduction of intraocular angiogenic activity.

An individualized management approach guided by OCT angiography, with selective use of fluorescein angiography, may assist in evaluating retinal perfusion and neovascular activity and support postoperative monitoring and clinical decision-making in patients with complicated proliferative diabetic retinopathy.

### Author Contributions

Khusanbaev Kh.Sh. contributed to the study design, data collection, quantitative analysis of OCT and OCT angiography parameters, statistical analysis, and drafting of the original manuscript. Yusupov A.F. contributed to data collection and analysis, including assessment of fluorescein angiography and computer perimetry data, performed statistical analysis, and participated in manuscript review and editing. All authors read and approved the final version of the manuscript.

### Disclaimers

The views expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent the official position of their affiliated institution or any funding source.

### Funding

No financial support was received for this study.

### Conflict of Interest

The author declare that they have no conflicts of interest related to this work.

### Data Availability Statement

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Abbreviations

RSSPMCCEM – Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Eye Microsurgery; BCVA – Best Corrected Visual Acuity; OCT – Optical Coherence Tomography; OCTA – Optical Coherence Tomography Angiography; CP – Computer Perimetry; RPE – Retinal Pigment Epithelium; RNFL – Retinal Nerve Fiber Layer; IRF – Intraretinal Fluid; CRT – Central Retinal Thickness; MD – Mean Deviation; PD – Perfusion Density; PRP – Panretinal Photocoagulation; VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor.

### References

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.ophtha.2021.04.027.
2. Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E, Kojima R, Hori S. Relationship between vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in diabetic retinopathy. *Retina*. 2001;21(5):469–477. doi:10.1097/00006982-200110000-00009.
3. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of inflammation in diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014;232(3):127–135. doi:10.1159/000364955.
4. Callan A, Heckman J, et al. VEGF in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11):4992. doi:10.3390/ijms26114992.
5. Suzuki Y, Nakazawa T, Saito M, et al. Proliferative diabetic retinopathy without preoperative pan-retinal photocoagulation is associated with higher levels of intravitreal IL-6 and postoperative inflammation. *Int J Retina Vitreous*. 2020;6:24. doi:10.1186/s40942-020-00222-3.
6. Kwon JW, Oh J. Aqueous humor analyses in patients with diabetic retinopathy who had undergone panretinal photocoagulation. *J Diabetes Res*. 2022;2022:1897344. doi:10.1155/2022/1897344.
7. Deschler EK, Sun JK, Silva PS. Side-effects and complications of laser treatment in diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(5–6):290–300. doi:10.3109/08820538.2014.959198.
8. Patel NC, Hsieh YT, Yang CM, et al. Vitrectomy for diabetic retinopathy: a review of indications, techniques, outcomes, and complications. *Taiwan J Ophthalmol*. 2024;14(4):519–530. doi:10.4103/tjo.tjo-D-23-00108.
9. Jackson TL, Johnston RL, Donachie PHJ, Sparrow JM, Steel DHW. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 6, diabetic vitrectomy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(1):79–85. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4587.
10. Boned-Murillo A, Albertos-Arranz H, Diaz-Barreda MD, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic patients: a systematic review. *Biomedicines*. 2022;10(1):88. doi:10.3390/biomedicines10010088.
11. Moir J, Khanna S, Skondra D. Review of OCT angiography findings in diabetic retinopathy: insights and perspectives. *Int J Transl Med*. 2021;1(3):286–305. doi:10.3390/ijtm1030017.
12. Bandello F, Corbelli E, Carnevali A, Pierro L, Querques G. Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:107–112. doi:10.1159/000442801.
13. Ra H, Park JH, Baek JU, Baek J. Relationships among retinal nonperfusion, neovascularization, and vascular endothelial growth factor levels in quiescent proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Med*. 2020;9(5):1462. doi:10.3390/jcm9051462.
14. Sun Z, Yang D, Tang Z, Ng DS, Cheung CY. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye (Lond)*. 2021;35(1):149–161. doi:10.1038/s41433-020-01233-y.

## Зміни рефракції у пацієнтів дитячого віку з прогресуючою міопією за умови оптичної корекції м'якими контактними лінзами

Шкрібляк І. І., аспірант; Шаргородська І. В., д-р мед. наук, професор; Крючко О. В., аспірант

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Інститут післядипломної освіти, кафедра офтальмології та оптометрії післядипломної освіти, Київ (Україна)

### Refractive changes in soft contact lens corrected pediatric patients with progressive myopia

Shkribliak I. I., Shargorodska I. V., Dr Kriuchko O. V.

Bogomolets National Medical University, Institute for Post-Graduate Education, Department of Ophthalmology and Optometry of Post-Graduate Education, Kyiv (Ukraine)

#### Резюме

**Мета.** Оцінити градієнт прогресування міопії у пацієнтів дитячого віку різних вікових груп за умови оптичної корекції м'якими контактними лінзами.

**Матеріал та методи.** Ретроспективно обстежено 1380 пацієнтів у віці від 6 до 17 років під час поточних оптометричних візитів в умовах оптичної корекції м'якими контактними лінзами. Строк спостереження становив 1–3 роки, але не менше 12 місяців. Всі пацієнти були розділені на вікові групи: 6–8 років (14 осіб), 9–11 років (52 особи), 12–14 років (230 осіб), 15–17 років (1084 особи). В дослідженні взяли участь 378 чоловіків (378 очей) та 1002 жінки (1002 ока). У кожного пацієнта досліджувалось одне око з більшим ступенем міопії за наявності анізотропії. Міопія I ступеня за сфероеквівалентом виявлена у 278 пацієнтів, міопія II ступеня – у 657 пацієнтів та міопія III ступеня – у 445 пацієнтів. Ступінь астигматизму не перевищував 1,50 дптр. Всім

пацієнтам проведена оцінка градієнта прогресування міопії за сфероеквівалентом рефракції, визначеним методом автоматичної рефрактометрії в природних умовах, без циклоплегії.

**Результати.** Проведений порівняльний аналіз прогресування міопії у дітей різних вікових груп з урахуванням ступеня міопії в умовах оптичної корекції м'якими контактними лінзами. Встановлено: для пацієнтів віком 6–8 років річний градієнт прогресування міопії становив  $0,60 \pm 0,53$  дптр/рік, для пацієнтів 9–11 років –  $0,49 \pm 0,15$  дптр/рік, для пацієнтів 12–14 років –  $0,47 \pm 0,06$  дптр/рік, для пацієнтів 15–17 років –  $0,26 \pm 0,03$  дптр/рік (рівень значущості відмінностей показників для кожної вікової групи становив  $p < 0,05$ ).

**Висновок.** Отримані дані про річний градієнт прогресування міопії у дітей різних вікових груп в умовах оптичної корекції м'якими контактними лінзами в залежності від ступеня міопії дозволяють використовувати їх при дослідженні ефективності методів контролю прогресування міопії.

**Ключові слова:** аномалії рефракції, міопія, діагностика, сфероеквівалент рефракції, градієнт прогресування, оптометрія, офтальмологія.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202637680>

UDC: 617.753.2-08-053.2

**Corresponding Author:** Oleksii V. Kriuchko, Post-Graduate Student, Department of Ophthalmology and Optometry of Post-Graduate Education, Institute for Post-Graduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. Email: kriuchkoalex@gmail.com

Received 2025-11-19

Accepted 2026-04-29

**Cite this article as:** Shkribliak II, Shargorodska IV, Kriuchko OV. Refractive changes in soft contact lens corrected pediatric patients with progressive myopia. Ukr J Ophthalmol. 2026;2:76-80.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Shkribliak I. I., Shargorodska I. V., Dr Kriuchko O.V., 2026

#### Abstract

**Purpose:** To assess the annual gradient of myopia progression in soft contact lens (SCL) corrected myopic children of various age groups.

**Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of 1380 SCL-corrected patients (1380 eyes; 378 boys and 1084 girls) aged 6 to 17 years who had been examined during routine optometric visits. Follow-up duration ranged from 12 to 36 months. Patients were divided into age groups of 6-8 years (14 individuals), 9-11 years (52 individuals), 12-14

years (230 individuals), and 15-17 years (1084 individuals). In the presence of anisometropia, the more myopic eye was chosen as the study eye. Low myopia ( $-0.50$  to  $-3.00$  D) was found in 278 eyes, moderate myopia ( $-3.25$  to  $-6.00$  D), in 278 eyes, and high myopia ( $\leq -6.00$  D), in 445 eyes. Astigmatism did not exceed 1.50 D. The progression of myopia was determined based on the spherical equivalent refraction (SER) values. SER was measured by non-cycloplegic autorefractometry during routine optometric visits.

**Results.** The annual gradient of myopia progression for the 6-8 year group was  $0.60 \pm 0.53$  D, for the 9-11 year group,

$0.49 \pm 0.15$  D, for the 12-14 year group,  $0.47 \pm 0.06$  D, and for the 15-17 year group,  $0.26 \pm 0.03$  D ( $p < 0.05$  for each).

**Conclusion.** The study findings on the annual gradient of myopia progression for various age groups of SCL-corrected children may be used for assessing the efficacy of interventions for slowing myopia progression.

**Keywords:** refractive errors, myopia, diagnosis, spherical equivalent refraction progression gradient, optometry, ophthalmology.

## Вступ

Зростання поширеності міопії є глобальною проблемою громадського здоров'я: від 30% до 50% дорослих у США та Європі мають міопію [1]. Понад 80% дітей мають міопію до моменту завершення середньої освіти [2]. За даними досліджень, до 2050 року приблизно 5 мільярдів людей (тобто близько 50% населення планети) матимуть міопію [1]. З цієї когорти близько 10% людей матимуть високий ступінь міопії (визначений як сферичний еквівалент рефракції (SER)  $-5,00$  дптр або вищий) [1].

З метою оцінки порівняльної ефективності та безпеки втручань для уповільнення прогресування міопії у дітей групою експертів Проєкту Cochrane Eyes and Vision US у 2025 році був проведений мережевий мета-аналіз (ММА) даних наукових публікацій в рецензованих джерелах [3]. Автори поставили собі за завдання сформулювати відносний рейтинг втручань відповідно до їхньої ефективності в рандомізованих контрольованих дослідженнях, які включали оптичні та фармакологічні втручання, фотобіомодуляційну терапію та поведінкові модифікації.

Критерії для контрольної групи в ММА, куди були включені пацієнти з монофокальною окулярною та контактною корекцією, визначені наступні: клінічно значуща різниця між групами втручання  $0,25$  дптр/рік, клінічно значуща різниця осевої довжини  $0,1$  мм/рік. Медіана зміни сфероеквівалента рефракції (SER) становила  $0,65$  дптр (55 досліджень, 4888 учасників; 1-річне дослідження) [3].

Наведені в метааналізі показники зміни SER для групи порівняння пацієнтів занадто узагальнені і не враховують відмінність показників у дітей різних вікових груп. Актуальність дослідження цих відмінностей обумовила потребу в даному дослідженні.

**Мета.** Метою даного дослідження було оцінити річний градієнт прогресування міопії у дітей різних вікових груп за умови оптичної корекції м'якими контактними лінзами в залежності від ступеня міопії пацієнтів.

## Матеріал та методи

Ретроспективно обстежено 1380 пацієнтів (1380 очей) у віці від 6 до 17 років під час поточних оптометричних візитів в умовах оптичної корекції м'якими

контактними лінзами. Строк спостереження становив 1–3 роки, але не менше 12 місяців. Усі пацієнти були розділені на вікові групи: 6–8 років (14 осіб, 14 очей), 9–11 років (52 особи, 52 ока), 12–14 років (230 осіб, 230 очей), 15–17 років (1084 особи, 1084 ока). В дослідженні взяли участь 378 хлопців (378 очей) та 1002 дівчини (1002 ока). У кожного пацієнта досліджувалося одне око, з більшим ступенем міопії за наявності анізотропії. Ступінь астигматизму не перевищував  $1,50$  дптр. Проведена оцінка градієнта прогресування міопії за сфероеквівалентом рефракції, визначеним методом автоматичної рефрактометрії в природних умовах, без циклоплегії, в процесі обстеження під час поточних оптометричних візитів.

Критерієм включення пацієнтів відповідного віку до основної групи слугувала можливість визначення у них SER при першому та завершальному візиті для подальшого порівняльного аналізу. Допускаючи практично лінійний приріст рефракції за відносно короткий термін спостереження (12–36 міс.), річний градієнт прогресування міопії розраховували як відношення різниці SER, виявленої (?) між заключним та початковим візитом, до різниці дат візитів (у місяцях), помноженої (?) на 12 ( $ГР = (SER \text{ закл.} - SER \text{ поч.}) / (\text{міс. закл.} - \text{міс. поч.}) \times 12$ ).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ліцензійного програмного пакета EZR (R-statistics) і Excel 2023 (Microsoft Corporation, США) [13]. У всіх випадках відмінності вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## Результати

Розподіл досліджених пацієнтів за віком та статтю демонструє таблиця 1.

Серед обстежених дітей найбільшою була група пацієнтів у віці 15–17 років (1084, 78,55%), при цьому в усіх вікових групах переважала кількість дівчат (1002, 72,6%).

Ступінь міопії в різних вікових групах представлений в таблиці 2.

Дані, наведені в таблиці 2, свідчать, що міопія I ступеня за сфероеквівалентом (від  $-0,50$  до  $-3,00$  дптр) виявлена у 278 очах пацієнтів, міопія II ступеню (від  $-3,25$  до  $-6,00$  дптр) у 657 очах пацієнтів, та міопія

**Таблиця 1.** Розподіл досліджених пацієнтів за віком та статтю

| Вік пацієнтів | Кількість пацієнтів |        |         |        |        |        |
|---------------|---------------------|--------|---------|--------|--------|--------|
|               | Хлопці              | %      | Дівчата | %      | Всього | %      |
| 6-8 років     | 6                   | 1,59   | 8       | 0,80   | 14     | 1,01   |
| 9-11 років    | 18                  | 4,76   | 34      | 3,39   | 52     | 3,77   |
| 12-14 років   | 64                  | 16,93  | 166     | 16,57  | 230    | 16,67  |
| 15-17 років   | 290                 | 76,72  | 794     | 79,24  | 1084   | 78,55  |
| Всього        | 378                 | 100,00 | 1002    | 100,00 | 1380   | 100,00 |
| %             | 27,4                |        | 72,6    |        | 100,0  |        |

III ступеню (вища за  $-6,00$  дптр) була визначена у 445 очах пацієнтів.

Градiєнт прогресування міопії протягом року з урахуванням її ступеня у пацієнтів досліджених вікових груп представлений в таблиці 3.

Градiєнт прогресування міопії закономірно зростає зі ступенем міопії і поступово зменшується з віком пацієнтів.

Сумарний розподіл річного градiєнта прогресування міопії у пацієнтів досліджених вікових груп демонструє таблиця 4.

Слід зазначити, оскільки розподіл пацієнтів за віком та ступенем міопії кількісно нерівномірний, що є обмеженням дослідження, узагальнення в таблиці мають ілюстративний характер.

В процесі дослідження оцінювали також зміни радіуса кривизни рогики пацієнтів методом автоматичної кератометрії при використанні оптичної корекції м'якими контактними лінзами, які потенційно можуть слугувати причиною посилення заломлення рогики і впливати на показники зміни міопічної рефракції.

