


УДК 617.7-007.681-036.11:616.149.073

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.14.1.2026.431>Гузун О.В.¹ , Задорожний О.С.¹ , Вичужанін В.В.² ,
Величко Л.М.¹ , Богданова О.В.¹ , Король А.Р.¹ ¹ ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України», м. Одеса, Україна² Національний університет «Одеська політехніка», м. Одеса, Україна

Системні запальні маркери як предиктори ефективності лікування вторинної неоваскулярної глаукоми: результати 24-місячного спостереження

For citation: Archive of Ophthalmology of Ukraine. 2026;14(1):12-19. doi: 10.22141/2309-8147.14.1.2026.431

Резюме. Актуальність. Неоваскулярна глаукома залишається однією з найбільш агресивних форм вторинної глаукоми, а прогноз ефективності її лікування потребує інтеграції клінічних даних із системними біомаркерами та сучасними аналітичними підходами. **Мета:** оцінити прогностичне значення показників системного запалення та ендотеліальної активації (SII, SIRI, AISI, ICAM-1 (CD54)) у прогнозуванні клінічного результату лікування вторинної неоваскулярної глаукоми через 24 місяці з використанням багатофакторного статистичного аналізу та методів машинного навчання. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 258 пацієнтів (258 очей) із вторинною неоваскулярною глаукомою. Кінцевою точкою був клінічний результат лікування через 24 місяці: група клінічного успіху (success — досягнення та підтримання ВОТ < 22 мм рт.ст. без зниження гостроти зору) та група з неефективним лікуванням (failure). Оцінювали інтегральні індекси системного запалення (SII, SIRI, AISI) та рівень маркера ендотеліальної активації ICAM-1 (CD54). Застосовано кореляційний аналіз Спірмена, багатофакторну логістичну регресію та моделі машинного навчання (Gradient Boosting, multilayer perceptron). **Результати.** Пацієнти з неефективним лікуванням через 24 місяці характеризувалися статистично значущо вищими вихідними рівнями SII, SIRI, AISI та ICAM-1 (CD54) порівняно з групою клінічного успіху, з підвищенням показників у 1,3–2,2 рази ($p < 0,05$). Усі системні запальні індекси та ICAM-1 (CD54) демонстрували значущі негативні кореляції з клінічним результатом лікування ($p < 0,05$). Модель багатофакторної логістичної регресії та моделі машинного навчання на основі системних маркерів забезпечили помірно високу дискримінаційну здатність щодо прогнозування клінічного успіху (AUC до 0,83). SHAP-аналіз підтвердив домінуючий негативний вплив підвищених значень SIRI та AISI на ймовірність досягнення клінічного успіху. **Висновки.** Показники системного запалення та ендотеліальної активації у пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою мають прогностичне значення, асоціюються з довгостроковим клінічним результатом лікування та можуть бути використані для ранньої стратифікації ризику неефективного лікування.

Ключові слова: неоваскулярна глаукома; системне запалення; ICAM-1 (CD54); машинне навчання; прогноз

Вступ

До вторинної неоваскулярної глаукоми (НВГ) належать форми глаукоми, патогенез яких зумовлений хронічною ішемією сітківки з підвищеною продукцією факторів росту ендотелію судин (VEGF) та індукцією патологічного ангиогенезу [1]. Надмірна VEGF-опосередкована неоваскуляризація призводить до розвитку

рубеозу райдужки та формування фіброзно-васкулярних мембран із подальшою синехіальною облітерацією іридокорнеального кута [2].

Експериментальні дослідження свідчать, що запальні сигнальні шляхи та міжклітинні взаємодії беруть участь у регуляції ангиогенезу незалежно від VEGF [3]. Клінічні та експериментальні дані вказують, що у

 © 2026. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Гузун Ольга Володимирівна, кандидат медичних наук, науковий співробітник, відділ вивчення біологічної дії та застосування лазерів в офтальмології, ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України», Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 65044, Україна; e-mail: olgaguzun24@gmail.com; тел.: +380 (67) 791-41-28

For correspondence: Olga Guzun, PhD in Medicine, Research Fellow, Department of Studying Biological Action and Application of Lasers in Ophthalmology, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Frantsuzkiy boulevard, 49/51, Odesa, 65044, Ukraine; e-mail: olgaguzun24@gmail.com; phone: +380 (67) 791-41-28

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

прогресуванні НВГ має місце системне та локальне запалення, активація клітин вродженого імунітету, оксидативний стрес і порушення ендотеліальної функції, які формують проангіогенне та профібротичне мікросередовище навіть за умов фармакологічного пригнічення VEGF [4].

Показано, що рівні прозапальних цитокінів та хемокінів у внутрішньоочній рідині при НВГ залишаються підвищеними після анти-VEGF-терапії, що частково пояснює обмежену тривалість її клінічного ефекту [5].

Особливе значення при цьому має ендотеліальна активація, яка характеризується підвищеною експресією молекул клітинної адгезії — ICAM-1 (CD54). Підвищення експресії ICAM-1 сприяє адгезії та трансендотеліальній міграції лейкоцитів і є ключовою ланкою запальної активації ендотелію [6]. Порушення ICAM-1-опосередкованих міжклітинних взаємодій асоціюється з мікросудинною дисфункцією, мікротромбозами та посиленням ішемічного ушкодження при судинних запальних захворюваннях [7]. Ці механізми добре описані для ішемічних та запальних судинних уражень і розглядаються як універсальні ланки ендотеліальної дисфункції.

