

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПІКА

ДЕНИСЮК ОЛЬГА ЮРІВНА

УДК: 617.741-004.1-089.168.1-06:617.735
-007.23-053.89/9-036.1-078:577.21/.27

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ
ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ КАТАРАКТИ**

14.01.18 – «Офтальмологія»

222 – «Медицина»

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Риков Сергій Олександрович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, МОЗ України, завідувач кафедри офтальмології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Завгородня Наталія Григорівна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри офтальмології

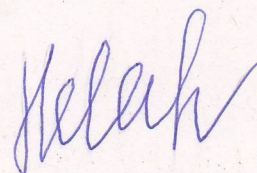
доктор медичних наук, професор **Веселовська Наталія Миколаївна**, Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», професор кафедри хірургічних хвороб №2

Захист відбудеться 11 вересня 2020 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9, НМАПО імені П. Л. Шупика, 4-й поверх, аудиторія 401.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9

Автореферат розісланий « 30 » _____ липня _____ 2020р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент



Н. С. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Вікова макулярна дегенерація (ВМД) характеризується незворотнім прогресуючим ураженням центральної фотоактивної зони сітківки і є однією з нозологічних форм, яка найчастіше викликає втрату зору серед населення розвинених країн світу (Ambati J, Benjamin J, 2012). Вікова макулярна дегенерація становить 7-8% всієї сліпоти в світі та є найпоширенішою причиною сліпоти в розвинених країнах, особливо у людей старших 60 років (Wong T Y et al., 2008; Kawasaki R et al., 2010). У структурі первинної інвалідності по ВМД хворі в працездатному віці складають 21%, а в пенсійному віці – 32% (Савко В. В., Савко В. М., 2017).

Соціальна і медична значимість цієї патології обумовлена швидкою втратою центрального зору і втратою загальної працездатності. Ступінь тяжкості процесу і втрати центрального зору залежить від форми ВМД і близькості процесу до центральної ямки сітківки. Існують дані, що парне око уражається не пізніше, ніж через 5 років після захворювання першого (Al-Zamil W M, Yassin S A, 2017).

Незважаючи на численні дослідження, етіологія та патогенез цього захворювання залишаються остаточно не з'ясованими. ВМД відноситься до багатофакторних захворювань. В основному, це інволюційний процес, про що свідчить пряма залежність частоти виникнення захворювання від віку. Виявленню факторів ризику розвитку даного захворювання було присвячено багато робіт. На думку J. D. Gass, сімейний анамнез є важливим фактором ризику у 20% хворих на ВМД доказано на аутосомно-домінантний тип успадкування (Brandstetter C. et al., 2016), виникнення ВМД пов'язують з мутаціями в генах *ARMD1* [1q25-q31], *FBLN6* [1q24-q25], *ARMD3* [14q32.1]. Істотна роль у розвитку ВМД відводиться серцево-судинним захворюванням (Веселовська Н. М. 2018, 2019.). При атеросклерозі ризик ураження макулярної області зростає в 3 рази, а при наявності гіпертонічної хвороби – в 7 разів (Biesemeier A, et al., 2014). Атеросклеротичні бляшки загальної сонної артерії збільшують ризик розвитку ВМД в 2,5 рази, бляшки в області біфуркації сонних артерій – в 4,7 рази. Крім того, встановлено зниження регіонального кровопостачання у більшості хворих на ВМД.

Нерідко ВМД поєднується із віковою катарактою. Внаслідок розвитку вікової катаракти виникає 51% світової сліпоти, що становить близько 20 мільйонів людей (Casparis H, Lindsley K et al., 2017). Більшість хворих на ВМД і катаракту потребують хірургічного лікування (Завгородня Н. Г. 2015, 2016). Катаракта в поєднанні з ВМД знижує післяопераційний ефект. На сьогоднішній день ультразвукова факоемульсифікація (ФЕК) є провідним методом відновлення зору при катаракті (Малюгін Б. Є., 2006). Тому стало актуальним дослідження факторів, що негативно впливають на формування зорових функцій в післяопераційному періоді, в першу чергу – це стан сітківки. Дискутується зв'язок між хірургією катаракти і розвитком макулярної дегенерації. Є дані про підвищення ризику розвитку ВМД після видалення катаракти (Loughman J. et al., 2010). Спостереження за хворими без ознак вікової макулярної дегенерації впродовж 2-х років після факоемульсифікації показало, що у 26% розвинулась вікова макулярна дегенерація. Автори роблять висновок, що артіфакція є фактором ризику вікової макулярної дегенерації (Ardeljan C P. et al., 2014).

За іншими даними, переконливих доказів впливу хірургії катаракти на розвиток ВМД немає (Casparis H. Et al., 2017). Існує дослідження, яке підтверджує, що якість життя хворих з ВМД, прооперованих з приводу катаракти на початковій стадії, була набагато вища, ніж у хворих, прооперованих на пізніх стадіях (Qian C X, Young L H, 2014).

Отже, виходячи з вище викладеного, розробка нових критеріїв діагностики та вивчення факторів ризику розвитку та прогресування ВМД після хірургічного лікування катаракти є актуальною задачею сучасної офтальмології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і була фрагментом науково-дослідних робіт «Діагностика та лікування порушень оптичної системи, судинних та дистрофічних змін органа зору» (№ держреєстрації 0115U002167, 2015-2016 рр.), «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.), в яких дисертантка була співвиконавцем.

Мета дослідження – підвищити ефективність діагностики та оптимізувати прогнозування розвитку і прогресування вікової макулярної дегенерації на очах хворих на вікову катаракту після хірургічного лікування (операції факоемульсифікації) на підставі вивчення патогенетичної ролі інтраопераційних пошкоджуючих факторів та діагностичної значимості імунологічних маркерів запалення (IFN- γ , IP-9, IL-1 β) у внутрішньоочній рідині.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту і клінічні особливості вікової макулярної дегенерації «до» та «після» операції факоемульсифікації катаракти у найближчі та віддалені терміни спостереження (до 18 місяців після операції).
2. Розробити бальну шкалу прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування вікової катаракти (операції факоемульсифікації) з урахуванням інтраопераційних пошкоджуючих факторів.
3. Визначити фактори ризику розвитку змін макулярної області після факоемульсифікації катаракти та розробити показник оцінки прогресування вікової макулярної дегенерації за швидкістю змін клінічних проявів.
4. Встановити залежність відновлення гостроти зору після факоемульсифікації катаракти від наявності та прогресування вікової макулярної дегенерації
5. Вивчити вміст імунологічних маркерів запалення IFN- γ , IP-9 і IL-1 β у внутрішньоочній рідині хворих на вікову макулярну дегенерацію та вікову катаракту, встановити зв'язок досліджених маркерів з розвитком та прогресуванням вікової макулярної дегенерації після факоемульсифікації катаракти.
6. Розробити математичну модель прогнозування розвитку і прогресування вікової макулярної дегенерації після факоемульсифікації катаракти на підставі досліджень клінічних та імунологічних показників.

Об'єкт дослідження: вікова макулярна дегенерація (МКХ10: H35.3).

Предмет дослідження: вплив інтраопераційних пошкоджуючих факторів на розвиток та прогресування вікової макулярної дегенерації після факоемульсифікації

вікової катаракти (ФЕК); рівень імунних маркерів запалення IFN- γ , IP-9, IL-1 β , діагностична та прогностична значимість їх вмісту у внутрішньоочній рідині при хірургічному лікуванні (ФЕК); математичне моделювання.

