

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Денисюк Ольга Юріївна

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

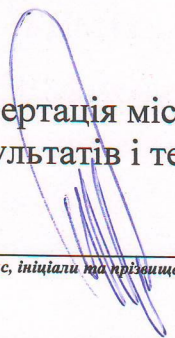
ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ
ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ КАТАРАКТИ

14.01.18 – «Офтальмологія»

222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


О.Ю. Денисюк
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник Риков Сергій Олександрович, доктор медичних наук, професор

Київ - 2020

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 підвищенню ефективності діагностики та оптимізації 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

В розділі 1 представлені та проаналізовані дані сучасної вітчизняної та закордонної літератури про етіологію, патогенез, фактори ризику, сучасну класифікацію вікової макулярної дегенерації. Проведений аналіз показав, що ВМД визначається у 7-8 % населення світу, у структурі первинної інвалідності по ВМД хворі в працездатному віці складають 21 %, а в пенсійному віці – 32 %. Часто ВМД поєднується з віковою катарактою. В наслідок розвитку вікової катаракти, виникає 51 % світової сліпоти, що становить близько 20 мільйонів людей. Найбільш сучасним та безпечним методом хірургічного лікування вікової катаракти є факоемульсифікація з імплантацією інтраокулярної лінзи. Дані про вплив на розвиток та прогресування ВМД хірургічного лікування катаракти дуже обмежені та суперечливі. Дослідження факторів ризику та нових патогенетичних чинників прогресування ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти є актуальним завданням сучасної офтальмології.

В розділі 2 викладено дизайн, матеріали і методи досліджень. Детально надана загальна характеристика роботи. Надано критерії включення та

виключення хворих, робочу класифікацію катаракти та ВМД. Описаний оригінальний спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти за 25-бальною шкалою. Наведено методи офтальмологічних, імунологічних (імуноферментне визначення у внутрішньоочній рідині імунологічних маркерів IFN- γ , IP-9 та IL-1 β) та статистичних досліджень.

У розділі 3 на підставі аналізу матеріалу, викладеному в даному розділі, було встановлено, що на 69,9% очей з віковою катарактою була наявна ВМД. Рання і проміжна стадії (категорія 2 і 3 AREDS) були виявлені у 16,1% випадків, пізня стадія (категорія 4.1 AREDS) – у 25,8% і ексудативна форма (категорія 4.2 AREDS) – у 28,0%. ГЗ до операції ФЕК відповідала стадії ВМД – була гіршою в очах з ВМД категорії 4 AREDS. Доведена залежність між інтраопераційними та післяопераційними факторами та прогресуванням ВМД після ФЕК. На підставі цього розроблена бальна шкала оцінки прогнозування ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти, яка включала в себе ранжировану оцінку інтраопераційних факторів (ступінь щільності ядра кришталика по Buratto, тривалість операції, об'єм іригаційної рідини, показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії, післяопераційну запальну реакцію) від 0 до 5 балів. У випадку, якщо сума балів складала 20-25, прогнозували високий ризик розвитку та прогресування ВМД та низький центральний зір в післяопераційному періоді через 18 місяців спостереження. Також для оцінки прогресування ВМД після ФЕК з імплантацією ІОЛ нами була розроблена оригінальна формула та показник динаміки змін ВМД за шкалою AREDS ($ПД_{AREDS}$) для оцінки прогресування ВМД після ФЕК, який характеризував середню швидкість змін клінічних проявів ВМД. Прогресування ВМД протягом 18 місяців ($ПД_{AREDS} > 0$) було відмічено у 33,3% випадків, у тому числі, у 12,9% розвиток ВМД спостерігався вперше. Величина $ПД_{AREDS}$ характеризувала прогресію ВМД протягом спостереження: при $ПД_{AREDS} = 0,100$ ум.од. прогресія ВМД відбувалася на ранніх термінах (3 місяці), при $ПД_{AREDS} = 0,033$ ум.од. – на

пізніх (12 і 18 місяців). З прогресуванням ВМД після операції ФЕК мав зв'язок вік хворих (хворі без прогресії ВМД були на 6 років молодшими за тих, хто прогресію мав $p=0,001$). Після ФЕК ГЗ достеменно збільшувалася, що залежало від початкової стадії ВМД (ГЗ була гіршою при пізній стадії та при ексудативній ВМД – AREDS 4), а також – від прогресування ВМД (ГЗ була гіршою при $ПД_{AREDS}>0$, а серед випадків прогресування – при $ПД_{AREDS}=0,033$, тобто – при пізньому прогресуванні). Стадія ВМД через 18 місяців спостереження визначається ступенем інтраопераційного ризику, розрахованого за 25БШ та ГЗ до операції ($p<0,001$).

У розділі 4 досліджено вміст імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині, отриманій під час проведення факоемульсифікації, який був суттєво вищим за наявності вікової макулярної дегенерації у порівнянні з її відсутністю (контроль), з максимальними значеннями у 4-й та 5-й групах (при віковій макулярній дегенерації у пізній стадії – категорія 4 AREDS): вміст IFN- γ – у 4,8-5,4 рази; вміст IP-9 – у 5,5-5,9 рази; вміст IL-1 β – у 5,1-5,6 рази ($p<0,001$). При стратифікації за прогресією вікової макулярної дегенерації було відзначено, що вміст IFN- γ і IP-9 вищий при наявності прогресії, ніж без неї (відповідно, у 2,0 та 1,2 рази; $p<0,05$), тоді як за рівнем IL-1 β різниці не виявлено ($p=0,514$). Максимальний рівень всіх маркерів був при пізній віковій макулярній дегенерації, що могло зумовлювати у цих випадках прогресію до неоваскулярної макулопатії. Вміст маркерів суттєво не відрізнявся при ранній (3 місяці після проведення факоемульсифікації) і пізній (12-18 місяців) прогресії вікової макулярної дегенерації. При розвитку вікової макулярної дегенерації вперше після проведення факоемульсифікації суттєво збільшеним виявився вміст IFN- γ і IP-9 при відсутності реакції IL-1 β . Інтраопераційний ризик розвитку та прогресування вікової макулярної дегенерації за 25БШ мав чіткий зв'язок з її стадією до втручання і вмістом маркерів, і був вищим при 4 і 5 балах за кожним показником і при загальних 20-25 балах. Серед досліджених імунологічних маркерів у прогностичну модель прогресування

ВМД увійшов вміст у внутрішньоочній рідині IFN- γ з точністю прогнозу 79,6% ($p < 0,001$). Критичне значення вмісту IFN- γ , при якому розвиток вікової макулярної дегенерації був ймовірним, склало 134,8 пг/мл. Побудована загальна прогностична модель ймовірності прогресування ВМД, в яку увійшли вміст у внутрішньоочній рідині IFN- γ , ГЗ та стадія ВМД за AREDS до операції з точністю 95,7% ($p < 0,001$). Критерієм ефективності виконання оперативного втручання можна вважати ГЗ в кінці спостереження (ГЗ₁₈), яка зворотно залежала від балу інтраопераційного ризику за 25БШ та вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ .

Розділ 5 присвячено аналізу та узагальненню результатів дослідження. Детально проаналізовано отримані результати дослідження та проведено їх порівняння з результатами сучасних досліджень, відомих з літератури за темою дисертації.

Наукова новизна. 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 наукові 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 ПД_{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 достеменною 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 ранжировану 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. прогресія ВМД відбувалася 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.

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

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати 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.

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., Рыков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Рыков С.О., Могілевський С.Ю., патентовласники. Спосіб

прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25.

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.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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.

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 очорухового апарату»: VI наук.-практ. конф. дит. офтальмол. України з міжнар. участю; 2015 червень 18-19. Львів; 2015, с. 95-6.

8. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Денисюк Л.І., Денисюк О.Ю. Вплив хірургічного лікування катаракти на прогресування вікової макулярної дегенерації: 1,5 року спостереження. «Актуальні питання офтальмології»: наук.-практ. конф. офтальмол. Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей України; 2015 жовтень 7-8. Запоріжжя; 2015, с. 190-1.

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; Одесса; 2016, с. 50.

10. Денисюк О.Ю. Факторы риска прогрессирования возрастной макулярной дегенерации после факоэмульсификации катаракты. «Свое дитинство треба бачити»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2018 червень 14-15. Київ; 2018, с. 69-71.

ANNOTATION

Denisyuk O. Optimization of diagnostics of development and progression of age-related macular degeneration after surgical treatment of cataract. - Qualifying scientific work, 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 optimization of diagnosis and prediction of development and progression of age - related macular degeneration after cataract surgery based on the study of diagnostic and pathogenetic role of immunological markers (IFN- γ , IP-9, IL-1 β) in the intraocular fluid.

Objectives of the study:

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

Subject of the study: age-related cataract, surgical treatment, and its influence on the development and progression of AMD, risk factors for the development and progression of AMD after surgical treatment of age-related cataract; IFN- γ , IP-9, IL-1 β , their level in the intraocular fluid; diagnostic and prognostic significance of immune markers IFN- γ , IP-9, IL-1 β in intraocular fluid.

Section 1 presents and analyzes data from modern domestic and foreign literature on the etiology, pathogenesis, risk factors, modern classification of age-related macular degeneration. The analysis showed that AMD is determined in 7-8% of the world's population, in the structure of primary disability for AMD patients in working age are 21%, and in retirement age - 32%. AMD is often combined with age-related cataract. As a result of the development of age-related cataracts, there is 51% of global blindness, which is about 20 million people. The most modern and safest method of surgical treatment of age-related cataracts is phacoemulsification with intraocular lens implantation. Data on the impact on the development and progression of AMD of cataract surgery are very limited and contradictory. The study of risk factors and new pathogenetic factors of AMD progression after surgical treatment of age-related cataracts is an urgent task of modern ophthalmology.

Section 2 describes the design, materials and research methods. The general characteristic of work is given in detail. Criteria for inclusion and exclusion of patients, working classification of cataract and AMD are provided. An original method for predicting the development of age-related macular degeneration after cataract surgery on a 25-point scale is described. Methods of ophthalmological, immunological (enzyme-linked immunosorbent assay in intraocular fluid immunological markers IFN- γ , IP-9 and IL-1 β) and statistical studies are presented.

In section 3, based on the analysis of the material presented in this section, it was found that 69.9% of eyes with age-related 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%. VA before the PHACO operation corresponded to the stage of AMD - was the worst in the eyes of AMD category 4 AREDS. The relationship between intraoperative and postoperative factors and the progression of AMD after PHACO has been proven. Based on this, a score scale for predicting AMD after surgical treatment 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 diffuse energy index, postoperative response), 0 to 5 points. If the score was 20-25, a high risk of AMD development and progression and low central vision in the postoperative period were predicted after 18 months of follow-up. Also, to assess the progression of AMD after PHACO with IOL implantation, we developed an original formula and dynamics indicator of AMD changes according to the AREDS scale (DIAREDS) to assess the progression of AMD after PHACO, which characterized the average rate of changes in clinical manifestations of AMD. Progression of AMD over 18 months (DIAREDS > 0) was observed in 33.3% of cases, including the development of AMD in 12.9% for the first time. The value of DIAREDS characterized the progression of AMD during the observation: when DIAREDS = 0.100 u. progression of AMD occurred in the early stages (3 months), with DIAREDS = 0.033 u. - in the late period (12 and 18 months). The age of patients was associated with the progression of AMD after PHACO

surgery (patients without AMD progression were 6 years younger than those who had progression; $p = 0.001$). After PHACO VA significantly increased, which depended on the initial stage of AMD (VA was worse in the late stage and in exudative AMD - AREDS 4), as well as - on the progression of AMD (VA was worse in DIAREDS > 0 , and among cases of progression - in DIAREDS = 0.033 u., ie - with late progression). The stage of AMD after 18 months of follow-up is determined by the degree of intraoperative risk, calculated for 25PS and VA before surgery ($p < 0.001$).

Section 4 examined the content of immunological markers in the intraocular fluid obtained during phacoemulsification was significantly higher in the presence of age-related macular degeneration compared with its absence (control), with maximum values in the 4th and 5th groups (with age-related macular degeneration) in the late stage - category 4 AREDS): the content of IFN- γ - 4.8-5.4 times; the content of IP-9 - 5.5-5.9 times; the content of IL-1 β is 5.1-5.6 times ($p < 0.001$). When stratifying the progression of age-related macular degeneration, it was noted that the content of IFN- γ and IP-9 is higher in the presence of progression than without it (respectively, 2.0 and 1.2 times; $p < 0.05$), while the level of IL-1 β difference was not detected ($p = 0.514$). The maximum level of all markers was in late age-related macular degeneration, which could cause in these cases progression to neovascular maculopathy. The content of markers did not differ significantly in the early (3 months after phacoemulsification) and late (12-18 months) progression of age-related macular degeneration. With the development of age-related macular degeneration for the first time after phacoemulsification, the content of IFN- γ and IP-9 was significantly increased in the absence of the IL-1 β reaction. The intraoperative risk of developing and progressing age-related macular degeneration at 25 PS was clearly related to its preoperative stage and marker content, and was higher at 4 and 5 points for each indicator and at a total of 20-25 points. Among the studied immunological markers, the prognostic model of AMD progression included the content of IFN- γ in the intraocular fluid with a prognosis accuracy of 79.6% ($p < 0.001$). The critical value of IFN- γ content, in which the development of age-

related macular degeneration was probable, was 134.8 pg / ml. A general prognostic model of the probability of AMD progression was constructed, which included the content of IFN- γ in the intraocular fluid, VA and the AREDS AMD stage before surgery with an accuracy of 95.7% ($p < 0.001$). The criterion for the effectiveness of surgical intervention can be considered VA at the end of observation (VA18), which inversely depended on the score of intraoperative risk for 25PS and the content of intraocular fluid IFN γ .

Section 5 is devoted to the analysis and generalization of research results. The obtained research results are analyzed in detail and compared with the results of modern research known from the literature on the topic of the dissertation.

Scientific novelty. Scientific data on the combination of AMD and age-related cataract have been clarified: it has been established that 69.9% of eyes with cataract 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 predicting AMD after surgical treatment 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 diffuse energy index, postoperative response) 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 after 18 months of observation (Patent of Ukraine for invention №121065; Patent of Ukraine for utility model №130989) was predicted.

Refined data on the relationship between the age of patients with the progression of AMD after PHACO surgery were clarified: 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).

Refined 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 significantly increased the 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 GH 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. The original formula and dynamics indicator of AMD changes according to the AREDS scale (DIAREDS) 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 (DIAREDS > 0) was in 33.3% of cases, including 12.9%, the development of AMD was observed for the first time. The value of DIAREDS characterized the progression of AMD during the observation: when DIAREDS = 0.100 u. progression of AMD occurred in the early stages (3 months), with DIAREDS = 0.033 u. - in the late period (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 according to 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 put into practice, 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 cataracts, phacoemulsification, immunological markers IFN- γ , IP-9, IL-1 β , diagnosis, prognosis.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ КАТАРАКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1 Епідеміологія та класифікація вікової макулярної дегенерації	29
1.2 Етіологія та патогенетичні механізми розвитку вікової макулярної дегенерації	32
1.3 Вплив хірургії катаракти на розвиток і прогресування вікової макулярної дегенерації	42
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	47
2.1 Дизайн і матеріал досліджень; загальна характеристика роботи	47
2.2 Методи клінічних досліджень	52
2.2.1 Методи загальноклінічних досліджень	52
2.2.2 Методи офтальмологічних досліджень	53
2.3 Лікування хворих на вікову катаракту	57
2.4 Методи імунологічних досліджень	60
2.5 Методи статистичних досліджень	61
РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ НА РОЗВИТОК ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВІКОВОЇ КАТАРАКТИ – ФАКОЕМУЛЬСИФІКАЦІЇ ТА ІМПЛАНТАЦІЇ ІНТРАОКУЛЯРНОЇ ЛІНЗИ	64
3.1 Клінічна характеристика перебігу післяопераційного періоду	64
3.2 Особливості розвитку та прогресування ВМД після ФЕК з імплантацією ІОЛ	71

РОЗДІЛ 4 ІМУНОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯ ФАКОЕМУЛЬСИФІКАЦІЇ КАТАРАКТИ	87
4.1 Зв'язок імунологічних маркерів з виникненням та прогресією ВМД після ФЕК з імплантацією ІОЛ	87
4.2 Вплив вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування ВМД	94
4.3 Довгостроковий прогноз прогресування ВМД після ФЕК з імплантацією ІОЛ	97
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	112
ВИСНОВКИ	121
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	125
ДОДАТКИ	161
Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи у науковий та практичній діяльності	161
Додаток № 2. Список публікацій здобувача та апробацій	173

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

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 (для логістичних регресійних моделей);
F	– критерій Фішера;
Me	– медіана варіаційного ряду;
n	– кількість спостережень (у таблицях);
IL-1 β	– інтерлейкін 1 β ;
IP-9	– інтерферон-індукованих хемотинів 9;
IFN- γ	– інтерферон-гамма;
p	– вірогідність відмінностей від нульової гіпотези;
Q1, Q3	– 1-й і 3-й квартилі варіаційного ряду;
R	– коефіцієнт множинної кореляції;
R ²	– коефіцієнт детермінації;
ROC	– діаграма операційної характеристики (для логістичних регресійних моделей);
t	– критерій Ст'юдента;
U	– критерій Mann-Whitney;
Wald	– критерій Wald-статистики;
$\beta \pm SE$	– коефіцієнт регресії і його стандартна похибка;
χ^2	– критерій хі-квадрат Пірсона.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) характеризується незворотнім прогресуючим ураженням центральної фотоактивної зони сітківки і є однією з нозологічних форм, яка найбільш часто викликає втрату зору серед населення розвинених країн світу [15]. Вікова макулярна дегенерація становить 7-8% всієї сліпоти в світі і є найпоширенішою причиною сліпоти в розвинених країнах, особливо у людей старше 60 років [206, 212, 217, 243, 313]. У структурі первинної інвалідності по ВМД хворі в працездатному віці складають 21%, а в пенсійному віці – 32% [38].

Частота ВМД зростає паралельно зі збільшенням віку хворих. Так, у віковій групі від 52 до 64 років вона становить 1,6%, від 65 до 74 років - 15%, від 75 до 84 років - 25%, а серед осіб старше 85 років - 30%. За даними ВООЗ, частка населення старшої вікової групи в економічно розвинених країнах становить близько 20%, а до 2050 р зросте, ймовірно, до 33% [36]. Відповідно, в зв'язку з очікуваним збільшенням тривалості життя, неухильним зростанням атеросклерозу і супутньої патології проблема ВМД залишається найбільш актуальною. До того ж в останні роки намітилася чітка тенденція до «омолодження» даного захворювання [39].