Сьогодні активно вивчають системні запальні індекси: SII (Systemic Immune-Inflammation Index) продемонстрував прогностичну цінність у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [8]; SIRI (Systemic Inflammatory Response Index) асоціюється з перебігом та прогнозом злоякісних новоутворень [9], а AISI (Aggregated Index of Systemic Inflammation) асоціюється з підвищеним ризиком загальної, серцево-судинної та кардіocereброваскулярної смертності у пацієнтів із серцево-судинною патологією [10]. Водночас у пацієнтів із неоваскулярною глаукомою роль цих індексів у відображенні патогенетичних механізмів і прогнозуванні прогресування захворювання залишається недостатньо вивченою.

Застосування методів машинного навчання дозволяє інтегрувати клінічні та лабораторні змінні у багатофакторні прогностичні моделі в офтальмології [11]. Нейромережіві та машинні алгоритми продемонстрували переваги у завданнях прогнозування перебігу очних захворювань [12]. Отже, поєднання аналізу значень системних біомаркерів з моделями машинного навчання створює нові можливості поліпшити точність індивідуалізованого прогнозування клінічних результатів лікування неоваскулярних захворювань ока [13].

Мета: оцінити прогностичне значення показників системного запалення (SII, SIRI, AISI) та ендотеліальної активації (ICAM-1 (CD54)) у прогнозуванні клінічного результату лікування вторинної НВГ через 24 місяці з використанням багатофакторного регресійного аналізу та методів машинного навчання.

Матеріали та методи

Дослідження виконано у форматі ретроспективного обсерваційного когортного аналізу. До аналізу включено 258 пацієнтів (258 очей) з вторинною НВГ на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії та

внаслідок оклюзії вен сітківки (ОВС), які проходили лікування та динамічне спостереження в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». Період спостереження становив 24 місяці.

Дослідження виконано відповідно до Гельсінської декларації (2013) та стандартів GCP та схвалено комісією з біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (протокол № 4, 2024 р.). Усі учасники надали письмову інформовану згоду. Дані були деперсоналізовані відповідно до вимог конфіденційності.

Усім хворим проведено стандартне офтальмологічне обстеження: візометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, тонометрію та офтальмоскопію, з оцінкою стадії рубезозу райдужки/іридокорнеального кута за Weiss.

Системне запалення оцінювали за допомогою інтегральних індексів: SII — як співвідношення нейтрофілів, тромбоцитів та лімфоцитів; SIRI — як співвідношення нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів; AISI — як агрегований показник, що інтегрує основні клітинні компоненти запальної відповіді. Ендотеліальну активацію визначали за рівнем CD54 (ICAM-1) у сироватці крові.

Клінічний успіх лікування (success) визначали як досягнення рівня внутрішньоочного тиску (ВОТ) менше ніж 22 мм рт.ст. через 24 місяці спостереження без зниження гостроти зору, без прогресування неоваскуляризації, незалежно від використання додаткової медикаментозної гіпотензивної терапії та повторних курсів транссклеральної циклофотокоагуляції й без необхідності дренажних хірургічних втручань. Клінічний результат лікування через 24 місяці кодували як бінарну змінну: 1 (success) — група клінічного успіху, 0 (failure) — група неефективного лікування.

Статистичну обробку даних виконували з використанням програмних пакетів JASP та Python. Нормальність розподілу змінних оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk. Дані наведено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (Q1; Q3). Для міжгрупових порівнянь (success та failure) застосовували непараметричний критерій Mann-Whitney. Кореляційні зв'язки між змінними оцінювали за коефіцієнтом Spearman's rank (r_s) з розрахунком 95% довірчих інтервалів методом бутстрепа (1000 повторів).

Для оцінки незалежного внеску показників у прогноз клінічного результату застосовували багатофакторну логістичну регресію. Дискримінаційну здатність моделей оцінювали за площею під ROC-кривою (AUC), чутливістю, специфічністю, F-мірою та Brier score. Мультиколінеарність оцінювали за коефіцієнтами толерантності та VIF.

Програмну реалізацію виконано мовою Python 3.11 з використанням бібліотек scikit-learn, XGBoost та SHAP. Для прогнозування клінічного результату лікування застосовували моделі градієнтного бустингу та багатозарового перцептрона (MLP).

З огляду на обмежений обсяг вибірки ($n = 258$) використовували shallow-архітектуру MLP з одним прихованим шаром та L2-регуляризацією. Для компенсації

Таблиця 1. Інтегральні індекси системного запалення та рівень ICAM-1 (CD54) залежно від клінічного результату лікування НВГ через 24 місяці, Me (Q1; Q3)

Показник	Success (n = 155)	Failure (n = 103)	p
SII	395,8 (369,6; 430,5)	525,9 (249,7; 671,9)	< 0,001
SIRI	0,54 (0,50; 0,64)	0,93 (0,50; 1,13)	< 0,001
AISI	106,7 (93,7; 124,0)	236,8 (83,5; 301,6)	< 0,001
ICAM-1 (CD54)	353,0 (334,0; 378,0)	566,0 (197,0; 618,0)	< 0,001

Примітки: дані наведені як медіана (Me) та міжквартильний інтервал (Q1; Q3); success — клінічний успіх лікування НВГ через 24 місяці; failure — клінічна невдача; p — порівняння між групами success і failure виконано з використанням критерію Mann-Whitney.