Методи дослідження: візометрія, рефрактометрія (Торсон KR 8800), периметрія (“Humphrey” фірми “Carl Zeiss Meditech Inc.” (Німеччина), тонометрія (Tonometer HNT-7000 фірми Huvitz), біомікроскопія (SL9900 фірми CSO), офтальмоскопія (SL9900 фірми CSO і макулярної лінзи Volk 90D), оптична когерентна томографія (OCT Stratus (Carl Zeiss, Німеччина), програма Macular Cube), А і В сканування («Ultrasonic A\B scanner and biometer UD-6000 фірми Tomey» (США), флюоресцентна ангиографія (TRC NW75F фірми Торсон (Японія), програма Retinal camera та 10% розчин флюоресциту), імуноферментні методи (вміст у внутрішньоочній рідині імунних маркерів запалення IFN- γ , IP-9, IL-1 β); методи статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів.

- Уточнено наукові дані про поєднання вікової макулярної дегенерації (ВМД) та вікової катаракти: встановлено, що на 69,9% очей з віковою катарактою діагностована ВМД. Рання і проміжна стадії (категорія 2 і 3 AREDS) виявлені у 16,1% очей, пізня стадія (категорія 4.1 AREDS) – у 25,8% і ексудативна форма (категорія 4.2 AREDS) – у 28,0% очей. Уточнено дані про значення віку хворих на вікову катаракту із прогресуванням ВМД після операції ФЕК: хворі без прогресії ВМД були на 6 років молодшими за тих, що мали прогресію ($p=0,001$).

- Розширена наукова інформація про вплив інтраопераційних пошкоджуючих факторів (ступінь щільності ядра кришталика, тривалість операції, об’єм іригаційної рідини, показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії, ступінь запальної реакції) та післяопераційних клінічних особливостей на виникнення та прогресування вікової макулярної дегенерації після факоемульсифікації вікової катаракти. При БШ (бальна шкала) 20-25 балів прогнозували високий ризик розвитку та прогресування ВМД та низьку гостроту зору в післяопераційному періоді в термін 18 місяців (коефіцієнт множинної кореляції: $R=0,903$).

- Розширено наукову інформацію про вміст імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині хворих на вікову макулярну дегенерацію та вікову катаракту. Вміст імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині хворих на вікову макулярну дегенерацію та вікову катаракту був суттєво вищим у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$), з максимальними значеннями при віковій макулярній дегенерації у пізніх стадіях (група 4: IFN- γ - 80,0 пг/мл, IP-9 - 94,0 нг/мл, IL-1 β - 112,0 пг/мл ($p<0,05$) та група 5: IFN- γ - 124,0 пг/мл, IP-9 - 88,0 нг/мл, IL-1 β - 102,5 пг/мл ($p<0,05$).

При стратифікації випадків (очей) за наявністю прогресії ВМД було відзначено, що при $PD_{AREDS}>0$ вміст IFN- γ і IP-9 був більшим за контрольний у 2,0 рази ($p<0,001$) та у 1,2 рази ($p=0,026$), відповідно. За рівнем IL-1 β достовірної різниці виявлено не було ($p=0,514$). При дебюті розвитку ВМД після ФЕК суттєво збільшеним виявився вміст IFN- γ і IP-9 при відсутності реакції IL-1 β .

- Розширено наукові дані, що прогноз прогресування вікової макулярної дегенерації і відновлення гостроти зору після операції факоемульсифікації катаракти визначався вмістом у внутрішньоочній рідині IFN- γ , що вказувало на важливість запалення у виникненні та прогресуванні захворювання. Визначено значення вмісту

у внутрішньоочній рідині IFN- γ (134,8 пг/мл), при якому розвиток ВМД є ймовірним з точністю 79,6%. Включення до прогностичної моделі, крім вмісту IFN- γ , гостроти зору та стадії ВМД за AREDS до операції підвищувало точність прогнозу до 95,7% ($p < 0,001$).

Практична значимість отриманих результатів.

1. Запропонований спосіб прогнозування ризику виникнення та прогресування ВМД та низької гостроти зору після ФЕК. Розроблена бальна шкала оцінки прогнозування, що включала оцінку інтраопераційних пошкоджуючих факторів (ступінь щільності ядра кришталика, тривалість операції, об'єм іригаційної рідини, показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії, ступінь післяопераційної запальної реакції) від 0 до 5 балів. У випадку, якщо сума балів складала 20-25, через 18 місяців прогнозувались висока ймовірність розвитку та прогресування ВМД та низька гострота зору (Патент України на винахід № 121065; Патент України на корисну модель № 130989).

2. Розроблено показник динаміки вікової макулярної дегенерації за шкалою AREDS ($ПД_{AREDS}$) після ФЕК, який характеризував середню швидкість зміни клінічних проявів ВМД від доопераційного стану (ВМД0) до кінця періоду спостереження (ВМД18). При $ПД_{AREDS} = 0,100$ ум. од. прогресування ВМД відбувалося на ранніх термінах (3 місяці), при $ПД_{AREDS} = 0,033$ ум. од. – на пізніх (12 і 18 місяців).

3. Побудована і впроваджена в практику загальна прогностична модель ймовірності прогресування ВМД, в яку увійшли вміст у внутрішньоочній рідині IFN- γ , гострота зору та стадія ВМД за AREDS до операції з точністю 95,7% ($p < 0,001$). Критичне значення вмісту IFN- γ , при якому розвиток ВМД був ймовірним – 134,8 пг/мл.

Впровадження в практику. Результати дослідження впроваджені в роботу Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока», КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), Харківської клінічної лікарні № 14 імені проф. Л.Л. Гіршмана (м. Харків). Наукові положення дисертації впроваджені в навчальний процес на кафедрах офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить науковому керівнику, доктору медичних наук, професору Рикову Сергію Олександровичу. З науковим керівником були визначені мета та завдання дослідження, методологічна побудова дисертації.

Здобувач самостійно виконала інформаційний і патентний пошук та аналіз літератури з досліджуваної проблеми, клінічні спостереження за хворими на вікову катаракту та ВМД в період з 2015 по 2018 рр.

Хірургічне лікування 86 хворих (93 ока) на вікову катаракту – факоемульсифікацію катаракти з імплантацією штучного кришталика виконано здобувачем.

Імуноферментні дослідження були виконані в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України (директор – д.мед.н., професор Л. В. Натрус).

Статистична обробка результатів клінічних та імунологічних досліджень, розробка та побудова багатофакторної математичної моделі прогнозування розвитку і прогресування ВМД після хірургічного лікування катаракти виконана здобувачем.

З науковим керівником, д. мед. н. професором Риковим С. О. були остаточно сформульовані положення наукової новизни, практичної значимості, висновки та практичні рекомендації.

Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти, на який був отриманий «Патент України на винахід» та «Патент України на корисну модель» розроблені дисертанткою у співавторстві з д.мед.н., професором С. О. Риковим та д.мед.н., професором С. Ю. Могілевським.

В наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у виконанні дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

Апробація результатів дисертації. Отримані результати були докладені та обговорені на VI науково-практичній конференції дитячих офтальмологів України з міжнародною участю (Львів, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2015 та 2016» (Одеса, 2015, Одеса, 2016); науково-практичній конференції офтальмологів Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей України (Запоріжжя, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити» (Київ, 2018).