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 [42].

Незважаючи на численні дослідження, етіологія та патогенез цього захворювання залишаються остаточно не з'ясованим. ВМД відноситься до багатofакторних 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 різних робіт. Отримані результати дозволяють стверджувати, що куріння, крім віку і етнічного походження, є єдиним фактором ризику, значимість якого підтверджувалася у всіх дослідженнях. Відмова від паління може знижувати ризик розвитку ВМД [38, 51].

В даний час інтенсивно вивчається роль спадкових факторів у виникненні цього захворювання. Багато дослідників вказують на аутосомно-домінантний тип спадкування даної патології [55]. Виникнення ВМД пов'язують з мутаціями в генах ARMD1 [1q25-q31], FBLN6 [1q24-q25], ARMD3 [14q32.1] [36]. На думку J.D. Gass, сімейний анамнез є важливим фактором ризику у 20% хворих ВМД. Встановлено триразове зростання ризику розвитку ВМД, якщо захворювання зустрічається у родичів в першому поколінні [71].

Істотна роль у розвитку ВМД відводиться серцево-судинним захворюванням. При атеросклерозі ризик ураження макулярної області зростає в 3 рази, а при наявності гіпертонічної хвороби – в 7 разів [52]. Атеросклеротичні бляшки загальної сонної артерії збільшують ризик розвитку ВМД в 2,5 рази, бляшки в області біфуркації сонних артерій – в 4,7 рази [55]. Крім того, встановлено зниження регіонального кровопостачання у більшій частини хворих ВМД. За даними літератури, зниження лінійної швидкості кровотоку в очній артерії у хворих ВМД зазначається в 78,7% випадків. Дослідження з використанням методу імпульсно-хвильової доплерографії встановлено значне зниження об'ємної швидкості кровотоку в системі задніх коротких циліарних артерій. Відзначено тенденцію до зниження гемодинамічних показників у міру прогресування дистрофічного процесу [65].

Нерідко ВМД поєднується із віковою катарактою. В наслідок розвитку вікової катаракти, виникає 51% світової сліпоти, що становить близько 20 мільйонів людей [42]. Оскільки люди у світі живуть довше, очікується, що кількість людей із катарактою зростатиме. Катаракта також є важливою причиною зниження зору як в розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються. Сучасна хірургія катаракти безпечна і в більшості випадків є

високорезультативною. Тому актуальне дослідження факторів, що негативно впливають на формування зорових функцій в постопераційному 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 ВМД після видалення катаракти. Катаракта в поєднанні з ВМД знижує післяопераційний ефект та віддалений результат не завжди сприятливий.

На сьогоднішній день ультразвукова факоемульсифікація (ФЕК) є провідним методом відновлення зору при катаракті і по праву вважається «золотим стандартом» катарактальної хірургії.

Спостереження за хворими без ознак вікової макулярної дегенерації протягом 2-х років після екстракапсулярної екстракції катаракти або факоемульсифікації показало, що у 26% розвинулась вікова макулярна дегенерація. Автори роблять висновок, що артіфакія є фактором ризику вікової макулярної дегенерації [155]. За іншими даними, переконливих доказів впливу хірургії катаракти на вікову макулярну дегенерацію немає [134]. Існує дослідження, яке підтверджує, що якість життя хворих з ранньою віковою макулярною дегенерацією, вчасно прооперованих з приводу катаракти, була набагато вищою, ніж у хворих, прооперованих пізніше [262].

Отже, виходячи з вище викладеного, можливо зробити висновок, що розробка нових критеріїв діагностики та вивчення факторів ризику розвитку та прогресування ВМД після хірургічного лікування катаракти, є актуальним завданням 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 здобувач 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: офтальмологічні (візометрія, рефрактометрія (Topcon KR 8800), периметрія ("Humphrey" фірми "Carl Zeiss Meditech Inc."(Німеччина),тонометрія (Tonometer HNT-7000 фірми Huvitz), біомікроскопія (щілинна лампа SL9900 фірми CSO), офтальмоскопія (SL9900 фірми CSO і макулярної лінзи Volk 90D), оптична когерентна томографія (ОСТ Stratus (Carl Zeiss, Німеччина), програма Macular Cube),, А і В сканування («Ultrasonic A\B scanner and biometer UD-6000 фірми Tomey» (США), флуоресцентна ангіографія (TRC NW75F фірми Topcon (Японія), програма Retinal camera та 10% розчин Флюорисциту), імуноферментні методи (вміст у внутрішньоочній рідині імунних маркерів запалення IFN- γ , IP-9, IL-1 β); методи статистичного аналізу.

Наукова новизна результатів дослідження.

- 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 наукові 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 достеменною 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 ранжировану 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 (PD_{AREDS}) після ФЕК, який характеризував середню швидкість зміни клінічних проявів ВМД від доопераційного стану ($ВМД_0$) до кінця періоду спостереження ($ВМД_{18}$). При $PD_{AREDS}=0,100$ ум. од. прогресія ВМД відбувалася на ранніх термінах (3 місяці), при $PD_{AREDS}=0,033$ 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. Отримані результати дослідження впроваджені в роботу Київської міської клінічної офтальмологічної 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 на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедрі офтальмології ФПДО Львівського

національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедрі офтальмології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України.

Особистий внесок здобувача.

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

Дисертант самостійно виконав інформаційний і патентний пошук та аналіз літератури з досліджуваної проблеми.

Клінічні спостереження за хворими на ВМД та вікову катаракту автор виконав самостійно в період з 2015 по 2018 року в Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока».

Хірургічне лікування 86 хворих (93 ока) на вікову катаракту – факоемульсифікацію катаракти з імплантацією задньокапсулярної інтраокулярної лінзи виконано здобувачем.

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

Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти, на який був отриманий «Патент України на винахід» та «Патент України на корисну модель», розроблений дисертантом у співавторстві з д.мед.н., професором С.О. Риковим та д.мед.н., професором С.Ю. Могілевським. (Патент України на винахід № 121065, Патент України на корисну модель № 130989).

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 обговорені результати дослідження і сформульовані положення наукової новизни, практичної значимості, висновки та практичні рекомендації.

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

Апробація результатів дисертації.

Отримані результати були обговорені на VI науково-практичній конференції дитячих офтальмологів України з міжнародною участю (Львів, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2015», присвяченої 140-річчю з дня народження академіка В.П. Філатова. (Одеса, 2015); науково-практичній конференції офтальмологів Запорізької, Дніпропетровської та Херсонської областей України (Запоріжжя, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2016» (Одеса, 2016); 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 статі відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», 1 Патент України на винахід та 1 Патент України на корисну модель, 5 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів.

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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ КАТАРАКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія та класифікація вікової макулярної дегенерації

ВМД – патологія, що обумовлена дегенеративними процесами, які відбуваються в пігментному епітелії сітківки, фоторецепторах та хоріокапілярах [11, 104, 105, 203, 220]. У зв'язку з подовженням життя кількість випадків ВМД в загальній структурі офтальмологічної патології поступово збільшується [5, 10, 22, 92, 205, 221, 305]. Середній вік хворих, у яких розвивається захворювання складає 50 років, але в ряді випадків воно розвивається вже після 40 років. В останні роки відмічається «омолодження» хворих на ВМД [10, 34, 59, 69, 98, 105].

У хворих віком від 65 років частота ВМД складає 25 %, а понад 70 – збільшується до 80 % [261]. Серед хворих в країнах Європи ВМД як причина сліпоти випереджає глаукому та діабетичну ретинопатію [17, 58, 197, 249, 261].

ВМД – захворювання, що має зв'язок з расовою приналежністю, порівняння різних етнічних груп також виявило суттєві розбіжності [99]. Так, найбільша частота захворювання була серед кавказької популяції, потім – серед латиноамериканців та азіатів, найнижчі показники мають афроамериканці [144]. За даними [114] в США у 2010 році налічувалося 2 мільйони хворих на ВМД, що за прогнозами за десять років збільшиться на 50 %. В Україні інвалідність внаслідок ВМД серед працездатної частини населення складає 12,5 %, а серед осіб пенсійного віку – 22 % [86].

Дане захворювання розвивається внаслідок ураження центральної ділянки макули: пігментного епітелію, мембрани Бруха, хоріокапілярного

шару сітківки та призводить до зниження ГЗ й інвалідизації хворих [3, 11, 32, 46, 58, 218, 250].

На ранніх стадіях розвитку захворювання майже не має симптомів, але подальше прогресування призводить до погіршення розпізнавання об'єктів, труднощів при читанні, розвитку центральних та парацентральных скотом, мікропсії та метаморфопсії [250]. При розвитку ВМД знижується не тільки гострота зору, але й чутливість до контрастності, змінюється сприйняття кольору, з'являється фотопсія [67].

В процесі захворювання відбувається утворення друз між пігментним епітелієм та мембраною Бруха, що складаються із цілого ряду різноманітних компонентів: фосфоліпіди, холестерин, імуноглобуліни, тригліцериди, амілоїд та інші [32, 122, 327]. Відбувається атрофія пігментного епітелію, зменшення товщини сітківки, ушкодження судин мікроциркуляторного руслу та крововиливи [57, 69]. Тяжкість захворювання обумовлена ураженням обох очей, локалізацією патології в центральних відділах сітківки, прогресуючим перебігом захворювання [88, 92].

Вперше клініка ВМД була описана як «центральна атрофія хоріоїдеї», дослідник використав термін «синільна макулярна дегенерація» [77, 156]. В подальшому більш поширеними термінами стали «вікова макулярна хвороба», «вікова макулопатія» та «вікова макулярна дегенерація» [226].

Загалом, ВМД підрозділяють на дві клінічні форми: суху та вологу [139], обидві форми можуть викликати втрату зору. Суха форма зустрічається в більшій кількості випадків, але можлива трансформація сухої ВМД у вологу [1, 101, 203]. Волога форма є причиною втрати зору у 90 % випадків. Існує декілька класифікацій ВМД, в основі яких є клінічні симптоми та особливості перебігу захворювання [12].

Класифікація ВМД за Гасом (1967 р.) [11] включає:

- ВМД-0: вікова макулопатія (умовно стабільна);
- ВМД-1: «суха» макулодистрофія;
- ВМД-2: трансудативна (без маніфестації субхоріоїдальної

неоваскуляризації);

- ВМД-3: неоваскулярна (маніфестована субхоріоїдальна неоваскуляризація;

- ВМД-4: геморагічна;

- ВМД-5: проліферативно-деструктивна.

Класифікація, що запропонована Кацнельсон Л.А. зі співав. у 1986 році, налічує 3 форми [52]:

1 – неексудативна «суха», яка має наступні ознаки: перерозподіл пігменту, дефекти та атрофія пігментного епітелію й хоріоепітеліального шару, ретинальні друзи;

2 – ексудативна «волога», для якої характерні наступні стадії:

- відслойка пігментного епітелію;

- відслойка нейроепітелію;

- неоваскуляризація;

- ексудативно-геморагічна відслойка пігментного епітелію та нейроепітелію;

3 – рубцова.

Американською академією офтальмології у 2001 році була розроблена класифікація ВМД AREDS (Age Related Eye Disease Study) [10, 73]:

- категорія 1 AREDS – відсутність ВМД, спостерігається наявність невеликої кількості друз діаметром до 63 мікрон або їхня відсутність;

- категорія 2 AREDS – рання стадія ВМД: наявність змін пігментного епітелію сітківки чи множинна кількість невеликих друз або декілька друз середнього розміру від 63 до 124 мікрон;

- категорія 3 AREDS – проміжна стадія ВМД: велика кількість друз середнього розміру, одна велика друза розміром понад 124 мікрони чи географічна атрофія, що не поширюється на центральну ямку;

- категорія 4 AREDS – пізня стадія ВМД, що характеризується географічною атрофією пігментного епітелію сітківки та хоріокапілярного шару центральної ямки сітківки або неоваскулярною макулопатією.

Клінічна класифікація, запропонована Н.В. Песечниковою та А.Р. Король на ХІІ з'їзді офтальмологів України у 2010 році виділяє дві стадії ВМД [78]:

1. Вікова макулопатія.
2. Вікова макулярна дегенерація:
 - 2.1. суха форма;
 - 2.2. транссудативна відслойка пігментного епітелія сітківки;
 - 2.3. ексудативна форма.

До пізньої стадії ВМД відносять хоріоїдальну неоваскуляризацію, неоваскулярну макулопатію та дисковидний рубець [11]. Хоріоїдальна неоваскуляризація в залежності від локалізації може бути: субфовеолярна (розташована в межах 1 мікрону від центру фовеоли), юстафовеолярна (в межах 1-200 мікрон від центру фовеоли), екстрафовеолярна (понад 200 мікрон від центру фовеоли), юстапапілярна (поблизу диску зорового нерва), периферична [11]. Особовими формами хоріоїдальної неоваскуляризації є ретинальна ангіоматозна проліферація та ідіопатична поліповидна хоріоїдоваскулопатія [11].

Оскільки рання діагностика ВМД має певні труднощі, продовжується пошук інформативних біомаркерів захворювання, які можуть використовуватися у осіб підвищеного ризику для ранньої діагностики, використовуватися при скринінгових дослідженнях і виступати в якості критеріїв моніторингу лікування та визначення прогнозу [61, 83, 111, 226, 279, 286, 310].

1.2 Етіологія та патогенетичні механізми розвитку вікової макулярної дегенерації

ВМД є мультифакторним захворюванням, у етіології якої мають значення фактори оточуючого середовища, спадковість та запалення [34, 43, 79, 103, 141, 250]. Питання патогенезу захворювання остаточно ще не визначенні і продовжують досліджуватися [2, 86, 114, 211, 220, 257, 324, 325].

Факторами ризику розвитку ВМД є спадковість, вік, цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, атеросклероз, захворювання нирок [2, 11, 20, 22, 31, 76, 135, 214, 311, 316].

Вік є одним із найбільш вагомих факторів ризику розвитку ВМД [199]. Підсумок спостережень клінічних випадків в залежності від віку за даними N.G. Lambert зі співав. (2016) наведено в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Поширеність ВМД в залежності від віку [226]

Вік	Географічна атрофія	Неоваскулярна форма ВМД	Інші пізні форми ВМД
<55	0,08 (0–0,15)	0,14 (0–0,28)	0,2 (0–0,39)
5–64	0,25 (0,04–0,47)	0,37 (0,09–0,65)	0,25 (0,13–0,38)
5–74	1,37 (0,17–2,57)	0,68 (0,3–1,05)	1,62 (0,67–2,57)
5–84	2,25 (1,26–3,24)	2,52 (1,7–3,33)	4,93 (3,19–6,67)
85+	7,54 (3,31–11,77)	8,49 (5,41–11,57)	14,47 (11,57–17,36)

М. Reibaldi зі співав. (2016) на підставі результатів своїх досліджень також показали, що суттєве значення має географічне розташування та рівень інсоляції [267]. Крім того, ушкоджуючий вплив на фоторецепторні клітини сітківки має синє світло короткохвильового діапазону випромінювання, тобто ультрафіолетове, що має більш високу енергію в порівнянні з іншими складовими частинами світла [94].

Ще одним із суттєвих факторів ризику розвитку ВМД є паління [148, 195, 216], про що свідчить корелятивний зв'язок між тривалістю паління, кількістю сигарет та тяжкістю захворювання [154, 259]. Внаслідок паління відбувається зниження рівня антиоксидантів, а також утворення токсичного гідрохінону, що має негативний вплив на пігментний епітелій сітківки [249, 250]. До факторів ризику відносять також і надмірне споживання алкоголю [1].

Фактори харчування та порушення обміну речовин мають значення для розвитку ВМД [110, 130, 175]. Збільшення рівня холестерину може призводити до накопичення амілоїду в сітківці [153], підвищення концентрації жирних

кислот збільшує ризик утворення друз та ушкодження пігментного епітелію [201]. Утворення друз, локальна ішемія тканин, ушкодження пігментного епітелію та мембрани Бруха сприяють активації фактору росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor – VEGF) [41]. Під впливом VEGF відбувається процес неоваскуляризації, збільшується проникність судин, відбувається поширення клітин судинного епітелію та поява аномальних мікросудин під епітеліальним шаром, що можуть формувати субретинальні екстравазати та бути причиною кровотеч [1, 41, 67, 70, 116, 123].

Зважаючи на важливу роль порушень обміну речовин в патогенезі ВМД, при лікуванні сухої форми особливу увагу приділяють корекції харчового раціону та застосуванню протективних нутрієнтів [63, 79, 93, 142, 213, 237, 249, 258]. Дозогексаєнова кислота, лютеїн та зеаксантин забезпечують захист пігментного епітелію макули від оксидативного стресу та фототоксичності, а вітаміни В₆ і В₁₂ з фолієвою кислотою знижують рівень гомоцистеїну, що позитивним чином впливає на стан ендотелію [145, 173].

Збільшення споживання омега-3 поліненасичених жирних кислот має нейропротективний та антиангіогенний ефекти [241]. Також проєктивний ефект має вітамін D, збільшення його рівня понад 38 нмоль/л попереджує прогресування ексудативної форми захворювання [242]. Корисними є добавки цинку, який необхідний для нормального функціонування сітківки [89], крім того роботами R. Nan зі співав. (2011) показано його вплив на фактор комплементу Н і сприятливий ефект щодо функціонального стану сітківки [252]. Тож дефіцит перелічених протективних нутрієнтів, в свою чергу, може сприяти розвитку ВМД [142, 242, 249, 258, 306].

ВМД – захворювання, що має гендерні особливості: за даними більшості авторів дана патологія розповсюджена здебільшого серед жінок, ніж чоловіків [51, 63, 90, 176, 215, 256, 274, 297].

Супутня серцево-судинна патологія: атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба призводять до циркуляторної гіпоксії на рівні цілого організму й сітківки зокрема [34, 63]. Індуковані гіпоксією фактори

HIF-1 (Hypoxia inducible factor-1) та HIF-2 беруть участь у неоваскуляризації та формуванні ексудативної форми ВМД [283].