помірного дисбалансу класів (1,5 : 1) застосовували зважування класів. Усі ознаки стандартизували (Z-score). Вибірку поділяли на навчальну і тестову (80 : 20) зі стратифікацією та подальшою 5-кратною стратифікованою крос-валідацією.

Оптимізацію гіперпараметрів моделей проводили методом баєсівського пошуку. Якість прогнозування оцінювали за ROC-аналізом (AUC), чутливістю, специфічністю, F-мірою та Brier score. Для інтерпретації внеску предикторів застосовували SHAP-аналіз. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

Результати

У дослідження включено 258 очей із вторинною НВГ, які залежно від довгострокового клінічного результату лікування через 24 місяці були розподілені на групу клінічного успіху (success, $n = 155$) та групу неефективного лікування (failure, $n = 103$).

У табл. 1 наведено аналіз вихідних рівнів інтегральних індексів системного запалення та маркера ендотеліальної активації, який виявив статистично значущі міжгрупові відмінності залежно від клінічного результату лікування.

Пацієнти в групі неефективного лікування через 24 місяці характеризувалися вірогідно вищими значеннями SII, SIRI та AISI, а також підвищеним рівнем ICAM-1 (CD54) порівняно з групою клінічного успіху. Найбільш виражені міжгрупові відмінності спостерігалися для SIRI та AISI, що відображає переважаючу нейтрофільно-моноцитарну активацію за умов відносної лімфоцитарної недостатності у пацієнтів з несприятливим довгостроковим прогнозом. Підвищений рівень ICAM-1 (CD54) у групі failure свідчить про більш виражену системну ендотеліальну активацію, яка може відігравати роль у формуванні резистентної офтальмогіпертензії та зниженні ефективності лікування.

Кореляційний аналіз підтвердив тісну взаємозв'язаність інтегральних індексів системного запалення між собою, що відображає єдину запально-ендотеліальну вісь. Найбільш виражені кореляції спостерігалися між AISI та SII/SIRI ($r_s > 0,85$; $p < 0,001$), тоді як ICAM-1 (CD54) вірогідно корелював з усіма інтегральними індексами системного запалення ($r_s = 0,65-0,71$; $p < 0,001$), підтверджуючи залучення ендотеліальної активації до системного запального процесу.

Ступінь рубеозу райдужки за Weiss мав помірні та сильні позитивні кореляції з показниками системного запалення та ICAM-1 (CD54), що вказує на зв'язок між системною імунозапальною активацією та локальною ангіопроліферативною активністю переднього сегмента ока. Аналогічні кореляції виявлено між BOT та маркерами запально-ендотеліальної осі. Водночас усі компоненти запально-ендотеліальної осі мали негативні кореляції з клінічним результатом лікування через 24 місяці, що свідчить про зниження ймовірності клінічного успіху за умов вираженої системної та локальної запальної активації (рис. 1).

У багатofакторній логістичній регресійній моделі, що включала інтегральні індекси системного запалення (SII, SIRI, AISI), маркер ендотеліальної активації ICAM-1 (CD54) та ступінь рубеозу за Weiss, модель продемонструвала високу прогностичну та пояснювальну здатність щодо клінічного успіху лікування через 24 місяці спостереження ($\Delta\chi^2 = 100,59$; $p < 0,001$; Nagelkerke $R^2 = 0,57$).

Підвищення SII залишалося незалежно асоційованим зі зниженням ймовірності досягнення клінічного успіху ($\beta = -0,02$; $p = 0,002$), тоді як SIRI демонстрував тенденцію до несприятливого впливу ($\beta = -6,74$;

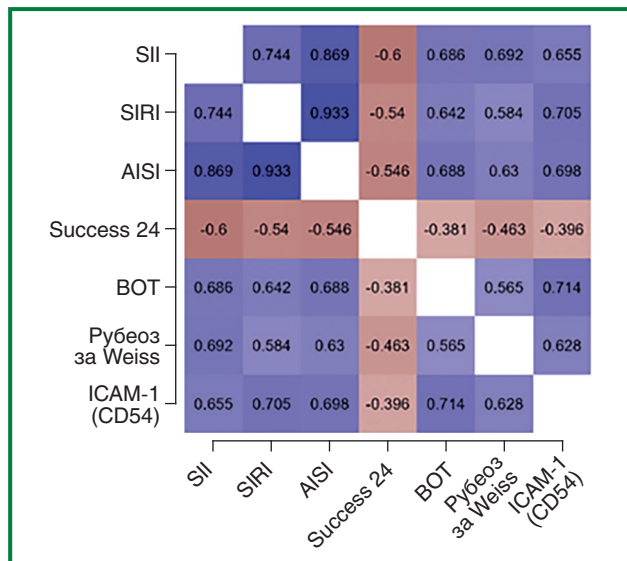


Рисунок 1. Теплова карта кореляцій Спірмена між інтегральними індексами системного запалення, ICAM-1 (CD54), ступенем рубеозу райдужки, BOT та клінічним результатом лікування НВГ через 24 місяці. Примітка: наведено коефіцієнти r_s .