Публікації. Основні результати дисертації викладені у 10 наукових публікаціях, в тому числі 3 статті відповідно до «Переліку наукових фахових видань України» і Наказу МОН України від 23.09.2019р. № 1220 «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», 1 патент України на винахід, 5 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 124 сторінках комп'ютерного тексту і містить: анотації, вступ, 5 розділів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (містить 328 найменувань), 2 додатки. Дисертація ілюстрована 23 таблицями та 23 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічні дослідження проводились у Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока», яка є клінічною базою кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Усі дослідження проведені з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень

за участю людини (1964р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000р.). Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження було схвалено комісією з питань етики НМАПО імені П. Л. Шупика.

Під спостереженням знаходилось 86 хворих (93 ока) на вікову катаракту та ВМД; 37 чоловіків і 49 жінок у віці від 60 до 82 років, яким було виконано хірургічне лікування методом факоемультсифікації. На 33 очах (36,5%) катаракта була початковою, у 46 (49,5%) – незрілою і у 14 (15,0%) – зрілою.

На 28 очах (30,1%) ВМД була відсутня (категорія 1 AREDS), діаметр твердих друз <63 мікрон. У решти 65 очах (69,9%) була наявна ВМД. На 5 очах (5,4%) відзначалася рання стадія ВМД (категорія 2 AREDS, 2-а група), діаметр друз від 63 до 124 мікрон або зміни ретинального пігментного епітелію. На 10 очах (10,7%) була наявна проміжна стадія ВМД (категорія 3 AREDS, 3-я група) – безліч м'яких друз або одна зливна друга (діаметр 125 мікрон) або географічна атрофія, що не зачіпає центральної ямки. На 24 очах (25,8%) була наявна пізня стадія ВМД (категорія 4.1 AREDS, 4-а група) – географічна атрофія в ділянці центральної ямки. Волога (ексудативна) форма (категорія 4.2 AREDS, 5-а група) – неоваскулярна макулопатія відзначалася на 26 очах (28,0%).

Всім хворим була виконана ФЕК з імплантацією м'якої інтраокулярної лінзи на апараті Infiniti («Alcon») (США). У всіх хворих у внутрішньоочній рідині, забраній під час операції, досліджено вміст імунологічних маркерів IFN- γ , IP-9, IL-1 β .

Для дослідження динаміки прогресування ВМД, виконували ОКТ перед операцією, на другий день після хірургічного лікування, через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців після хірургічного лікування.

Для більш точної характеристики розвитку та прогресування ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти ми розділили 4 категорію AREDS (пізня стадія ВМД, що характеризується географічною атрофією пігментного епітелію сітківки та хоріокапілярного шару центральної ямки сітківки або неоваскулярною макулопатією) на 2 підстадії: 4.1 географічна атрофія в ділянці центральної ямки та 4.2 волога (ексудативна) форма – неоваскулярна макулопатія. Визначення ступеня щільності ядра кришталика оцінювали за класифікацією Л. Буратто.

Для оцінки впливу хірургічного лікування вікової катаракти – ФЕК з імплантацією ІОЛ нами була розроблена 25-бальна шкала (25БШ) оцінки ризику ВМД. В шкалу входили наступні показники:

1. Тривалість операції (0-5 балів, де 0 балів – 5-8 хв.; 1 бал – 8-11 хв.; 2 бали – 11-14 хв.; 3 бали – 14-17 хв.; 4 бали – 17-20 хв.; 5 балів – більше 25 хвилин).

2. Щільність ядра кришталика (0-5 балів, де 0 балів це відсутність катаракти, факосклероз; 1 бал – перший ступінь щільності ядра; 2 бали – другий ступінь щільності ядра; 3 бали – третій ступінь щільності ядра; 4 бали – четвертий ступінь щільності ядра; а 5 балів – п'ятий ступінь щільності ядра).

3. Об'єм іригаційної рідини (0-5 балів, де 0 балів це 75-125 мл; 1 бал – 126-175 мл; 2 бали – 176-225 мл; 3 бали – 226-275 мл; 4 бали – 275-325 мл; 5 балів – більше 326 мл).

4. Показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії (середня потужність та експозиція лінійного ультразвуку і середня торсійна амплітуда і торсійний час), (1-5 балів, де 1 бал – 0-6; 2 бали – 6.01-12.0; 3 бали – 12.01-18.0; 4 бали – 18.01-24.0; 5 балів – 24.01 та більше).

5. Післяопераційна запальна реакція (1-5 балів, де 1 бал – запальних явищ не має; 2 бали – опалесценція вологи передньої камери (ефект Тиндаля); 3 бали – згладженість рельєфу райдужної оболонки і в'яла фотореакція; 4 бали – згладженість рельєфу райдужної оболонки і в'яла фотореакція, циліарна хворобливість; та 5 балів – ексудат в передній камері).

На підставі суми одержаних балів, перерахованих вище показників, прогнозували стан сітківки і при 2-5 балах – низький ступінь інтраопераційного пошкодження тканин ока та, відповідно, низький ризик прогресування ВМД, при 6-10 балах – помірний ризик, при 11-15 балах – середній ризик, при 16-20 балах – високий ризик, а при 21-25 балах – дуже високий ризик (Патент України на винахід №121065, Патент України на корисну модель №130989).

Кожну статистичну вибірку оцінювали за характером розподілу даних. Для безперервних величин проводили тести Колмогорова-Смірнова (K-S), Андерсона-Дарлінга (A-D) і хі-квадрат (χ^2). Для дискретних – K-S і χ^2 . Нормальність розподілу підтверджували при $p > 0,05$ за умови отримання подібних результатів у всіх тестах.

Результати тестів показали, що як безперевні, так і дискретні змінні всіх варіаційних рядів, залучених в роботу, мали характер розподілу відмінний від нормального. У зв'язку з цим для їх описової статистики використовували медіану (Me), перший і третій кватиль (Q1; Q3).

Для порівняння двох незалежних вибірок застосовано ранговий критерій Манна-Уїтні (U). Три і більше вибірок незалежних змінних оцінювали за допомогою рангового дисперсійного аналізу Крускала-Уоліса (H). Відмінності між множинними повторними вимірами оцінювали за критерієм Фрідмана (χ^2_r), а ступінь узгодженості даних, що складають ці виміри – за критерієм конкордації Кендалла (W_K). Для порівняння міжгрупових розподілів частотних характеристик категоріальних змінних використовували непараметричні критерії хі-квадрат Пірсона (χ^2) в модифікації Єйтса і двосторонній точний метод Фішера.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) та MedCalcStatisticalSoftware 18 (MedCalcSoftwarebvba, Belgium).

Побудову моделі прогнозу ймовірності прогресування ВМД здійснювали з використанням множинної логістичної регресії (пакет GLZ програми Statistica 10; StatSoft, Inc., USA). У якості залежної змінної використовували ПДА_{AREDS}, у якості незалежних – вміст вивчених безперервних та дискретних змінних. Відбір оптимальних предикторів здійснювали методом максимальної правдоподібності з покрововим виключенням неефективних предикторів.

Ефективність предикторів оцінювали інтервальним методом на основі статистики Вальда (Wald), а загальну адекватність моделі – з використанням діаграми операційної характеристики (ROC), за якою розраховували площу під ROC-кривою – AUC, її помилку і 95% вірогідний інтервал (95% VI). Крім цього для моделі обчислювали коефіцієнт максимальної правдоподібності (Log-Likelihood) і χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення.

Нами був досліджений вплив хірургічного лікування вікової катаракти, а саме проведення ФЕК з імплантацією ІОЛ, на розвиток та прогресування ВМД. При аналізі клінічної характеристики перебігу післяопераційного періоду прогресування ВМД

впродовж спостереження (18 місяців) було відмічено у 31 випадку (33,3%), у тому числі – у 12 випадках (12,9%) ВМД розвивалася вперше.