Між ураженням судин атеросклеротичним процесом та утворенням друз є певний зв'язок, тому серцево-судинні захворювання як супутня патологія є одним із факторів ризику розвитку ВМД. Основними компонентами друз, як і атеросклеротичних бляшок, є ліпіди, аполіпопротеїни В і Е, фактори комплементу, що може свідчити щодо спільності загальних біохімічних та імунологічних процесів в основі їх формування [156]. В друзях також є амілоїд, ефіри холестерину, імуноглобуліни, фосфоліпіди, вітронектин та інше. Роботами Л.А. Сухіної з співав. (2013) доведено позитивний ефект від включення в комплексний план лікування ВМД препарату із групи статинів – аторвастатину на тлі гіполіпідемічної дієти. У даних хворих не тільки покращився ліпідний профіль крові, але й спостерігалось зменшення розмірів відносних скотом, збільшення сумарного поля зору, зниження показника порогу електричної чутливості по фосфену та збільшення значення показника критичної частоти злиття мелькань [97].

Пігментний епітелій сітківки виконує багато функцій: підтримує функціонування фоторецепторних клітин, захищає сітківку від надмірної дії світла, бере участь в утворенні гемато-ретинального бар'єру, в перетворенні та зберіганні ретиноїду, продукує цілий ряд біологічно-активних речовин та факторів, забезпечує транспорт рідини й іонів, здійснює лізис та вилучення дистальних сегментів фоторецепторів, що оновлюються [73, 285]. Клітини епітелію, як і інші клітини організму, змінюються під час старіння, але більш виражена дегенерація пігментного епітелію при ВМД сприяє втраті зору [204, 205].

Дегенеративні процеси в фоторецепторних клітинах й пігментному епітелії та потовщення мембрани Бруха пов'язані з енергодефіцитом внаслідок порушень мітохондрій, накопиченням активних форм кисню, зниженням активності антиоксидантних ферментів, зокрема супероксиддисмутази [23, 35, 100, 158].

Продукти метаболізму пігментного епітелію сітківки в нормі елімінуються капілярами судинної оболонки ока, але його дисфункція та збільшення проникності мембрани Бруха призводять до накопичення речовини між двома шарами (друзи), при цьому відбувається потовщення колагенових шарів мембрани Бруха, дегенеративні зміни еластину та кальцифікація [90, 99, 101, 123, 129, 210]. Ушкодження сітківки відбувається і внаслідок надмірного збільшення ліпофусцину, який в високих концентраціях призводить до утворення карбоксиетилпіррольних білків CER (carboxyethylpyrrole proteins) і окиснення біс-ретиноїдів [73, 87, 255].

Безумовно, ключовим моментом в дисфункції пігментного епітелію та розвитку ВМД є порушення мікроциркуляції в сітківці [32, 35, 37, 60, 64, 78, 86]. Фактор активації тромбоцитів PAF (Platelet-Activating Factor) активується при розвитку ушкоджень та запальних процесах внаслідок вивільнення гістаміну, серотоніну, вільних радикалів і, в свою чергу, через взаємодію з Р-селектинами ендотелію судин викликає адгезію та активацію тромбоцитів, сприяє розвитку мікротромбозів та мікроциркуляторних розладів, має цитотоксичний вплив на ендотеліоцити судин сітківки, сприяє збільшенню проникності та міграції лейкоцитів, активації фосфоліпаз та протеаз й поширенню зони вторинної альтерації [183]. Крім того, PAF викликає апоптоз кератиноцитів та міофібробластів, активує селективні матриксні металопротеїнази, серинові протеази, фактори транскрипції та апоптоз [250]. Бере участь PAF і в процесах неоангіогенезу за рахунок активації процесів ліпідної пероксидації й VEGF та пригнічення антиангіогенного тромбоспондіну TSP-1 (Thrombospondin-1) [181].

Загибель клітин при ВМД може відбуватися різними шляхами: апоптозом, піроптозом (залежить від каспази 1) і некроптозом (залежний від білків RIPK3 і MLKL некроз), при цьому імовірно є механізми, що впливають на вибір конкретного шляху [178, 203, 245, 246]. Імовірним ініціатором некротичної гибелі клітин може бути оксидативний стрес [179, 271, 309].

Активация оксидативного стрессу приводит до виснаження АТФ, енергодефіциту; генерація пероксиду водню призводить до некротичної загибелі клітин [180, 323]. При ВМД деградація пігментного епітелію шляхом піроптозу та некроптозу суттєво перевищує рівень програмованої клітинної загибелі шляхом апоптозу [118, 178]. Активация піроптозу відбувається в результаті перевантаження клітин пігментного епітелію ліпофусцином та подальшого порушення лізосомальних мембран з виходом ферментів внаслідок ліпофусцин-опосередкованого оксидативного стресу [70, 125].

Аутофагія розглядається як варіант запрограмованої загибелі клітин, оскільки апоптотичні сигнальні механізми можуть запускати процес аутофагії, що має і зворотній вплив [318]. Аутофагія пов'язана з рядом захворювань [247, 245, 246] і в патогенезі ВМД відіграє певну роль, як один із механізмів деградації клітин пігментного епітелію [166]. Аутофагія – механізм, що підтримує гомеостаз та забезпечує лізосомальну деградацію ушкоджених клітинних компонентів, які можуть бути використані для енергозабезпечення й метаболізму інших клітин [247]. Відкладення друз при сухій формі ВМД свідчить щодо недостатності механізмів видалення білкових відходів, які при нормальному функціонуванні підлягають деградації через протеосомний механізм чи аутофагію [227]. Тож недостатність механізмів аутофагії призводить до накопичення токсичних для пігментного епітелію речовин, в тому числі і ліпофусцину [202]. На сучасному етапі роль аутофагічних механізмів в патогенезі захворювань сітківки активно досліджується [272].

В основі патогенезу ВМД також певну роль відіграє і порушення обміну білків, так званого «протеомного гомеостазу», який забезпечується поєднанням механізмів синтезу та протеолізу [166]. Не тільки недостатність аутофагії, але й недостатній протеасомний протеоліз може призводити до накопичення ліпідів, вуглеводів, білків, що надходять з пігментного епітелію, беруть участь у формуванні друз і прогресуванні ВМД [166].

Провідну роль в патогенезі ВМД відіграють запалення та оксидативний стрес [23, 90, 115, 124, 132, 205, 300, 321]. В якості одного з індукторів

запалення виступає оксидативний стрес, під впливом якого відбувається ушкодження клітин та ініціація імунної відповіді [188, 194, 280, 294].

Оксидативний стрес пов'язаний із рядом механізмів, що залучаються в патогенез ВМД, одним з них є процес репарації ДНК, який порушується в тому числі і внаслідок недостатності аутофагії [124, 151, 168, 222, 323]. Роботами F. Ye у співав. (2016) показано збільшення рівня основного продукту пероксидації поліненасичених жирних кислот – малонового діальдегіду, під впливом якого збільшується рівень VEGF та відбувається порушення міжклітинних контактів [317]. Активації оксидативних процесів сприяють збільшення концентрації кисню в сітківці, дія світлового випромінювання, висока концентрація докозагексаєнової кислоти, а також зниження рівня антиоксидантного захисту, що спостерігається у людей літнього віку [255].

Одним із механізмів захисту клітин сітківки від оксидативного стресу є пігментний фактор епітеліального походження (PEDF – Pigment Epithelium-Derived Factor) [307]. Активація оксидативного стресу з віком обумовлена збільшенням рівня лактат-дегідрогенази, зниженням продукції АТФ, мітохондріальною дисфункцією [228]. PEDF знижує вивільнення цитохрому С, покращує функції мітохондрій, зменшує рівень активних форм кисню та таким чином сприяє стійкості старіючих клітин пігментного епітелію до оксидативного ушкодження [182]. Крім того, одним із механізмів неоваскуляризації є пригнічення активності PEDF, який запобігає ангіогенезу внаслідок накопичення амілоїду [298]. Тож недостатність даного фактору залучена в патогенез дегенеративних змін клітин сітківки при ВМД.

Провідну роль в патогенезі ВМД займає запалення, в якому беруть участь чисельні медіатори: фактор некрозу пухлин $TNF\alpha$, прозапальні цитокіни, фактор активації тромбоцитів. Ендоцитоз амілоїду, холестерину, ліпофусцину призводить до активації інфламасоми NLRP3 та збільшення прозапального цитокіну $IL-1\beta$ (interleukin- 1β), активації оксидативного стресу та зменшенню продукції АТФ [137, 158, 308].

Однією із ланок в реалізацію запального процесу залучається система комплементу [111, 116, 131, 172, 191, 231, 236, 239, 288, 296]. Фактори системи комплементу активуються при розвитку запального процесу, фактор Н бере участь в інактивації C3b компоненту комплементу, що попереджає ушкодження власних клітин. Сучасними дослідженнями встановлено зв'язок фактору Н та ВМД: утворення друз, географічна атрофія та неоваскуляризація [139, 299]. Внаслідок активації системи комплементу відбувається лізис та деструкція клітин; в друзах були відмічені компоненти комплементу C5-C9, що беруть участь у формуванні мембрано-атакуючого комплексу [111, 118].

На розвиток ВМД впливає поліморфізм генів компонентів комплементу, які відрізняються в різних популяційних вибірках [127, 211, 315]. Рядом досліджень показано зв'язок поліморфізмів як факторів системи комплементу, так і їх інгібіторів з розвитком хронічного запалення та динамікою перебігу захворювання [114, 184, 223, 278, 326].

W.A. Tseng зі співав. (2013) показали, що одним із механізмів індукції та підтримування запалення є дестабілізація лізосом, внаслідок якої відбувається вивільнення прозапального цитокіну IL-1 β та відбувається ініційований каспазою-1 піроптоз [302]. Зниження активності фагоцитозу, недостатність лізосомальних ферментів, порушення механізмів аутофагії супроводжуються збільшенням концентрації білків теплового шоку, активацією оксидативного стресу та розвитком хронічного запалення в сітківці, що і призводить в подальшому до тих дегенеративних змін, якими характеризується ВМД [61, 166]. Накопичення друз, в свою чергу, призводить до порушення функціонування клітин пігментного епітелію та активації запалення [232, 320]. S.K. Mitter зі співав. (2014) експериментальними дослідженнями підтвердили роль аутофагії в механізмах захисту клітин від ушкоджуючого впливу ліпофусцину і оксидативного стресу при ВМД [244].

Імунологічні механізми в структурах ока мають свої особливості у зв'язку з особливостями гемато-ретинального бар'єру, що представлений

щільними контактами, відсутністю прямого лімфатичного дренажу та продукцією клітинами пігментного епітелію ряду імуносупресорних речовин, а саме: TGF- β , соматостатину, тромбоспондину, PEDF [319].

Дослідженнями Х. Сао зі співав. (2011) доведено, що у хворих із ВМД та без неї спостерігаються відмінності в фенотипах макрофагів. Так у хворих із ВМД 1 тип макрофагів (M1) перевищував 2 тип (M2) і спостерігалось високе співвідношення M1:M2 [133]. Дані фенотипи макрофагів мають відмінні властивості, а саме: макрофаги 1 типу пов'язані з такими факторами, як інтерферон гама (IFN- γ), ліпополісахаридами та фактором некрозу пухлин α (TNF α), а макрофаги 2 типу – з протизапальними інтерлейкінами 4 і 10 (IL-4, IL-10). Макрофаги 2 типу мають антизапальні властивості, беруть участь у відновленні і ремоделюванні тканин та ангіогенезі. Крім того, встановлено, що макрофаги 1 типу залучають інші клітини через активацію Т-лімфоцитів хелперів 1-го типу (Th1), а макрофаги 2 типу – через Th2 [133].

Отже, макрофаги 2 типу мають протективний ефект і захищають сітківку і судинну оболонку при старінні, тож збільшення макрофагів 1 типу та їх участь у запаленні можна вважати одним із механізмів патогенезу ВМД, особливо на ранніх стадіях. В той же час, зважаючи на ангіогенні властивості макрофагів 2 типу, можна стверджувати щодо негативної ролі даного типу у патогенезі неоваскуляризації на пізніх стадіях ВМД [133].

Роль макрофагів 1 типу у патогенезі ВМД підтверджена в експериментальних дослідженнях F. Cruz-Guilloty зі співав. (2013, 2014): у мишей з експериментальною моделлю ВМД відбувалася інфільтрація сітківки саме макрофагами 1 типу [149, 150].

Патогенез ВМД обумовлений імунологічними факторами, в тому числі порушенням імунологічної реактивності та аутоімунними реакціями [248]. А. Іанпасоне зі співав. (2015) в своєму дослідженні довели, що при ВМД з'являються аутоантитіла до макулярних антигенів сітківки, серед можливих мішеней білки теплового шоку HSPA8, HSPA9, HSPB4, алексин ANXA5, протеїн S100-A9, який в комплексі з іншим білком S100A8 утворює

калпротектин. Дані білки беруть участь в активації запального процесу та підтримують його хронічний стан [193].

Дослідження А.М. Петруні та О.А. Евсюкової (2013) довели, що розвиток імунологічних порушень проявляється активацією аутоімунних реакцій, збільшенням рівня циркулюючих імунних комплексів, рівня сенсibilізації до антигенів сітківки та формуванням вторинної імунологічної недостатності переважно клітинного типу [78].

Вікові зміни (втрата фоторецепторів, потовщення мембрани Бруха, стоншування судинної оболонки) відбуваються і у хворих при старінні без ВМД, тож якщо вік – фактор ризику, то запалення – один із основних патогенетичних механізмів захворювання [119]. Щодо наявності запального процесу свідчить підвищення рівнів інтерлейкинів IL-1 β , IL-1 α , IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 [253].

Ще одним компонентом в ініціації та підтриманні запалення є мікроглія, що представлена резидентними макрофагами сітківки й забезпечує першу лінію захисту при ушкодженні, але у випадку алостатичного перевантаження і постійної активації, мікроглія виступає в якості джерела прозапальних медіаторів [118]. Як правило, мікроглія представлена у внутрішньому ядерному та плексиформному шарах, але в разі ушкодження сітківки при розвитку запалення спостерігається міграція мікроглії до зовнішнього ядерного шару та субретинального простору [118].

Тож багатокомпонентний каскад запалення при ВМД реалізується через макрофаги, систему комплементу, прозапальні цитокини, мікроглію [136, 159, 281, 282, 312].

В етіопатогенезі ВМД мають значення спадковість та генетичні фактори, сучасні дослідження виявили цілий ряд генетичних поліморфізмів, пов'язаних з розвитком ВМД [163, 164, 171, 233, 260, 268, 301, 303]. Найбільш значимі гени, які впливають на розвиток ВМД розташовані на 1, 6 та 10 хромосомах, під їхнім впливом знаходиться контроль ретинального гомеостазу, імунного захисту, запального процесу [146, 254]. Р.Л. Тап зі співав. (2016) виділяють

п'ять груп генів, що асоційовані з розвитком ВМД, а саме гени, що пов'язані з [293]:

- реакцією на стрес,
- ангіогенезом,
- метаболізмом і транспортом ліпідів,
- запаленням та імунітетом,
- позаклітинним матриксом і механізмами адгезії клітин.

Актуальними стають фармакогеномні дослідження, що в перспективі дозволять розробити персоналізовану терапію з урахуванням індивідуальних генетичних даних [114].

Зважаючи на мультифакторіальну природу захворювання, сучасні методи лікування ВМД включають комплекс препаратів: мембрано- та ангіопротектори, фотодинамічну терапію, лазерне лікування, блокатори факторів росту ендотелію [20, 30, 40, 46, 47, 67, 79, 152, 165]. Продовжується пошук нових препаратів та методик лікування ВМД у зв'язку з недостатньою ефективністю існуючих методів [13, 59, 62, 66, 84, 106, 138, 179, 185, 208, 238, 251]. Рядом досліджень також показано залежність ефектів лікування (ефективність антиVEGF-терапії, чутливість до фото динамічної терапії) від варіабельності генів [121, 240, 284].

1.3 Вплив хірургії катаракти на розвиток і прогресування вікової макулярної дегенерації

До факторів, що збільшують рівень розвитку ВМД, відносять супутню офтальмологічну патологію: видалення катаракти, гіперметропію [187]. Катаракта визнана не тільки медичною, але й соціальною проблемою в усьому світі у зв'язку з високим рівнем інвалідизації хворих та відповідним навантаженням на суспільство [48, 56, 262, 277]. Катаракта, як і ВМД, є поширеною патологією у осіб похилого віку [14, 105, 86, 289]. Згідно даних літератури, частота катаракти складає 33 на 1000 населення, а у осіб понад 70 років – 260 на 1000 населення серед чоловіків та 460 на 1000 населення серед

жінок [105]. В Україні дані цифри коливаються на рівні 980-1200 на 100 тисяч населення [96].

В патогенезі катаракти мають значення ті ж фактори, пов'язані з віком, що і для ВМД, а саме: порушення обміну речовин, атеросклеротичне ураження судин, серцево-судинна патологія, недостатність механізмів антиоксидантного захисту та збільшення рівня оксидативного стресу [45, 56, 74, 91, 108, 167]. В той же час є припущення, щодо протективного ефекту зменшення прозорості кришталику, що зменшує проникнення світла на сітківку [105].

Хірургічне лікування катаракти є найбільш поширеним засобом корекції [230, 295, 322]. Так в США щороку проводиться понад 2 мільйони операцій, в той же час можливими факторами, які призводять до прогресування ВМД після операційного втручання можуть бути хірургічна травма, активація запального процесу, збільшення впливу інсоляції після видалення кришталику [289]. Але сучасні дані щодо негативного перебігу та прогресування ВМД після хірургічного лікування катаракти досить суперечливі [50, 134, 177, 192, 224, 291].

ФЕК може призводити до післяопераційного макулярного набряку та кистозних змін сітківки, внаслідок кавітаційного стресу відбувається відшарування задньої гіалоїдної мембрани [14]. У хворих із ВМД після видалення катаракти формування макулярного набряку та потовщення сітківки спостерігається майже в 50 % [95].