Таблиця 2. Порівняльна ефективність прогностичних моделей щодо досягнення клінічного успіху лікування неоваскулярної глаукоми через 24 місяці

Модель	AUC (95% CI)	p (DeLong та LR-base)
Model 1 (LR-base). SII, SIRI, AISI	0,78 (0,71–0,84)	Reference
Model 2 (LR-endo). Model 1 + ICAM-1 (CD54)	0,81 (0,74–0,87)	0,04
Model 3 (ML — GB)	0,81 (0,74–0,87)	0,03
Model 4 (ML — MLP)	0,83 (0,77–0,89)	0,01

Примітки: 95% довірчі інтервали (95% CI) для AUC обчислювали методом DeLong; порівняння дискримінаційної здатності моделей виконували відносно базової логістичної регресії (LR-base); AUC — площа під ROC-кривою; CI — довірчий інтервал; ROC — характеристична крива робочих характеристик приймача; MLP — multilayer perceptron; GB — Gradient Boosting; LR — логістична регресія.

$p = 0,06$). AISI не зберігав статистичної значущості у повній моделі ($p = 0,39$). ICAM-1 (CD54) залишався статистично значущим предиктором у багатофакторній моделі ($\beta = 0,01$; $p = 0,02$), що свідчить про його незалежний внесок у прогноз при одночасному врахуванні системних запальних маркерів.

Ступінь рубцевої райдужки за Weiss у повній моделі не досягав статистичної значущості ($p = 0,26$), що вказує на опосередкований характер його впливу на клінічний результат через системні запально-ендотеліальні механізми.

Для типового профілю пацієнта з підвищеними значеннями маркерів системного запалення (SII = 529; SIRI = 0,93; AISI = 236,8; ICAM-1 (CD54) = 566) прогнозована ймовірність клінічної невдачі через 24 місяці становила близько 56 %. Водночас для окремих профілів з екстремально високим запально-ендотеліальним навантаженням прогнозована ймовірність клінічної невдачі перевищувала 80 %.

З метою порівняльної оцінки прогностичної ефективності було побудовано низку моделей машинного навчання, що базувалися виключно на системних маркерах запально-ендотеліальної осі (SII, SIRI, AISI, ICAM-1 (CD54)). Логістична регресія забезпечила добру дискримінаційну здатність (AUC = 0,78; 95% CI: 0,70–0,85). Використання підходу Gradient Boosting підвищило ефективність прогнозування до AUC = 0,81 (95% CI: 0,74–0,87), тоді як нейромережева модель MLP продемонструвала найвищу здатність до розрізнення груп success/failure (AUC = 0,83; 95% CI: 0,77–0,89). Для уникнення неоднозначності інтерпретації надалі використовували таке позначення моделей: Model 1 (LR-base) — логістична регресія на системних індексах запалення (SII, SIRI, AISI); Model 2 (LR-endo) — Model 1 + ICAM-1 (CD54); Model 3 (ML) — нелінійні моделі (Gradient Boosting, MLP) з тим самим набором предикторів, що й Model 2 та Model 4 (ML — MLP). Ефективність моделей порівнювали за AUC ROC (табл. 2).

Послідовне ускладнення прогностичних моделей продемонструвало поступове зростання дискримінаційної здатності щодо прогнозування клінічного успіху лікування вторинної неоваскулярної глаукоми через 24 місяці спостереження (табл. 2). Базова логістична модель на інтегральних індексах системного запалення (SII, SIRI, AISI) продемонструвала AUC = 0,78 (95% CI: 0,71–0,84). Додавання маркера ендотеліальної активації

ICAM-1 (CD54) привело до вірогідного поліпшення дискримінаційної здатності до AUC = 0,81 (95% CI: 0,74–0,87; $p = 0,04$ за DeLong). Нелінійні методи машинного навчання продемонстрували порівнянну або вищу прогностичну здатність порівняно з лінійними підходами: Gradient Boosting — AUC = 0,81 (95% CI: 0,74–0,87), нейромережева модель MLP — AUC = 0,83 (95% CI: 0,77–0,89), що відображає складний нелінійний характер взаємодії системних запальних та ендотеліальних чинників у формуванні довгострокового клінічного результату. Для візуалізації дискримінаційної здатності моделей (1, 3 та 4) виконано ROC-аналіз, результати якого наведено на рис. 2.

Аналіз глобальної важливості предикторів у моделі Gradient Boosting показав, що найбільший внесок у формування прогнозу клінічного успіху мали SIRI та AISI, тоді як ICAM-1 (CD54) і SII демонстрували помірну відносну важливість (рис. 3).