За термінами спостереження первинний розвиток ВМД відмічено у 2,2% випадків через 3 місяці, у 6,5% – через 12 і у 4,3% – через 18 місяців. У всіх цих випадках прогресування ВМД відбувалося з категорії 1 до категорії 3 AREDS. У решті 20,4% було відмічено прогресування ВМД, серед яких з категорії 2 до категорії 4 – 2,2%, з категорії 3 до категорії 4.1 – 6,5% і з категорії 4.1 до категорії 4.2 – 11,8%.

Характеристика хворих по стадіях ВМД за віком, статтю, гостротою зору до операції (ГЗ₀) та балом за 25БШ представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика хворих по стадіях ВМД за віком, статтю, гостротою зору до операції (ГЗ₀) та балом за 25БШ

Групи	Вік, роки	Стать		ГЗ ₀	Бал за 25БШ
		Ж	Ч		
Контрольна, n=16	66 (62,0;71,5)	11(68,75%)	5(31,25%)	0,30(0,30;0,40)	5,5(4,0; 6,0)
1-а, n=12	72(68,0;76,0)	7(58,33%)	5(41,67%)	0,40(0,30;0,40)	9,0(9,0;10,0)
2-а, n=5	76(73,8; 81,0)	2(40,00%)	3(60,00%)	0,30(0,20;0,32)	12,0(11,5;14,0)
3-я, n=10	74,5(67,0; 77,0)	6(60,00%)	4(40,00%)	0,15(0,10;0,20)	15,0(13,0;16,0)
4-а, n=24	74,5(70,0; 79,0)	14(58,33%)	10(41,67%)	0,10(0,00;0,20)	18,0(16,5;19,0)
5-а, n=26	69(64,0; 74,0)	16(61,54%)	10(38,46%)	0,10(0,00;0,10)	21,5(18,0;22,0)
Порівняння між групами	H=13,94; p=0,016	$\chi^2=1,41$; p=0,923		H=59,08; p<0,001	H=75,58; p<0,001

Примітки: 1. формат відображення для кількісних показників Me (Q1; Q3), для номінального показника n – %; 2. H – критерій Крускала-Уолліса; 3. χ^2 – критерій Пірсона; 4. p – вірогідність відмінностей між групами (приймається при p<0,05).

Як видно з табл. 1, медіана віку хворих контрольної групи склала 66,0 років (62,0; 71,5) і вони були молодшими за інших (за критерієм Крускала-Уолліса p=0,016), що вказує на те, що вік мав значення для розвитку ВМД. Проведення парних порівнянь за ранговим критерієм Манна-Уїтні показало, що різниці віку були вірогідні при порівнянні контрольної групи з 2-ю і 4-ю (p<0,05).

За гендерним розподілом різниці між групами виявлено не було (за критерієм χ^2 p=0,923). ГЗ₀ мала чітку тенденцію (p<0,001) до зменшення відповідно до прогресування ВМД. Бал за 25БШ, який характеризував ризик післяопераційного прогресування ВМД, чітко збільшувався по групах – від 5,5 балів у контрольній до 21,5 балів у 5-й групі (p<0,001).

Для інтегральної оцінки прогресування ВМД у післяопераційному періоді нами було використано розроблений показник динаміки змін вікової макулярної дегенерації за шкалою AREDS (ПД_{AREDS}) після ФЕК, який характеризував середню швидкість зміни клінічних проявів ВМД від доопераційного стану (ВМД₀) до кінця періоду спостереження (ВМД₁₈).

Формула для розрахунку $ПД_{AREDS}$ (ум. од.):

$$ПД_{AREDS} = ((ВМД_1 - ВМД_0) / t_1) + (ВМД_3 - ВМД_1) / t_2 + (ВМД_6 - ВМД_3) / t_3 + (ВМД_{12} - ВМД_6) / t_4 + (ВМД_{18} - ВМД_{12}) / t_5 / n \quad (1),$$

де: $ВМД_0, ВМД_1, ВМД_3, ВМД_6, ВМД_{12}, ВМД_{18}$ – значення показників ВМД за шкалою AREDS (у нашому дослідженні відповідало номеру групи – від 1 до 5) до операції ФЕК та через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців, відповідно; t_1, t_2, t_3, t_4, t_5 – тривалість періодів часу в місяцях між визначенням ВМД: $t_1=1, t_2=2, t_3=3, t_4=6, t_5=6$; n – кількість часових періодів, залучених до розрахунку: $n=5$.

Використання формули показало, що за результатами даного дослідження $ПД_{AREDS}$ у 66,7% дорівнював нульовому значенню, що вказувало на відсутність прогресування ВМД. У решти 33,3% прогресування ВМД було наявним. При цьому $ПД_{AREDS}$ дорівнював максимальному значенню (0,100 ум. од.) у 8,6%, коли прогресування було відмічено через 3 місяці, тобто – на ранньому терміні спостереження. $ПД_{AREDS}$ становив 0,067 ум. од. у 12,9%, що було відмічено на очах з вперше виявленою ВМД. У 11,8% $ПД_{AREDS}$ становив 0,033 ум. од., коли прогресування ВМД було відмічено через 12 ($n=9$) або 18 ($n=2$) місяців, тобто – на пізніх термінах спостереження. Отже, значення $ПД_{AREDS}$ вказувало на наявність або відсутність прогресування ВМД впродовж спостереження, а його величина мала відношення до особливостей такого прогресування.

Кількість випадків з пізнім або раннім прогресуванням ВМД ($ПД_{AREDS}=0,033$ та $ПД_{AREDS}=0,100$) склала 20,4%, причому переважали випадки з пізнім прогресуванням ВМД (1,4:1).

При дослідженні ГЗ у динаміці спостереження встановлено, що за відсутності прогресії ВМД у всіх групах загальною тенденцією було суттєве покращення зору ($p<0,05$). Так, у контрольній групі медіана ГЗ з 0,3 до операції збільшилася до 0,8 ($p<0,001$), а у 2-й, 3-й і 4-й групах – з 0,2-0,3 до 0,6-0,75 ($p<0,05$). Меншою мірою покращення було виражено у 5-й групі – з 0,1 до 0,4 ($p<0,001$). Міжгрупові порівняння за термінами спостереження показали найменші показники ГЗ саме у 5-й групі (за всіма строками $p<0,001$).

Досить високі показники критерію конкордації (W_K) Кендалла у 2-й, 3-й та 4-й групах (0,763-0,833) вказували на високий ступінь узгодженості динаміки повторних досліджень показника ГЗ у групі, тобто – на чітку відповідність динаміки ГЗ в окремих випадках до загальної тенденції.

Також нами був встановлений чіткий зв'язок балу за 25БШ, який характеризував інтраопераційний ризик прогресування ВМД та відновлення ГЗ після операції ФЕК.

Динаміка ГЗ мала високі показники критерію конкордації (W_K) Кендалла (0,656-0,790), що вказувало на відповідність динаміки ГЗ загальній тенденції. Отже, чим більше було пошкодження при операції ФЕК за балом 25БШ, тим гірші результати відновлення зорових функцій були отримані.

Показники за наявністю прогресування ВМД в залежності від величини $ПД_{AREDS}$ надані у табл. 2.