### Обговорення

У мережевому метааналізі (ММА) [3] наведено 104 дослідження 17 509 дітей у віці від 4 до 18 років, у 80,8% з яких порівнювали втручання для контролю міопії з неактивною контрольною групою, яка включала корекцію однофокальними окулярами та м'якими контактними лінзами, а також застосування плацебо-крапель для очей. Тривалість досліджень була від 12 до 48 місяців. Всього у дослідженні взяли участь пацієнти з Китаю та країн Азії – 66,3%, з Північної Америки – 14,4%, з країн Європи – 19,3%.

За наведеними результатами, автори оцінювали ризик систематичної помилки для SER та AL за допомогою інструменту Cochrane RoB 2 [3]. Достовірність доказів оцінювали за допомогою підходу GRADE для змін у показниках SER та AL через один та два роки. Автори використовували поверхню під кривою кумулятивного ранжування (SUCRA) для розподілу ефективності втручань за всіма доступними результатами. Чим вище значення SUCRA (від 0% до 100%), тим більша ймовірність того, що втручання буде за рейтингом ефективності найкращим [4, 5].

**Таблиця 2.** Розподіл пацієнтів з різним ступенем міопії в залежності від вікової групи

| Вік пацієнтів | Ступiнь міопії |          |           |
|---------------|----------------|----------|-----------|
|               | I (n/%)        | II (n/%) | III (n/%) |
| 6-8 років     | 6              | 3        | 5         |
| 9-11 років    | 24             | 16       | 12        |
| 12-14 років   | 57             | 113      | 60        |
| 15-17 років   | 191            | 525      | 368       |
| Всього        | 278/20,1       | 657/47,6 | 445/32,2  |

**Таблиця 3.** Річний градiєнт ( $M \pm m$ ) прогресування міопії у пацієнтів досліджених вікових груп

| Вік пацієнтів | Градiєнт прогресування (дптр/рік):<br>$M \pm m$ ; $p < 0,05$ |                 |                 |
|---------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|               | Міопія I                                                     | Міопія II       | Міопія III      |
| 6-8 років     | $0,10 \pm 0,77$                                              | $1,72 \pm 0,18$ | $0,52 \pm 0,78$ |
| 9-11 років    | $0,43 \pm 0,22$                                              | $0,52 \pm 0,26$ | $0,55 \pm 0,31$ |
| 12-14 років   | $0,35 \pm 0,11$                                              | $0,43 \pm 0,08$ | $0,67 \pm 0,14$ |
| 15-17 років   | $0,25 \pm 0,06$                                              | $0,25 \pm 0,04$ | $0,29 \pm 0,06$ |

Примітка: М – середнє значення показника; m – помилка середнього значення показника; p – рівень значущості відмінностей показників.

**Таблиця 4.** Узагальнений річний градiєнт ( $M \pm m$ ) прогресування міопії у пацієнтів досліджених вікових груп

| Вік пацієнтів | Градiєнт прогресування (дптр/рік):<br>$M \pm m$ ; $p < 0,05$ |
|---------------|--------------------------------------------------------------|
| 6-8 років     | $0,60 \pm 0,53$                                              |
| 9-11 років    | $0,49 \pm 0,15$                                              |
| 12-14 років   | $0,47 \pm 0,06$                                              |
| 15-17 років   | $0,26 \pm 0,03$                                              |

Примітка: М – середнє значення показника; m – помилка середнього значення показника; p – рівень значущості відмінностей показників.

При дворічному спостереженні про зміну SER повідомлялося у 34 дослідженнях (3556 учасників). Медіана зміни SER для контрольної групи становила  $-1,01$  D. Рейтинг втручань для зменшення прогресування SER був близьким до того, що спостерігався через один рік; даних для висновків щодо кумулятивних ефектів було недостатньо. Найвище ранжовані втручання були: високі дози атропіну (SUCRA = 97%); середні дози атропіну (оцінка NMA SUCRA = 69,8%); та окулярні лінзи з периферичним дефокусом (SUCRA = 69,1%). При дворічному спостереженні про зміну AL повідомлялося у 33 дослідженнях (3334 учасники). Медіана зміни AL для контрольної групи становила 0,56 мм. Рейтинг втручань для зменшення аксіального подовження був подібним до того, що спостерігався через один рік; не було достатньо даних, щоб зробити висновки щодо кумулятивних ефектів. Найвищий рейтинг втручань набув: орто-К плюс низькі дози атропіну (SUCRA = 94,2%); високі дози атропіну (SUCRA = 96,8%); та середні дози атропіну (оцінка NMA SUCRA = 88,4%). Була обмежена кількість доказів того, чи припинення терапії контролю міопії збільшує прогресування понад очікуваний темп прогресування з віком. Побічні ефекти та дотримання режиму лікування повідомлялися неодноразово.

За висновками авторів: результати досліджень неоднорідні, доступно менше доказів за два роки і довше, залишається невизначеність щодо стійкого ефекту наведених втручань. Як зазначають експерти, потрібні довгострокові та якісніші дослідження, що порівнюють втручання з контролем міопії окремо або в комбінації, а також потрібні дослідження з удосконаленими методами моніторингу та звітності про побічні ефекти [3].

Аналіз результатів свідчить, що для пацієнтів групи порівняння, до яких відносяться, зокрема, і пацієнти з оптичною корекцією контактними лінзами, медіана зміни (SER) становила 0,65 дптр/рік [3]. В MMA не наводиться градієнт прогресування міопії у дітей з оптичною корекцією в залежності від віку.

В той же час, отримані нами результати дослідження дозволяють точніше визначати ефективність методів контролю міопії за рахунок порівняння градієнта прогресування міопії з урахуванням віку пацієнтів з оптичною корекцією контактними лінзами.

**Заключення.** Розробка та впровадження в клінічну практику нових методів контролю міопії: оптичних, медикаментозних, світлотерапевтичних, а також поведінкової терапії, потребують оцінки їх ефективності із застосуванням більш достовірних та стабільних критеріїв контрольних показників у пацієнтів з урахуванням вікових груп та етнічних факторів.

Отримані протягом нашого дослідження результати можуть бути використані як описові референтні дані для порівняння динаміки рефракції у дітей, які користуються стандартними м'якими контактними лінзами.

## Авторський внесок

Шкрібляк І. І. – проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних, написання статті. Шаргородська І. В. – розроблення концепції, методології, редагування статті. Крючко О. В. – створення електронної бази, написання статті. Всі автори узгодили результати і схвалили остаточний варіант рукопису.

## Конфлікти інтересів

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

## Фінансування

Стаття є частиною науково-дослідної роботи ДУ НМУ ім. О. О. Богомольця за темою «Обґрунтування способу діагностики і лікування міопії в різних вікових групах», (2023–2027рр.), реєстраційний номер УДК: 617.753.2-053:617.726-073.178. Автори заявляють, що під час підготовки цього рукопису не отримували жодних коштів, грантів чи іншої підтримки.

## Заява про етичні норми

Дослідження проводилося за участю людей з дотриманням Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових методичних досліджень за участю людини та відповідали чинному законодавству України. Від усіх учасників (або їх представників), включених у дослідження, була отримана інформована згода.

## Відмова від відповідальності

Погляди, висловлені у даній статті, є власними поглядами авторів, а не офіційною позицією установи.

## Заява про доступність даних

Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

## Скорочення

AL – аксіальна довжина; SER – сфероеквівалент рефракції; SUCRA – крива кумулятивного ранжування; закл. – заключний візит; ГР – градієнт рефракції; дптр – діоптрія; міс. – місяць візиту з урахуванням дати; MI – міопія слабого ступеня; MII – міопія середнього ступеня; MIII – міопія високого ступеня; MMA – мережевий метааналіз; поч. – початковий візит.

## Література

1. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-42.
2. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmology*. 2020;20(1):27.
3. Lawrenson JG, Huntjens B, Virgili G, Ng S, Dhakal R, Downie LE, et al. Interventions for myopia control in children: a living systematic review and network metaanalysis. *Co-*

- chrane Database Syst Rev. 2025 Feb 13;2025(2):CD014758. doi: 10.1002/14651858.CD014758.pub3
4. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, et al. [Assessing model quality and adequacy. In: Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, et al. [Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package]. Kyiv: Vistka; 2018. Ukrainain.
5. Chaimani A, Salanti G. Visualizing assumptions and results in network meta-analysis: the network graphs package. *Stata J.* 2015;15(4):905-50.
6. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods.* 2012;3(2):80-97. doi: 10.1002/jrsm.1037.
7. Donovan L, Sankaridurg P, Ho A, Naduvilath T, Smith EL 3rd, Holden BA. Myopia progression rates in urban children wearing single-vision spectacles. *Optom Vis Sci.* 2012;89(1):27-32.
8. Brennan NA, Toubouti YM, Cheng X, Bullimore MA. Efficacy in myopia control. *Prog Retin Eye Res.* 2021;83:100923. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100923.
9. Walline JJ, Jones LA, Sinnott L, et al. A randomized trial of the effect of soft contact lenses on myopia progression in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4702-4706.
10. Bullimore MA. The safety of soft contact lenses in children. *Optom Vis Sci.* 2017;94:638-646.
11. Bailey IL. Perspective: visual acuity – keeping it clear. *Optom Vis Sci.* 2012;89:1247-1248.
12. Sankaridurg P, He X, Naduvilath T, et al. Comparison of noncycloplegic and cycloplegic autorefraction in categorizing refractive error data in children. *Acta Ophthalmol.* 2017;95:e633-e640.
13. Pesudovs K, Parker KE, Cheng H, Applegate RA. The precision of wavefront refraction compared to participative refraction and autorefraction. *Optom Vis Sci.* 2007;84:387-392.

# Аналіз мікрорухів очей під час тесту на утримання погляду у дітей віком 6–13 років з ретинопатією недоношених після лазерної коагуляції з використанням технології айтрекінгу

Артамонов О. О., лікар-офтальмолог; Кацан С. В., д-р мед. наук

ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

## Eye tracking-based analysis of eye micromovements during a static fixation task in 6- to 13-year-old children who have undergone laser photocoagulation for retinopathy of prematurity

Artamonov O.O., Katsan S. V.

SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Odessa (Ukraine)

### Резюме

**Мета.** Виявити особливості мікрорухів очей під час тесту на утримання погляду у дітей віком 6–13 років з ретинопатією недоношених після лазерної коагуляції з використанням технології айтрекінгу.

**Методи.** Досліджено 125 дітей. У дослідженні використано айтрекер EyeLink 1000 Plus® (SR Research Ltd.®, Канада) з частотою запису 2000 Гц. Учасники виконували фіксаційне завдання: протягом 10 секунд потрібно було утримувати погляд на центральному зоровому стимулі у вигляді круглої крапки без зміни положення мішені. Дослідження було запрограмовано у програмі Experiment Builder, а обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення Data Viewer®.

**Результати.** У тесті на утримання фіксації виявлено значущі міжгрупові відмінності за двома показниками. Середня амплітуда сакад була нижчою у дітей з ретинопатією недоношених після лазерної коагуляції ( $2,72 \pm 1,63^\circ$ ) порівняно з контрольною групою доношених дітей з еметропією ( $4,61 \pm 2,20^\circ$ ;  $p < 0,05$ ). Середній діаметр зіниці також був меншим у дітей після лазерної коагуляції — 1269 ум. од., міжквартильний інтервал (1009–1443 ум. од.) відносно контрольної групи — 1987 ум. од., міжквартильний інтервал (1713–2325 ум. од.);  $p < 0,05$ .

**Висновки.** Встановлено, що у дітей із ретинопатією недоношених після лазерної коагуляції при виконанні завдання на утримання фіксації виявлено зменшення середньої амплітуди сакад у 1,7 раза порівняно з доношеними дітьми з еметропією, що відповідає зниженню приблизно на 41,0% ( $p < 0,05$ ). Середній діаметр зіниці в цій групі був меншим у 1,6 раза, або приблизно на 36,1% порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Ці результати свідчать про довгострокові зміни зорової системи, що можуть впливати на контроль фіксації та вегетативну регуляцію.

**Ключові слова:** ретинопатія недоношених, сітківка, айтрекер технологія, рухи очей, сакади, діти, лазерна коагуляція, міопія.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202638190>

UDC: 617.735-085.849.19-053.2-07

**Corresponding Author:** Oleksandr O. Artamonov, SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 49/51 Frantsuzkyi Bulvar, Odessa 65015, Ukraine. Email: artamonov.eyedoc@gmail.com

Received 2026-02-07

Accepted 2026-05-12

**Cite this article as:** Artamonov OO, Katsan SV. Eye tracking-based analysis of eye micromovements during a static fixation task in 6- to 13-year-old children who have undergone laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:81-90.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Artamonov O.O., Katsan S.V., 2026

### Abstract

**Purpose:** To use eye tracking to determine the features of eye micromovements in a gaze fixation test in 6- to 13-year-old children who have undergone retinal laser photocoagulation (LPC) for retinopathy of prematurity (ROP).

**Methods:** A total of 125 children were included. Eye movements were recorded using the EyeLink 1000 Plus® (SR Research Ltd., Ottawa, Canada) eye tracker at a 2000-Hz sampling rate. The participant was asked to fixate gaze on the immovable central stimulus (a round dot-shaped target) for 10 seconds. The eye-tracking experiment was built in SR Research Experiment Builder, and Data Viewer® was used for data processing.

**Results:** In a static fixation test, statistically significant between-groups differences were found only for two characteristics. There was a significant difference between children that had undergone LPC for ROP and full-term emmetropic controls in average saccade amplitude ( $2.72 \pm 1.63^\circ$  versus  $4.61 \pm 2.20^\circ$ ,  $p < 0.05$ ) and median pupil size (1269 (inter-

quartile range, 1009-1443) versus 1987 (interquartile range, 1713-2325),  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In a static fixation test, average saccade amplitude was 1.7 times smaller (which corresponds to a reduction by 41.0%;  $p < 0.05$ ) in the group of children that had undergone LPC for ROP compared to full-term emmetropic controls. Additionally, the median pupil size was 1.6 times smaller (which corresponds to a reduction by 36.1%;  $p < 0.05$ ) in that group compared to controls. These findings indicate long-term changes in the visual system, which may affect fixation control and autonomic regulation.

**Keywords:** retinopathy of prematurity, retina, eye tracking technology, eye movements, saccades, children, laser photocoagulation.

## Вступ

Ретинопатія недоношених (РН) – це вазопроліферативне захворювання сітківки, яке виникає виключно у недоношених дітей внаслідок патологічних порушень ангиогенезу. Через незрілість судинної системи сітківки та вплив екзогенних факторів (гіпероксія, механічна вентиляція легень, нестабільність системної гемодинаміки) судини починають рости аномально, що створює ризик фіброзу, тракційного відшарування сітківки і сліпоті без своєчасного лікування [1].

Недоношеність, особливо у дітей, народжених на гестаційному віці менше 32 тижнів та/або масою тіла менше 1500 г, є серйозною медико-соціальною проблемою, оскільки супроводжується недорозвиненістю багатьох органів і систем, включаючи зорову. У таких дітей часто фіксуються порушення дозрівання центральної нервової системи, зокрема в ділянках, відповідальних за зорову інтеграцію, контроль рухів очей, фіксацію та слідування [2].