Інтерпретаційний аналіз моделі з використанням SHAP-підходу дозволив кількісно оцінити напрям і характер впливу окремих предикторів на ймовірність клінічного успіху. Підвищені значення SIRI та AISI асоціювалися зі стійким зниженням ймовірності досягнен-

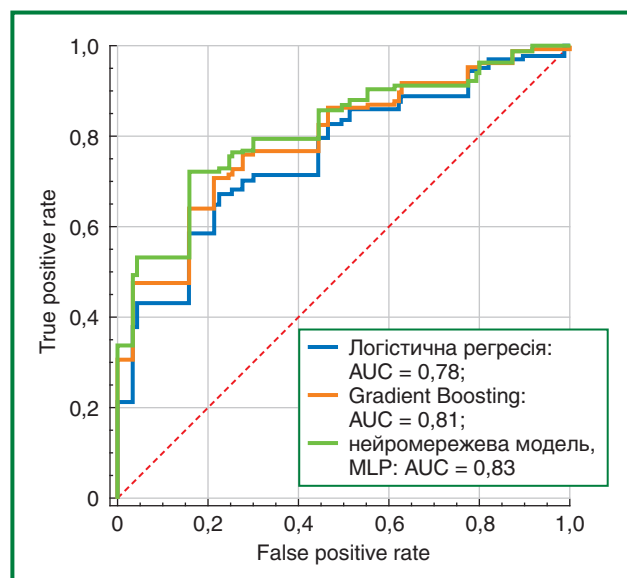


Рисунок 2. ROC-криві прогностичних моделей запально-ендотеліальної осі для прогнозування клінічного успіху лікування неоваскулярної глаукоми через 24 місяці. Пунктирна лінія відповідає моделі випадкового вгадування

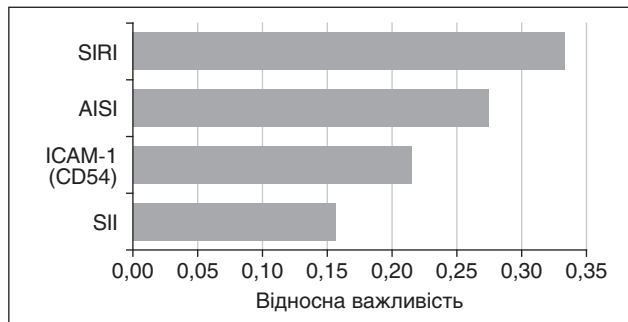


Рисунок 3. Глобальна важливість предикторів у моделі Gradient Boosting для прогнозування клінічного успіху лікування вторинної неоваскулярної глаукоми через 24 місяці

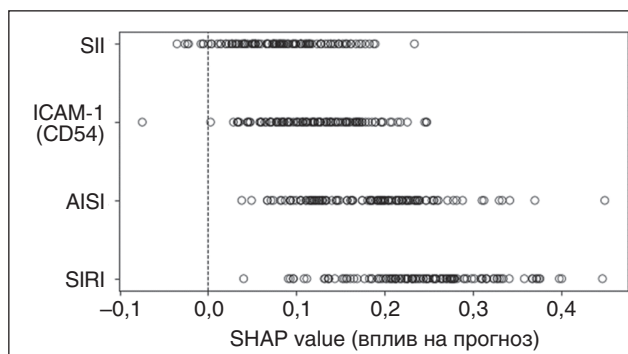


Рисунок 4. SHAP-beeswarm для моделі Gradient Boosting при прогнозуванні клінічного успіху лікування НВГ через 24 місяці. Показано розподіл SHAP-значень для основних предикторів системного запалення та ендотеліальної активації. Кожна точка відповідає окремому спостереженню; позитивні SHAP-значення відображають внесок ознаки у підвищення ймовірності клінічного успіху, негативні — у її зниження. Найбільший вплив на прогноз мали показники SIRI та AISI, тоді як ICAM-1 (CD54) і SII демонстрували помірний внесок

ня клінічного успіху, тоді як ICAM-1 (CD54) відіграв модифікуючу роль у межах інтегрованої моделі (рис. 4).

Інтерпретаційний аналіз підтвердив домінуючий негативний внесок підвищених значень SIRI та AISI у зниження ймовірності клінічного успіху, тоді як ICAM-1 (CD54) виконував роль модифікатора прогнозу, відображаючи ступінь системної ендотеліальної активації.

Обговорення

Отримані у цьому дослідженні результати свідчать, що системне запалення та ендотеліальна активація є клінічно значущими модифікаторами довгострокового результату лікування вторинної НВГ. У пацієнтів із відсутністю клінічного успіху через 24 місяці спостереження виявлено вищі рівні інтегральних маркерів системної запальної відповіді (SII, SIRI, AISI) та маркера ендотеліальної активації ICAM-1 (CD54), що вказує на тісний зв'язок між системним імунізпальним статусом та варіабельністю відповіді на лікування. Таким чином, на відміну від традиційного уявлення про НВГ як виключно локальний ішемічно-ангіогенний процес, отримані дані узгоджуються з концепцією НВГ як складного судинно-запального фенотипу, у межах якого

системні імунізпальні механізми здатні модифікувати перебіг захворювання та довгостроковий клінічний прогноз [14].

Важливо підкреслити, що у цьому дослідженні аналіз був свідомо зосереджений на системній запально-ендотеліальній осі, без включення локальних морфологічних або гемодинамічних параметрів, що дозволило ізольовано оцінити її незалежний прогностичний вплив.