**Показники за наявністю прогресування ВМД
в залежності від величини ПД_{AREDS}**

Показники		ПД _{AREDS} =0,033	ПД _{AREDS} =0,067	ПД _{AREDS} =0,100	Порівняння
Вік, роки		77,0 (76,0; 70,0)	74,0 (68,0; 77,0)	73,0 (71,0; 78,0)	H=4,89; p=0,087
Стать	Ж	7 (70,0 %)	6 (54,6 %)	3 (30,0 %)	$\chi^2=3,26$; p=0,196
	Ч	3 (30,0 %)	5 (45,4 %)	7 (70,0 %)	
Бал за 25БШ		17,5 (16,0; 19,0)	9,0 (9,0; 11,0)	16,5 (12,0; 18,0)	H=16,56; p<0,001
ГЗ ₀		0,10 (0,10; 0,10)	0,30 (0,30; 0,40)	0,05 (0,00; 0,20)	H=14,27; p<0,001

Примітки: 1. H – критерій Крускала-Уоліса для множинних порівнянь; 2. χ^2 – критерій ксі-квадрат Пірсона; 3. p – вірогідність відмінностей між групами (приймається при p<0,05).

Клінічні випадки з пізнім прогресуванням ВМД (ПД_{AREDS}=0,033) характеризувалися суттєвим покращенням гостроти зору на ранніх термінах спостереження і її погіршенням, а починаючи з 12 місяців (p<0,001), тобто, відповідно до прогресування ВМД. Клінічні випадки з раннім прогресуванням ВМД (ПД_{AREDS}=0,100) характеризувалися гіршими показниками ГЗ як на ранніх, так і на пізніх термінах спостереження (p<0,005). Високі показники критерію конкордації Кендалла (W_K) у групах з раннім та пізнім прогресуванням вказували на відповідність окремих випадків до загальної тенденції.

Також нами було зроблено спробу математичного аналізу наявності залежності стадії вікової макулярної дегенерації за AREDS на кінець спостереження (ВМД₁₈) від даних на початку дослідження (вік, стать, ГЗ₀, ВМД₀, бал інтраопераційного ризику за 25БШ). Було встановлено, що такий вплив серед інших мають показники ГЗ₀ та бал за 25БШ, розроблений нами (табл. 3).

Таблиця 3

Коефіцієнти предикторів регресійної моделі ВМД₁₈

Предиктор	$\beta \pm SE$	t	95% ДІ	p
ГЗ ₀	-1,600±0,751	-2,13	-(3,093-0,106)	0,036
Бал за 25БШ	0,184±0,018	10,35	0,149-0,219	<0,001
Стала змінна	1,219±0,392	3,10	0,439-1,999	0,002

Примітки: 1. $\beta \pm SE$ – регресійні коефіцієнти і їх помилка; 2. t – статистика Стьюдента; 3. 95% ДІ – 95% відсотковий вірогідний інтервал; 4. p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези (приймається при p<0,05).

Модель мала задовільні характеристики: коефіцієнт множинної кореляції: R=0,903; коефіцієнт детермінації R²=0,816; критерій Фішера – F=199,63; p<0,001.

Отже, стадія ВМД після операції ФЕК залежала, крім початкової ГЗ, ще й від інтенсивності інтраопераційного пошкодження, що відображала 25БШ. На наш погляд, такий результат підтверджує загальноприйнятту думку про необхідність зменшення інтраопераційного пошкодження під час операції ФЕК та підкреслює необхідність об'єктивізації такого пошкодження.

Надалі ми дослідили імунологічні маркери (IFN- γ , IP-9, IL-1 β), які на нашу думку, могли впливати на розвиток та прогресування ВМД після ФЕК. Вміст досліджених імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині хворих з віковою катарактою та ВМД у порівнянні з контрольною групою був суттєво збільшеним. Так, вміст IFN- γ за наявності ВМД був збільшений у 2,5-5,4 рази ($p < 0,001$). Максимальний приріст було відзначено у 1-й та 5-й групах (у 5,4 та 4,8 рази, відповідно). У 2-й, 3-й та 4-й групах вміст IFN- γ був приблизно однаковим та у 2,5-3,1 перевищував контрольний. Дещо інша ситуація була з IP-9, вміст якого перевищував контрольний у 3,9-5,9 рази ($p < 0,001$). Максимальний рівень відмічений у 4-й та 5-й групах, де він перевищував контрольний у 5,5-5,9 рази ($p < 0,001$). Вміст IL-1 β наростав по групах поступово – був збільшений у 1,75 рази у порівнянні з контролем у 1-й групі, у 4,2-4,7 рази в 2-й та 3-й групах і у 5,1-5,6 рази у 4-й і 5-й групах ($p < 0,001$). Отже, за умов наявності ВМД рівень всіх маркерів був вищим, ніж у контролі, а максимальні значення були відзначені у 4-й та 5-й групах, тобто при ВМД у пізній стадії (категорія 4 AREDS).

При стратифікації випадків за наявністю прогресії ВМД було відзначено, що при $PD_{AREDS} > 0$ вміст IFN- γ і IP-9 був більшим за контрольний у 2,0 рази ($p < 0,001$) та у 1,2 рази ($p = 0,026$), відповідно. За рівнем IL-1 β достовірної різниці виявлено не було ($p = 0,514$).

Вміст імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині за PD_{AREDS} представлено в табл. 4.

Таблиця 4

Вміст імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині за PD_{AREDS}

PD_{AREDS}	Маркери		
	IFN- γ , пг/мл 26	IP-9, нг/мл 16	IL-1 β , пг/мл 20
Контроль, 0,000; n=16	26,0 (24,5; 36,0)	16,0 (11,5; 19,5)	20,0 (17,5; 21,5)
0,033; n=11	133,0 (86,0; 227,0)	142,0 (62,0; 156,0)	122,0 (96,0; 136,0)
0,067; n=12	140,5 (118,0; 160,5)	63,5 (46,5; 83,5)	30,5 (19,0; 45,0)
0,100; n=8	159,5 (82,5; 233,5)	126,5 (54,5; 147,0)	113,0 (79,5; 130,5)
Порівняння між групами	H=0,08; p=0,961	H=4,76; p=0,092	H=21,14; p<0,001

Примітки: 1. формат відображення даних – Ме (Q1; Q3); 2. H – критерій Крускала-Уоліса; 3. p – вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p < 0,05$); 4. Різниця при парних порівняннях за критерієм Мана-Уїтні між підгрупами по вмісту IFN- γ і IP-9 не значуща ($p > 0,05$); 5. По вмісту IL-1 β – значуща для підгруп: 0,033 проти 0,067 і 0,067 проти 0,100 ($p < 0,001$).

Надалі було проведено порівняння вмісту маркерів у залежності від балу за 25БШ. Такий бал збільшувався по групах (рис. 1), що відображало чіткий зв'язок початкового стану ока з рівнем інтраопераційного пошкодження. Так, у контрольній групі бал ризику в половині випадків дорівнював 1, у другій половині – 2; у решти груп зростав відповідно до ступеню ВМД та у 5-й групі дорівнював 4 (38,5% випадків) або 5 (61,5%).