Сучасні дослідження очних рухів широко використовують системи відеоокулографії (айтрекери), що дозволяють точно вимірювати швидкі переміщення погляду (сакади) і фази його стабільної фіксації у дітей. [3] Окорухові патерни є чутливими індикаторами функціонального стану зорової та когнітивної системи, і можуть змінюватися під впливом нейропсихологічних або сенсорних порушень, характерних для дітей, які народилися передчасно або мають ретинопатію недоношених [4, 5, 6]. Дослідження з використанням айтрекерів виявляють у дітей із церебральним порушенням зору окорухову дисфункцію – порушення фіксації, плавного стеження та сакад, що розглядається як один із ключових проявів порушень зору і може бути пов'язаний з особливостями когнітивно-зорових і навчальних функцій [7]. Можливість дослідження та аналізу цих параметрів у завданнях на утримання погляду та просакадичні рухи дозволяє оцінити латентність, точність та стабільність зорової реакції, зорового сприйняття, що є показниками розвитку префронтальних та підкіркових зорово-моторних систем [8].

Айтрекінг відкриває нові перспективи для вивчення віддалених наслідків перинатальних ушкоджень,

зокрема візуального контролю у дітей з РН, і може стати об'єктивним інструментом ранньої діагностики та моніторингу нейровізуального розвитку.

Серед недоношених дітей варто окремо виділити дітей із ретинопатією недоношених, які стикаються з численними неврологічними та офтальмологічними проблемами. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених структурним змінам сітківки при ретинопатії недоношених, зокрема макулярного профілю, фоторецепторного шару та периферичної сітківки після лазерного лікування або самовільного регресу РН, функціональні характеристики, зокрема окоруховий контроль, залишаються дослідженими недостатньо. Діти з РН мають підвищений ризик розвитку офтальмологічних порушень, таких як косоокість [9], амбліопія, рефракційні порушення [10,11], порушення контрастної чутливості [9] та інші розлади. Незважаючи на це, функціональний вплив РН на окуломоторний контроль, включаючи сакадичні рухи очей та зорові фіксації, досі майже не вивчений.

Відсутність даних про стан окомоторної системи недоношених дітей обмежує розуміння механізмів порушень та їхнього впливу на якість життя дітей. Порушення окуломоторного контролю мають серйозний вплив на когнітивний розвиток, навчання та соціальну інтеграцію дитини [12].

**Мета дослідження** – виявити особливості мікро-рухів очей під час тесту на утримання погляду у дітей віком 6–13 років з ретинопатією недоношених після лазерної коагуляції з використанням технології айтрекінгу.

## Матеріал та методи

Представлене дослідження є проспективним, відкритим, одноцентровим, неінтервенційним і проводилося на базі ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

У дослідження включено 125 дітей віком від 6 до 13 років, які були розподілені на п'ять клінічних груп по 19–34 учасника.

Група 1 – доношені діти з еметропічною рефракцією без офтальмологічних порушень (ЕМЕТ). Група 2 – доношені діти з міопією легкого або середнього ступеня без супутньої офтальмопатології (МІОП). Група 3 – передчасно народжені діти без ознак ретинопатії (НН). Група 4 – діти, які народилися передчасно та перенесли лазерну коагуляцію аваскулярних зон сітківки з приводу ретинопатії недоношених (РНЛК). Група 5 – діти, народжені передчасно, у яких спостерігався самостійний регрес ретинопатії без проведення лікування (РНРЕГР).

Усі учасники перед початком айтрекінгового дослідження пройшли розширене офтальмологічне та оптометричне обстеження, яке включало визначення клінічної рефракції, показників конвергенції, окуломоторного балансу та оцінку стану бінокулярного зору.

Вхідні клінічні характеристики пацієнтів наведені в таблиці 1.

У більшості досліджуваних груп медіанне значення найкращої коригованої гостроти зору становило 1,0 (1,0–1,0) для обох очей; у групі РНЛК цей показник був нижчим. У групі 4 (РНЛК) BCVA становила 0,95 (0,8–1,0). У групі 5 (РНРЕГР) BCVA залишалася в межах норми – 1,0 (1,0–1,0). Некоригована гострота зору була найвищою у групі 1 (ЕМЕТ) – 1,0 (0,875–1,0), та зниженою у групі 2 (МІОП) – 0,3 (0,11–0,425), а також у групах з РН: РНЛК – 0,65 (0,14–0,9), РНРЕГР – 0,6 (0,2–0,813).

Рефракційний статус відповідав критеріям розподілу за групами. У групі 2 (МІОП) сферичний еквівалент мав найбільш виражені міопічні значення: Ме (QI–QIII) становила –1,875 дптр (–3,25; –1,375) для правого ока та –1,75 дптр (–3,125; –1,125) для лівого ока. У групі 1 (ЕМЕТ) показники були близькими до еметропії: –0,25 дптр (–0,25; 0,5) для правого ока та –0,125 дптр (–0,25; 0,375) для лівого ока. У групі 3 (НН) сферичний еквівалент становив –0,125 дптр (–0,75; 0,5) для правого ока та –0,25 дптр (–0,75; 0,75) для лівого ока. У групі 4 (РНЛК) значення становили –0,375 дптр (–3,5; 0,5) для правого ока та –0,625 дптр (–4,0; 0,5) для лівого ока. У групі 5 (РНРЕГР) сферичний еквівалент дорівнював –1,125 дптр (–2,5; –0,25) для правого ока та –1,0 дптр (–2,0; –0,125) для лівого ока. Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., з поправками), а також чинного законодавства України у сфері етичного регулювання біомедичних і психологічних досліджень. Протокол дослідження було затверджено Комітетом з біоетики при ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (протокол №1 від 18.10.2023 року).

Перед включенням до вибірки кожен учасник проходив стандартизовану процедуру анкетування для оцінки відповідності критеріям включення та виключення. Письмова поінформована згода на участь у дослідженні надавалася батьками або законними пред-

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика дітей за віком, рефракцією та гостротою зору

| Показник                | ЕМЕТ (n=19)                          | МІОП (n=24)                             | НН (n=37)             | РНЛК (n=23)                       | РНРЕГР (n=26)                   | p      |
|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------|
| Вік, роки               | 8,5<br>(6,5–12,5)                    | 13<br>(10,0–13,5)                       | 8<br>(6,0–9,0)        | 10,5<br>(8,5–13,0)                | 12<br>(8,0–13,0)                | <0,001 |
| UCVA OD                 | 1<br>(0,875–1,0) <sup>2,4,5</sup>    | 0,3<br>(0,11–0,425) <sup>1</sup>        | 0,9<br>(0,8–1,0)      | 0,65<br>(0,14–0,9) <sup>1</sup>   | 0,6<br>(0,2–0,813) <sup>1</sup> | <0,001 |
| BCVA OD                 | 1<br>(1,0–1,0)                       | 1<br>(1,0–1,0) <sup>4</sup>             | 1<br>(1,0–1,0)        | 0,8<br>(0,675–1,0) <sup>2</sup>   | 1<br>(1,0–1,0)                  | <0,001 |
| UCVA OS                 | 1<br>(0,9–1,0) <sup>2,5</sup>        | 0,3<br>(0,185–0,45) <sup>1,4</sup>      | 0,9 (0,7–1,0)         | 0,9<br>(0,5–1,0) <sup>2</sup>     | 0,6<br>(0,3–0,850) <sup>1</sup> | <0,001 |
| BCVA OS                 | 1<br>(1,0–1,0)                       | 1<br>(1,0–1,0)                          | 1<br>(1,0–1,0)        | 0,95 (0,8–1,0)                    | 1<br>(1,0–1,0)                  | 0,149  |
| Рефракція (SE) OD, дптр | –0,25<br>(–0,25–0,5) <sup>2</sup>    | –1,875<br>(–3,25––1,375) <sup>1,4</sup> | –0,125<br>(–0,75–0,5) | –0,375<br>(–3,5–0,5) <sup>2</sup> | –1,125<br>(–2,5––0,25)          | <0,001 |
| Рефракція (SE) OS, дптр | –0,125<br>(–0,25–0,375) <sup>2</sup> | –1,75<br>(–3,125––1,125) <sup>1</sup>   | –0,25<br>(–0,75–0,75) | –0,625<br>(–4,0–0,5)              | –1<br>(–2,0––0,125)             | <0,001 |

Примітки. Дані в таблиці наведено як Ме (QI–QIII), де Ме – медіана, QI–QIII – міжквартильний інтервал. UCVA – найкраща некоригована гострота зору; BCVA – найкраща коригована гострота зору; SE – сфероеквівалент; OD – праве око; OS – ліве око. РНЛК – група дітей після лазерної коагуляції сітківки; РНРЕГР – група дітей з ретинопатією після самовільного регресу; НН – група передчасно народжених дітей без ретинопатії недоношених; ЕМЕТ – група дітей з еметропією; МІОП – група дітей з міопією.

Для порівняння використано ANOVA (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Крускала – Уолліса (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального), постеріорні порівняння проведені за критерієм Тьюкі – Крамера або критерієм Данна, надрядкові цифри позначають статистично значущі відмінності (p<0,05) порівняно з відповідною групою: 1 – ЕМЕТ; 2 – МІОП; 3 – НН; 4 – РНЛК; 5 – РНРЕГР. p – рівень статистичної значущості при порівнянні показників між досліджуваними групами; n – кількість пацієнтів.

ставниками після отримання вичерпної інформації про цілі, методи, потенційні ризики та правила обробки персональних даних.

Конфідентційність особистої інформації забезпечувалася шляхом анонімізації даних: кожному учаснику дослідження призначався унікальний ідентифікатор, що виключав можливість персоніфікації. Зберігання, обробка та аналіз отриманої інформації здійснювалися відповідно до положень Загального регламенту захисту даних ЄС (GDPR) та Закону України «Про захист персональних даних».

У межах дослідження всі учасники виконували один стандартизований айтрекінговий тест. Метою

тесту було дослідити особливості мікрорухів очей під час тесту на утримання погляду. Перед початком експерименту проводили калібрування системи айтрекінгу - учасник фіксував погляд на 9 точках, що відображалися на моніторі. Для забезпечення стабільної позиції голови використовувалися підборідник та лобовий фіксатор. На рисунках 1–5 зображено етапи підготовки та проведення дослідження на утримання фіксації за допомогою айтрекеру. Учаснику пропонувалося протягом 10 секунд утримувати погляд на нерухомому центральному стимулі – круглій мішені (30 мм у діаметрі), розміщеній на нейтральному фоні. Реєстрація рухів очей здійснювалася за допомогою ста-

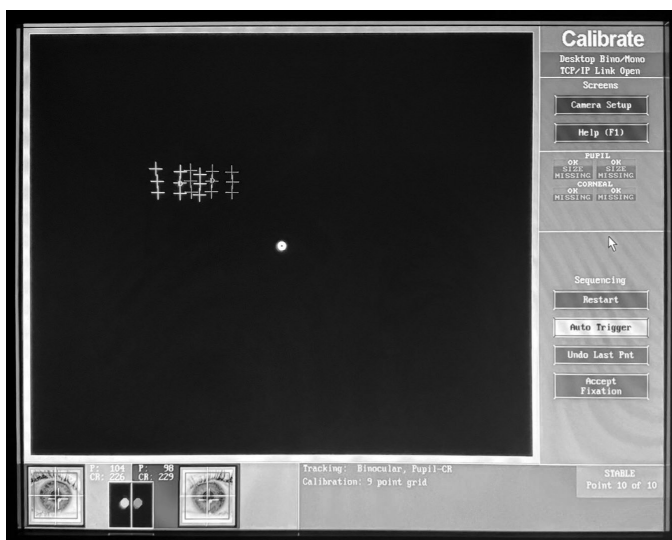


Рис. 1. Проведення учасником дослідження процесу калібрування айтрекеру в 9 точках.



Рис. 3. Демонстрація положення учасника дослідження під час калібрування з використанням підборідника та лобового фіксатора.

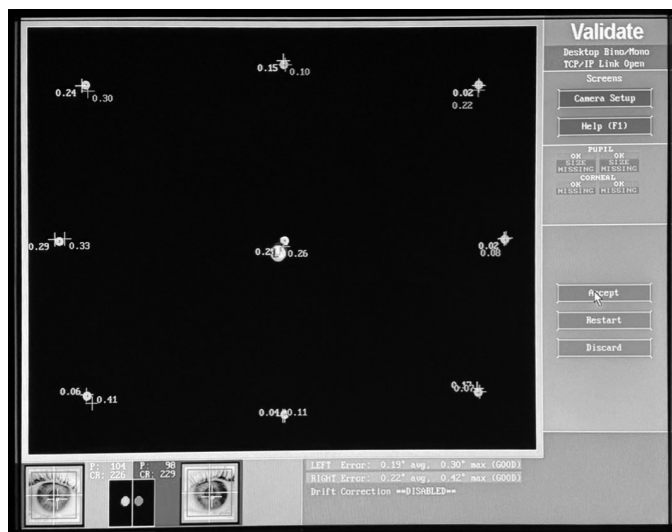
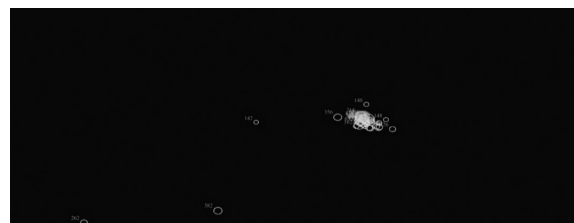


Рис. 2. Процес валідації даних після проходження першого етапу калібрування.



Рис. 4. Фіксаційна мішень під час проведення тесту на утримання погляду.

Рис. 5. Візуалізація фіксацій під час проведення тесту на утримання погляду (діаметр графічного маркера відповідає тривалості фіксації), на фото дані пацієнта з групи 4 (РНЛК).



ціонарного айтрекера EyeLink 1000 Plus® (SR Research Ltd., Канада) з частотою вибірки 2000 Гц. Прилад адаптований для досліджень у дитячій когорті завдяки наявності змінних режимів фіксації голови (настільне кріплення, баштова стійка або маніпулятор) та високій просторовій точності – до  $0,25^\circ$ , з роздільною здатністю  $0,01^\circ$ , що є критичним для дослідження мікродинаміки фіксацій та сакад.

Експериментальна сесія була реалізована у середовищі Experiment Builder (SR Research Ltd., Канада), що дозволяє контролювати всі параметри подання стимулів, синхронізації та запису даних. Стимульний матеріал складався з фіксаційної точки, що з'являлась у центрі монітору відповідно до протоколу.

Для всіх учасників дослідження оцінювалися такі окорухові параметри: середня та медіанна тривалість фіксацій, кількість фіксацій, середня та медіанна амплітуда сакад, а також кількість сакад. Додатково аналізувалися стандартні відхилення тривалості фіксацій та амплітуди сакад, а також середній діаметр зіниці.

Аналіз результатів дослідження проведено із використанням статистичного пакету EZR v. 1.68 (графічний інтерфейс до R statistical software v. 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [13]. Для кількісних показників у випадку нормального закону розподілу розраховувалося середнє значення (M) та стандартне відхилення ( $\pm SD$ ), у випадку закону розподілу, відмінного від нормального, розраховувалося медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). Для порівняння середніх значень у групах дослідження у випадку нормального закону розподілу використано однофакторний дисперсійний аналіз, постеріорні порівняння проведено за критерієм Тьюкі – Крамера. У випадку закону розподілу, відмінного від нормального, для порівняння використано критерій Крускала – Уолліса, постеріорні порівняння проведено за критерієм Данна [14]. Для аналізу зв'язку між кіль-

кісними ознаками використані методи кореляційного аналізу, розраховувався показник рангової кореляції Спірмена.