Дане ускладнення вперше було описане 1953 році S.I. Irvine, а зараз має назву синдром Ірівна-Гасса, патогенез якого остаточно ще не визначений [29]. В основі патогенезу післяопераційного макулярного набряку та прогресування ВМД головними механізмами виступають запалення та інтенсифікація окиснювальних реакцій [29]. Є дослідження, в якому показано підвищення рівня $\text{TNF}\alpha$ та фактору росту фібробластів у внутрішньоочній рідині та їх зв'язок з розвитком макулярного набряку та потовщенням сітківки після ФЕК [96]. З метою зниження активності запального процесу та макулярного

набряку ряд авторів пропонують використовувати кортикостероїдні препарати після хірургічних втручань з приводу катаракти [14, 29]. Для зниження запального процесу, перекисного окиснення ліпідів, підвищення активності антиоксидантних ферментів В.В. Явтушенко (2011) пропонує після операції використовувати Акоївт та Емоксипін [107].

Основним питанням впливу хірургічного втручання при лікуванні катаракти є вирішення проблеми прогресування ВМД та розвиток неоваскуляризації після операції [49, 126, 134, 190, 289]. С.У. Ноорер зі співав. (2009) не виявили вірогідних даних щодо прогресування ВМД до термінальної стадії після хірургічного лікування катаракти [143, 190]. Тоді як в інших дослідженнях було відмічено прогресування ВМД через три місяці після ФЕК у 20,37 % випадків [75].

Хірургічне лікування є засобом вибору у хворих на катаракту, в той же час ступінь покращення зору у хворих із супутньою ВМД суттєво нижча, ніж у тієї ж вікової групи, але без ураження центральної ділянки сітківки [273]. А.К. Talukder зі співав. (2009) при обстеженні хворих, що перенесли хірургічне втручання з приводу катаракти і мали погіршення зору протягом року після операції, встановили, що найбільш частою причиною була макулопатія (58,14 %), на другому місці – патологія диску зорового нерву (30,23 %), а на третьому – порушення прозорості задньої капсули [292]. При цьому частота слабкості зору мала певну кореляцію з віком: 32,26 % у віковій категорії хворих від 50 до 60 років, 36,11 % – від 60 до 70 років і 60,6 % – понад 70 років [292].

Аналіз даних, проведених ретроспективних досліджень зв'язку хірургічного лікування катаракти та прогресування ВМД, виявив суперечливі висновки, що обумовлені наступними причинами [105]:

- використовувалися різні класифікації захворювання;
- при участі в обстеженні хворих із встановленою ВМД ризик прогресування захворювання був вищим, ніж в популяційних дослідженнях;
- хворі з менш вираженою макулярною патологією мали менший ступінь порушення зору й рідше проходили хірургічне лікування;

- хворим з катарактою та ВМД були проведені хірургічні втручання, що мали технічні відмінності, різні строки проведення операцій та різні способи заміни кришталика;
- при проведенні лікування катаракти можуть використовуватися лінзи, що мають здатність знижувати вплив ультрафіолету;
- ВМД та катаракта мають загальні фактори ризику, що призводить до помилок в інтерпретації;
- відмінності в тривалості післяопераційного спостереження;
- недостатня однорідність показників, що оцінювалися;
- різні вибірки хворих для спостереження.

Таким чином, навіть доступна інформація щодо проведених до сучасного часу когортних досліджень та нерандомізованих клінічних випробувань не дає можливості для отримання достовірних висновків щодо прогресування ВМД після хірургічного лікування катаракти і доводить актуальність подальших спостережень.

Резюме

Проведений аналіз сучасної літератури з досліджуваної теми показав, що ВМД визначається у 7-8 % населення світу, у структурі первинної інвалідності по ВМД хворі в працездатному віці складають 21 %, а в пенсійному віці – 32 %. Часто ВМД поєднується з віковою катарактою.

Найбільш сучасним та безпечним методом хірургічного лікування вікової катаракти є факоемульсифікація з імплантацією інтраокулярної лінзи

Сучасна хірургія катаракти безпечна і в більшості випадків є високорезультативною. Тому актуальне дослідження факторів, що негативно впливають на формування зорових функцій в постопераційному 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 ВМД після видалення катаракти. Дані про вплив на розвиток та прогресування ВМД

хірургічного лікування катаракти дуже обмежені та суперечливі.

Дослідження факторів ризику та нових патогенетичних чинників прогресування ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти є актуальним завданням.

.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн і матеріал досліджень; загальна характеристика 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 (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.). Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження було схвалено комісією з питань етики НМАПО імені П. Л. Шупика.

Під нашим спостереженням знаходилось 86 хворих (93 ока) з віковою катарактою та ВМД.

Критерії включення в дослідження:

- хворі віком від 60 до 82 років;
- чоловіки та жінки;
- з наявністю вікової катаракти, яка потребувала хірургічного лікування ФЕК з імплантацією інтраокулярної лінзи;
- стадія вікової катаракти: початкова, незріла та зріла;
- з щільністю ядра кришталика 1-4 ст. по Буратто;
- з наявністю ВМД з 1- 4 стадія за AREDS.

Критерії виключення із дослідження:

- цукровий діабет I та II типу.
- системні захворювання.

- гострі та хронічні інфекційні захворювання.
- аутоімунні захворювання.
- хворі, що зазнали хімічного або радіаційного впливу.
- травми ока.
- первинна глаукома.
- вторинна глаукома.
- хворі, що зазнали впливу шкідливих чинників на виробництві (солі тяжких металів та ін.).
- хворі з гострою ішемічною патологією сітківки (тромбоз центральної вени сітківки, або її гілок, емболія центральної артерії сітківки ті її гілок).

В групу дослідження входили хворі з наявністю ВМД та вікової катаракти. У досліджуваній групі знаходились 86 хворих (93 ока), 37 чоловіків і 49 жінок у віці від 60 до 82 років, які були прооперовані з приводу ФЕК. На 33 очах (36,5%) катаракта була початковою, у 46 (49,5%) – незрілою і у 14 (15,0%) – зрілою.

Для оцінки ВМД використовували Класифікацію ВМД, розроблену Американською академією офтальмологів в ході дослідження вікової очної патології (Age-Related Eye Disease Study - AREDS, 2008 року) [17, 112].

На 28 очах (30,1%) ВМД була відсутня (категорія 1 AREDS), діаметр твердих друз <63 мікрон. У решти 65 очей (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 (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 (за Л. Буррато, 1999) [128]. на апараті Infiniti фірми Alcon (США).

У всіх хворих у внутрішньоочній рідині, забраної 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.

Приклади ОСТ даних наявності ВМД за класифікацією AREDS (Age-Related Eye Disease Study - 2008 року) наведені у рис. 2.1-2.5

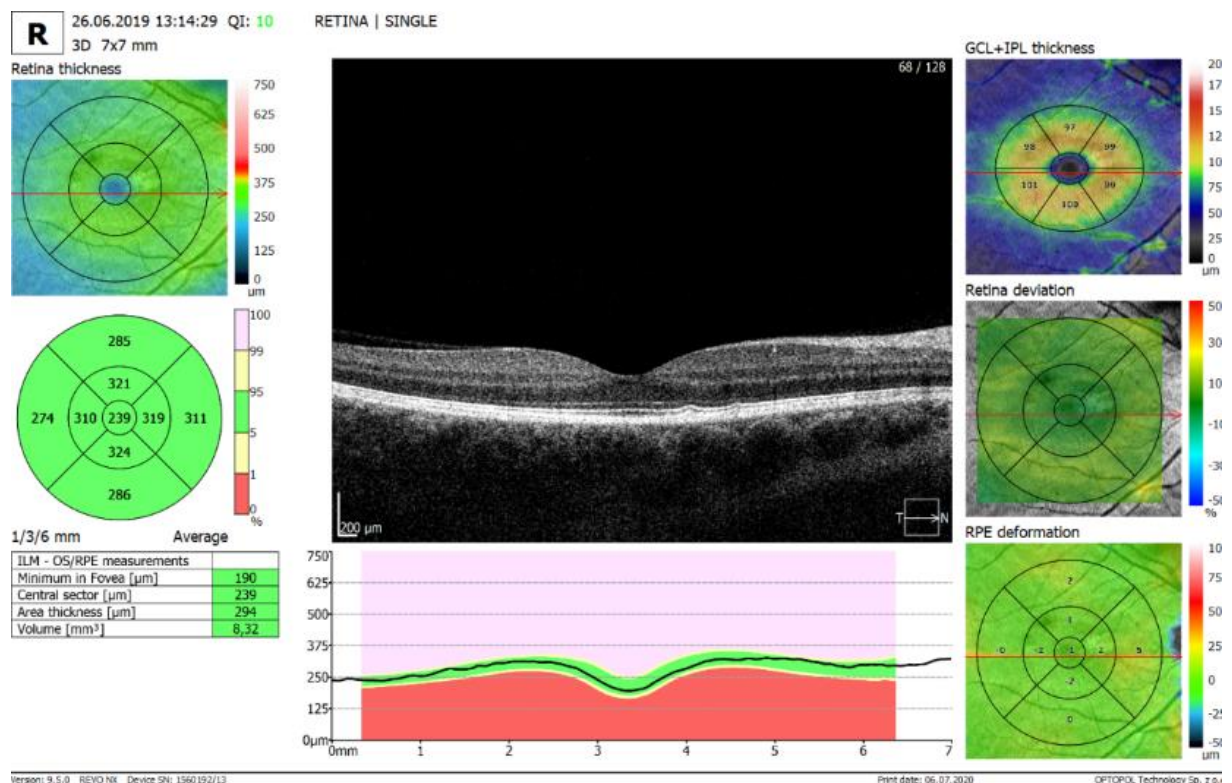


Рис 2.1 Протокол ОСТ сітківки: категорія 1 AREDS – діаметр твердих друз <63 мікрон.

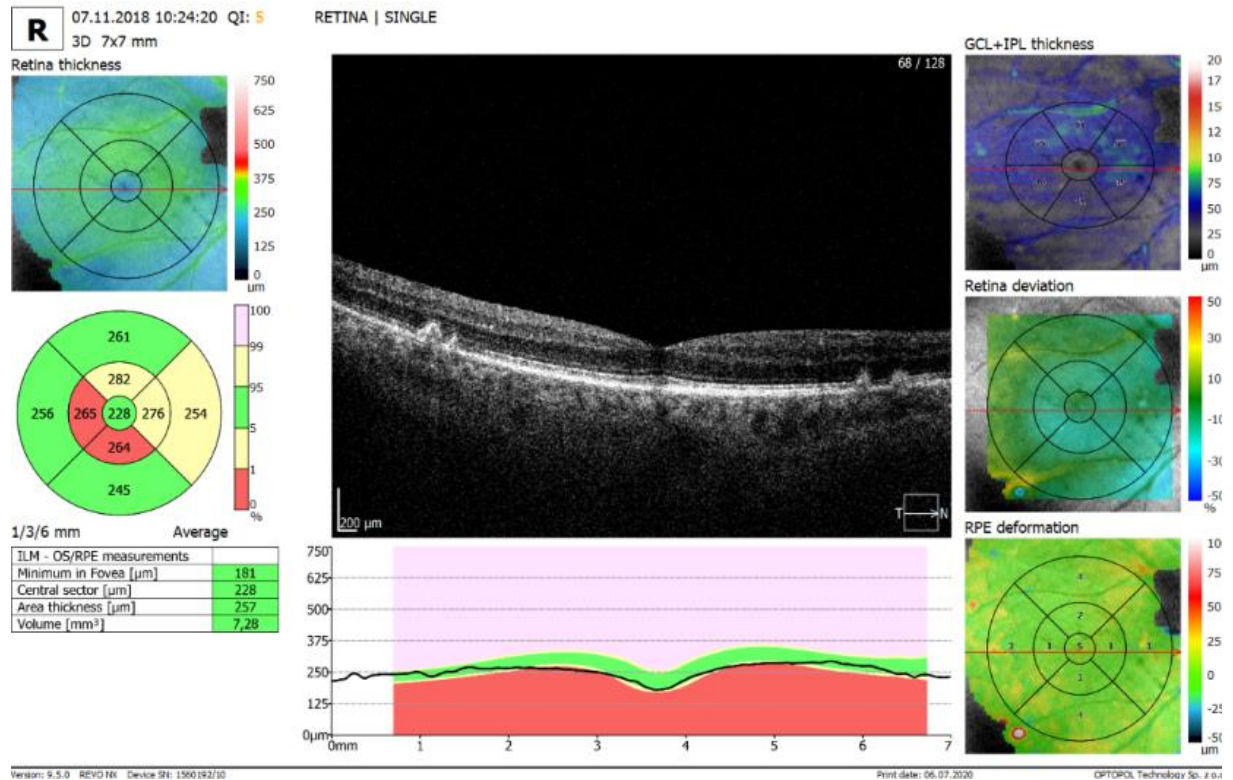


Рис 2.2 Протокол ОСТ сітківки: категорія 2 AREDS – діаметр друз від 63 до 124 мікрон або зміни ретиального пігментного епітелію.

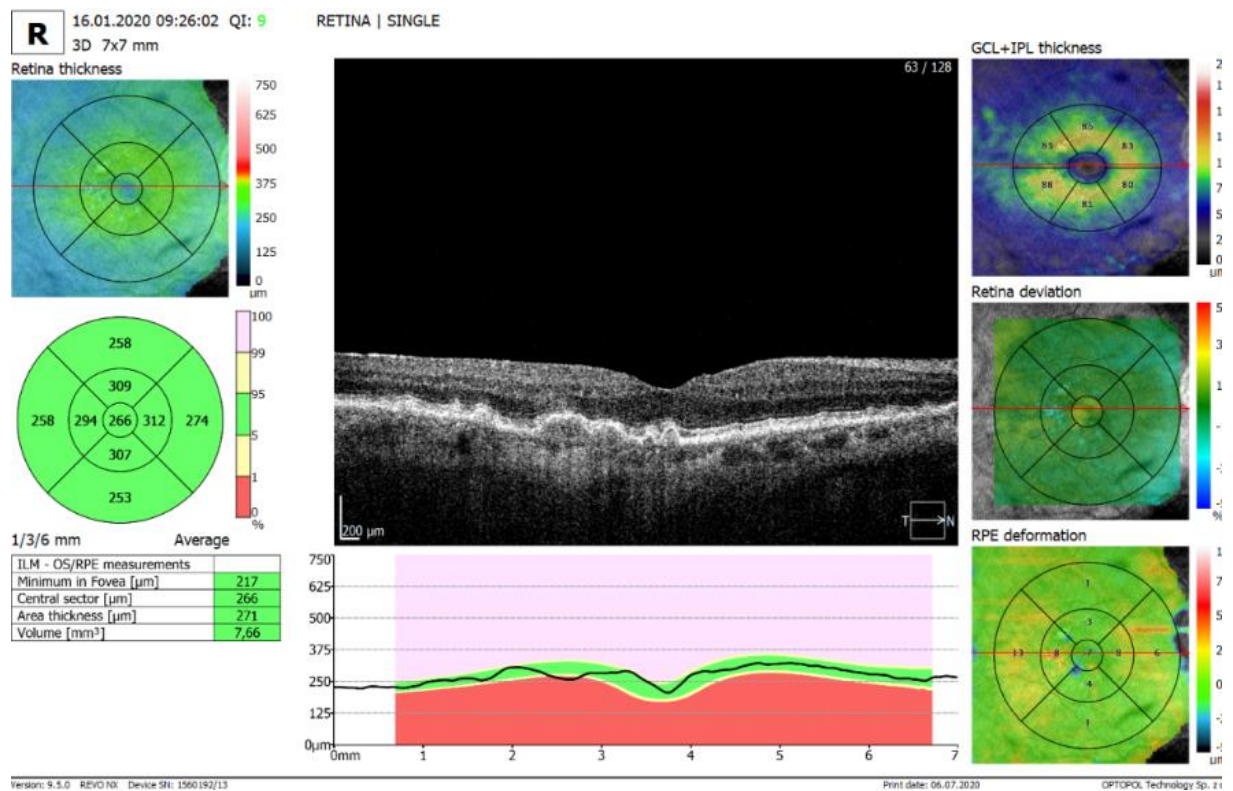


Рис 2.3 Протокол ОСТ сітківки: категорія 3 AREDS, 3-я група – безліч м'яких друз або одна зливна друза (діаметр 125 мікрон) або географічна атрофія, що не зачіпає центральної ямки.

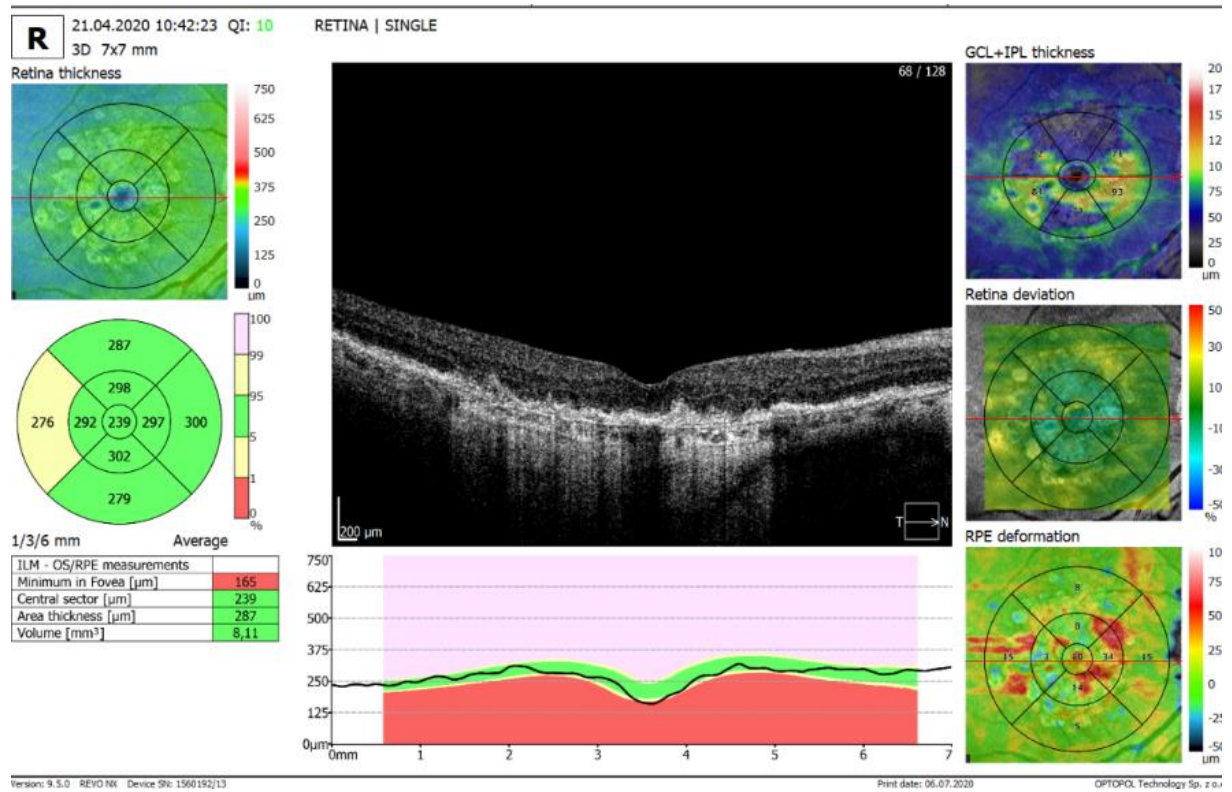


Рис. 2.4 Протокол ОСТ сітківки: категорія 4.1 AREDS – географічна атрофія в ділянці центральної ямки.