Виявлена у нашому дослідженні прогностична асоціація SII, SIRI та AISI з досягненням клінічного успіху лікування свідчить про роль хронічного низькорівневого системного запалення у формуванні патологічного мікросередовища переднього сегмента ока, при цьому зазначені індекси слід розглядати як інтегральні маркери запальної відповіді, а не прямі відображення її механізмів. Підвищення цих індексів супроводжувалося зниженням ймовірності стабільного контролю ВОТ через 24 місяці, що дозволяє розглядати їх не лише як маркери тяжкості стану, а і як індикатори потенційної резистентності до лікування. Подібні імунізпальні зрушення, зокрема нейтрофільно-моноцитарна активація на тлі відносної лімфоцитарної недостатності, описані при судинно-ішемічних захворюваннях ока та супроводжуються порушенням бар'єрної функції мікросудин і ендотеліальною активацією [15], що сприяє персистенції проангіогенного мікросередовища при ішемії сітківки [16].

Клінічна значущість отриманих результатів є особливо вираженою з огляду на високу частоту оклюзій вен сітківки як етіологічного чинника вторинної НВГ у досліджуваній когорті. В експериментальних і клінічних дослідженнях ОВС показано, що підвищена локальна та системна експресія прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, IL-8, MCP-1 та TNF- α , тісно пов'язана з ішемічним ушкодженням тканин, активацією ендотелію та індукцією VEGF-залежного ангіогенезу, створює патогенетичні передумови для розвитку вторинної НВГ [17]. Виявлені у нашому дослідженні асоціації між інтегральними запальними індексами та несприятливим довгостроковим результатом лікування підтверджують, що ці системні процеси зберігають прогностичну значущість і на етапі вже сформованої глаукоми.

Подібним чином попередні дослідження продемонстрували, що при ОВС активація системної запальної відповіді супроводжується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів і маркерів ендотеліальної дисфункції, що сприяє прогресуванню ішемічних і неангіогенних змін у передньому сегменті ока [18]. У цьому контексті співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів було ідентифіковане як потенційний предиктор розвитку вторинної НВГ після ОВС [19]. Наші результати, що базуються на інтегральних індексах SII, SIRI та AISI, розширюють ці спостереження, демонструючи, що комплексна оцінка системної імунізпальної активації має вищу прогностичну інформативність, ніж ізольовані показники клітинного складу крові.

Виявлений у нашому дослідженні зв'язок між підвищеними рівнями ICAM-1 (CD54) та зниженням ймовірності досягнення клінічного успіху лікування є патологічно обґрунтованим. ICAM-1 відіграє ключову

роль у лейкоцитарній адгезії та трансендотеліальній міграції, сприяючи підтриманню хронічного запалення, мікросудинному ремоделюванню та порушенню бар'єрної функції ендотелію [6]. Власні результати кореляційного аналізу продемонстрували тісний зв'язок ICAM-1 (CD54) з інтегральними індексами системного запалення, ступенем рубеозу райдужки та рівнем ВОТ, що свідчить про його роль як ендотеліального компонента інтегрованої запально-ендотеліальної осі НВГ. Це узгоджується з попередніми даними щодо гіршої відповіді на лазерні та комбіновані втручання у пацієнтів з НВГ на тлі підвищеної ендотеліальної активації, зокрема при діабетичному фенотипі захворювання [20].

З клініко-патогенетичної точки зору важливо, що у межах цього дослідження системна запально-ендотеліальна активація є не лише фоновою характеристикою, а й незалежним модифікатором довгострокової відповіді на лікування. Виявлені кореляції між компонентами запально-ендотеліальної осі, ступенем рубеозу райдужки, ВОТ та клінічним результатом через 24 місяці дозволяють припустити, що хронічна активація запальних каскадів підтримує фіброзні зміни, мікросудинне ремоделювання та ішемічне навантаження ока, частково пояснюючи клінічну гетерогенність перебігу НВГ у пацієнтів зі схожими локальними офтальмологічними проявами [5].

Методологічно показово, що застосування алгоритмів машинного навчання забезпечило вищу прогностичну здатність порівняно з класичними лінійними моделями. Хоча AISI не зберігав статистичної значущості у лінійній багатофакторній моделі, його домінуюча роль у SHAP-аналізі свідчить про нелінійний характер впливу агрегованого запального навантаження, який не може бути повністю відображений класичними регресійними підходами. Зокрема, Gradient Boosting та нейромережеві архітектури дозволили точніше прогнозувати клінічний результат лікування через 24 місяці, що відображає нелінійний характер взаємодії системних запальних та ендотеліальних чинників. SHAP-аналіз виявив домінуючий негативний внесок підвищених значень SIRI та AISI, а також модифікуючу роль ICAM-1 (CD54) у межах інтегрованої прогностичної системи, зберігаючи інтерпретованість моделей та їх патофізіологічну обґрунтованість [21, 22].

Таким чином, отримані нами результати підтримують доцільність розгляду вторинної НВГ як захворювання, у патогенезі якого взаємодіють локальні ішемічно-ангіогенні та системні запально-ендотеліальні механізми. Оцінка системного запального статусу та ендотеліальної активації може мати практичне значення для ранньої стратифікації ризику, ідентифікації пацієнтів з високою ймовірністю рефрактерного перебігу та персоналізації лікувальної тактики, однак подальші проспективні дослідження з зовнішньою валідацією залишаються необхідними для остаточного підтвердження клінічної корисності запропонованого підходу.