При проведенні аналізу у всіх випадках розрахунки проводилися для двосторонньої критичної області, критичний рівень значущості прийнятий  $\leq 0,05$ .

## Результати

Результати досліджень та порівняльного аналізу наведені в таблиці 2.

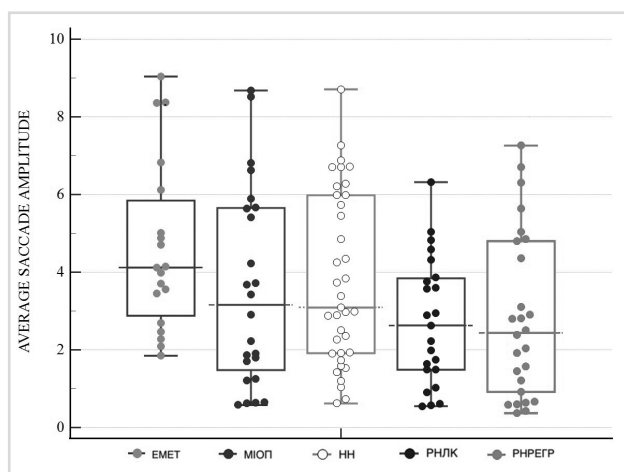
Розподіл середньої амплітуди сакад між групами подано на рисунку 6. На рисунку 7 представлений аналогічний розподіл для показника середнього діаметра зіниці.

### Кореляційні залежності між параметрами

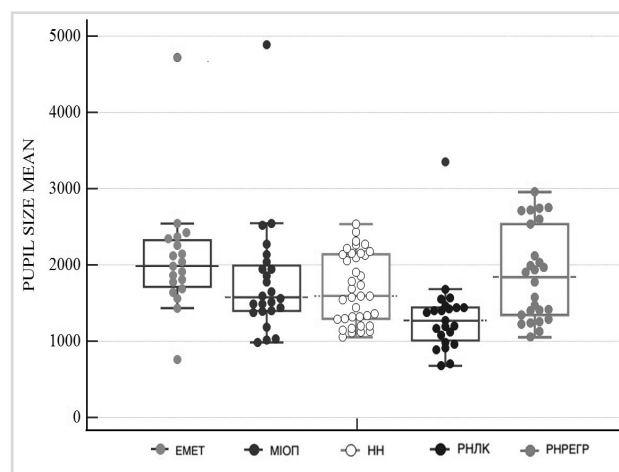
Для оцінки взаємозв'язків між зареєстрованими параметрами було побудовано кореляційну матрицю з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (табл. 3). У таблицю включені лише ті зв'язки, які статистично значущо відрізнялися від нуля ( $p < 0,05$ ).

Аналіз кореляційної матриці (табл. 3) показав, що найбільш тісні взаємозв'язки спостерігаються між параметрами, які структурно відображають одну і ту ж характеристику айтрекінгових даних. Зокрема, кількість фіксацій практично повністю збігалася з кількістю сакад ( $r = 0,999$ ), а мінімальна тривалість фіксації корелювала з часом її настання ( $r = 0,999$ ). Сильний позитивний зв'язок також відзначено між максимальною тривалістю фіксації та загальною кількістю зареєстрованих зразків ( $r = 0,971$ ), а також між середньою та медіанною характеристиками амплітуди сакад ( $r = 0,799$ ).

Разом із цим, виражені негативні асоціації вказують на компенсаторний характер відносин між основними параметрами. Так, середня тривалість фіксацій була обернено пов'язана з кількістю сакад ( $r = -0,951$ ), що відображає баланс між стабільністю погляду та частотою переміщень. Подібний ефект виявлено між



**Рис. 6.** Значення показника середньої амплітуди сакад в п'яти групах. Вказано медіану, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення.



**Рис. 7.** Значення показника медіанного діаметра зіниці у п'яти групах. Вказано медіану, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення.

**Таблиця 2.** Характеристики та порівняльний аналіз мікрорухів очей серед досліджуваних груп

| Показник                                           | ЕМЕТ (n=19)                               | МІОП (n=24)                               | НН (n=37)                       | РНЛК (n=23)                                 | РНРЕГР (n=26)                | p      |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|--------|
| Середня тривалість фіксації (мс)                   | 624,67<br>(525,18–885,29)                 | 916,59<br>(647,05–1157,71)                | 784,71<br>(545,47–1249,44)      | 789,54<br>(573,10–1053,87)                  | 804,43<br>(571,11–1216,22)   | 0,687  |
| Середня амплітуда сакад (°)                        | 4,61 <sup>4</sup> ± 2,20                  | 3,57 ± 2,54                               | 3,80 ± 2,20                     | 2,72 <sup>1</sup> ± 1,63                    | 2,84 ± 2,12                  | 0,030  |
| Кількість моргань                                  | 3 (1,25–5,50)                             | 2 (1–3,50)                                | 2 (1–5)                         | 2 (2–5)                                     | 3 (1–4)                      | 0,804  |
| Кількість фіксацій                                 | 15,53 ± 6,19                              | 11,88 ± 5,68                              | 14,89 ± 6,99                    | 14,52 ± 5,78                                | 14,38 ± 7,14                 | 0,362  |
| Максимальна тривалість фіксації (мс)               | 3028<br>(1838–4742,50)                    | 3688<br>(2667–5143)                       | 3144<br>(1686–4197)             | 2882<br>(1759,50–4472,50)                   | 3106<br>(1746–5028)          | 0,670  |
| Час настання максимальної тривалості фіксації (мс) | 357647<br>(185786,25–638603)              | 188877<br>(140724–534825,50)              | 290545<br>(177868–445975,75)    | 324051<br>(199857,75–404830,25)             | 299507<br>(186187–453092)    | 0,539  |
| Мінімальна тривалість фіксації (мс)                | 72<br>(30,50–117)                         | 136<br>(47–205)                           | 104<br>(67–134,50)              | 96<br>(62–174,50)                           | 97<br>(46–162)               | 0,331  |
| Час настання мінімальної тривалості фіксації (мс)  | 348325<br>(183797,75–642527,50)           | 183667<br>(139682–534758,50)              | 289651<br>(175313,50–441759,50) | 322149<br>(198064,25–401139,25)             | 296656<br>(182605–447170)    | 0,331  |
| Медіанна тривалість фіксації (мс)                  | 366<br>(271–509)                          | 426,50<br>(278–636,50)                    | 372<br>(302,50–490,25)          | 518<br>(338,50–668,75)                      | 386,50<br>(302–645)          | 0,471  |
| Медіанна амплітуда сакад (°)                       | 1,49<br>(0,98–3,08)                       | 1,04<br>(0,61–2,27)                       | 1,27<br>(0,86–2,50)             | 0,87<br>(0,64–1,62)                         | 0,97<br>(0,59–1,56)          | 0,146  |
| Середній діаметр зіниці (ум. од.)                  | 1987,29 <sup>4</sup><br>(1712,90–2325,07) | 1576,23 <sup>4</sup><br>(1396,76–1992,59) | 1594,76<br>(1294,37–2139,71)    | 1268,55 <sup>1,2</sup><br>(1008,98–1442,87) | 1838,87<br>(1343,62–2537,41) | <0,001 |
| Кількість сакад (шт)                               | 14,68 ± 6,33                              | 11,04 ± 5,71                              | 14,19 ± 7,16                    | 13,65 ± 5,80                                | 13,46 ± 7,25                 | 0,363  |
| Стандартне відхилення тривалості фіксації          | 781,06<br>(560,27–1034,16)                | 987,28<br>(788,01–1623,63)                | 904,79<br>(529,39–1345,65)      | 790,17<br>(546,62–1290,04)                  | 867,23<br>(63,73–1403,07)    | 0,740  |
| Стандартне відхилення амплітуди сакад              | 4,88<br>(3,81–6,03)                       | 3,73<br>(1,85–5,85)                       | 3,89<br>(2,50–5,80)             | 3,12<br>(1,62–4,15)                         | 3,34<br>(0,57–6,59)          | 0,089  |

Примітки. У випадку нормального закону розподілу дані наведено як  $M \pm SD$ , де  $M$  – середнє значення,  $SD$  – стандартне відхилення. У випадку розподілу, відмінного від нормального, дані наведено як  $Me$  ( $QI-QIII$ ), де  $Me$  – медіана,  $QI-QIII$  – міжквартильний інтервал. РНЛК – група дітей після лазерної коагуляції сітківки; РНРЕГР – група дітей з ретинопатією після самовільного регресу; НН – група передчасно народжених дітей без ретинопатії недоношених; ЕМЕТ – група дітей з еметропією; МІОП – група дітей з міопією.

Для порівняння використано ANOVA (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Крускала – Уолліса (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального), постеріорні порівняння проведені за критерієм Тьюкі – Крамера або критерієм Данна, надрядкові цифри позначають статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з відповідною групою: 1 – ЕМЕТ; 2 – МІОП; 3 – НН; 4 – РНЛК; 5 – РНРЕГР. мс – мілісекунди; шт. – одиниці підрахунку (кількість);  $p$  – рівень статистичної значущості при порівнянні показників між досліджуваними групами;  $n$  – кількість пацієнтів.

загальною кількістю зареєстрованих зразків та кількістю сакад ( $r = -0,864$ ), а також між кількістю фіксацій та варіабельністю їхньої тривалості ( $r = -0,857$ ).

### Обговорення

Ретинопатія недоношених є серйозним вазопроліферативним захворюванням сітківки, яке навіть після проведення своєчасного лікування може супроводжу-

ватися віддаленими функціональними наслідками. Лазерна коагуляція, що є стандартом терапії у тяжких стадіях РН, дозволяє зберегти анатомічну структуру сітківки та запобігти відшаруванню. Однак численні дослідження показують, що діти з РН, незалежно від проведеного лікування, часто мають зорові й нейророзвиткові відхилення, включаючи оокорухові порушення та зниження стабільності фіксацій [1, 15, 16, 17, 18, 19].

Таблиця 3. Кореляційна матриця показників із статистично значущими коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена ( $p < 0,05$ )

| Змінні                                    | Середня тривалість фіксації | Середня амплітуда сакад | Кількість моргань | Кількість фіксацій | Максимальна тривалість фіксації | Час максимальної тривалості фіксації | Мінімальна тривалість фіксації | Час мінімальної тривалості фіксації | Медіана на тривалість фіксації | Медіана амплітуда сакад | Середній діаметр зіниці | Кількість зареєстрованих вибірок | Стандартне відхилення тривалості фіксації | Стандартне відхилення амплітуди сакад |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|
| Середня тривалість фіксації               | -                           | -0,283                  | -0,625            | -0,95              | 0,811                           | -                                    | 0,555                          | -                                   | 0,691                          | -                       | -                       | -                                | 0,903                                     | -0,35                                 |
| Середня амплітуда сакад                   | -0,283                      | -                       | -                 | 0,243              | -                               | -                                    | -0,176                         | -                                   | -0,521                         | 0,799                   | -                       | -                                | -                                         | 0,927                                 |
| Кількість моргань                         | -0,625                      | -                       | -                 | 0,596              | -0,566                          | -                                    | -0,559                         | -                                   | -0,449                         | -                       | -                       | -                                | -0,592                                    | 0,229                                 |
| Кількість фіксацій                        | -0,95                       | 0,243                   | 0,596             | -                  | -0,76                           | -                                    | -0,555                         | -                                   | -0,629                         | -                       | -                       | -                                | -0,857                                    | 0,337                                 |
| Максимальна тривалість фіксації           | 0,811                       | -                       | -0,566            | -0,76              | -                               | -                                    | 0,314                          | -                                   | 0,278                          | -                       | 0,209                   | -                                | 0,971                                     | -                                     |
| Час максимальної тривалості фіксації      | -                           | -                       | -                 | -                  | -                               | -                                    | -                              | 0,999                               | -                              | -                       | -                       | 0,194                            | -                                         | -                                     |
| Мінімальна тривалість фіксації            | 0,555                       | -0,176                  | -0,559            | -0,555             | 0,314                           | -                                    | -                              | -                                   | 0,54                           | -0,224                  | -                       | -                                | 0,377                                     | -0,23                                 |
| Час мінімальної тривалості фіксації       | -                           | -                       | -                 | -                  | -                               | 0,999                                | -                              | -                                   | -                              | -                       | -                       | 0,187                            | -                                         | -                                     |
| Медіана тривалість фіксації               | 0,691                       | -0,521                  | -0,449            | -0,629             | 0,278                           | -                                    | 0,54                           | -                                   | -                              | -0,436                  | -                       | -                                | 0,39                                      | -0,535                                |
| Медіана амплітуда сакад                   | -                           | 0,799                   | -                 | -                  | -                               | -                                    | -0,224                         | -                                   | -0,436                         | -                       | -                       | -                                | -                                         | 0,629                                 |
| Середній діаметр зіниці                   | -                           | -                       | -                 | -                  | 0,209                           | -                                    | -                              | -                                   | -                              | -                       | -                       | -                                | 0,199                                     | -                                     |
| Кількість сакад                           | -0,951                      | 0,239                   | 0,608             | 0,999              | -0,77                           | -                                    | -0,555                         | -                                   | -0,622                         | -                       | -                       | -                                | -0,864                                    | 0,333                                 |
| Кількість зареєстрованих вибірок          | -                           | -                       | -                 | -                  | -                               | 0,194                                | -                              | 0,187                               | -                              | -                       | -                       | -                                | -                                         | -                                     |
| Стандартне відхилення тривалості фіксації | 0,903                       | -                       | -0,592            | -0,857             | 0,971                           | -                                    | 0,377                          | -                                   | 0,39                           | -                       | 0,199                   | -                                | -                                         | -0,188                                |
| Стандартне відхилення амплітуди сакад     | -0,35                       | 0,927                   | 0,229             | 0,337              | -                               | -                                    | -0,23                          | -                                   | -0,535                         | 0,629                   | -                       | -                                | -0,188                                    | -                                     |

У нашій роботі використано айтрекінг для дослідження мікрорухів очей у дітей 6–13 років під час завдання на утримання фіксації статичного об'єкта. Цей підхід дозволяє об'єктивно оцінити параметри фіксації і сакад, що відображають функціональний стан сенсомоторного контролю зору. Аналіз результатів продемонстрував статистично значущі міжгрупові відмінності лише за двома показниками. Середня амплітуда сакад у дітей після лазерної коагуляції становила  $2,72 \pm 1,63^\circ$ , тоді як у контрольній групі доношених дітей з еметропією –  $4,61 \pm 2,20^\circ$  ( $p < 0,05$ ). Середній діаметр зіниці також відрізнявся у дітей після лазерної коагуляції – 1269 ум. од. (1009–1443 ум. од.) проти 1987 ум. од. (1713–2325 ум. од.) у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати демонструють, що найбільш виражені зміни очорухових показників при виконанні завдання на статичну фіксацію спостерігалися у дітей із ретинопатією недоношених після лазерної коагуляції. Водночас у групах дітей з міопією, недоношеністю без ретинопатії недоношених та ретинопатією недоношених із самостійним регресом статистично значущих відмінностей від показників дітей з еметропією не виявлено. Це свідчить про те, що ані сама недоношеність, ані наявність міопічної рефракції не супроводжуються обов'язковим порушенням досліджуваних параметрів очорухової активності в умовах простої зорової задачі. У сукупності ці дані дають підстави вважати, що ключове значення у формуванні виявлених функціональних відхилень має не міопія як така, а поєднання факторів, пов'язаних із несприятливим перинатальним анамнезом, важким перебігом ретинопатії недоношених та потребою в лазерній коагуляції.