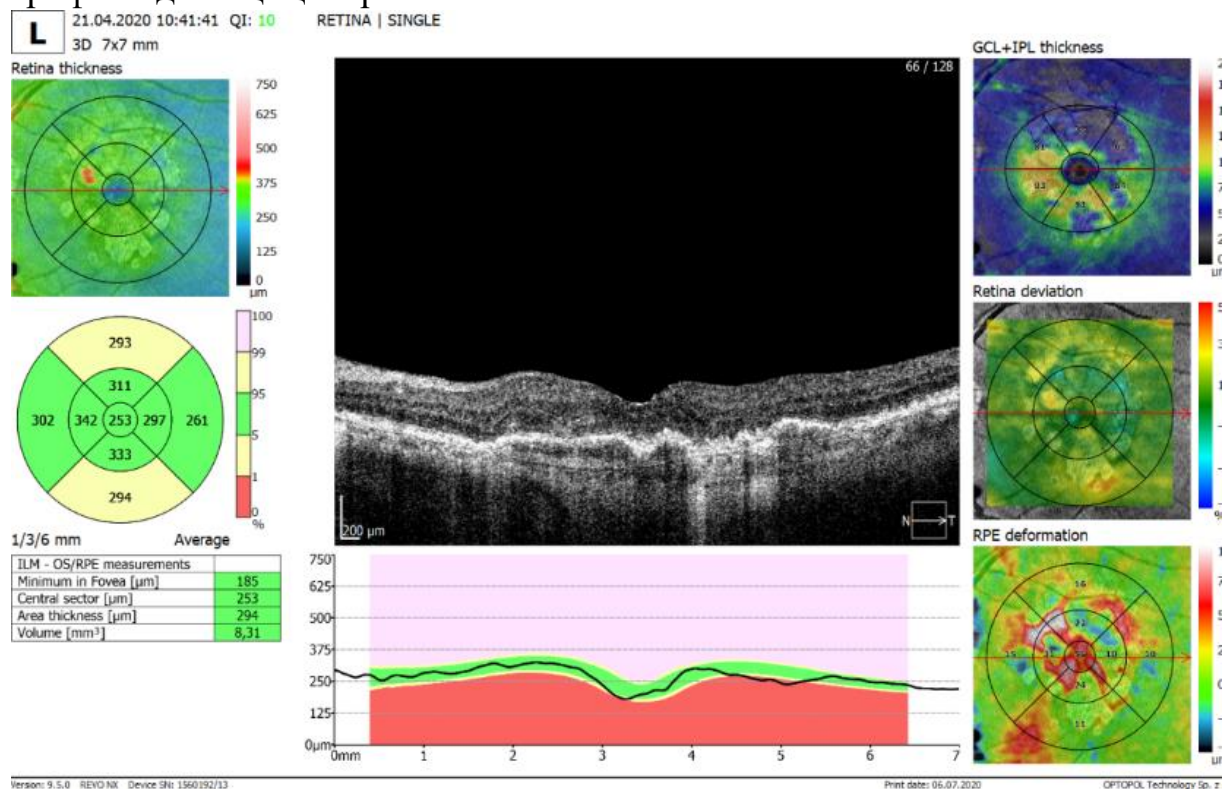


Рис 2.5 Протокол ОСТ сітківки: категорія 4.2 AREDS – неоваскулярна макулопатія.

Визначення ступеня щільності ядра кришталика визначали за Класифікацією Л. Буратто (1999) [128]. Згідно класифікації, розрізняли 5

ступенів щільності ядра кришталика:

- Перша ступінь (1) – м'яке ядро, прозоре або світло-сірого відтінку, з кортикальними або субкапсулярними помутніннями, що з'явилися, як правило, недавно. Таке ядро особливо часто зустрічається в разі пресинільних метаболічних катаракт.
- Друга ступінь (2) – ядро малої щільності, ядерна катаракта сірого з жовтим або світло-сірого відтінку. При цьому, якщо ядро прозоре, то воно має малу щільність консистенцію.
- Третя ступінь (3) – ядро середньої щільності. Таке ядро характерно для класичної вікової катаракти. І якщо катаракта ядерна, колір його буде жовтим. Сірий колір ядра характерний для катаракт з кортікокапсулярним компонентом, які зустрічаються у хворих після 60-65 років.
- Четверта ступінь (4) – щільне ядро янтарно-жовтого кольору, що зустрічається в разі перестиглих вікових катаракт із значним збільшенням ядерної частини, що говорить про тривалий час процесу помутніння.
- П'ятий ступінь (5) – дуже щільне ядро, що має темний колір, відтінки якого можуть змінюватися від бурштинового до чорного. При цьому ядро займає практично весь об'єм кришталика.

2.2 Методи клінічних досліджень

2.2.1 Методи загальноклінічних досліджень

Досліджували скарги, анамнезу захворювання та анамнезу життя. Особливу увагу приділяли відомостям про наявність або відсутність у хворих цукрового діабету, аутоімунних, системних, інфекційних захворювань, травм ока, шкідливості на робочому місці, які могли вплинути на розвиток та прогресування макулярної дегенерації.

Загальноклінічні дослідження включали в себе:

- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;

- рівень глюкози в крові;
- мікрореакція преципітації з кардіоліпіновим антигеном;
- аналіз крові на HBsAG.

Всім хворим проводили флюорографію та електрокардіографію.

Хворі були проконсультовані наступними спеціалістами:

- оториноларингологом;
- стоматологом;
- терапевтом;
- урологом або гінекологом.

2.2.2 Методи офтальмологічних досліджень

Офтальмологічне обстеження включало в себе візометрію, рефрактометрію, тонометрію, периметрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію, А і В сканування, флуоресцентну ангіографію при необхідності.

Візометрія.

Візометрію виконували за допомогою таблиці Головіна– Сівцева. Гостроту зору досліджували без корекції і з максимальною корекцією. У досліджуванні враховували максимальну кореговану гостроту зору.

Рефрактометрія.

Рефракцію досліджували методом авторефрактометрії на апараті Торсон KR 8800.

Периметрія.

Периметрію досліджували методом комп'ютерної периметрії, яку проводили на автоматизованому периметрі "Humphrey" фірми "Carl Zeiss Meditech Inc." (Німеччина) за спеціальною програмою для дослідження центральної зони Central 30-2 Threshold Test.

Периметрію проводили в умовах фотопічного освітлення, монокулярно, при корекції наявної аметропії в положенні хворого сидячи.

Оцінювали показники зниження світлочутливості, враженість

локальних дефектів, кількість відносних та абсолютних скотом в полі зору.

Біомікроскопія.

Біомікроскопія проводилася за допомогою щілинної лампи SL9900 фірми CSO при вузькій та широкій зіниці. Дослідження проводили перед операцією для визначення особливостей ока після попереднього розширення зіниці мідріатиком (після тонометрії).

При біомікроскопії кришталика визначали можливі патологічні зміни в передньому відрізку ока: стан рогівки, передньої камери, інтенсивність та локалізацію катарактальних змін, (Якщо були виявлені дістрофічні зміни рогівки та райдужки, синехії, сублюксація кришталика, синдром Марфана, очі виключались з дослідження.) Якщо замутнення кришталика локалізувалось під задньою капсулою, це свідчило про ускладнене, можливо, вторинне замутнення при супутній патології,

Кольорові показники, що одержані при біомікроскопії кришталика на щілинній лампі, співставляли з даними, що були одержані, в мікроскопі при коаксиальному (прохідному) освітленні (на операційному столі).

При м'якому ядрі червоний рефлекс визначався чітко й займав всю зону ядра. Щільне ядро зменшувало різкість рефлекса до виявлення темно-сірого кольору в зоні зіниці. Різниці в яркості рефлекса дозволяє оцінити розміри більш щільного ядра.

Щільність ядра кришталика визначалась за класифікацією *Buratto L.* (1999) [128]:

- ступінь 1 – м'яке ядро: прозоре або світло-сіре, при наявності кортикальних або субкапсулярних помутнінь.
- ступінь 2 – дещо щільне ядро: ядерна катаракта світло-сірого або сірого кольору з жовтим відтінком;
- ступінь 3 – ядро середньої щільності: колір – жовтий, якщо катаракта переважно ядерна, ядро захоплює також периферичні області кришталика; сірий колір ядра – при катарактах з кортикально-капсулярним компонентом. зустрічається при класичній віковій катаракті.

- ступінь 4 – щільне ядро: янтарного кольору; зустрічається при перезрілих вікових катарактах із великою ядерною частиною.
- ступінь 5 – дуже щільне ядро: колір - темний з відтінками від янтарного до чорного, займає майже весь кришталік.

Гоніоскопія.

Гоніоскопію виконували на щілинній лампі SL9900 фірми CSO за допомогою лінзи Гольдмана.

Тонометрія.

Рівень внутрішньоочного тиску досліджували за допомогою пневмотонометра на апараті Noncontact Tonometer HNT-7000 фірми Huvitz.

Офтальмоскопія.

Дослідження очного дна проводили за допомогою офтальмоскопії з використанням щілинної лампи SL9900 фірми CSO і асферичних лінз (макулярної лінзи Volk 90D). Дослідження проводились до лікування і через певні проміжки часу після проведеного операції (один, три, 12, 18 місяців). В передопераційному періоді офтальмоскопія була можлива у незначній кількості хворих, що було пов'язано зі значними ступенями помутніння кришталіка.

За показами для спостереження за станом сітківки проводилось офтальмоскопічне дослідження, оптичної когерентної томографії (ОКТ) – визначались кількісні показники - товщина сітківки в центральній зоні діаметром 1 мм

Оптична когерентна томографія сітківки (ОКТ).

Для визначення наявності, вираженості, та відстеження змін макулярної та парамакулярної зони сітківки, застосовувався метод оптичної когерентної томографії, яку виконували на апараті OCT Stratus (Carl Zeiss, Німеччина), програма Macular Cube 512*128, що вважається стандартом діагностики макулярного рельєфу і дозволяє виявити потовщення сітківки, а також провести оцінювання в динаміці не тільки товщини, а й структурні зміни макули: поверхневе макулярне розшарування, та зони трансудації.

ОКТ діє на основі метода оптичних вимірювань - інтерферометрії - з низькою когерентністю. Інформація про структуру та товщину сітківки забезпечувалась шляхом виміру часу затримки світлового ехосигналу, в результаті відбивання та розсіювання світла різними мікроструктурами сітківки.

Лазерний луч йде від джерела світла на розподільне дзеркало, де ділиться на два промені: перший - на сітківку, другий – на контрольне дзеркало, що знаходиться в постійному коливанні на відомій відстанні. На фотодетекторі визначаються параметри інтерференційної картини: час затримки ехосигналу та його інтенсивність. Таким чином, за часом затримки ехосигналу визначається товщина сітківки, а за інтенсивністю відображення – її структура. Даний метод подібний до гістологічного, оскільки є можливість одержати та проаналізувати відображення зрізу сітківки в зоні сканування.

За допомогою ОКТ оцінювали наявність друз, їх розміри та товщину макули перед операцією, на другий день після операції, через 1, 3, 6, 12, 18 місяців після операції.

Результати досліджень реєструвалися у вигляді графічних і цифрових даних (рис. 2.6).

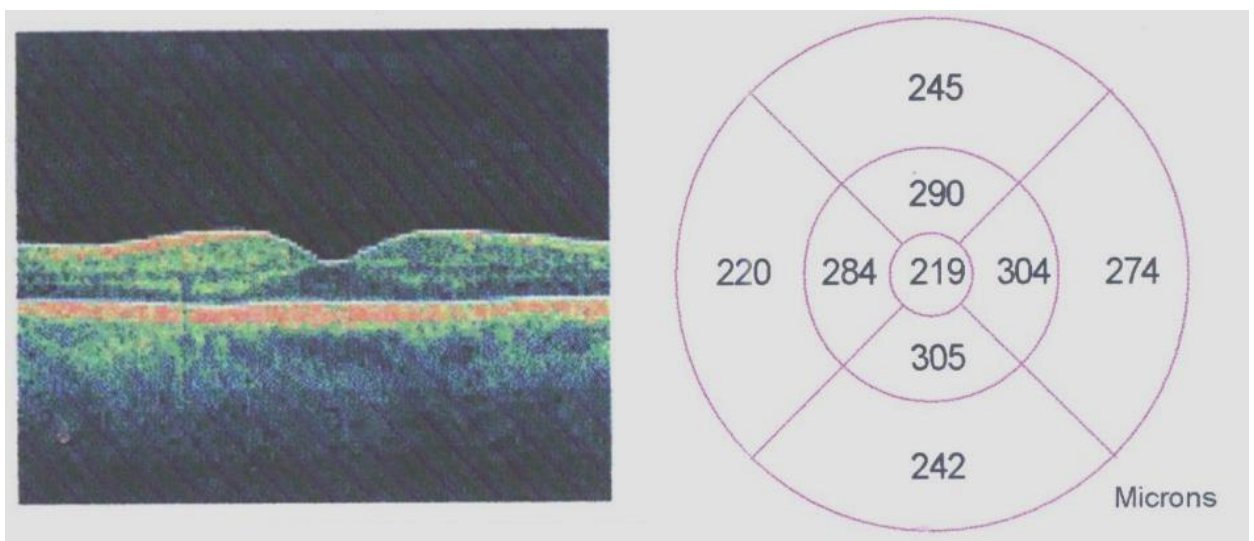


Рис. 2.6. Приклад протоколу оптичної томограми макулярної зони сітківки.

А та В сканування.

Проведення в-сканування на «Ultrasonic A\B scanner and biometer UD-6000 фірми Tomey» (США) було спрямовано на виявлення прихованої патології внутрішньоочних середовищ та для розрахунку ІОЛ.

Флюоресцентна ангіографія.

Флюоресцентну ангіографію на апараті TRC NW75F фірми Topcon (Японія), використовуючи програму Retinal camera та 10% розчин Флюорисциту, у разі підозри на приховану неоваскулярну мембрану, а також при не співставленні гостроти зору офтальмоскопічним змінам, а також зображенням очного дна.

2.3 Лікування хворих на вікову катаракту

Передопераційна підготовка та післяопераційне лікування хворих на вікову катаракту та ВМД.

Всім хворим передопераційна підготовка включала в себе інстиляції в кон'юнктивальну порожнину ока, де планувалось хірургічне втручання розчину антибіотику левофлорсацину (Офтаквікс), по 1 краплі 4 рази на день за 3 дні до операції. Для профілактики макулярного набряку в післяопераційному періоді хворим призначались істиляції розчину непафенаку (Неванак) за 3 дні до операції в око, де планувалось втручання.

При підвищенні артеріального тиску в день операції хворим призначалась гіпотензивна терапія.

В післяопераційному періоді огляд хворих проводився на 1 день, 10 день, 1, 3, 6, 12, 18 місяців. Післяопераційне лікування хворих включало в себе інстиляції розчину антибіотику левофлорсацину (Офтаквікс «Santen») по 1 краплі 4 рази на день – 14 днів, розчину непафенаку (Неванак «Alcon») по 1 краплі 3 рази на день – 14 днів та розчину 0,1% дексаметазону по 1 краплі 3 рази на день – 14 днів та по 1 краплі 2 рази на день – 7 днів, гелю декспантенолу (Крнерегель «Bausch & Lomb») по 1 краплі 3 рази на день – 7 днів, для профілактики ускладнень.

Хірургічне лікування вікової катаракти- факоемульсифікація катаракти з імплантацією м'якої інтраокулярної лінзи.

В день операції в кон'юнктивальну порожнину закапували тричі розчин 0.5% тропікаміду.

Всі операції виконувала одна бригада хірургів на одному апараті Infiniti («Alcon») стандартним набором інструментів. Всім хворим імплантували задньокапсулярну м'яку інтраокулярну лінзу SN60WF, («Alcon») з жовтим фільтром.

Перед операцією всім хворим інстілірували розчин алкаїну тричі в око, де планувалось хірургічне втручання.

Операційне поле обробляли 0,5% спиртовим розчином хлоргексидину тричі. Обмежували операційне поле стерильним офтальмологічним простирадлом. Встановлювали повікорозширювач. Промивали кон'юнктивальну порожнину водним розчином бетадіну. Одноразовим ножом 20G виконували парацентези на 10.30, 13.00 годинах. В парацентез введений 32G інсуліновий шприц та зроблений забір внутрішньо очної рідини. В передню камеру вводили розчин 0.1% мезатону 0.2 мл та 0.2% розчин лідокаїну 0.3 мл. Для формування передньої камери вводили віскоеластик «Віскот». Виконували передній круговий капсулорексис пінцетом. Проводили гідродисекцію ядра та частково вимивали кришталикові маси. Розтинали передню камеру через рогівковий розріз (в 2 мм від лімбу на 12 год) за допомогою одноразового ножа кератому 2,65 мм. За допомогою факоемульсифікатора виконували дефрагментацію та видалення кришталіка методом phaco-chop. Вимивали кришталикових мас методом іригації-аспірації. Інтраокулярну лінзу імплантовували в капсульний мішок за допомогою інжектора. Вимивали віскоеластик з передньої камери за допомогою іригації-аспірації. Робили гідрогерметизацію парацентезних розтинів та тунелю. Субкон'юнктивально вводили 0,3 мл розчину 0,4% дексаметазону та розчину гентаміцину 40 мг 0,4 мл. Після

операції закладали в кон'юнктивальну порожнину мазь з антибіотиком.

Накладали монокулярну асептичну пов'язку.

Післяопераційне спостереження за хворими.