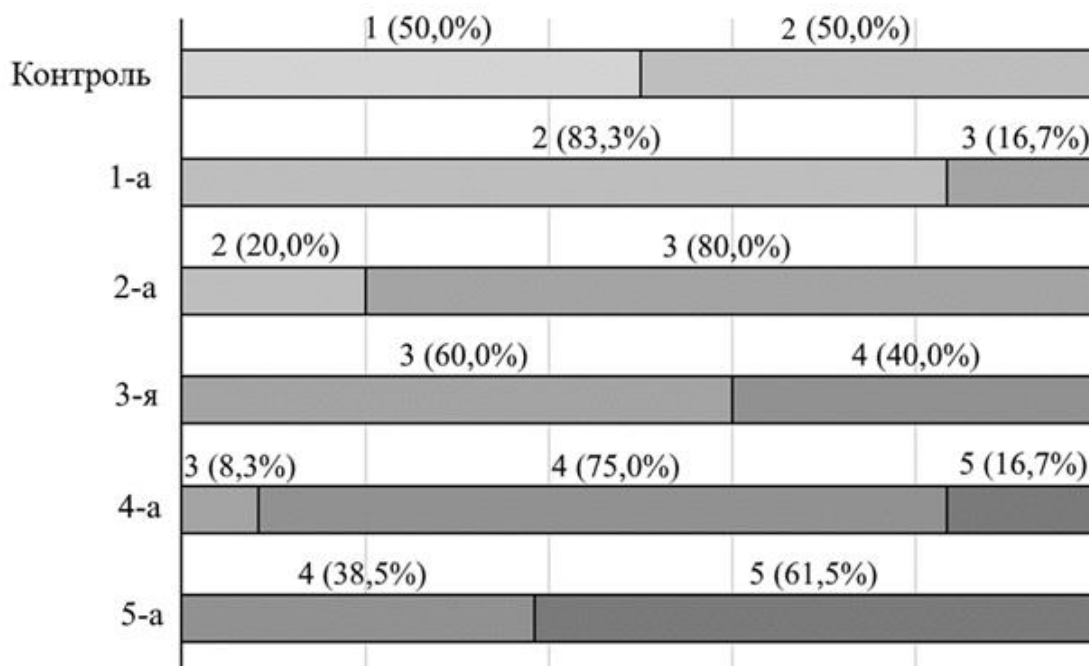


Рис. 1 Розподіл балів ризику розвитку ВМД, встановлених під час операції, по групах. Поверх стовпчиків діаграм для кожної групи вказані бали ризику і їх розподіл у відсотках. При порівнянні частот балів за групами $\chi^2=167,29$, $p<0,001$

Отримані дані дозволили зробити висновок: при однаковому пошкодженні (однаковий бал) випадки з наступним прогресуванням ВМД відрізнялися більшим початковим рівнем маркерів, особливо при максимальних значеннях балу. Це безпосередньо вказувало на патогенетичний вплив реактивності імунних маркерів для прогресування ВМД, що більшою мірою проявлялося при максимальному інтраопераційному пошкодженні.

Отримані результати обґрунтували необхідність проведення регресійного аналізу впливу вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування ВМД після операції ФЕК. Серед досліджених імунологічних маркерів тільки вміст у внутрішньоочній рідині IFN- γ визначав прогноз ймовірності прогресування ВМД після операції ФЕК ($>134,8$ пг/мл).

Довгостроковий прогноз прогресування ВМД в післяопераційному періоді ми побудували на підставі багатфакторного логістичного регресійного аналізу даних 93 хворих, оперованих з приводу катаракти. У всіх випадках до операції фіксували вік і стать хворих, а також проводили обстеження для оцінки тяжкості ВМД за AREDS (ВМД₀) і ГЗ₀. У якості незалежних змінних відбір пройшли такі показники: ГЗ₀, ВМД₀ і вміст у внутрішньоочній рідині IFN- γ . Вплив показників на розвиток ВМД (знак β -коефіцієнту) був прямо пропорційний для вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ і зворотно – від ВМД₀ і ГЗ₀.

Таким чином, встановлено, що прогресування ВМД протягом 18 місяців після операції ФЕК визначалось такими параметрами, як початкові ГЗ і стадія ВМД за AREDS (ГЗ₀ і ВМД₀), а ГЗ₁₈ – балом інтраопераційного ризику за 25БШ. Отже, і прогресування ВМД, і відновлення ГЗ залежало від вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , який позитивно пов'язаний з ВМД₁₈ та негативно – з ГЗ₁₈.

ВИСНОВКИ

1. Сучасна хірургія катаракти безпечна і в більшості випадків є високорезультативною. Тому актуальне дослідження факторів, що негативно впливають на формування зорових функцій в післяопераційному періоді, в першу чергу - це стан макулярної зони сітківки. Дискутується зв'язок між хірургією катаракти і розвитком макулярної дегенерації, так як є дані про підвищення ризику розвитку вікової макулярної дегенерації після видалення катаракти. Дослідження факторів ризику та нових патогенетичних чинників прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування (ФЕК) вікової катаракти є актуальним завданням сучасної офтальмології.

2. В 69,9% очей з віковою катарактою діагностована вікова макулярна дегенерація. Рання і проміжна стадії (категорії 2 і 3 за AREDS) виявлені у 16,1% очей, пізня стадія (категорія 4.1 за AREDS) – у 25,8%, ексудативна форма (категорія 4.2 за AREDS) – у 28,0%. Гострота зору до операції відповідала стадії вікової макулярної дегенерації. Після факоемульсифікації катаракти (за 18 місяців спостереження) прогресування вікової макулярної дегенерації було в 33,3% очей ($PD_{AREDS} > 0$), а в 12,9% очей вперше діагностована вікова макулярна дегенерація.

3. Визначена залежність прогресування вікової макулярної дегенерації після операції факоемульсифікації вікової катаракти від інтраопераційних та післяопераційних факторів. Розроблена бальна шкала оцінки прогнозування вікових макулярної дегенерації, що включала оцінку від 0 до 5 балів інтраопераційних факторів (ступінь щільності ядра кришталика за Buratto, тривалість операції, об'єм іригаційної рідини, показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії, ступінь післяопераційної запальної реакції). При БШ 20-25 балів прогнозували високий ризик розвитку та прогресування вікової макулярної дегенерації та низьку гостроту зору в післяопераційному періоді в терміні 18 місяців (коефіцієнт множинної кореляції: $R=0,903$)

4. Розроблено показник динаміки вікової макулярної дегенерації за шкалою AREDS (PD_{AREDS}) після факоемульсифікації катаракти, який характеризував середню швидкість зміни клінічних проявів вікової макулярної дегенерації від доопераційного стану (ВМД0) до кінця періоду спостереження (ВМД18). При $PD_{AREDS}=0,100$ ум. од. прогресія вікової макулярної дегенерації відбувалася на ранніх термінах (3 місяці), при $PD_{AREDS}=0,033$ ум. од. – на пізніх (12 і 18 місяців).

5. Після факоемульсифікації катаракти з імплантацією інтраокулярної лінзи гострота зору збільшувалася, але залежала від стадії вікової макулярної дегенерації (гострота зору була нижче при пізній стадії та при ексудативній формі вікової макулярної дегенерації), а також – від прогресування вікової макулярної дегенерації (гострота зору була нижчою при $PD_{AREDS} > 0$, та при пізньому прогресуванні – при $PD_{AREDS}=0,033$). Ефективність відновлення гостроти зору після операції визначалась ступенем інтраопераційного ризику, розрахованому за бальною шкалою (25БШ) ($p < 0,001$).