Зниження амплітуди сакад у дітей після лазерної коагуляції може відображати особливості нейронного контролю рухів очей, у якому беруть участь верхні горбки чотиригорбкового тіла [20]. Менші значення ( $2,72 \pm 1,63^\circ$  проти  $4,61 \pm 2,20^\circ$  у контрольній групі) можуть бути пов'язані з дисбалансом між нейронами фіксації та сакадичними нейронами, що знижує ефективність переключення погляду. Додатковим механізмом може бути недостатня інтеграція сигналів у парамедіанному ретикулоспінальному ядрі моста та мозочку, які відповідають за точність і корекцію сакадичних рухів [20, 21].

Зменшення середнього діаметра зіниці 1269 ум. од. (1009–1443 ум. од.) проти 1987 ум. од. міжквартильний інтервал (1713–2325 ум. од.) може бути наслідком змін у автономній регуляції, які часто спостерігаються у передчасно народжених дітей [22]. Відомо, що зорово-стовбурові структури, зокрема ядра середнього мозку, беруть участь як у контролі зіниці, так і у підтриманні зорових фіксацій [23]. Таким чином, отримані результати можуть відображати комплексний вплив локальних змін у сітківці після лазерного лікування та центральних механізмів регуляції на очорухову активність, стабільність фіксації та зіничну реакцію.

Для більшості досліджених параметрів, включаючи середню та медіанну тривалість фіксацій, мінімальну та максимальну тривалість фіксацій, кількість фіксацій і сакад, стандартне відхилення тривалості фіксацій та амплітуди сакад, статистично значущих відмінностей між групами не зафіксовано. Це може свідчити про відносно збереження базових характеристик фіксаційної активності у дітей після РН. Водночас відсутність достовірних змін не виключає більш тонких відхилень, які можуть проявлятися у складніших завданнях, зокрема з рухомими мішенями або підвищеним когнітивним навантаженням.

Фіксації є періодами стабільного утримання погляду на візуальному об'єкті, що забезпечує високу просторово-часову роздільну здатність зору. Нейрофізіологічно фіксація підтримується специфічними структурами центральної нервової системи. Ключову роль у цьому процесі відіграють верхні горбки чотиригорбкового тіла мозку, де в ростральній частині розташовані нейрони фіксації. Ці клітини проявляють тонічну активність протягом фіксації та пригнічуються при ініціації сакад, що дозволяє перемикаати погляд на нову ціль [20]. Важливу роль виконує також парамедіанне ретикулоспінальне ядро моста, яке інтегрує сигнали з фронтальних і тім'яних полів погляду, верхніх горбків чотиригорбкового тіла мозку та мозочка. Мозочок, особливо його вестибулярна частина та флокулонодулярна кора, контролює коригувальні мікросакади та стабілізацію фіксації при мікрорухах голови [21].

Таким чином, специфічні відмінності за амплітудою сакад і діаметром зіниці можуть бути індикаторами дисфункції інтегрованих механізмів контролю фіксації, що охоплюють як очорухові центри стовбура мозку та мозочка, так і автономні зорові шляхи.

Vucci et al. (2022) довели, що передчасне народження призводить до кластеру дефіцитів, який включає просторові, візуомоторні та виконавчі труднощі, пов'язані з дисфункцією дорсального потоку. Навіть за відсутності тяжких ушкоджень на МРТ (магнітно-резонансна томографія), ці діти демонстрували гірші результати у завданнях на увагу та контроль [24]. Наші дані з айтрекінгу підтверджують подібні закономірності: зменшення амплітуди сакад та діаметра зіниці у дітей після РН може відображати вразливість дорсального потоку, що забезпечує інтеграцію просторової інформації та контроль спрямованих рухів очей.

Зв'язок між незрілістю мозкових структур і очоруховими порушеннями у передчасно народжених дітей свідчить про центральне походження цих змін.

Зв'язок між структурними особливостями мозку та очоруховими порушеннями у передчасно народжених дітей свідчить про можливу участь центральних зорово-моторних механізмів у формуванні цих змін. Shah та співавт. (2006) показали, що у дітей з дуже низькою масою тіла при народженні порушення сакад, плавного слідування та бінокулярного вирівнювання у віці 2 років асоціювалися зі зменшенням регіональ-

них об'ємів потиличних відділів мозку за даними МРТ у термін-еквівалентному віці [30]. Отже, дані МРТ підтверджують, що незрілість або структурні зміни центральних відділів зорової системи можуть бути пов'язані з порушеннями окорухового контролю у передчасно народжених дітей [19–25,30]. Таким чином, айтрекінг може розглядатись як непрямий інструмент оцінки функціонального стану зорово-моторної системи та прогнозування віддалених функціональних наслідків у дітей, народжених передчасно.

Отримані нами результати узгоджуються з сучасними уявленнями про РН як складний мультифакторний стан, що виходить за межі лише офтальмологічного захворювання і включає ширший спектр змін порівняно з локальними офтальмологічними проявами [20–28]. Застосування айтрекінгу у когортних дослідженнях дітей із ретинопатією недоношених дозволяє виявляти відмінності, які не завжди виявляються традиційними офтальмологічними методами [29], і відкриває перспективу використання методики для моніторингу віддалених наслідків РН.

Отже, лазерна коагуляція у дітей із прогресуючим перебігом ретинопатії недоношених є патогенетично обґрунтованим, необхідним і зоровозберігаючим методом лікування, однак сам факт її проведення може розглядатись як маркер групи підвищеного ризику щодо порушень функціонального розвитку зорової системи. З огляду на це, діти, які перенесли лазерну коагуляцію з приводу прогресуючої ретинопатії недоношених, потребують у подальшому не лише стандартного офтальмологічного нагляду, а й більш пильного мультидисциплінарного спостереження, яке має включати оцінку формування зорового аналізатора, особливостей нейровізуальної адаптації, становлення окорухових і зорово-просторових функцій, а також своєчасний контроль готовності дитини до шкільного навчання та інших аспектів соціальної адаптації.

#### **Обмеження дослідження та перспективи**

Наше дослідження має кілька обмежень. По-перше, вибірка охоплювала лише дітей віком 6–13 років, що не дозволяє екстраполювати результати на молодші вікові групи. По-друге, між досліджуваними групами виявлено статистично значущі відмінності за віком, тому його вплив на окорухові показники повністю виключити не можна. Водночас характер отриманих результатів не свідчить на користь віку як основного чинника виявлених відмінностей, оскільки статистично значущі зміни були виявлені лише у групі дітей з ретинопатією недоношених після лазерної коагуляції, тоді як у інших групах, зокрема старших за віком, таких відмінностей щодо контрольної групи з еметропією не встановлено. Таким чином, вік слід враховувати як можливий додатковий чинник, що міг впливати на отримані результати. По-третє, аналіз проводився у статичному тесті на утримання фіксації, тоді як складніші завдання могли б виявити додаткові особливості окорухового контролю.

Подальші дослідження планується проводити із застосуванням тестів із динамічними об'єктами, що дозволить оцінити стратегії переміщення погляду, характеристики фіксаційної поведінки та точність сакад у різних напрямках. Це дасть змогу глибше зрозуміти механізми, що лежать в основі віддалених змін зорової системи у дітей з ретинопатією недоношених, та розширити прогностичну цінність айтрекінгу в цій когорті.

**Висновки.** У дітей із ретинопатією недоношених після лазерної коагуляції при виконанні за-вдання на утримання фіксації виявлено зменшення середньої амплітуди сакад у 1,7 раза порівняно з доношеними дітьми з еметропією, що відповідає зниженню приблизно на 41,0 % ( $p < 0,05$ ). Середній діаметр зіниці в цій групі був меншим у 1,6 раза, або приблизно на 36,1% порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Для інших окорухових параметрів статистично значущих відмінностей не встановлено, що свідчить про відносне збереження базових характеристик фіксаційної активності.

У групах дітей з міопією, передчасно народжених дітей без РН та дітей із самостійним регресом РН статистично значущих розбіжностей досліджуваних показників порівняно з доношеними дітьми з еметропією не виявлено. Отримані дані свідчать, що найбільш виражені функціональні зміни окорухової системи характерні саме для дітей з РН, після лазерної коагуляції, та підтверджують доцільність використання айтрекінгу для виявлення і подальшого моніторингу таких порушень.

#### **Авторський внесок**

Артамонов О. О. – розробка концепції, методологія, проектування, програмне забезпечення; проведення досліджень, збір, аналіз та інтерпретація даних; підготовка рукопису, написання, рецензування; Кацан С. В. – розробка концепції, методологія, проектування, аналіз та інтерпретація даних; підготовка рукопису, рецензування. Всі автори прочитали і схвалили остаточну версію рукопису.

#### **Фінансування**

Автори заявляють, що під час підготовки цього рукопису не отримували жодних коштів, грантів чи іншої підтримки.

#### **Відмова від відповідальності**

Висловлені в представленій статті думки є власними, а неофіційними позиціями установи.

#### **Конфлікти інтересів**

Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо предмета або матеріалів, описаних і обговорених у цьому рукописі.

#### **Заява про доступність даних**

Дані, отримані та проаналізовані під час цього дослідження, можна отримати у відповідального автора за обґрунтованим запитом.

### Список скорочень

BCVA – найкраща коригована гострота зору; OD – праве око; OS – ліве око; SE – сфероеквівалент; UCVA – найкраща некоригована гострота зору; ЕМЕТ – група дітей з еметропією; ЛК – лазерна коагуляція сітківки; МІОП – група дітей з міопією; НН – група передчасно народжених дітей без ретинопатії недоношених; РН – ретинопатія недоношених; РНЛК – група дітей після лазерної коагуляції сітківки; РНРЕГР – група дітей з ретинопатією після самовільного регресу.

### Література

- Katsan SV, Zaichko ES. Changes in incidence rates of retinopathy of prematurity in Odessa region in the years of 2009 to 2016. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2017;(5):21-25. doi:10.31288/oftalmolzh201752125.
- Zaichko E, Katsan S, Boychuk I. Spread of retinopathy of premature children and risk of arising of the need for treatment, depending on body weight at birth and gestational age. *Oftalmol Vost Eur*. 2017;7(4):513-523.
- Bucci MP, Seassau M. Saccadic eye movements in children: a developmental study. *Exp Brain Res*. 2012;222(1-2):21-30. doi:10.1007/s00221-012-3192-7.
- Romero-Sanz M, Pérez-Roche T, Vilella Cenis M, Alejandro Escriche A, Esteban-Ibañez E, Ortin Obon M, et al. Oculomotor control in preterm infants: insights from eye-tracking technology. *J Clin Med*. 2025;14(21):7742. doi:10.3390/jcm14217742.
- Niechwiej-Szwedo E, Colpa L, Wong AMF. Visuomotor behaviour in amblyopia: deficits and compensatory adaptations. *Neural Plast*. 2019;2019:6817839. doi:10.1155/2019/6817839.
- Adakhovska A, Boichuk I, Katsan S. Development of the refraction and axial length of the eye in preterm infants with retinopathy of prematurity after retinal laser coagulation depending on the age. *Klin Oczna*. 2024;126(3):128-135. doi:10.5114/ko.2024.135698.
- Philip SS, Guzzetta A, Chorna O, Gole G, Boyd RN. Relationship between brain structure and cerebral visual impairment in children with cerebral palsy: a systematic review. *Res Dev Disabil*. 2020;99:103580. doi:10.1016/j.ridd.2020.103580.
- Shaikh AG, Zee DS. Eye movement research in the twenty-first century—a window to the brain, mind, and more. *Cerebellum*. 2018;17:252-258. doi:10.1007/s12311-017-0910-5.
- Twilhaar ES, Belopolsky AV, de Kieviet JF, van Elburg RM, Oosterlaan J. Voluntary and involuntary control of attention in adolescents born very preterm: a study of eye movements. *Child Dev*. 2020;91(4):1272-1283. doi:10.1111/cdev.13310.
- Ingvaldsen SH, Morken TS, Austeng D, et al. Visuopathy of prematurity: is retinopathy just the tip of the iceberg? *Pediatr Res*. 2022;91:1043-1048. doi:10.1038/s41390-021-01625-0.
- Robitaille JM. Long-term visual outcomes in prematurely born children. *J Binocul Vis Ocul Motil*. 2023;74(1):1-8. doi:10.1080/2576117X.2023.2287633.
- Holmström G, Larsson E. Outcome of retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol*. 2013;40(2):311-321. doi:10.1016/j.clp.2013.02.008.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software EZR for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-458.
- Гур'янов ВГ, Лях ЮС, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики: аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.
- Kulmala M, Jørgensen APM, Aakvik KAD, Jussinniemi L, Benum SD, Ingvaldsen SH, et al. Visual function in adults born preterm with very low birth weight—a two-country birth cohort study. *Acta Ophthalmol*. 2024;102:49-57. doi:10.1111/aos.15683.
- Park SH, Ma DJ, Choi DG. Long-term visual outcomes in children with regressed retinopathy of prematurity. *Sci Rep*. 2023;13:4066. doi:10.1038/s41598-023-31234-2.
- Holmström G, Larsson E. Outcome of retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol*. 2013;40(2):311-321. doi:10.1016/j.clp.2013.02.008.
- Fieβ A, Kölb-Keerl R, Schuster AK, et al. Prevalence and associated factors of strabismus in former preterm and full-term infants between 4 and 10 years of age. *BMC Ophthalmol*. 2017;17:228. doi:10.1186/s12886-017-0605-1.
- Allen KM, Lawlor J, Salles A, Moss CF. Orienting our view of the superior colliculus: specializations and general functions. *Curr Opin Neurobiol*. 2021;71:119-126. doi:10.1016/j.conb.2021.10.005.
- Krauzlis RJ, Goffart L, Hafed ZM. Neuronal control of fixation and fixational eye movements. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372(1718):20160205. doi:10.1098/rstb.2016.0205.
- McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol*. 2015;5(1):439-473. doi:10.1002/cphy.c140014.
- Haraldsdottir K, Watson AM, Goss KN, Beshish AG, Pegelow DF, Palta M, et al. Impaired autonomic function in adolescents born preterm. *Physiol Rep*. 2018;6(6):e13620. doi:10.14814/phy2.13620.
- Leung MP, Thompson B, Black J, Dai S, Alsweiler JM. The effects of preterm birth on visual development. *Clin Exp Optom*. 2018;101(1):4-12. doi:10.1111/cxo.12578.
- Sjerna S, Sairanen V, Grönroos H, et al. Immature brain structures were associated with poorer eye movement tracking in young infants. *Acta Paediatr*. 2015;104(1):96-103. doi:10.1111/apa.12831.
- Ream MA, Lehwald L. Neurologic consequences of preterm birth. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:48. doi:10.1007/s11910-018-0862-2.
- Fredriksson Kaul Y, Rosander K, von Hofsten C. Visual tracking in very preterm infants at 4 months predicts neurodevelopment at 3 years of age. *Pediatr Res*. 2016;79(6):955-962. doi:10.1038/pr.2016.37.
- Bucci MP, Scicluna E, Gerard CL, Bui-Quoc E. Eye movements, prematurity and developmental coordination disorder. *Vision Res*. 2012;57:80-85. doi:10.1016/j.visres.2012.07.009.
- Domagalska-Szopa M, Szopa A, Serrano-Gómez ME, Hagner-Derengowska M, Behrendt J. Identification of risk factors in pre-term infants with abnormal general movements. *Front Neurol*. 2022;13:850877. doi:10.3389/fneur.2022.850877.
- Vikesdal GL, Langaas T. Saccade latency and fixation stability: repeatability and reliability. *J Eye Mov Res*. 2016;9(5):3. doi:10.16910/jemr.9.5.3.
- Shah DK, Guinane C, August P, Austin NC, Woodward LJ, Thompson DK, Warfield SK, Clemett R, Inder TE. Reduced occipital regional volumes at term predict impaired visual function in early childhood in very low birth weight infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8):3366-3373. doi:10.1167/iovs.05-0811.