Всіх хворих обстежували через 1, 10 днів, 1, 3, 6, 12, 18 місяців після операції.

Проводили детальне офтальмологічне дослідження.. Хворим виконували візометрію (з корекцією), периметрію, тонометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, ОСТ, в разі необхідності – флюоресцентну ангіографію.

Новий спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. (Патент України на винахід № 121065, Патент України на корисну модель № 130989).

Для кількісної оцінки впливу хірургічного лікування вікової катаракти – (ФЕК з імплантацією ІОЛ) нами була розроблена бальна шкала (25БШ).

Для розрахунку застосовували 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 кришталіка (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; 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).

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

На підставі суми одержаних балів, перерахованих вище показників, прогнозують стан сітчатки:

2-5 бали – низький ступінь інтраопераційного пошкодження тканин ока та, відповідно, низький ризик прогресування ВМД, 6-10 балів – помірний ризик, 11-15 балів середній ризик, 16-20 балів -високий ризик, 21-25 балів – дуже високий ризик.

2.4 Методи імунологічних досліджень

Визначення вмісту імунологічних маркерів IFN- γ (пг/мл), IP-9 (нг/мл) та IL-1 β (пг/мл) проводили імуноферментним методом у внутрішньоочній рідині, яку забирали під час операції ФЕК. Використовували набори реактивів Bender Medsystems (Австрія) та ELN-ITAC-1 (RayBiotech, США).

Метод визначення маркерів ґрунтується на імуноферментному твердофазному аналізі. До складу наборів реактивів входять моноклональні антитіла до відповідних маркерів, які адсорбовані на внутрішньої поверхні лунок пластикового планшета, кон'югати антитіл до відповідного маркеру з біотином та стрептавідину з пероксидазою хрому, калібрувальні зразки, що містять відому концентрацію маркеру, буфери, субстрати для кольорової реакції та стоп-реагенти.

На першій стадії аналізу проводили інкубацію невідомих та контрольних зразків в лунках планшета з іммобілізованими антитілами при певній

температурі і режимі встряхування (визначалося інструкцією до набору). Маркер, наявний в зразку, при першій інкубації зв'язувався з надлишком іммобілізованих антитіл, після чого лунки тричі промивали буферним розчином. В процесі другої інкубації іммобілізовані комплекси маркер-антитіло доєднали до себе еквімолярну кількість біотінового кон'югату. Після інкубації шляхом промивки відмивали лунки від незв'язаних компонентів рідкої фази та проводили наступну інкубацію з іншим кон'югатом, який містив стрептавідін з пероксидазою хрому. Після третьої промивки зв'язану пероксидазу виявляли у кольоровій реакції з хромогенним субстратом (триметілбензидин з перекисом водню). Реакцію зупиняли шляхом додавання стоп-реагенту, після чого одразу вимірювали оптичну щільність розчинів в кожній лунці планшету з довжиною хвилі 450 нм. Інтенсивність оптичної щільності розчину у лунках була пропорційна абсолютній концентрації відповідного маркеру. Останнє значення розраховували при побудові калібрувального графіку залежності оптичної щільності від концентрації маркеру в лунках з калібраторами. Вміст маркерів визначали в пкг/мл (IFN- γ і IL-1 β) і нг/мл (IP-9).

Лабораторні дослідження проведені на базі НДІ експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (директор – д.мед.н., проф. Натрус Л.В.).

2.5 Методи статистичних досліджень

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 [225].

Результати тестів довели, що як безперевні, так і дискретні змінні всіх варіаційних рядів, залучених в роботу, мали характер розподілу відмінний від нормального (табл. 2.1-2.2). У зв'язку з цим для їх описової статистики використовували медіану (Me), перший і третій квартиль (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.

Таблиця 2.1

**Відповідність нормальному розподілу безперервних змінних,
залучених до роботи**

Змінні	Оціночні критерії, р		
	K-S	A-D	χ^2
Вік, роки	0,414	0,318	0,028
ГЗ до операції (ГЗ ₀)	0,003	0,042	<0,001
ГЗ через 1 місяць (ГЗ ₁)	0,087	0,180	<0,001
ГЗ через 3 місяці (ГЗ ₃)	0,046	0,154	<0,001
ГЗ через 6 місяців (ГЗ ₆)	0,022	0,167	<0,001
ГЗ через 12 місяців (ГЗ ₁₂)	0,016	0,062	<0,001
ГЗ через 18 місяців (ГЗ ₁₈)	0,065	0,080	<0,001
IFN- γ , пкг/мл	0,331	0,273	0,027
IP-9, нг/мл	0,584	0,559	0,014
IL-1 β , пкг/мл	0,121	0,137	0,001
Бали за 25БШ	0,046	0,166	0,036

Примітка. р – вірогідність відмінностей від нормального розподілу змінних (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 2.2

**Відповідність нормальному розподілу дискретних змінних,
залучених до роботи**

Змінні	Оціночні критерії, р	
	K-S	χ^2
1	2	3
Стать (ч; ж)	<0,001	<0,001
ВМД до операції (ВМД ₀)	<0,001	<0,001
ВМД через 1 місяць (ВМД ₁)	<0,001	<0,001
ВМД через 3 місяці (ВМД ₃)	<0,001	<0,001

продовження табл. 2.2

1	2	3
ВМД через 6 місяців (ВМД ₆)	<0,001	<0,001
ВМД через 12 місяців (ВМД ₁₂)	<0,001	<0,001
ВМД через 18 місяців (ВМД ₁₈)	<0,001	<0,001
Показник динаміки змін ВМД (ПД _{AREDS}),	<0,001	<0,001

Примітка. p – вірогідність відмінностей від нормального розподілу змінних (приймається при $p < 0,05$).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) та MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, 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 ПД_{AREDS}, у якості незалежних – вміст вивчених безперервних та дискретних змінних (табл. 2.1-2.2). Відбір оптимальних предикторів здійснювали методом максимальної правдоподібності з покроковим 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% BI). Крім цього, для моделі обчислювали коефіцієнт максимальної правдоподібності (Log-Likelihood) і χ^2 .

РОЗДІЛ 3

**ВПЛИВ НА РОЗВИТОК ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ВІКОВОЇ
МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ВІКОВОЇ КАТАРАКТИ – ФАКОЕМУЛЬСИФІКАЦІЇ ТА
ІМПЛАНТАЦІЇ ІНТРАОКУЛЯРНОЇ ЛІНЗИ**

3.1 Клінічна характеристика перебігу післяопераційного періоду

До виконання хірургічного втручання (ФЕК) при офтальмологічному обстеженні хворих було встановлено, що максимальна ГЗ (ГЗ₀) була 0,4-0,6 на 15 очах (16,1%), 0,1-0,3 на 61 оці (65,6%) і від світловідчуття з правильною проекцією світла до 0,09 – на 17 очах (18,3%).

Характеристика хворих по стадіям ВМД за віком, статтю, гостротою зору до операції (ГЗ₀) представлена в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

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

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

На 25 очах (26,9%) визначалося порушення полів зору, що було пов'язане з розвиненою ВМД.

Рівень внутрішньоочного тиску склав $21,5 \pm 1,8$ мм рт. ст.

В ході операції ФЕК з імплантацією задньокамерної ІОЛ у зв'язку з вираженим міозом на 1 оці (1,1%) була пошкоджена задня капсула кришталика, без випадіння скловидного тіла. ІОЛ була імплантована на дублікатуру капсули кришталика. У всіх випадках ФЕК м'яка ІОЛ була імплантована. Інших ускладнень в ході операції відмічено не було.

На першу добу після операції 75 очей (80,6%) були дещо подразнені. Відмічалась післяопераційна ін'єкція кон'юнктиви, незначні слизові виділення, рогівка прозора, гладка, блискуча, передня камера – помірної глибини, вміст прозорий, ІОЛ центрована. На 18 очах (19,4%) була мінімальна післяопераційна реакція.

На 11 очах (11,8%) розвинувся набряк рогівки, тривалість якого склала $3,2 \pm 1,6$ діб. Відмічено, що у хворих з набряком рогівки щільність ядра кришталику за Буратто була 4-5, протягом операції було використано вищі значення сумарної кумулятивної розсіяної енергії, більшу кількість іригаційної рідини та довшу тривалість операції. Всім хворим з набряком рогівки була призначена додаткова терапія у вигляді інстиляції розчину риболізіну по 1 краплі 4 рази на день протягом 5 днів, та інстиляція 10% розчину глюкози фракційно в перший день.

На третю добу після операції у всіх хворих відмічався регрес набряку, та покращення ГЗ. На 8 очах (8,6%) розвинулось післяопераційне запалення різного ступеню важкості. На 6 очах (6,4%) запалення мало вигляд опалесценції вологи передньої камери у вигляді ефекту Тіндаля. Хворим було призначене додаткове лікування у вигляді інстиляцій розчину 0,1% розчину дексаметазону по 1 краплі 6 разів на день.

На одному оці (1,1%) запалення розвинулось у вигляді іридоцикліту, та на одному оці (1,1%) був іридоцикліт з наявністю ексудату в передній

камері, що потребувало додаткового лікування, яке тривало 4 дні. Хворому була призначена протизапальна терапія, яка включала в себе субкон'юнктивальні ін'єкції розчину дексаметазону 4 мг/мл – 0,3 мл, розчину атропіну 1мг/мл – 0,1 мл, та розчину мезатону 10 мг/мл – 0,2 мл.

На 14 очах (15,0%) зафіксовано короткочасне підвищення внутрішньоочного тиску, показники якого становили $28,3 \pm 2,4$ мм рт. ст., що було розцінено нами як транзиторна гіпертензія. Всім хворим цієї групи додатково до стандартної схеми післяопераційного лікування були призначені місцеві інсталяції селективних β -адреноблокаторів 2 рази на день на 5 діб.

При обстеженні хворих через 10 діб після операційного втручання, очі були спокійні. Відмічався регрес набряку рогівки, та покращення ГЗ. У хворих з наявним раніше післяопераційним запаленням відмічалась позитивна динаміка, що не потребувало додаткового лікування.

ГЗ становила 0,05-0,09 на 9 очах (9,7%), 0,1-0,3 на 26 очах (28,0%), 0,4-0,6 на 26 очах (28,0%), та 0,7-1,0 на 32 очах (34,4%).

Поля зору залишилися на доопераційному рівні.

Внутрішньоочний тиск на момент виписки зі стаціонару був в межах норми та становив $19,4 \pm 2,3$ мм рт. ст.

В післяопераційному періоді всім хворим була призначена стандартна схема лікування (підрозділ 2.2).

Нових випадків розвитку ВМД та її прогресування при даному терміні спостереження виявлено не було, що підтверджено даними статичної периметрії, офтальмоскопії та ОСТ.

Через 1 місяць після операційного втручання очі були спокійні.

ГЗ₁ складала 0,3-0,4 на 16 очах (17,2%), 0,5-0,6 на 32 очах (34,4%) та 0,7-1,0 на 45 очах (48,4%).

ВОТ становив $18,0 \pm 2,3$ мм рт. ст.

На 3 очах (3,2%), офтальмоскопії та ОСТ відмічено збільшення

кількості друз та незначне зниження ΓZ_1 , що було підтверджено даними статичної периметрії. Прогресування ВМД за категоріями AREDS на цьому терміні спостереження відмічено не було.

Спостереження через 3 місяці встановило: ΓZ_3 була 0,3-0,4 на 16 очах (17,2%), 0,5-0,6 на 31 очах (33,3%), та 0,7-1,0 на 46 очах (49,5%).

ВОТ становив $17,0 \pm 4,2$ мм рт. ст.

ВМД прогресувала у 10 випадках (10,8%), у тому числі – у 2 випадках (2,2%) ВМД була виявлена вперше. У останніх випадках ВМД прогресувало з категорії 1 до категорії 3 AREDS. Також відмічено прогресування ВМД з категорії 2 до категорії 4 у 1 випадку (1,1%), з категорії 3 до категорії 4.1 – у 2 випадках (2,2%) і з категорії 4.1 до категорії 4.2 – у 5 випадках (5,4%).

ΓZ_3 у порівнянні з рівнем до операції (ΓZ_0) була вищою у всіх випадках, а у порівнянні з попереднім періодом (ΓZ_1) – підвищилась на 5 очах (5,4%), зберіглась на доопераційному рівні на 83 очах (89,2%) і знизилась на 5 очах (5,4%), що було підтверджено даними візіометрії, периметрії, офтальмоскопії та даними ОСТ.

Обстеження хворих через 6 місяців після ФЕК встановлено, що ΓZ_6 склала 0,2-0,4 на 17 очах (18,3%), 0,5-0,6 на 35 очах (37,6%), та 0,7-1,0 на 41 ці (44,1%). Виявлено, що ΓZ_6 у порівнянні з попереднім значенням (ΓZ_3) збільшилася на 8 очах (8,6%), зберіглася на доопераційному рівні на 64 очах (68,8%) і знизилася на 21 очах (22,6%).

ВОТ становив $17,0 \pm 2,2$ мм рт. ст.

У порівнянні з попереднім терміном (3 місяці) прогресування ВМД на цьому терміні (6 місяців) відмічено не було.

Через 12 місяців після хірургічного лікування обстеження показали, що ΓZ_{12} становила 0,1-0,4 на 25 очах (26,9%), 0,5-0,6 на 28 очах (30,1%), та 0,7-0,9 на 40 очах (43,0%). Встановлено, що ΓZ_{12} підвищилась у порівнянні з попереднім значенням (ΓZ_6) на 8 очах (8,6%), зберіглась на доопераційному рівні на 50 очах (53,8%) та знизилася на 35 очах (37,6%).

ВОТ становив $17,0 \pm 3,2$ мм рт. ст.

У порівнянні з попередніми термінами прогресування ВМД було відмічено на 15 очах (16,1%), в тому числі на 6 очах ВМД була виявлена вперше (6,5%). У останніх випадках ВМД прогресувало з категорії 1 до категорії 3 AREDS. Також відмічено прогресування ВМД з категорії 2 до категорії 4 у 1 випадку (1,1%), з категорії 3 до категорії 4.1 – у 2 випадках (2,2%) і з категорії 4.1 до категорії 4.2 – у 6 випадках (6,5%). Це було підтверджено даними візіометрії, периметрії, офтальмоскопії та даними ОСТ.

Результати визначення гостроти зору після хірургічного лікування хворих на катаракту наведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Гострота зору на очах хворих на ВМД та катаракту впродовж 1 року після факоемульсифікації катаракти

Гострота зору з корекцією	До операції	10 діб після операції	1 місяць після операції	3 місяці після операції	6 місяців після операції	12 місяців після операції
	п, %	п, %	п, %	п, %	п, %	п, %
0,05-0,09	17 (18,3%)	9 (9,7%)*	0	0	0	0
0,1-0,3	61 (65,6%)	26 (28,0%)*	16 (17,2%)*	16 (17,2%)*	17 (18,3%)*	25 (26,9%)*
0,4-0,6	15 (16,1%)	26 (28,0%)*	32 (34,4%)*	31 (33,3%)*	35 (37,6%)*	28 (30,1%)*
0,7-1,0	0	32 (34,4%)*	45 (48,4%)*	46 (49,5%)*	41 (44,1%)*	40 (43,0%)*
Всього	93 (100%)	93 (100%)	93 (100%)	93 (100%)	93 (100%)	93 (100%)

Примітка. * – $p < 0,05$ коефіцієнт достовірності при порівнянні з показником до операції.

Такі показники функції були пов'язані з динамікою клінічного стану очей: набряк рогівки, астигматизм, дистрофічні зміни очного дна.

Обстеження хворих через 18 місяців після ФЕК показало що, ГЗ₁₈ підвищилась у порівнянні з попереднім значенням (ГЗ₁₂) на 1 оці (1,1%), залишилася стабільною на 58 очах (62,4%) та знизилася на 34 очах (36,5%).

ВОТ становив $19,0 \pm 2,1$ мм. рт. ст.

При дослідженні ВОТ відмічене несуттєве зниження показника на очах після операції та коливання середніх показників впродовж року (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Порівняння динаміки ВОТ у хворих на ВМД та катаракту (n=93)
після операції в динаміці (мм рт. ст.)**

	Терміни спостереження, n=93					
	До операції	Після операції				
		1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців	більше 12 місяців
ВОТ	$21,5 \pm 1,8$	$18,0 \pm 2,3$	$17,0 \pm 4,2$	$17,0 \pm 2,2$	$17,0 \pm 3,2$	$19,0 \pm 2,1$

Примітка. * – $p < 0,05$ коефіцієнт достовірності при порівнянні з показником до операції.

Такі показники ВОТ пов'язані з динамікою клінічного стану очей.

У порівнянні з попередніми термінами, прогресування ВМД було відмічено на 6 очах (6,5%), з них на 4 очах (4,3%) ВМД була встановлена вперше. У останніх випадках ВМД прогресувало з категорії 1 до категорії 3 AREDS. У інших двох випадках (2,2%) ВМД з категорії 3 прогресувало до категорії 4.1. Це було підтверджено даними візіометрії, статичної периметрії, офтальмоскопії, ОСТ.

При порівнянні даних ГЗ на кінець спостереження (ГЗ₁₈) з початковими (ГЗ₀), було встановлено, що зорова функція покращилася на 77 очах (82,8%), залишилася без змін на 5 очах (5,4%) та знизилася на 11 очах (11,8%). Отже, можна встановити, що ефективність відновлення зору у даному дослідженні склала 82,8%.

Прогресування ВМД протягом спостереження (18 місяців) було відмічено у 31 випадку (33,3%), у тому числі – у 12 випадках (12,9%) ВМД розвивалася вперше (табл. 3.4).

Прогресування ВМД після операції ФЕК

	Терміни спостереження, n=93					
	1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців	18 місяців	Разом
Прогресування (очей/%)	-	10	-	15	6	31 (33,3%)
Вперше(очей/%)	-	2	-	6	4	12 (12,9%)
По категоріях ВМД -AREDS:						
від 2 до 4 (очей/%)	-	1	-	1	-	2 (2,2%)
від 3 до 4.1 (очей/%)	-	2	-	2	2	6 (6,5%)
від 4.1 до 4.2 (очей/%)	-	5	-	6	-	11 (11,8%)
Всього (очей/%)	-	20/93	-	30/93	12/93	93 (100%)

За термінами спостереження (рис. 3.1) первинний розвиток ВМД відмічено у 2 випадках (2,2%) через 3 місяці, у 6 випадках (6,5%) – через 12 і у 4 випадках (4,3%) – через 18 місяців. У всіх цих випадках прогресування ВМД відбувалося з категорії 1 до категорії 3 AREDS.