Обмеження роботи. Дослідження проведене в межах одного спеціалізованого центру, що може обмежувати екстраполяцію результатів на ширші популяції пацієнтів. Системні запальні та ендотеліальні маркери оці-

нювалися одноразово, без аналізу їх динаміки у процесі лікування. Отримані прогностичні моделі потребують зовнішньої валідації на незалежних вибірках.

Висновки

1. Показники системного запалення та ендотеліальної активації мають прогностичну значущість щодо довгострокового клінічного результату лікування вторинної неоваскулярної глаукоми. Пацієнти з відсутністю клінічного успіху через 24 місяці спостереження характеризувалися вищими рівнями SIRI, SIRI, AISI та ICAM-1 (CD54) (у 1,3–2,2 раза; $p < 0,05$), що свідчить про важливу роль системної запально-ендотеліальної активації у формуванні резистентного перебігу захворювання.

2. Багатофакторне та нейромережеве моделювання підтвердило прогностичну значущість інтегрованої запально-ендотеліальної осі при вторинній НВГ. Застосування методу Gradient Boosting забезпечило дискримінаційну здатність моделей на рівні AUC = 0,81 (95% CI: 0,74–0,87), тоді як нейромережева модель продемонструвала подальше підвищення AUC до 0,83, що відображає нелінійний характер взаємодії системних запальних і ендотеліальних чинників. Використання методів інтерпретованого машинного навчання дозволило кількісно оцінити індивідуальний внесок кожного маркера у прогноз, що забезпечує клінічну прозорість алгоритму та обґрунтовує доцільність використання ML-підходів для ранньої стратифікації ризику клінічної невдачі.

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

Інформація про фінансування. Джерела підтримки відсутні.

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

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

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

Внесок авторів. Гузун О.В., Задорожний О.С., Вичужанін В.В. — збір даних і проведення досліджень, підготовка, написання рукопису; Величко Л.М., Богданова О.В., Король А.Р. — рецензування, аналіз даних.

References

1. Senthil S, Dada T, Das T, et al. Neovascular glaucoma - A review. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Mar;69(3):525-534. doi: 10.4103/ijo.IJO_1591_20.
2. Urbonavičiūtė D, Buteikienė D, Janulevičiūtė I. A Review of Neovascular Glaucoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2022 Dec 18;58(12):1870. doi: 10.3390/medicina58121870.

3. Aplin AC, Ligresti G, Fogel E, Zorzi P, Smith K, Nicosia RF. Regulation of angiogenesis, mural cell recruitment and adventitial macrophage behavior by Toll-like receptors. *Angiogenesis*. 2014 Jan;17(1):147-161. doi: 10.1007/s10456-013-9384-3.
4. Beyer S, Koch M, Lee YH, Jung F, Blocki A. An In Vitro Model of Angiogenesis during Wound Healing Provides Insights into the Complex Role of Cells and Factors in the Inflammatory and Proliferation Phase. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 25;19(10):2913. doi: 10.3390/ijms19102913.
5. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jun 3;55(6):3878-3885. doi: 10.1167/iov.14-13961.
6. Peter ME, Krammer PH. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ*. 2003 Jan;10(1):26-35. doi: 10.1038/sj.cdd.4401186.
7. Minaker SA, Mason RH, Bamakrid M, Lee Y, Muni RH. Changes in Aqueous and Vitreous Inflammatory Cytokine Levels in Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Vitreoretin Dis*. 2019 Oct 31;4(1):36-64. doi: 10.1177/2474126419880391.
8. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 1;20(23):6212-6222. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
9. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules*. 2020 Dec 4;25(23):5725. doi: 10.3390/molecules25235725.
10. Bai X, Cheng L, Wang H, et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI) and the risk of all-cause, cardiovascular, and cardio-cerebrovascular mortality in congestive heart failure patients: results from NHANES 1999-2018. *Sci Rep*. 2025 May 26;15(1):18282. doi: 10.1038/s41598-025-01196-8.
11. Hasan MM, Phu J, Sowmya A, Meijering E, Kalloniatis M. Artificial intelligence in the diagnosis of glaucoma and neurodegenerative diseases. *Clin Exp Optom*. 2024 Mar;107(2):130-146. doi: 10.1080/08164622.2023.2235346.
12. Kłodnicka K, Januszewski J, Tyc H, et al. From Pathophysiology to Innovative Therapies in Eye Diseases: A Brief Overview. *Int J Mol Sci*. 2025 Sep 1;26(17):8496. doi: 10.3390/ijms26178496.
13. Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Vychuzhanin VV, et al. A neural network model for predicting the effectiveness of treatment in patients with neovascular glaucoma associated with diabetes mellitus. *Rom J Ophthalmol*. 2024 Jul-Sep;68(3):294-300. doi: 10.22336/rjo.2024.53.
14. Mishra D, Chakraborty R, Biswas J. Mechanisms of iris neovascularization: Current insights. *Eye (Lond)*. 2022;36:1234-1245.
15. Abcouwer SF, Shanmugam S, Muthusamy A, et al. Inflammatory resolution and vascular barrier restoration after retinal ischemia reperfusion injury. *J Neuroinflammation*. 2021 Aug 26;18(1):186. doi: 10.1186/s12974-021-02237-5.
16. Pan H, He M, Liu R, Brecha NC, Yu AC, Pu M. Sulforaphane protects rodent retinas against ischemia-reperfusion injury through the activation of the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway. *PLoS One*. 2014 Dec 3;9(12):e114186. doi: 10.1371/journal.pone.0114186.
17. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and Pathogenesis of Central Retinal Vein Occlusion. *J Clin Med*. 2020 Oct 27;9(11):3457. doi: 10.3390/jcm9113457.
18. Chen KH, Hsiang EL, Hsu MY, et al. Elevation of serum oxidative stress in patients with retina vein occlusions. *Acta Ophthalmol*. 2019 Mar;97(2):e290-e295. doi: 10.1111/aos.13892.
19. Zhang A, Ning L, Han J, et al. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio as a Potential Biomarker of Neovascular Glaucoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 Feb 17;29(2):417-424. doi: 10.1080/09273948.2019.1677916.
20. Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Velychko LM, et al. The effect of the intercellular adhesion molecule-1 and glycated haemoglobin on the management of diabetic neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol*. 2024 Apr-Jun;68(2):135-142. doi: 10.22336/rjo.2024.25.
21. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019 Jan;25(1):44-56. doi: 10.1038/s41591-018-0300-7.
22. Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions. In: Guyon I, Von Luxburg U, Bengio S, et al. *Advances in Neural Information Processing Systems 30 (NIPS 2017)*. Red Hook, NY: Curran Associates Inc.; 2017. 4765-4774 pp.