## Contact and atopic eyelid dermatitis: Differential diagnosis and treatment

Maria Zofia Lisiecka <sup>1</sup>, Joanna Luczak <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Individual Specialist Medical Practice. Warsaw (Poland)

<sup>2</sup> National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration. Warsaw (Poland)

## Контактний та атопічний дерматит повік: диференціальна діагностика та лікування

Марія Зофія Лісецька, Джоанна Лучак

<sup>1</sup> Індивідуальна спеціалізована медична практика. Варшава (Польща)

<sup>2</sup> Національний медичний інститут Міністерства внутрішніх справ та адміністрації. Варшава (Польща)

### Abstract

*The aim of this study was to analyse the clinical features and treatment approaches for allergic conditions of the eyelids and periocular area, including contact and atopic dermatitis. The research was based on a comprehensive review of 45 recent publications from the last five years retrieved from PubMed, Scopus, Google Scholar, and the Cochrane Library, using bibliographic and bibliosemantic methods. Current therapeutic strategies are discussed, including topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, systemic antihistamines, and advanced treatments such as biological agents (e.g., dupilumab) and allergen-specific immunotherapy. Special attention is paid to skin barrier restoration with emollients and the importance of allergen avoidance in long-term dis-*

*ease control. The diagnostic challenge of differentiating allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, and irritant dermatitis of the eyelids is highlighted. Eyelid involvement may represent a manifestation of systemic atopic disease or result from hypersensitivity to external agents such as cosmetics, ophthalmic products, metals, fragrances, and preservatives. Patch testing remains the gold standard for identifying contact allergens, while atopy testing and serum IgE assessment have limited specificity. Overall, eyelid dermatitis requires an individualised, multidisciplinary approach combining modern pharmacological therapy with preventive strategies to improve clinical outcomes..*

**Keywords:** periocular inflammation, allergic conjunctivitis, patch testing, calcineurin inhibitors, glucocorticosteroids, allergen sensitisation.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202639198>

UDC: 617.77-002-079.4-08

**Corresponding author:** Maria Zofia Lisiecka, Individual Specialist Medical Practice. 04-113, 1 Lukowska Str., Warsaw, Poland. E-mail: [mariazofialisiecka@gmail.com](mailto:mariazofialisiecka@gmail.com)

Received 2025-03-12

Accepted 2026-05-20

**Cite this article as:** Maria Zofia Lisiecka, Joanna Luczak. Contact and atopic eyelid dermatitis: Differential diagnosis and treatment. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:91-98.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© Maria Zofia Lisiecka, Joanna Luczak, 2026

### Резюме

*Метою цього дослідження було проаналізувати клінічні особливості та підходи до лікування алергічних станів повік та періокулярної області, включаючи контактний та атопічний дерматит. Дослідження базувалося на комплексному огляді 45 нещодавніх публікацій за останні п'ять років, отриманих з PubMed, Scopus, Google Scholar та Cochrane Library, з використанням бібліографічних та бібліосемантичних методів. Обговорюються сучасні терапевтичні стратегії, включаючи місцеві кортикостероїди, інгібітори кальциневрину, системні антигістамінні препарати та передові методи лікування, такі як біологічні агенти (наприклад, дупілумаб) та алерген-специфічна імунотерапія. Особлива увага*

приділяється відновленню шкірного бар'єру за допомогою пом'якшувальних засобів та важливості уникнення алергенів у довгостроковому контролі захворювання. Виділено діагностичну проблему диференціації алергічного контактного дерматиту, атопічного дерматиту та подразнюючого дерматиту повік. Ураження повік може бути проявом системного атопічного захворювання або бути результатом гіперчутливості до зовнішніх агентів, таких як косметика, офтальмологічні продукти, метали, ароматизатори та консерванти. Патч-тест залишається золотим стандартом для виявлення кон-

тактних алергенів, тоді як тестування на атопію та оцінка сироваткового IgE мають обмежену специфічність. Загалом, дерматит повік вимагає індивідуального, міждисциплінарного підходу, що поєднує сучасну фармакологічну терапію з профілактичними стратегіями для покращення клінічних результатів.

**Ключові слова:** періокулярне запалення, алергічний кон'юнктивіт, плацентне тестування, інгібітори кальциневрину, глюкокортикостероїди, сенсibiлізація до алергенів.

## Introduction

Allergic conditions such as contact and atopic dermatitis are common inflammatory skin disorders with increasing clinical relevance. These conditions warrant particular attention when the allergic process involves the periocular region and eyelids. The growing incidence of periocular allergic conditions and the complexity of their differential diagnosis continue to present important clinical challenges.

E. Beltrami et al. [1] described itching as one of the frequent symptoms observed in allergic disorders affecting the skin and periocular region. In their study, ocular itch was reported in 29.5% of ophthalmic patients and was noted more often in women. Itching is frequently associated with allergic conditions, although similar manifestations can also occur in other inflammatory diseases affecting the periocular region. Such conditions include allergic conjunctivitis, contact dermatitis, atopic dermatitis, and xerosis. Comparable symptoms may also be seen in non-allergic disorders, including blepharitis, seborrheic dermatitis of the periorbital area, rosacea, lichen simplex, and psoriasis.

In a review of allergic skin conditions of the eyelids, A. Hine et al. [2] noted that in addition to itching, symptoms may include tearing, erythema, and swelling of the affected skin. The review noted that contact and atopic dermatitis of the eyelids are reported more frequently in women. This distribution may partly reflect greater exposure to cosmetic and skincare products containing potential allergens. Researchers concluded that correct differentiation and appropriate care require not only understanding the symptoms but also detailed knowledge of the aetiological factors behind the allergic process.

According to J. Pyzia et al. [3], blepharitis is often associated with ocular irritation and inflammatory changes affecting the eyelids and ocular surface. Additionally, 42-81% of patients with blepharitis are affected by *Demodex* mites, which have been associated with inflammation and microbial colonisation. K. Szewczyk-Golec et al. [4] reported that exposure to chemical irritants may affect skin barrier function and inflammatory responses, while S. Doan et al. [5] described the frequent coexistence of eyelid irritation, tearing, and dry eye symptoms in inflammatory ophthalmological conditions. The authors emphasised that

contact between irritants and the ocular surface or periocular skin may contribute to symptoms such as tearing and dry eye syndrome.

According to J. Sroka-Tomaszewska and M. Trzeciak [6], atopic dermatitis affects up to 20% of children and adolescents and is associated with immune dysregulation and allergen sensitisation. Moreover, the condition develops in 50-60% of cases during the first year of life, and in 90% of cases within the first five years. The authors also highlighted the role of genetic and epigenetic factors in the development of atopic and contact allergic diseases in both childhood and adulthood.

B. Nedoszytko et al. [7] similarly asserted that genetic predisposition is a key factor in allergic skin conditions, supporting a hereditary component in disease development. Despite the general similarity in treatment approaches for allergic conditions, the researchers pointed out persistent issues in treatment selection due to misinterpretation of symptoms and incorrect differential diagnoses. The authors also noted the limited understanding of the molecular mechanisms behind the development of atopic dermatitis.

M. Sandler [8] highlighted the significant role of chemical agents such as metals, fragrances, preservatives, medicines, and even materials used in jewellery. Given the above, key questions regarding proper differential diagnosis, effective treatment, and understanding of the causal relationships between aetiology, pathogenesis, and disease development remain unresolved. This review integrates dermatological and ophthalmological perspectives on periocular allergic disease and summarises recent evidence regarding differential diagnosis and contemporary treatment approaches.

The aim of this review was to characterise the clinical features, differential diagnosis, and treatment approaches for contact and atopic eyelid dermatitis. The objectives included: describing the clinical features of allergic conditions; characterising the aetiological factors and their roles in disease development; and presenting data on the challenges of differential diagnosis and treatment of atopic and contact dermatitis from both dermatological and ophthalmological perspectives.

### Materials and methods

To achieve the study aim, a systematic literature search and critical analysis of contemporary scientific publications were conducted using PubMed, Scopus, Google Scholar, and the Cochrane Library. Sources used for data collection and systematisation included peer-reviewed medical journal articles, monographs, clinical guidelines, and recommendations issued by international and national dermatological and ophthalmological associations. In total, 80 sources were analysed, of which 45 publications were selected for final review based on their quality, thematic relevance, and recency.

Inclusion criteria for the scientific literature analysis were: availability of clinical or experimental studies describing the pathogenesis, diagnosis, and treatment of contact and atopic eyelid dermatitis; publications in peer-reviewed journals; studies containing statistical analysis of treatment efficacy; use of clearly defined search keywords; and modern medical literature from the past five years reflecting up-to-date approaches to the diagnosis, pharmacotherapy, and immunotherapy of allergic eyelid dermatitis. Exclusion criteria included: articles without full-text access; publications lacking clear methodological frameworks; and review papers that did not involve critical source analysis. All retrieved data were synthesised and analysed with attention to differential diagnosis and contemporary treatment approaches for contact and atopic eyelid dermatitis. The selected studies were analysed with attention to treatment approaches, safety profiles, and differential diagnostic features relevant to allergic eyelid dermatitis.

The main search keywords included: "allergic eyelid dermatitis", "contact eyelid dermatitis", "atopic eyelid dermatitis", "periorbital dermatitis", "allergic conjunctivitis", "eyelid eczema", "contact sensitisation", "cosmetic allergens", "skin patch testing", "irritant contact dermatitis", "skin immune dysregulation", "topical glucocorticosteroids", "calcineurin inhibitors", "antihistamines", "allergen-specific immunotherapy", "skin barrier function",

"emollients", and "ocular complications of dermatitis". In addition, selected classical publications relevant to the pathogenesis and clinical presentation of these disorders were also considered.

### Results and discussion

#### Differential diagnosis of contact and atopic eyelid dermatitis and their distinction from other diseases

Contact and atopic dermatitis of the eyelids share similar clinical manifestations, which often complicates their differential diagnosis. However, a number of studies have demonstrated distinguishing features that may assist in establishing the correct diagnosis and selecting the optimal therapeutic strategy.

In their study, A. Darnall et al. [9] described a case involving a young female patient presenting with signs of an allergic reaction in the periorbital area. Based on clinical features and a history of recent use of new cosmetic products, a diagnosis of allergic contact dermatitis was initially made. The patient was advised to discontinue the use of the offending cosmetics and was prescribed topical corticosteroids. Despite adherence to these recommendations, her condition worsened. The symptoms persisted, and new features emerged, including facial erythema, proximal muscle weakness, and elevated serum levels of muscle enzymes. Further investigations, including skin and muscle biopsies, led to a diagnosis of dermatomyositis (Table 1).

The symptoms of dermatomyositis can mimic other dermatological conditions, including eyelid contact dermatitis, potentially leading to misdiagnosis and delays in initiating appropriate therapy. Early and accurate diagnosis of dermatomyositis is crucial to prevent severe complications, such as progressive muscle weakness and systemic involvement. Dermatomyositis and allergic eyelid dermatitis may be easily confused due to overlapping ophthalmological symptoms. In this case, the patient presented with marked hyperaemia of the ocular mucosa and surrounding skin, which could initially suggest an allergic origin. How-

**Table 1.** Differential diagnosis of contact dermatitis of the eyelids and dermatomyositis

| Comparison criterion     | Contact dermatitis of the eyelids                              | Dermatomyositis                                                                        |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Erythema (redness)       | Pronounced, well-demarcated, especially at the site of contact | Symmetrical erythema on the eyelids ("heliotrope rash")                                |
| Oedema                   | Moderate to severe, localised                                  | Moderate, often with marked periorbital puffiness                                      |
| Itching or burning       | Intense, often accompanied by discomfort                       | Rarely intense itching; more often a sensation of tightness                            |
| Skin desquamation        | Frequently present after the acute phase                       | May be present, especially in areas of erythema                                        |
| Association with trigger | Contact with allergen or irritant                              | Autoimmune origin, unrelated to allergens                                              |
| Systemic manifestations  | Absent or minimal                                              | Common (fatigue, muscle pain, dysphagia)                                               |
| Associated lesions       | Limited to eyelid skin and occasionally adjacent areas         | Skin involvement on the face, joints, hands ("Gottron's papules"), and muscle weakness |

Source: compiled by the author based on [9, 10].

ever, through detailed differential diagnosis, dermatomyositis was ultimately identified.

Y. Otsuka and M. Kishida [10] described infectious mononucleosis presenting with bilateral eyelid inflammation that initially mimicked an allergic periocular condition. Bilateral upper eyelid erythema was noted, initially resembling an allergic reaction; however, accompanying symptoms included tonsillitis and cervical lymphadenopathy. Leukocytosis with atypical lymphocytes and elevated enzyme levels suggested a systemic inflammatory process. Nevertheless, serological testing for Epstein-Barr virus confirmed a diagnosis of infectious mononucleosis. Hoagland's sign, characterised by bilateral upper eyelid inflammation, is considered an early marker of infectious mononucleosis and, according to the authors, has been reported in a proportion of patients with infectious mononucleosis. This sign often precedes other clinical features such as lymphadenopathy, tonsillitis, and splenomegaly. Eyelid swelling typically resolves spontaneously within a week without specific treatment. This case differs markedly from the previous one in that the cause of eyelid involvement in infectious mononucleosis is immune-mediated and viral in nature. In contrast, contact and atopic dermatitis are fundamentally allergic conditions unrelated to infection. Accordingly, the diseases differ in their clinical course and require different treatment approaches. However, they share overlapping symptoms, such as periorbital skin discolouration.

Similarly, H. Nakagawa et al. [11] described a comparable clinical case involving a patient with infectious mononucleosis who presented with petechiae on the eyelids and palatal mucosa. Classical symptoms included fever, phar-

yngeitis, and lymphadenopathy. However, the clinical presentation was atypical, particularly concerning eyelid and oral cavity involvement, complicating the diagnostic process. In this case, the palpebral petechial rash could be misinterpreted as a manifestation of bacterial infection or other viral illnesses. While petechiae in the eyelid region may raise concerns about systemic disorders, the authors highlighted the importance of considering the variable manifestations of infectious mononucleosis during differential diagnosis when such signs are observed. Thus, infectious mononucleosis should be considered in the differential diagnosis of periocular inflammatory conditions.