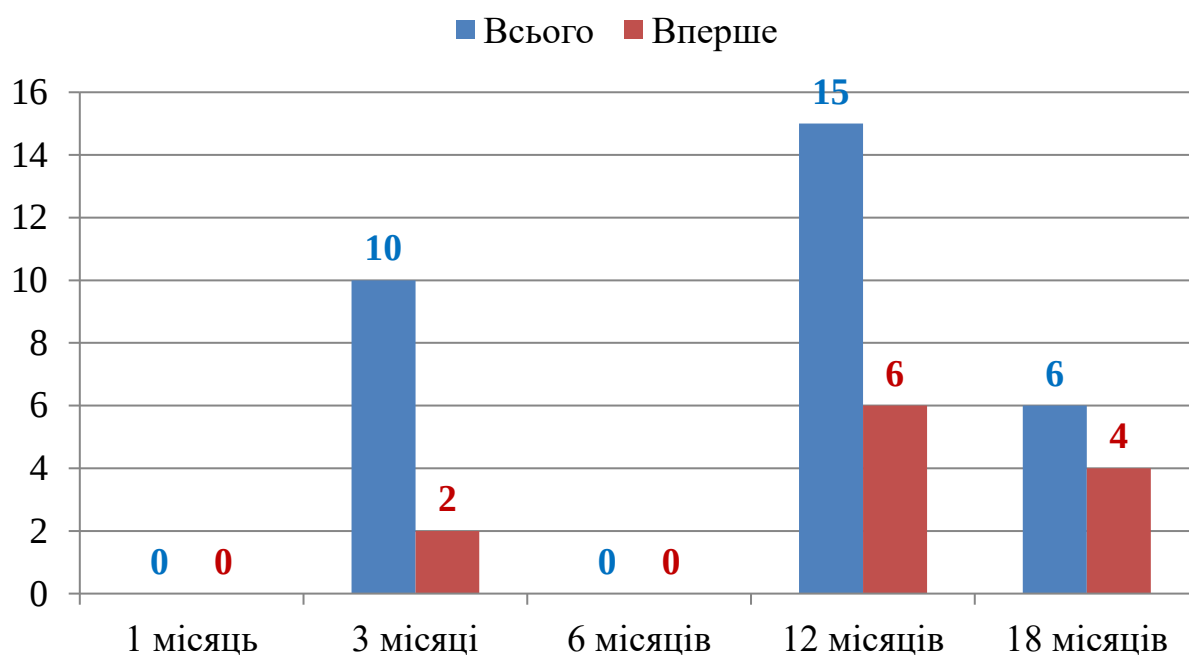


Рис. 3.1 Розподіл випадків прогресування ВМД після операції ФЕК за термінами спостереження

У решти 19 випадках (20,4%) була відмічена прогресія ВМД з категорії 2 до категорії 4 у 2 випадках (2,2%), з категорії 3 до категорії 4.1 – у 6 випадках (6,5%) і з категорії 4.1 до категорії 4.2 – у 11 випадках (11,8%).

3.2 Особливості розвитку та прогресування ВМД після ФЕК з імплантацією ІОЛ

Характеристика хворих по стадіям ВМД за віком, статтю, гостротою зору до операції (ГЗ₀) та балом за 25БШ представлена в табл. 3.5

Таблиця 3.5

Характеристика хворих за стадіями 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	66,0 (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	72,0 (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	76,0 (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	69,0 (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).

На 28 очах (30,1%) ВМД була відсутня (категорія 1 AREDS), діаметр твердих друз <63 мікрон. У решти 65 очей (69,9%) була наявні 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 друза (діаметр 125 мікрон) або географічна атрофія, що не зачіпає центральної ямки. На 24 (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%).

Серед числа очей без ВМД (категорія 1 AREDS; n=28) в процесі спостереження було виділено дві групи: у 16 випадках (17,2%) прогресування ВМД протягом 18 місяців відмічено не було. Це обґрунтувало необхідність їх окремого виділення у якості контрольної групи, оскільки вочевидь патологічних процесів, що призводили до ВМД у них не було як до операції ФЕК, так і після неї. У 12 інших випадках в процесі спостереження було відмічено прогресування і через 18 місяців спостереження вони мали ВМД (категорію 3 AREDS). Ці випадки були відокремлені у 1-у групу – коли ВМД після операції ФЕК була виявлена вперше (12,9%). З іншого боку, можна було стверджувати, що у нашому дослідженні за відсутності ВМД до операції (28 очей) вона розвилася у 42,9% випадків (12 очей) протягом 18 місяців після операції.

Як витікає з даних табл. 3.2, медіана віку хворих контрольної групи склала 66,0 років (62,0; 71,5) і вони були молодшими за інших (за критерієм Крускала-Уоліса $p=0,016$). Це вказує на те, що вік має значення для розвитку ВМД. Проведення парних порівнянь за ранговим критерієм Манна-Уїтні (рис. 3.2) показало, що різниці віку були вірогідні при порівнянні контрольної групи з 2-ю і 4-ю ($p<0,05$).

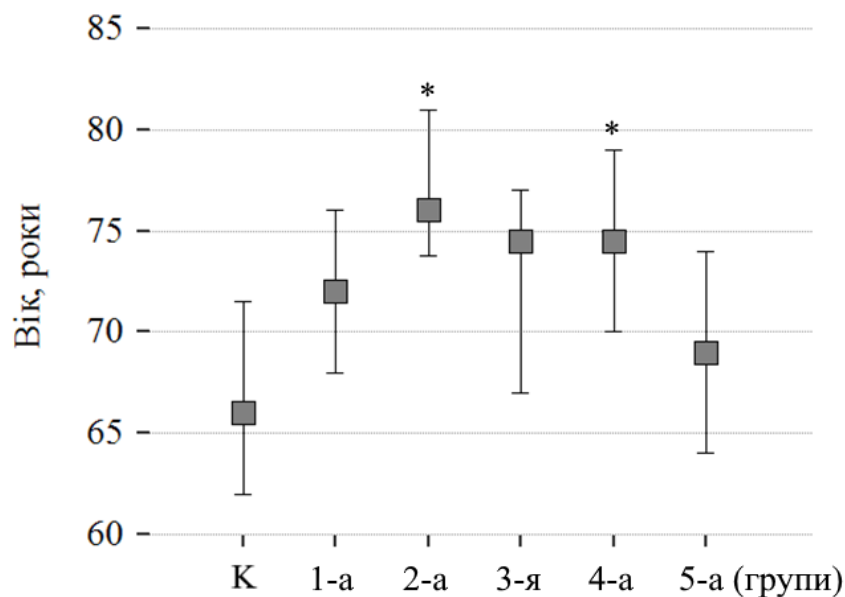


Рис. 3.2 Вік хворих по групах. * – міжгрупові відмінності з показниками контрольної групи при парних порівняннях за критерієм Манна-Уїтні вірогідні ($p < 0,05$)

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 (рис. 3.3).

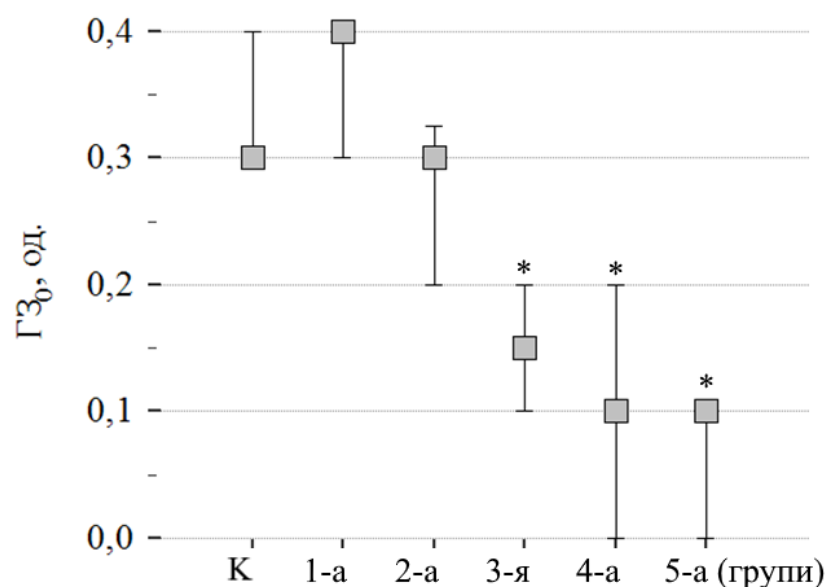


Рис. 3.3 Гострота зору до операції (ГЗ₀) по групах. * – міжгрупові відмінності з показниками контрольної групи при парних порівняннях за критерієм Манна-Уїтні вірогідні ($p < 0,05$)

Бал за 25БШ, який характеризував ризик післяопераційного прогресування ВМД [26], чітко збільшувався по групах – від 5,5 балів у контрольній до 21,5 балів у 5-й групі (рис. 3.4; $p<0,001$).

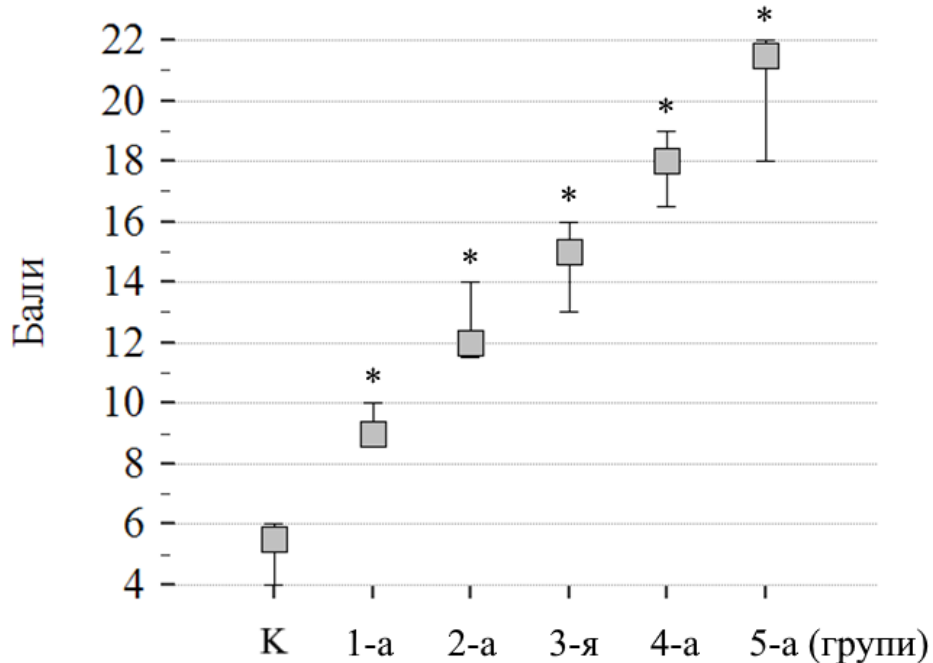


Рис. 3.4 Бали оцінки ризику прогресування ВМД за 25БШ по групах.
* – міжгрупові відмінності з показниками контрольної групи при парних порівняннях за критерієм Манна-Уїтні вірогідні ($p<0,05$)

Для інтегральної оцінки прогресування ВМД у післяопераційному періоді нами було розроблена формула розрахунку показника динаміки змін ВМД за шкалою AREDS ($ПД_{AREDS}$), яка характеризувала середню швидкість зміни клінічних проявів ВМД від доопераційного стану ($ВМД_0$) до кінця періоду спостереження ($ВМД_{18}$).

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

$$ПД_{AREDS} = ((ВМД_1 - ВМД_0)/t_1) + (ВМД_3 - ВМД_1)/t_2 + (ВМД_6 - ВМД_3)/t_3 + (ВМД_{12} - ВМД_6)/t_4 + (ВМД_{18} - ВМД_{12})/t_5 / n \quad (3.1),$$

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 (3.1) показало (рис. 3.5), що за результатами даного дослідження $ПД_{AREDS}$ у 62 випадках (66,7%) дорівнював нульовому значенню, що вказувало на відсутність прогресії ВМД.

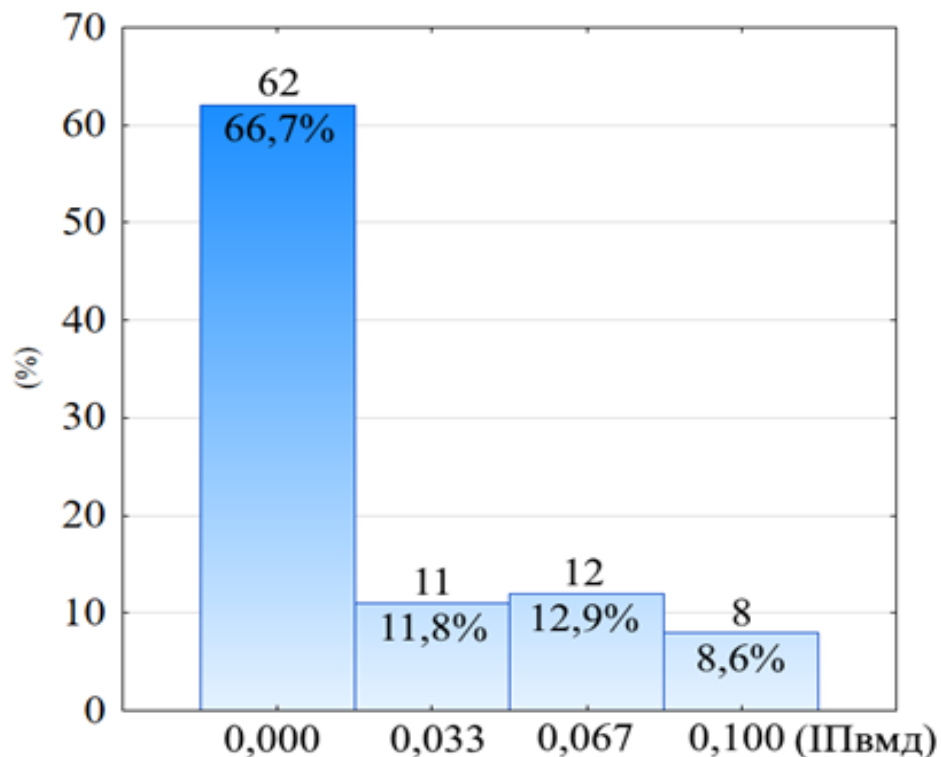


Рис. 3.5 Розподіл очей (%) за значеннями розрахованого показника прогресування ВМД ($ПД_{AREDS}$). Цифрами над стовпчиками вказана кількість очей (n)

У решти 31 випадку (33,3%) прогресія ВМД була наявна. При цьому $ПД_{AREDS}$ дорівнював максимальному значенню (0,100 ум.од.) у 8 випадках (8,6%), коли прогресія була відмічена через 3 місяці, тобто – на ранньому терміні спостереження. $ПД_{AREDS}$ становив 0,067 ум.од. у 12 випадках (12,9%), що було відмічено на очах з вперше виявленим ВМД. У 11 випадках (11,8%) $ПД_{AREDS}$ становив 0,033 ум.од., коли прогресія ВМД була відмічена через 12 (n=9) або 18 (n=2) місяців, тобто – на пізніх термінах

спостереження. Отже, значення PD_{AREDS} вказувало на наявність або відсутність прогресії ВМД протягом спостереження, а його величина мала відношення до особливостей такого прогресування.

Кількість випадків з пізнім або раннім прогресуванням ВМД ($PD_{AREDS}=0,033$ та $PD_{AREDS}=0,100$) склала 19 осіб (20,4%), причому переважали випадки з пізнім прогресуванням ВМД (1,4:1).

Розподіл кількості клінічних випадків за наявністю або відсутністю прогресування вікової макулярної дегенерації в 2-й, 3-й і 4-й групах (табл. 3.3) суттєво не відрізнявся ($p>0,65$). Необхідно зазначити, що всі випадки контрольної та 5-ї груп мали нульове значення PD_{AREDS} (в контрольній групі прогресування не було, а в 5-й групі – прогресувати вже не було куди), а у 1-й групі для всіх випадків PD_{AREDS} був більше 0, оскільки у цю групу були віднесені випадки з вперше виявленою ВМД. Отже, дані цих груп у табл. 3.6 не наведені.

Таблиця 3.6

Розподіл очей з відсутністю ($PD_{AREDS}=0$) або наявністю ($PD_{AREDS}>0$) прогресування ВМД

Групи	ПД _{AREDS} =0	ПД _{AREDS} >0	p(Fet)
2-а, n=5	3 (60,0%)	2 (40,0%)	p=1,000
3-я, n=10	4 (40,0%)	6 (60,0%)	p=0,656
4-а, n=24	13 (54,2%)	11 (45,8%)	p=0,773
Разом, n=39	20 (51,3%)	19 (48,7%)	
	$\chi^2=0,742$; p=0,690		

Примітки:

1. $p_{(Fet)}$ – значущість різниць за точним методом Фішера;
2. χ^2 – критерій Пірсона.

Треба також відзначити, що при наявності ВМД до операції (2-а, 3-я і 4-а групи, n=39) протягом 18 місяців після операції була відмічена прогресія у 48,7% (n=19).

Порівняльний аналіз клінічних випадків за наявністю або відсутністю прогресії ВМД наданий у табл. 3.7. При відсутності прогресування

($PD_{AREDS}=0$) відмічений достеменно менший вік хворих – на 6 років ($p=0,001$), тоді як стать, ΓZ_0 та бал за 25БШ статистично значущої різниці не мали ($p>0,2$).

Таблиця 3.7

Показники прогресування ВМД

Показники		$PD_{AREDS}=0$	$PD_{AREDS}>0$	Порівняння
Вік, роки		69,0 (64,0; 75,0)	75 (71; 78)	$U=564$; $p=0,001$
Стать	Ж	40 (64,52 %)	16 (51,61 %)	$\chi^2=1,443$; $p=0,231$
	Ч	22 (35,48 %)	15 (48,39 %)	
Бал за 25БШ		17,0 (7,0; 21,0)	14,0 (10,0; 18,0)	$U=804$; $p=0,202$
ΓZ_0		0,20 (0,10; 0,30)	0,20 (0,10; 0,30)	$U=935$; $p=0,835$

Примітки:

1. U – критерій Мана-Уїтні для парних порівнянь;
2. χ^2 – критерій ксі-квадрат Пірсона;
3. p – вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p<0,05$).