6. Вміст імунологічних маркерів запалення у внутрішньоочній рідині хворих на вікову макулярну дегенерацію та вікову катаракту був суттєво вищим у

порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), з максимальними значеннями при віковій макулярній дегенерації на пізніх стадіях (група 4: IFN- γ - 80,0 пг/мл, IP-9 - 94,0 нг/мл, IL-1 β - 112,0 пг/мл ($p < 0,05$) та група 5: IFN- γ - 124,0 пг/мл, IP-9 - 88,0 нг/мл, IL-1 β - 102,5 пг/мл ($p < 0,05$). При стратифікації випадків (очей) за наявністю прогресування ВМД було відзначено, що при ПДА_{AREDS} > 0 вміст IFN- γ і IP-9 був більшим за контрольний у 2,0 рази ($p < 0,001$) та у 1,2 рази ($p = 0,026$), відповідно. За рівнем IL-1 β достовірної різниці виявлено не було ($p = 0,514$).

7. Побудована загальна прогностична модель ймовірності прогресування ВМД впродовж 18 місяців після факоемульсифікації вікової катаракти з точністю 95,7% ($p < 0,001$), що визначалась такими параметрами, як початкові гострота зору та стадія вікової макулярної дегенерації за AREDS (ГЗ₀ і ВМД₀), а гострота зору після операції (ГЗ₁₈) – балом інтраопераційного ризику (за 25БШ). При цьому і прогресування вікової макулярної дегенерації, і відновлення гостроти зору залежало від вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , що позитивно пов'язаний з ВМД₁₈ та негативно – з ГЗ₁₈. Вміст IFN- γ , при якому розвиток вікової макулярної дегенерації був ймовірним, дорівнював 134,8 пг/мл.

8. Отримані результати дослідження впроваджені в практичну роботу у Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока», КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), Харківській клінічній лікарні № 14 імені проф. Л. Л. Гіршмана (м. Харків). Наукові положення дисертації впроваджені в навчальний процес кафедр офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Рыков С. А., Могилевский С. Ю., Денисюк О. Ю. Влияние факоемульсификации на прогрессирование возрастной макулярной дегенерации в раннем и отдаленном периодах. Питання експериментальної та клінічної медицини. 2014; 18 (4):120-6. *(Здобувачеві належить участь у розробці ідеї дослідження, клінічному обстеженні та аналізі даних, участь у формулюванні висновків.)*
2. Денисюк О. Ю. Спосіб оцінювання впливу хірургічного лікування катаракти на прогресування вікової макулярної дегенерації. Архів офтальмології України. 2018; 2 (11):58-61.
3. Денисюк О. Ю. Деякі імунологічні маркери як прогностичні чинники розвитку вікової макулярної дегенерації після факоемульсифікації катаракти. Архів офтальмології України. 2020; 8 (1):37-46.
4. Денисюк О. Ю., Риков С. О., Могілевський С. Ю., винахідники; Денисюк О. Ю., Риков С. О., Могілевський С. Ю., патентовласники. Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25. *(Здобувачу належить участь у розробці ідеї, патентного пошуку, проведенні клінічних спостережень, участь у статистичній*

обробці та аналізі результатів)

5. Денисюк О. Ю., Риков С. О., Могілевський С. Ю., винахідники; Денисюк О. Ю., Риков С. О., Могілевський С. Ю., патентовласники. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на корисну модель № 130989. 2019 січень 10. *(Здобувачу належить участь у розробці ідеї, патентному пошуку, аналізі наукової літератури, проведенні клінічних спостережень)*.

6. Риков С. О., Могілевський С. Ю., Денисюк О. Ю., Усенко К. О. Динаміка вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. «Філатовські читання – 2015»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 140-річчю з дня народ. акад. В. П. Філатова; 2015 травень 21-22. Одеса; 2015, с. 111-2. *(Здобувачу належить ідея дослідження, проведення клінічних спостережень, участь у статистичній обробці та аналізі результатів, написання тез)*

7. Могілевський С. Ю., Денисюк Л. І., Денисюк О. Ю., Усенко К. О. Вікова макулярна дегенерація після хірургічного лікування катаракти: 1 рік спостереження. «Медична і медико-педагогічна реабілітація дітей з аномаліями рефракції та захворюваннями окорухового апарату»: VI наук.-практ. конф. дит. офтальмол. України з міжнар. участю; 2015 червень 18-19. Львів; 2015, с. 95-96. *(Здобувачем проведено збір, узагальнення матеріалу, написання тез)*

8. Риков С. О., Могілевський С. Ю., Денисюк Л. І., Денисюк О. Ю. Вплив хірургічного лікування катаракти на прогресування вікової макулярної дегенерації: 1,5 роки спостереження. «Актуальні питання офтальмології»: наук.-практ. конф. офтальмол. Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей України; 2015 жовтень 7-8. Запоріжжя; 2015, с. 190-1. *(Здобувачем проведено збір, обробка, узагальнення матеріалу, написання тез)*

9. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Денисюк Л.І., Денисюк О.Ю. Вплив ультразвуку на прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. «Філатовські читання – 2016»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня заснування Інст. очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України та XIV Конгресу офтальмол. товариства країн Причорномор'я; 2016 травень 19-20 травня; Одеса; 2016, с. 50. *(Здобувачу належить ідея дослідження, проведення клінічних спостережень, участь у статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написання тез)*

10. Денисюк О.Ю. Фактори ризику прогресування вікової макулярної дегенерації після факоемулсифікації катаракти. «Своє дитинство треба бачити»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2018 червень 14-15. Київ; 2018, с. 69-71.

АНОТАЦІЯ

Денисюк О. Ю. Оптимізація діагностики розвитку та прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – «Офтальмологія» (222 – «Медицина»). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертація присвячена оптимізації діагностики і прогнозування розвитку і прогресування вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти на підставі вивчення діагностичної та патогенетичної ролі імунологічних маркерів (IFN- γ , IP-9, IL-1 β) у внутрішньоочній рідині.

Проведені дослідження уточнили дані залежності між інтраопераційними та післяопераційними факторами і прогресуванням ВМД після ФЕК. На підставі цього розроблена бальна шкала оцінки прогресування ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти. Уточнено дані про зв'язок віку хворих із прогресуванням ВМД після ФЕК.

Уточнено наукові дані щодо вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині хворих на ВМД та вікову катаракту та встановлено їх роль у прогресії неоваскулярної макулопатії. Вперше встановлено, що прогноз прогресування ВМД і відновлення ГЗ після ФЕК визначався вмістом у внутрішньоочній рідині IFN- γ .

Розроблено і впроваджено в практику показник динаміки ВМД за шкалою AREDS для оцінки її прогресування після ФЕК. Встановлено рівень вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , при якому розвиток ВМД є ймовірним з точністю 79,6%. Побудована і впроваджена в практику загальна прогностична модель ймовірності прогресування ВМД після ФЕК.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація, вікова катаракта, факоемульсифікація, IFN- γ , IP-9, IL-1 β , діагностика, прогнозування.

АННОТАЦИЯ

Денисюк О. Ю. Оптимизация диагностики развития и прогрессирования возрастной макулярной дегенерации после хирургического лечения катаракты. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 – «Офтальмология» (222 – «Медицина»). – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗО Украины, Киев, 2020.

Диссертация посвящена оптимизации диагностики и прогнозирования развития и прогрессирования возрастной макулярной дегенерации после хирургического лечения катаракты на основании изучения диагностической и патогенетической роли иммунологических маркеров (IFN- γ , IP-9, IL-1 β) во внутриглазной жидкости.

Проведенные исследования уточнили данные зависимости между интраоперационными и послеоперационными факторами и прогрессированием ВМД после ФЭК. На основании этого разработана бальная шкала оценки прогнозирования ВМД после хирургического лечения возрастной катаракты. Уточнены данные о связи возраста больных с прогрессированием ВМД после ФЭК.