M.L. Conti et al. [12] and E. Borzova et al. [13], independently of one another, described the clinical manifestations of eyelid involvement in sarcoidosis and eyelid dermatitis, emphasising the heterogeneity of periocular inflammatory presentations. Eyelid lesions in sarcoidosis may include inflammation, granuloma formation, erythema, and other periocular changes. Although sarcoidosis and allergic eyelid diseases differ in etiology and pathogenesis, they may exhibit some overlapping clinical features, including periorbital erythema and eyelid swelling (Table 2). Accurate diagnosis of these conditions is essential, as it directly influences therapeutic decisions and prognosis.

In their work, M. Turkiewicz et al. [14] described the causes, clinical manifestations, and treatment approaches for allergic contact dermatitis of the eyelids, emphasising the role of allergens such as cosmetics, medications, and heavy metals, as well as the importance of cooperation between dermatologists and ophthalmologists. The study also highlighted diagnostic difficulties and the role of allergen

**Table 2.** Diagnostic differences between allergic dermatitis of the eyelids and sarcoidosis

| Criterion                          | Allergic dermatitis of the eyelids                                 | Sarcoidosis of the eyelids                                                             |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Etiology                           | Contact with allergens (cosmetics, medications, plants, chemicals) | Unclear, likely immune imbalance and genetic predisposition                            |
| Development mechanism              | Type IV hypersensitivity (common reaction)                         | Granulomatous inflammation of unknown etiology                                         |
| Onset of symptoms                  | Acute or subacute (within hours/days after contact with allergen)  | Slow, gradual development (weeks to months)                                            |
| Localisation                       | Both eyelids, mainly the upper one, symmetrical involvement        | Any area of the eyelids, often with other skin or organ damage                         |
| Nature of lesions                  | Erythema, swelling, scaling, excoriations                          | Firm, painless nodules or plaques, possible blistering in lacrimal glands              |
| Itching                            | Pronounced                                                         | Absent or minimal                                                                      |
| Pain                               | Absent or mild                                                     | Absent                                                                                 |
| Additional systemic manifestations | Absent or minimal (local symptoms)                                 | Possible sarcoidosis of other organs (lungs, lymph nodes, eyes)                        |
| Diagnostic methods                 | History, clinical manifestations, allergy test, elimination test   | Biopsy (granulomas without necrosis), chest X-ray, angiotensin-converting enzyme level |
| Treatment                          | Elimination of allergen, topical corticosteroids, antihistamines   | Corticosteroids, immunosuppressive therapy for systemic involvement                    |

Source: compiled by the author based on [11-13].

avoidance combined with topical anti-inflammatory treatment.

A similar study by G. Rubegni et al. [15] analysed clinical data collected over a 25-year period at a single medical centre. The authors identified common allergens associated with eyelid dermatitis, particularly preservatives, dyes, and fragrances used in cosmetic products, and described long-term epidemiological trends of the condition.

D.A. Mouinga Abayi and E. Mvé Mengome [16] investigated allergic reactions associated with cosmetic products and noted that eyelid involvement often presented as contact dermatitis related to delayed hypersensitivity reactions. The authors recommended discontinuation of the suspected cosmetic product together with patch testing and topical anti-inflammatory therapy to reduce inflammatory symptoms.

Z. Baysal and H.H. Gobeka [17] described a distinct case of periocular inflammatory symptoms in a patient who developed eyelid dermatitis following the first dose of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. In the reported case, the patient developed eyelid dermatitis a few days after vaccination. The authors discussed potential mechanisms, including individual sensitivity or an immune response to the vaccine. Such reactions were rare and generally mild. The case underscored the importance of careful clinical evaluation of periocular reactions occurring after vaccination.

In a study by E.M. Warshaw et al. [18], a retrospective analysis was conducted using data from the North American Contact Dermatitis Group from 1994 to 2016 to assess the prevalence and aetiology of eyelid dermatitis, with a focus on patch testing for allergic conditions. The results indicated that eyelid dermatitis was common among patients with contact, atopic, and allergic dermatitis. The most frequent allergens included nickel, fragrances, and preservatives. The study emphasised the importance of patch testing in the accurate diagnosis of eyelid dermatitis. Moreover, identifying specific allergens and creating individualised recommendations for avoidance were key to achieving effective treatment outcomes.

Eyelid dermatitis is a common pathological condition that can be triggered by various factors, including severe reactions to cosmetic and skincare products as well as other external irritants. Patch testing remains the standard diagnostic method for contact dermatitis, helping to identify specific allergens responsible for the reaction – particularly in allergic eyelid dermatitis. The findings highlighted the diagnostic complexity of allergic manifestations in the periocular region, which complicated both diagnosis and treatment planning.

In their study, D. Koumaki et al. [19] examined potential allergens causing eyelid dermatitis in patients in Greece. Unlike previous studies, they conducted patch testing not only for diagnostic purposes but also to expand the allergen dataset and identify correlations between allergen exposure and geographical location. The findings were useful for ophthalmologists and dermatologists in Greece

and beyond in developing more effective prevention and treatment strategies for atopic eyelid dermatitis [20–22]. In addition, the researchers noted that cosmetic preservatives – even at minimal concentrations – could provoke allergic reactions.

The physiological properties of the tear film, conjunctiva, and skin around the eyes include numerous protective components that shield the eye from external irritants and infections. Disruption of their composition or function can lead to the development of allergic diseases and dry eye syndrome, which often accompanies ophthalmological conditions. The identification of specific biomarkers in tear fluid or ocular mucosa could contribute to the early diagnosis and monitoring of these conditions.

In their work, T. Suárez-Cortés et al. [23] examined several tear fluid biomarkers that may be used for the diagnosis and severity assessment of ocular allergies and dry eye syndrome. They analysed various molecules – such as cytokines, chemokines, and proteins – that change in response to these pathological conditions. The authors stressed that identifying such biomarkers could, in the future, improve the understanding of the pathophysiology of allergic eye diseases and periocular skin conditions, as well as support the development of new therapeutic approaches. Further research into tear biomarkers may improve the diagnosis and monitoring of ocular allergic diseases.

Eyelid oedema may accompany a range of ophthalmological and systemic conditions, including infections, inflammatory diseases, adverse drug reactions, and neoplastic processes. Careful clinical evaluation is therefore essential for accurate diagnosis and treatment selection. In this context, N. Wolkow et al. [24] described a case involving a 61-year-old man with marked oedema of the periorbital region and face. The clinical presentation initially raised concern for an inflammatory or allergic condition; however, further diagnostic assessment demonstrated the importance of broad differential diagnosis in patients presenting with periocular swelling. The authors emphasised that periorbital oedema may occur in various systemic and inflammatory disorders and requires careful clinical interpretation. Comparative diagnostic features are presented in Table 3.

Periorbital xanthogranuloma is a rare non-neoplastic condition frequently associated with adult-onset asthma. It presents with lesions affecting the eyelids and periorbital region, which may lead to functional, structural, and aesthetic complications. Treatment of this condition includes both medical and surgical approaches. For instance, in a case study described by M.C. Santos et al. [25], an adult patient with asthma and pathological changes in the periorbital region required surgical intervention due to progressive periocular lesions. The importance of an individualised approach and multidisciplinary collaboration was emphasised for achieving optimal treatment outcomes. This case demonstrated that surgical intervention could be an effective treatment for eyelid involvement in periorbital xanthogranuloma, particularly when conservative therapy

**Table 3.** Comparative characteristics of allergic dermatitis of the eyelids and angioneurotic edema

| Criterion             | Allergic dermatitis of the eyelids                                | Angioneurotic edema (Quincke's edema)                                                 |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Etiology              | Contact with allergen (cosmetics, medications, plants, chemicals) | Type I hypersensitivity reactions (foods, medications)                                |
| Development mechanism | Type IV hypersensitivity reaction (common immune response)        | Type I hypersensitivity reaction (histamine release, increased vascular permeability) |
| Onset of symptoms     | Gradual (several hours or days after contact with allergen)       | Sudden, within minutes or hours                                                       |
| Localisation          | Both eyelids, mainly the upper one, symmetrical involvement       | Any area of the face, including eyelids, lips, tongue, asymmetrical syndrome          |
| Nature of lesions     | Localised, erythematous (redness), with skin scaling              | Deep, pale or bluish, firm, without redness                                           |
| Itching               | Pronounced, possible burning sensation                            | Absent or minimal                                                                     |
| Pain                  | None or mild                                                      | Absent                                                                                |

Source: compiled by the author based on [22-24].

was ineffective. However, further research is needed to determine the best treatment strategies for this rare condition.

Contact dermatitis of the eyelids is typically caused by a delayed-type allergic reaction triggered by contact with external agents such as cosmetics, eye drops, skincare products, or even the materials used in contact lenses [26, 27]. Common clinical signs include erythema, swelling, itching, scaling, and sometimes vesicular eruptions. Prolonged exposure to allergens may lead to chronic inflammation, skin thickening, and lichenification. According to current research [28, 29], patch testing may help identify contact allergens associated with eyelid dermatitis. Atopic dermatitis of the eyelids is a manifestation of atopic dermatitis in general and is characterised by a chronic, relapsing course. It is associated with impaired skin barrier function and immune system hyperreactivity. Patients often have comorbid allergic conditions (e.g., asthma, allergic rhinitis). Primary symptoms include severe skin dryness, erythema, fissures, itching, and hyperpigmentation around the eyes, especially during prolonged inflammation [30].

Management of allergic diseases of the eyes and periorbital area

Treatment of allergic diseases of the eyes and periorbital area should focus on reducing inflammation and restoring the skin barrier. Topical corticosteroids or calcineurin inhibitors are commonly used together with emollients to reduce irritation and support skin hydration [31]. Additionally, antihistamines help relieve itching. In severe cases, systemic treatment, including monoclonal antibodies (e.g., dupilumab), may be considered.

The primary principle of treatment is allergen elimination. According to several studies, many cases of eyelid dermatitis have been associated with the use of cosmetics, ocular medications (especially eye drops), and environmental allergens such as pollen, dust, and animal dander [32, 33]. Avoiding allergen exposure is key to achieving remission.

A. Leonardi et al. [34] described ocular and periorbital allergic diseases as seasonal, with allergic conjunctivitis being the most notable example. Treatment of these conditions involves anti-inflammatory and anti-allergic medications, applicable to both conjunctivitis and eyelid dermatitis. The authors reported the use of antihistamines such as bilastine, cetirizine, emedastine, levocabastine, and dual-action agents like alcaftadine, azelastine, epinastine, and ketotifen.

Topical glucocorticoids remain an important component of symptomatic treatment during flare-ups. Low-potency formulations (e.g., hydrocortisone 0.5-1%) are recommended for short-term use (up to 5-7 days) on the eyelid area [35]. A study by A. Wollenberg et al. [36] reported that short courses of topical steroids may reduce inflammation and itching in most patients. However, prolonged steroid use on the eyelids may increase the risk of glaucoma, cataracts, and skin atrophy, necessitating alternative approaches.

Calcineurin inhibitors, such as tacrolimus and pimecrolimus, are considered effective and safe alternatives to steroids, especially in chronic or recurrent cases. Topical tacrolimus has been used in the management of periocular dermatitis, particularly when prolonged corticosteroid use is undesirable. According to A. Salava et al. [37], topical tacrolimus treatment was generally well tolerated during long-term follow-up in pediatric patients with atopic dermatitis. Oral second-generation antihistamines are commonly used to relieve itching and ocular discomfort in patients with allergic periocular conditions [34]. When eyelid dermatitis occurs together with allergic conjunctivitis, ophthalmic antihistamines such as olopatadine, ketotifen, and azelastine can be prescribed. Skin hydration should also be maintained, particularly during anti-inflammatory treatment. Hypoallergenic emollients free of fragrances and preservatives are often recommended to support the skin barrier and reduce irritation [38].

In severe or persistent cases, systemic therapy may be considered under specialist supervision. Recent studies have also explored systemic immunomodulatory and biologic therapies for severe atopic dermatitis [39]. Allergen-specific immunotherapy has long been used in the treatment of IgE-mediated allergic diseases such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, and bronchial asthma. Recent studies have also explored its potential role as an adjunctive therapeutic approach in selected patients with atopic dermatitis and confirmed allergen sensitisation [40, 41]. Current evidence suggests that allergen immunotherapy may improve disease severity and quality of life in some patients; however, its effectiveness in eyelid-localised atopic dermatitis remains insufficiently established and requires further investigation.

The reviewed studies demonstrate that periocular inflammatory disorders often share overlapping clinical manifestations despite substantial differences in etiology and pathogenesis. This creates important diagnostic challenges requiring combined dermatological and ophthalmological assessment.

### Conclusions

Contact and atopic eyelid dermatitis are two clinically similar but pathogenetically distinct conditions that require careful differential diagnosis. Contact dermatitis is more often caused by exposure to external allergens and irritants, whereas atopic dermatitis is associated with systemic immune dysregulation. The primary diagnostic approaches include clinical evaluation, patch testing, and assessment of allergen sensitisation when clinically indicated.

Treatment of both conditions involves the elimination of triggering factors, the use of anti-inflammatory agents, restoration of the skin barrier, and management of comorbidities. Contemporary therapeutic approaches, particularly topical calcineurin inhibitors and, in selected severe cases of atopic dermatitis, biologic agents, have expanded available treatment options and improved symptom control. Continued investigation may help refine diagnostic and therapeutic strategies and improve the quality of life of patients with eyelid dermatitis.

The limitations of this study include the potential restrictiveness of the selected literature and insufficient coverage of studies focused on novel treatment methods for allergic eyelid dermatitis. Future research should aim to expand the sample of clinical studies and evaluate the effectiveness of new biologic agents and innovative therapies, taking into account individual patient characteristics.

### Authors' contributions

M.Z.L. and J.L. contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and to the writing of the manuscript.

### Disclaimers

The views expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent the official position of their affiliated institution or any funding source.

### Funding

The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

### IRB Ethical approval statement

All procedures performed in the study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. A study was approved by the Ethics Commission of the National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, No. 876522.

### Conflict of Interest

The author declare that they have no conflicts of interest related to this work.