Отримано/Received 14.02.2026

Рецензовано/Revised 10.03.2026

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2026 ■

Information about authors

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

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

Volodymyr Vychuzhanin, Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Information Technologies, Odesa Polytechnic National University, Odesa, Ukraine; e-mail: v.v.vychuzhanin@op.edu.ua; phone: +380 (48) 705-85-69; <https://orcid.org/0000-0002-6302-1832>

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

Oleksandra Bohdanova, PhD in Biological Sciences, Research Fellow, Laboratory for Immunological Research, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine; e-mail: aleximmun53@gmail.com; phone: +380 (67) 895-56-85; <https://orcid.org/0009-0003-1307-9328>

Andrii Korol, MD, DSc, PhD, Professor, Deputy Director for Innovation and External Relations, Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMSU, Odesa, Ukraine; e-mail: andrii.korol@gmail.com; phone: +380 (67) 230-55-13; <https://orcid.org/0000-0003-0516-308X>

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

Information about funding. Financial support none.

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

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

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

Authors' contribution. O.V. Guzun, O.S. Zadorozhnyy, V.V. Vychuzhanin — conceptualization, study design, data analysis and interpretation, manuscript preparation, review; L.M. Velychko, O.V. Bohdanova, A.R. Korol — data analysis, review.

O.V. Guzun¹, O.S. Zadorozhnyy¹, V.V. Vychuzhanin², L.M. Velychko¹, O.V. Bohdanova¹, A.R. Korol¹

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

² Odesa Polytechnic National University, Odesa, Ukraine

Systemic inflammatory markers predict treatment outcomes in secondary neovascular glaucoma: a 24-month follow-up study

Abstract. Background. Neovascular glaucoma remains one of the most aggressive forms of secondary glaucoma, and predicting treatment outcomes requires integration of clinical parameters with systemic biomarkers and advanced analytical approaches. The purpose was to evaluate the prognostic value of systemic inflammatory indices and endothelial activation markers (SII, SIRI, AISI, ICAM-1 (CD54)) for predicting treatment outcomes in secondary neovascular glaucoma at 24 months using multivariate statistical analysis and machine-learning approaches. **Materials and methods.** A retrospective analysis included 258 patients (258 eyes) with secondary neovascular glaucoma. The primary endpoint was the clinical treatment outcome at 24 months: clinical success group (achievement and maintenance of intraocular pressure < 22 mmHg without reduction in visual acuity) and group with ineffective treatment (failure). Systemic inflammatory indices (SII, SIRI, AISI) and the endothelial activation marker ICAM-1 (CD54) were assessed. Spearman correlation analysis, multivariate logistic regression, and machine-learning models (gradient boosting and multilayer per-

ceptron) were applied. **Results.** Patients with treatment failure at 24 months demonstrated significantly higher baseline levels of SII, SIRI, AISI, and ICAM-1 (CD54) compared to the clinical success group, with a 1.3–2.2-fold increase (all $p < 0.05$). All systemic inflammatory indices and ICAM-1 (CD54) showed significant negative correlations with clinical treatment outcome ($p < 0.05$). Multivariate logistic regression and machine-learning models, based on systemic markers, provided moderate-to-high discriminative performance in predicting clinical success, with an area under the ROC curve of up to 0.83. SHAP analysis identified increased SIRI and AISI as the dominant negative contributors to treatment success probability. **Conclusions.** Systemic inflammation and endothelial activation markers in patients with secondary neovascular glaucoma have prognostic significance, are associated with long-term clinical treatment outcomes, and can be used for early risk stratification of treatment failure.

Keywords: neovascular glaucoma; systemic inflammation; ICAM-1 (CD54); machine learning; prognosis