Уточнены научные данные по содержанию иммунологических маркеров во внутриглазной жидкости больных ВМД и возрастной катарактой, установлена их роль в прогрессии неоваскулярной макулопатии. Впервые установлено, что прогноз прогрессирования ВМД и восстановления остроты зрения после ФЭК определялся содержанием во внутриглазной жидкости IFN- γ .

Разработан и внедрен в практику показатель динамики ВМД по шкале AREDS

для оценки её прогрессирования после ФЭК. Установлен уровень содержания во внутриглазной жидкости IFN- γ , при котором развитие ВМД является вероятным с точностью 79,6%. Построена и внедрена в практику общая прогностическая модель вероятности прогрессирования ВМД после ФЭК.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, возрастная катаракта, факоэмульсификация, IFN- γ , IP-9, IL-1 β , диагностика, прогнозирование.

ANNOTATION

Denysyuk O. Y. Optimization of diagnostics of development and progression of age-related macular degeneration after surgical treatment of cataract. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the candidate of medical sciences degree in the specialty 14.01.18 – «Ophthalmology» (222 – «Medicine»). – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to increase of efficiency of diagnostics and optimization of forecasting of development and progression of age - related macular degeneration in the eyes of patients with age-related cataract after surgical treatment (phacoemulsification operation) on the basis of studying pathogenetic role of intraoperative damaging factors and diagnostic significance of immunological markers. IL 1 β) in intraocular fluid.

Objectives of the study:

1. To determine the frequency and clinical features of age-related macular degeneration "before" and "after" cataract phacoemulsification surgery in the near and long term (up to 18 months after surgery).

2. To develop a scale for predicting the development of age-related macular degeneration after surgical treatment of age-related cataracts (phacoemulsification operations), taking into account intraoperative damaging factors.

3. To determine the risk factors for the development of changes in the macular area after phacoemulsification of cataracts and to develop an indicator for assessing the progression of age-related macular degeneration by the rate of change of clinical manifestations.

4. To establish the dependence of the restoration of visual acuity after phacoemulsification of cataracts on the presence and progression of age-related macular degeneration

5. To study the content of immunological markers of inflammation IFN- γ , IP-9 and IL-1 β in the intraocular fluid of patients with age-related macular degeneration and age-related cataract, to establish the relationship of the studied markers with the development and progression of age-related macular degeneration after phacoemulsification of cataract.

6. To develop a mathematical model for predicting the development and progression of age-related macular degeneration after phacoemulsification of cataracts on the basis of studies of clinical and immunological parameters.

Object of study: age-related macular degeneration (ICD10: H35.3).

Subject of research: the influence of intraoperative damaging factors on the development and progression of age-related macular degeneration after phacoemulsification of age-related cataracts (PHACO); the level of immune markers of

inflammation IFN- γ , IP-9, IL-1 β , diagnostic and prognostic significance of their content in the intraocular fluid during surgical treatment (PHACO); mathematical modeling

Scientific novelty. Scientific data on the combination of AMD and age-related cataracts have been clarified: it has been established that 69.9% of eyes with cataracts had AMD. Early and intermediate stages (AREDS categories 2 and 3) were detected in 16.1% of cases, late stage (AREDS category 4.1) - in 25.8% and exudative form (AREDS category 4.2) - in 28.0%.

The relationship between intraoperative and postoperative factors and the progression of AMD after PHACO has been proven. Based on this, a score scale for the prognosis of AMD after surgical treatment (PHACO) of age-related cataracts was developed, which included a ranked assessment of intraoperative factors (degree of Buratto lens nucleus density, duration of operation, irrigation fluid volume, cumulative scattered energy rate reaction) from 0 to 5 points. If the sum of scores was 20-25, a high risk of development and progression of AMD and low central vision in the postoperative period were predicted after 18 months of observation (Patent of Ukraine for invention №121065; Patent of Ukraine for utility model №130989).

Data on the relationship between the age of patients with the progression of AMD after PHACO surgery were updated: patients without AMD progression were 6 years younger than those who had progression ($p = 0.001$). A relationship was established between visual acuity and intraoperative risk score and AMD stage: visual acuity was worse in late stage and exudative AMD before surgery, with high intraoperative risk score of 25 BS and in postoperative AMD progression, especially in late progression. 0.033).

Scientific data on the content of immunological markers in the intraocular fluid of patients with AMD and age-related cataracts have been clarified: it was significantly higher in the presence of AMD compared to its absence with maximum values for late-stage AMD (category 4 AREDS). Stratification by the progression of AMD showed that the content of IFN- γ and IP-9 was higher ($p < 0.05$) in the presence of progression than without it, while the level of IL-1 β such a difference was not found ($p = 0.514$). The maximum level of all markers was in late AMD, which led to progression to neovascular maculopathy. With the development of AMD for the first time after PHACO was significantly increased content of IFN- γ and IP-9 in the absence of the reaction of IL-1 β .

For the first time, it was found that the prognosis of AMD progression and VA recovery after PHACO surgery was determined by the content of IFN- γ in the intraocular fluid, which indicated the importance of inflammation in the onset and progression of the disease.

Practical significance of the obtained results: An original formula and an indicator of the dynamics of AMD changes according to the AREDS scale (PIAREDS) for the assessment of AMD progression after PHACO, which characterized the average rate of changes in the clinical manifestations of AMD, were developed and put into practice. Progression of AMD for 18 months (PIAREDS > 0) was in 33.3% of cases, including the development of AMD in 12.9% for the first time. The value of PIAREDS characterized the progression of AMD during the observation: when PIAREDS = 0.100 con.un. progression of AMD occurred in the early stages (3 months), with PIAREDS = 0.033 con. un. - in the late (12 and 18 months).

The critical value of the content in the intraocular fluid IFN- γ (134.8 pg / ml) was determined, at which the development of AMD is probable with an accuracy of 79.6%. Inclusion in the prognostic model in addition to the content of IFN- γ , VA and the stage of AMD by AREDS before surgery increased the accuracy of the prognosis to 95.7% ($p < 0.001$).

A general prognostic model of the probability of AMD progression was constructed and implemented, which included the content of IFN- γ in the intraocular fluid, VA and AREDS AMD stage before surgery with an accuracy of 95.7% ($p < 0.001$).

Key words: age-related macular degeneration, age-related cataract, phacoemulsification, immunological markers IFN- γ , IP-9, IL-1 β , diagnosis, prognosis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВМД	– вікова макулярна дегенерація;
ВІ	– вірогідний інтервал;
ГЗ	– максимальна корегована гострота зору з корекцією;
ПД _{AREDS}	– показник динаміки змін ВМД за шкалою AREDS;
ОКТ	– оптична когерентна томографія;
-2*log	– коефіцієнт максимальної правдоподібності(Likelihood);
AUC	– площа під діаграмою операційної характеристики;
F	– критерій Фішера;
Me	– медіана варіаційного ряду;
IL-1 β	– інтерлейкін 1 β ;
IP-9	– інтерферон-індукованих хемокін 9;
IFN- γ	– інтерферон-гамма;
Q1, Q3	– 1-й і 3-й квартилі варіаційного ряду;
R	– коефіцієнт множинної кореляції;
R ²	– коефіцієнт детермінації;
ROC	– діаграма операційної характеристики
U	– критерій Mann-Whitney;
Wald	– критерій Wald-статистики;
$\beta \pm SE$	– коефіцієнт регресії і його стандартна похибка;
χ^2	– критерій χ^2 -квадрат Пірсона.