### Artificial Intelligence (AI) – Assisted Technology

N/A

### Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

### References

- Beltrami EJ, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Chronic eyelid and ocular itch. *Clin Dermatol*. 2023;41(4):509-514. doi:10.1016/j.clindermatol.2023.08.004
- Hine AM, Waldman RA, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Allergic disorders of the eyelid. *Clin Dermatol*. 2023;41(4):476-480. doi:10.1016/j.clindermatol.2023.08.002
- Pyzia J, Mańkowska K, Czepita M, Kot K, Łanocha-Arendarczyk N, Czepita D, et al. Demodex species and culturable microorganism co-infestations in patients with blepharitis. *Life (Basel)*. 2023;13(9):1827. doi:10.3390/life13091827
- Szewczyk-Golec K, Mądra-Gackowska K, Szeleszczuk Ł, Szczegliński J, Hołyńska-Iwan I. A 30-min exposure on permethrin and deltamethrin modifies ion transport pathways in the skin. *Biomolecules*. 2024;14(12):1491. doi:10.3390/biom14121491
- Doan S, Zagórski Z, Palmares J, Yağmur M, Kaercher T, Benítez-Del-Castillo JM, et al. Eyelid disorders in ophthalmology practice: results from a large international epidemiological study in eleven countries. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(3):597-608. doi:10.1007/s40123-020-00268-4
- Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4130. doi:10.3390/ijms22084130
- Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, Trzeciak M, Lange M, Jarczak J, et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6484. doi:10.3390/ijms21186484
- Sandler M, Rodriguez I, Adler BL, Yu J. Eyelid dermatitis: common patterns and contact allergens. *Cutis*. 2024;114(4):104-108. doi:10.12788/cutis.1113
- Darnall A, Hamann CR, Hamann D. Eyelid allergic contact dermatitis masking dermatomyositis. *Contact Dermatit*. 2023;88(2):164-166. doi:10.1111/cod.14246
- Otsuka Y, Kishida M. Hoagland sign: bilateral upper eyelid oedema. *BMJ Case Rep*. 2022;15(6):e250857. doi:10.1136/bcr-2022-250857

11. Nakagawa H, Miyata Y, Maekawa M. Infectious mononucleosis with eyelid edema and palatal petechiae. *Korean J Intern Med.* 2021;36(4):1027-1028. doi:10.3904/kjim.2020.350
12. Conti ML, Osaki MH, Sant'Anna AE, Osaki TH. Multiple faces of eyelid involvement in sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30(4):925-929. doi:10.1080/09273948.2020.1853782
13. Borzova E, Snarskaya E, Bratkovskaya A. Eyelid dermatitis in patch-tested adult patients: a systematic review with a meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14:18791. doi:10.1038/s41598-024-69612-z
14. Turkiewicz M, Shah A, Yang YW, Mangold A, Shen J. Allergic contact dermatitis of the eyelids: an interdisciplinary review. *Ocul Surf.* 2023;28:124-130. doi:10.1016/j.jtos.2023.03.001
15. Rubegni G, Padula T, Calabrese L, D'Onglia M, Tognetti L, Cinotti E, et al. Eyelid contact dermatitis: 25-year single-center retrospective study. *J Clin Med.* 2025;14(3):823. doi:10.3390/jcm14030823
16. Mouinga Abayi DA, Mvé Mengome E. Eyelid allergy of cosmetic origin. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(5):450-452. doi:10.1016/j.jfo.2019.09.017
17. Baysal Z, Gobeka HH. Eyelid edema following the first Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination: is it a coincidence? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(14):5264-5267. doi:10.26355/eurrev\_202207\_29317
18. Warshaw EM, Voller LM, Maibach HI, Zug KA, DeKoven JG, Atwater AR, et al. Eyelid dermatitis in patients referred for patch testing: retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 1994–2016. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(4):953-964. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.020
19. Koumaki D, Gregoriou S, Katoulis A, Krasagakis K. Causative allergens of eyelid dermatitis in Greece. *Contact Dermatitis.* 2024;91(2):161-163. doi:10.1111/cod.14563
20. Cheng JY, Margo CE. Ocular adverse events following vaccination: overview and update. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(2):293-306. doi:10.1016/j.survophthal.2021.04.001
21. Huang CX, Yiannias JA, Killian JM, Shen JF. Seven common allergen groups causing eyelid dermatitis: education and avoidance strategies. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:1477-1490. doi:10.2147/OPTH.S297754
22. Brindisi G, Cinicola B, Anania C, De Castro G, Nebbioso M, Miraglia Del Giudice M, et al. Vernal keratoconjunctivitis: state of art and update on treatment. *Biomed J Atheneum Parma.* 2021;92(S7):e2021517. doi:10.23750/abm.v92iS7.12419
23. Suárez-Cortés T, Merino-Inda N, Benítez-Del-Castillo JM. Tear and ocular surface disease biomarkers: a diagnostic and clinical perspective for ocular allergies and dry eye disease. *Exp Eye Res.* 2022;221:109121. doi:10.1016/j.exer.2022.109121
24. Wolkow N, Romo LV, Edwards CV, Stagner AM. Case 21-2023: a 61-year-old man with eyelid swelling. *N Engl J Med.* 2023;389(2):166-175. doi:10.1056/NEJMcp2300904
25. Santos MC, Kalyam P, Couch SM. Surgical management of eyelid lesions in adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma. *Orbit.* 2022;41(5):664-665. doi:10.1080/01676830.2020.1867195
26. Raison-Peyron N, Aljaber F, Al Ali OA, Dereure O. Mango dermatitis: an unusual cause of eyelid dermatitis in France. *Contact Dermatitis.* 2021;85(5):599-600. doi:10.1111/cod.13922
27. Eyni Y, Kerman T, Hazan I, Rosenberg E, Lev Ari O, Knyazer B, et al. Are periocular and systemic allergy conditions risk factors for pterygium? *Semin Ophthalmol.* 2023;38(8):722-726. doi:10.1080/08820538.2023.2223266
28. Peterson D, King B. Remission of severe eyelid dermatitis with a topical Janus kinase inhibitor. *Dermatitis.* 2021;32(1S):e98-e99. doi:10.1097/DER.0000000000000783
29. Stingeni L, Foti C, Guarneri F, Corazza M, Cristaudo A, Ferrucci SM, et al; SIDAPA Study Group. Contact allergy to SIDAPA baseline series allergens in patients with eyelid dermatitis: an Italian multicentre study. *Contact Dermatitis.* 2024;90(5):479-485. doi:10.1111/cod.14507
30. Santiago S, Enwereji N, Jiang C, Durrani K, Chaudhry S, Lu J. Ocular and eyelid involvement in collagen vascular diseases. Part II. Dermatomyositis, scleroderma, and sarcoidosis. *Clin Dermatol.* 2023;42(1):9-16. doi:10.1016/j.clindermatol.2023.10.006
31. Mueller A. Allergic conjunctivitis: an update. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:95-99. doi:10.1007/164\_2021\_491
32. Mitsuyama S, Abe F, Higuchi T. Allergic contact dermatitis due to dorzolamide eyedrops. *Contact Dermatitis.* 2021;84(1):58-59. doi:10.1111/cod.13671
33. Matei I, Beaulieu V, Ingen-Housz-Oro S, Assier H. Eyelid contact dermatitis occurring 2.5 years after continuous use of the same eye drops. *Contact Dermatitis.* 2024;91(1):75-76. doi:10.1111/cod.14547
34. Leonardi A, Quintieri L, Presa IJ, Lloves JM, Montero J, Benítez-Del-Castillo JM, et al. Allergic conjunctivitis management: update on ophthalmic solutions. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2024;24(7):347-360. doi:10.1007/s11882-024-01150-0
35. Shinohara S, Morizumi S, Sumitomo K, Shinohara T. Angioedema of the eyelids induced by a ketoprofen adhesive patch. *Intern Med.* 2022;61(5):769. doi:10.2169/internalmedicine.7447-21
36. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717-2744. doi:10.1111/jdv.16892
37. Salava A, Perälä M, Pelkonen A, Mäkelä M, Remitz A. Safety of tacrolimus 0.03% and 0.1% ointments in young children with atopic dermatitis: a 36-month follow-up study. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(5):889-902. doi:10.1111/ced.15024
38. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From emollients to biologicals: Targeting atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;22(19):10381. doi:10.3390/ijms221910381
39. Seremet T, Aerts O, Walker A, Wüthrich H, Dendooven E, Goossens A, et al. Allergic contact dermatitis from pentylene glycol in "hypoallergenic" eye cosmetics. *Contact Dermatitis.* 2023;88(1):73-75. doi:10.1111/cod.14224
40. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, Acosta-Madiedo AS, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):147-158. doi:10.1016/j.jaci.2022.09.020
41. Guo BC, Wu KH, Chen CY, Lin WY, Chang YJ, Lin MJ, Wu HP. Advancements in allergen immunotherapy for the treatment of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2023;25(2):1316. doi:10.3390/ijms25021316.

## Професор Буйко Олександр Сергійович — легенда Інституту імені академіка В. П. Філатова

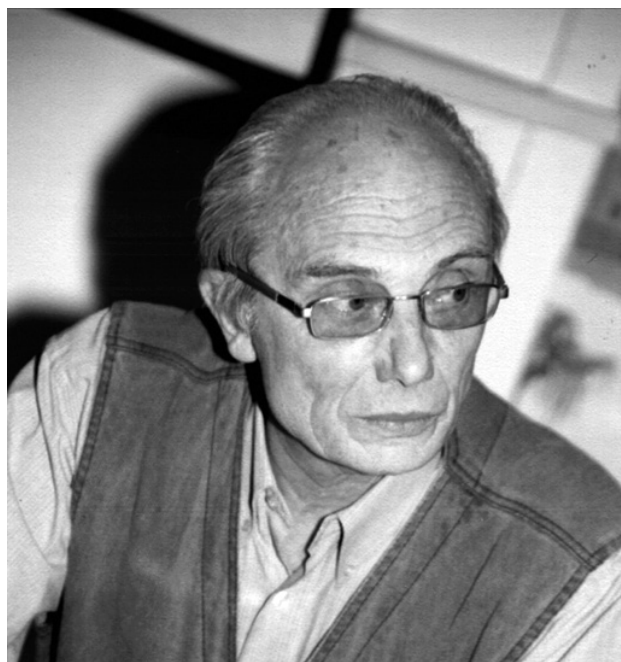
В цьому році разом з ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» відмітив свій 90-річний ювілей відомий вчений-офтальмолог і офтальмоонколог, професор, доктор медичних наук Олександр Сергійович Буйко. Так склалося, що 90 років тому 30 березня 1936 року, коли затвердили постанову про створення в Одесі Науково-дослідницького Інституту очних хвороб і тканинної терапії, в Києві народився хлопчик, якому судилося з роками стати видним науковцем і овіяти достойною славою цю установу.

Ровесник Інституту — Олександр Сергійович Буйко вже 66 років віддано служить науці і офтальмології, зокрема офтальмоонкології. З 1954 по 1960 роки він навчався в Одеському державному медичному інституті ім. М. І. Пирогова на лікувальному факультеті, після закінчення якого працював лікарем-офтальмологом у селі Старокозаче Одеської області, потім, з 1963 по 1965 роки, навчався в аспірантурі Одеського науково-дослідницького Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. акад. В. П. Філатова, після закінчення якої у 1966 році О. С. Буйко успішно захистив кандидатську дисертацію на тему «Постійний потенціал ока в нормі і при деяких очних захворюваннях».

У 1970-1972 рр був відряджений надавати офтальмологічну допомогу народу Алжиру, яку проводив ретельно і на вищому рівні.

З 1981 року Олександр Сергійович починає займатися розробкою кріохірургічного інструментарію для лікування новоутворень ока та його придаткового апарату. Сумісно з співробітниками Омського НПО «Мікрокріогентехніка» у 1983 році був розроблений перший кріодеструктор для використання в офтальмології. Потім розробки та удосконалення кріогенного інструментарію продовжувались сумісно із співробітниками Одеського інституту холодової промисловості та Одеського НПО «Шторм» до 1990 року, було розроблено ще два кріодеструктора на рідкому азоті та кріодеструктор з дросельною системою.

Після захисту кандидатської дисертації О.С.Буйко захопився вивченням можливості використання рідких кристалів в діагностиці захворювань ока, зокрема новоутворень, і в 1983 році успішно захищає докторську дисертацію «Рідкокристалічна термографія і реографія у діагностиці деяких новоутворень орбіти і меланобластом судинної оболонки ока».



У 1985 році при відділі офтальмоонкології була сформована група «Рідкокристалічна термографія» з 15 койко-ліжками для виконання наукової тематики - розробки нових методів діагностики і лікування пухлин ока, його придатків і орбіти, на що співробітники групи тричі отримували Всесоюзні гранти. Керівником групи був призначений старший науковий співробітник (звання отримане у 1982 році), д-р мед. наук Буйко О.С., у 1991 році він стає провідним, а у 1994 році — головним науковим співробітником після присвоєння йому 21.07.1994 р. звання професора за спеціальністю «Очні хвороби». Керував професор О. С. Буйко групою «Рідкокристалічна термографія» до 2000 року. Співробітниками цього підрозділу розроблені термоіндикатори на основі рідких кристалів, інфрачервоний радіометр, оригінальний кріогенний пристрій і метод кріодеструкції епібульбарних новоутворень і придатків ока, зокрема карцином I-II стадій, що дозволило підвищити ефективність лікування таких пухлин до 95% з безрецидивним періодом протягом 5 років, безпосередньо Олександром Сергійовичем був розроблений хірургічний інструментарій (пінцети, леватор) для видалення пухлин орбіти. Окрім того, О. С. Буйко ра-

зом із своїми колегами — ученицями канд. мед. наук В. А. Єлагіною і д-р мед. наук І. О. Сафроненковою — багато років працюють над розробкою нових більш ефективних методик лікування злоякісних меланогігантних і епітеліальних пухлин кон'юнктиви ока і повік, шкіри повік з використанням комбінованої дії кріодеструкції, ЗВЧ-гіпертермії та різних видів променевої терапії. Сумісно вони написали більш 150 наукових статей, мають 12 винахідів, постійно виступають на вітчизняних і міжнародних конференціях, симпозиумах, з'їздах.

Професор Буйко О. С. є членом-кореспондентом Міжнародного науково-клінічного Інтернет сайту «Eye Cancer», в склад якого входять провідні офтальмоонкологи світу, почесний член товариства офтальмологів Болгарії. Багато років є членом редакційної колегії видання «Український журнал медичної техніки і технології», який видається в м. Київ.

Олександр Сергійович Буйко одним із перших в Україні, ще до того як з'явилося поняття «доказова медицина», впроваджував в офтальмології методи статистичної обробки даних з використанням теорії нечітких множин, теореми Байєса, кластерного аналізу, нейронних мереж, методу визначення виживаності онкологічних хворих за Каплан-Майером та інше, що дозволило правильно систематизувати наукові дані, обробляти отримані результати з високим рівнем їх ві-

рогідності, що збігалось з даними провідних офтальмологів і офтальмоонкологів Європи і США. Професор Буйко О. С. сумісно із своїми учнями та співробітниками Одеського філіалу науково-інженерного центру Міністерства охорони здоров'я України малого підприємства «ЮГТЕХНІКА» розробив і створив базу даних, яка вміщує інформацію про 3500 хворих на меланому хоріоїдеї, що лікувались в Інституті ім. В. П. Філатова з 1960 по 2000 рр, та програму обліку і систематизації інформації в офтальмоонкології «OCULIST»

Професор Буйко Олександр Сергійович і досі в строю науковців і лікарів Інституту. Скромна і принципова людина, він продовжує доброякісно і сумлінно працювати на благо офтальмології і офтальмоонкології й не уявляє іншого життя.

У 2026 році професор Буйко Олександр Сергійович отримав Подяку від Комітету Верховної Ради України за визначний особистий внесок у зміцнення наукового потенціалу держави, вагомі здобутки у розвитку медичної науки, впровадження передових інноваційних технологій у клінічну практику, високий професіоналізм та з нагоди 90-річчя ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

Співробітники інституту та відділу офтальмоонкології бажають Олександру Сергійовичу Буйко міцного здоров'я, натхнення в роботі і нових звершень й відкриттів.