При дослідженні ΓZ у динаміці спостереження встановлено, що за відсутності прогресії ВМД (табл. 3.5) у всіх групах загальною тенденцією було суттєве покращення зору ($p<0,05$). Так, у контрольній групі медіана ΓZ 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 ΓZ саме у 5-й групі (за всіма строкам $p<0,001$).

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 вимірів показника ΓZ у групі, тобто – на чітку відповідність динаміки ΓZ в окремих випадках до загальної тенденції.

Також було встановлено чіткий зв'язок балу за 25БШ, який характеризував інтраопераційний ризик прогресування ВМД та відновлення ΓZ після операції ФЕК. Оскільки бал за 25БШ в цілому відповідав початковій стадії ВМД, цифрові дані були аналогічні вже наведеним у табл. 3.8. Так, найвища початкова ΓZ і її значення через 18 місяців були відмічені при 0-5

балах за 25БШ (відповідно, 0,40 і 0,85; $p<0,001$), найгірші – при 21-25 балах (відповідно, 0,10 і 0,40; $p<0,001$). Міжгрупові порівняння за термінами спостереження показали найменші показники ГЗ у 5-й групі (за всіма строкам $p<0,001$). 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.

Таблиця 3.8

Динаміка ГЗ по групах за відсутністю прогресування ВМД ($PD_{AREDS}=0$)

Групи	$ГЗ_0$	$ГЗ_1$	$ГЗ_3$	$ГЗ_6$	$ГЗ_{12}$	$ГЗ_{18}$
Контроль, n=16	0,30 (0,30; 0,40)	0,80 (0,80; 0,90)	0,80 (0,80; 0,90)	0,80 (0,80; 0,90)	0,80 (0,80; 0,90)	0,80 (0,80; 0,90)
	$\chi^2_r=56,23$; $p<0,001$. $W_K=0,703$					
2-а, n=3	0,30 (0,30; 0,35)	0,70 (0,70; 0,75)	0,70 (0,70; 0,75)	0,70 (0,70; 0,75)	0,70 (0,70; 0,70)	0,70 (0,70; 0,70)
	$\chi^2_r=12,50$; $p=0,028$. $W_K=0,833$					
3-я, n=4	0,20 (0,15; 0,20)	0,75 (0,65; 0,85)	0,75 (0,60; 0,85)	0,80 (0,60; 0,90)	0,75 (0,60; 0,80)	0,75 (0,60; 0,80)
	$\chi^2_r=15,26$; $p=0,009$. $W_K=0,763$					
4-а, n=13	0,20 (0,10; 0,20)	0,70 (0,60; 0,70)	0,70 (0,60; 0,70)	0,70 (0,60; 0,70)	0,70 (0,60; 0,70)	0,60 (0,60; 0,70)
	$\chi^2_r=48,67$; $p<0,001$. $W_K=0,763$					
5-а, n=26	0,10 (0,00; 0,10)	0,45 (0,40; 0,60)	0,50 (0,40; 0,60)	0,50 (0,40; 0,50)	0,47 (0,10; 0,50)	0,40 (0,00; 0,50)
	$\chi^2_r=36,09$; $p<0,001$. $W_K=0,591$					
	$H=41,85$; $p<0,001$	$H=45,33$; $p<0,001$	$H=44,01$; $p<0,001$	$H=45,66$; $p<0,001$	$H=48,87$; $p<0,001$	$H=49,40$; $p<0,001$

Примітки:

1. χ^2_r – критерій Фрідмана для повторних вимірювань для внутрішньогрупових порівнянь;
2. H – критерій Крускала-Уоліса для множинних міжгрупових порівнянь;
3. W_K – коефіцієнт конкордації Кендалла;
4. p – вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p<0,05$).

Показники за наявністю прогресування ВМД в залежності від величини ПД_{AREDS} наданий у табл. 3.9. При різних варіантах прогресування ВМД вік хворих не відрізнявся ($p=0,087$). Пізнє прогресування ВМД (ПД_{AREDS}=0,033) було частіше у чоловіків, раннє (ПД_{AREDS}=0,100) – у жінок; при виявленні ВМД вперше (ПД_{AREDS}=0,067) розподіл за статтю був однаковим. Але невелика кількість спостережень при такому розподілі дозволяла говорити лише про таку тенденцію, яка в рамках цього дослідження не отримала статистичної вірогідності ($p=0,196$). Бал за 25БШ не відрізнявся за умов раннього чи пізнього прогресування та був достеменно меншим при виявленні ВМД вперше, що пояснювалося належністю цих випадків до 1-ї групи (де бал був не великим, рис. 3.4).

Таблиця 3.9

**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 $p<0,05$).

Дослідження динаміки ГЗ за наявністю прогресії ВМД (табл. 3.7) також показало покращення зору, але воно було виражено меншою мірою, ніж при відсутності прогресії ВМД. Так, у 1-й групі медіана ГЗ з 0,4 до

операції збільшилася до 0,6 ($p<0,001$), тоді як у 2-й, 3-й і 4-й групах – з 0,0-0,2 до 0,3-0,45 ($p<0,05$). Найгірша ситуація була відмічена у 4-й групі, де ГЗ до операції була найнижчою, а покращення зору після операції – найменшим ($p<0,05$).

Як вже було відмічено, значення ПД_{AREDS}, яке дорівнювало 0,033 ум.од. було притаманним клінічним випадкам з пізнім прогресуванням (після 12 місяців), тоді як при значенні ПД_{AREDS} рівному 0,100 ум.од. – клінічним випадкам з раннім прогресуванням (через 3 місяці). Значення ПД_{AREDS}, що дорівнювало 0,067 ум.од., було притаманним випадкам з вперше виявленим ВМД після операції ФЕК. Аналіз ГЗ у такому розрізі показав наступне (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Динаміка ГЗ по групах за наявністю прогресування ВМД (ПД_{AREDS}>0)

Групи	ГЗ ₀	ГЗ ₁	ГЗ ₃	ГЗ ₆	ГЗ ₁₂	ГЗ ₁₈
1-а, n=12	0,40 (0,30; 0,40)	0,75 (0,65; 0,80)	0,75 (0,65; 0,80)	0,70 (0,65; 0,80)	0,60 (0,70; 0,70)	0,60 (0,60; 0,70)
	$\chi^2_r=41,18$; $p<0,001$. $W_K=0,686$					
2-а, n=2	0,20 (0,20; 0,25)	0,65 (0,50; 0,85)	0,50 (0,20; 0,80)	0,50 (0,20; 0,80)	0,50 (0,20; 0,80)	0,45 (0,20; 0,70)
	$\chi^2_r=6,50$; $p=0,040$. $W_K=0,650$					
3-я, n=6	0,10 (0,10; 0,20)	0,55 (0,50; 0,70)	0,55 (0,50; 0,70)	0,55 (0,50; 0,70)	0,50 (0,30; 0,60)	0,40 (0,10; 0,40)
	$\chi^2_r=23,65$; $p=0,009$. $W_K=0,788$					
4-а, n=11	0,00 (0,00; 0,10)	0,50 (0,40; 0,70)	0,50 (0,40; 0,70)	0,40 (0,40; 0,60)	0,30 (0,10; 0,40)	0,30 (0,00; 0,40)
	$\chi^2_r=45,41$; $p<0,001$. $W_K=0,826$					
	H=25,39; $p<0,001$	H=10,47; $p=0,015$	H=11,11; $p=0,011$	H=12,16; $p=0,007$	H=14,55; $p=0,002$	H=13,29; $p=0,004$

Примітки:

1. χ^2_r – критерій Фрідмана для повторних вимірювань для внутрішньогрупових порівнянь;
2. H – критерій Крускала-Уоліса для множинних міжгрупових порівнянь;
3. W_K – коефіцієнт конкордації Кендалла;
4. p – вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p<0,05$).

Клінічні випадки з пізнім прогресуванням ВМД ($ПД_{AREDS}=0,033$) характеризувалися суттєвим покращенням зору на ранніх термінах спостереження і його погіршенням, 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 необхідно зазначити, що у випадках з прогресуванням ВМД ГЗ, яка збільшувалася у ранні терміни після операції (1-3 місяці), згодом – зменшувалася, що відбивало розвиток патологічного процесу у макулі.

Таблиця 3.11

Динаміка гостроти зору за величиною показника динаміки змін ВМД

$ПД_{AREDS}$	$ГЗ_0$	$ГЗ_1$	$ГЗ_3$	$ГЗ_6$	$ГЗ_{12}$	$ГЗ_{18}$
0,033 n=11	0,10 (0,10; 0,20)	0,60 (0,50; 0,70)	0,60 (0,50; 0,70)	0,60 (0,50; 0,70)	0,50 (0,10; 0,60)	0,40 (0,00; 0,50)
	$\chi^2_r=44,90$; $p<0,001$. $W_K=0,816$					
0,067 n=12	0,30 (0,30; 0,40)	0,75 (0,65; 0,80)	0,70 (0,65; 0,80)	0,70 (0,65; 0,80)	0,70 (0,60; 0,70)	0,60 (0,60; 0,70)
	$\chi^2_r=41,18$; $p<0,001$. $W_K=0,686$					
0,100 n=8	0,00 (0,00; 0,10)	0,50 (0,50; 0,55)	0,45 (0,40; 0,55)	0,40 (0,30; 0,45)	0,35 (0,25; 0,40)	0,35 (0,25; 0,40)
	$\chi^2_r=30,97$; $p<0,001$. $W_K=0,774$					
	$H=22,58$; $p<0,001$	$H=10,74$; $p=0,005$	$H=13,18$; $p=0,001$	$H=15,27$; $P<0,001$	$H=12,82$; $p=0,002$	$H=11,85$; $p=0,003$

Примітки:

1. χ^2_r – критерій Фрідмана для повторних вимірювань для внутрішньогрупових порівнянь;
2. H – критерій Крускала-Уоліса для множинних міжгрупових порівнянь;
3. W_K – коефіцієнт конкордації Кендалла;
4. p – вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p<0,05$).

В цілому, протягом спостереження група очей з пізнім прогресуванням вікової макулярної дегенерації мала кращу ГЗ, але згідно до прогресування вікової макулярної дегенерації зір у таких хворих погіршувався. Група з раннім прогресуванням мала гірше відновлення зору після проведення факоемульсифікації, але показники ГЗ були більш стабільними.

Кращою ситуацією серед випадків з прогресуванням вікової макулярної дегенерації можна вважати вперше виявлену ВМД ($ПД_{AREDS}=0,067$ ум.од.), що з нашої точки зору можна пояснити меншим пошкоджуючим впливом під час операції (медіана балу за 25БШ у цих випадках склала 9,0; див. табл. 3.3) та збереженням структури та функції сітківки.

У рамках цього дослідження було зроблено спробу математичного аналізу наявності залежності стадії вікової макулярної дегенерації за AREDS на кінець спостереження ($ВМД_{18}$) від даних на початку дослідження (вік, стать, $ГЗ_0$, $ВМД_0$, бал інтраопераційного ризику за 25БШ). Було встановлено, що такий вплив серед інших мають показники $ГЗ_0$ та бал за 25БШ (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Коефіцієнти предикторів регресійної моделі $ВМД_{18}$

Предиктор	$\beta \pm SE$	t	95% ДИ	p
$ГЗ_0$	$-1,600 \pm 0,751$	-2,13	$-(3,093-0,106)$	0,036
Бал за 25БШ	$0,184 \pm 0,018$	10,35	0,149-0,219	<0,001
Стала змінна	$1,219 \pm 0,392$	3,10	0,439-1,999	0,002

Примітки:

1. $\beta \pm SE$ – регресійні коефіцієнти і їх помилка;
2. t – статистика Ст'юдента;
3. 95% ВІ – 95% відсотковий вірогідний інтервал;
4. p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези (приймається при $p < 0,05$).

Модель має задовільні характеристики: коефіцієнт множинної кореляції: $R=0,903$; коефіцієнт детермінації $R^2=0,816$; критерій Фішера – $F=199,63$; $p<0,001$ (рис. 3.6).

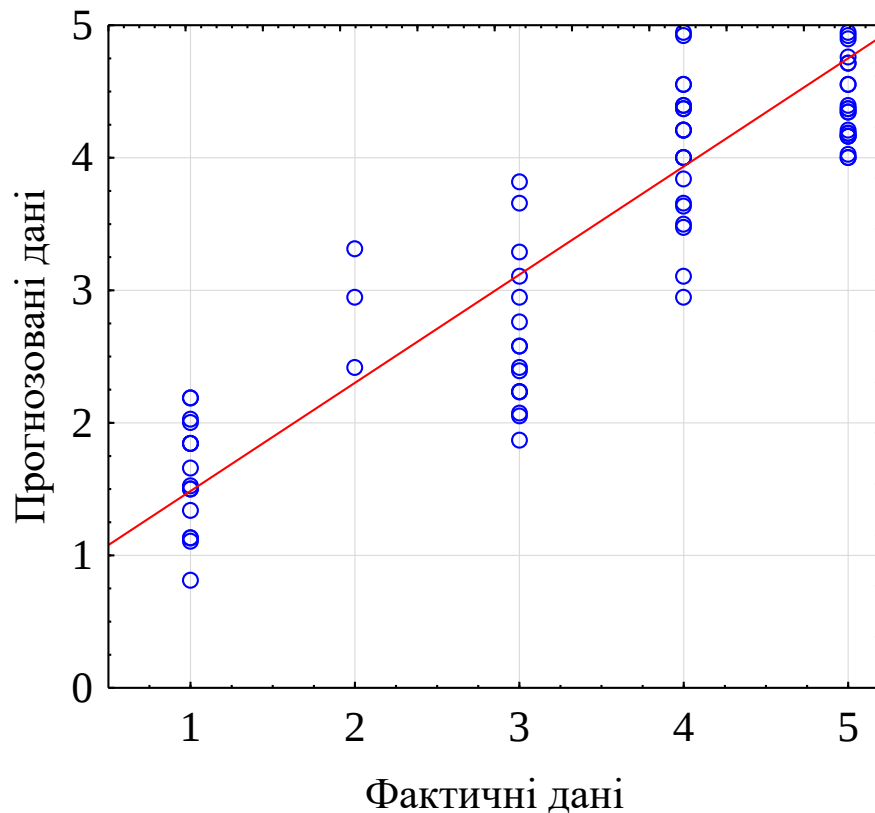


Рис. 3.6 Відповідність даних ВМД₁₈ за прогнозом (зображено сполошною лінією) і фактичних даних (зображено кільцями); $R=0,903$; $R^2=0,816$

Отже, стадія ВМД після операції ФЕК залежить, крім початкової ГЗ, ще й від інтенсивності інтраопераційного пошкодження, що відбиває розроблений нами спосіб [23]. На нашу думку, такий результат підтверджує загальноприйняту думку про необхідність зменшення інтраопераційного пошкодження під час операції ФЕК [134] та підкреслює необхідність об'єктивізації такого пошкодження [26].

Резюме

Отже, на підставі аналізу матеріалу, викладеному в даному розділі, було встановлено, що на 69,9% очей з віковою катарактою була наявна ВМД. Рання і проміжна стадії (категорія 2 і 3 AREDS) були виявлені у 16,1%

випадків, пізня стадія (категорія 4.1 AREDS) – у 25,8% і ексудативна форма (категорія 4.2 AREDS) – у 28,0%. ГЗ до операції ФЕК відповідала стадії ВМД – була гіршою в очах з ВМД категорії 4 AREDS.

Досліджена залежність між інтраопераційними та післяопераційними факторами та прогресуванням ВМД після ФЕК. На підставі цього розроблена бальна шкала оцінки прогнозування ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти, яка включала в себе ранжировану оцінку інтраопераційних факторів (ступінь щільності ядра кришталика по Buratto, тривалість операції, об'єм іригаційної рідини, показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії, післяопераційну запальну реакцію) від 0 до 5 балів. У випадку, якщо сума балів складала 20-25, прогнозували високий ризик розвитку та прогресування ВМД та низький центральний зір в післяопераційному періоді через 18 місяців спостереження.

Також для оцінки прогресування ВМД після ФЕК з імплантацією ІОЛ нами була розроблена оригінальна формула та показник динаміки змін ВМД за шкалою AREDS ($ПД_{AREDS}$) для оцінки прогресування ВМД після ФЕК, який характеризував середню швидкість змін клінічних проявів ВМД. Прогресування ВМД протягом 18 місяців ($ПД_{AREDS} > 0$) було відмічено у 33,3% випадків, у тому числі, у 12,9% розвиток ВМД спостерігався вперше. Величина $ПД_{AREDS}$ характеризувала прогресію ВМД протягом спостереження: при $ПД_{AREDS} = 0,100$ ум.од. прогресія ВМД відбувалася на ранніх термінах (3 місяці), при $ПД_{AREDS} = 0,033$ ум.од. – на пізніх (12 і 18 місяців). З прогресуванням ВМД після операції ФЕК мав зв'язок вік хворих (хворі без прогресії ВМД були на 6 років молодшими за тих, що прогресію мали; $p = 0,001$). Після ФЕК ГЗ достеменно збільшувалася, що залежало від початкової стадії ВМД (ГЗ була гіршою при пізній стадії та при ексудативній ВМД – AREDS 4), а також – від прогресування ВМД (ГЗ була гіршою при $ПД_{AREDS} > 0$, а серед випадків прогресування – при $ПД_{AREDS} = 0,033$, тобто – при пізньому прогресуванні). Стадія ВМД через 18 місяців спостереження

визначається ступенем інтраопераційного ризику, розрахованому за 25БШ та ГЗ до операції ($p < 0,001$).

Список публікацій за темою розділу:

1. [85] Рыков СА, Могилевский СЮ, Денисюк ОЮ. Влияние фактоэмульсификации на прогрессирование возрастной макулярной дегенерации в раннем и отдаленном периодах. Питання експериментальної та клінічної медицини. 2014; 18 (4):120-6.
2. [27] Денисюк ОЮ. Спосіб оцінювання впливу хірургічного лікування катаракти на прогресування вікової макулярної дегенерації. Архів офтальмології України. 2018; 2 (11):58-61.
3. [24] Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, винахідники; Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, патентовласники. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на корисну модель № 130989. 2019 січень 10.
4. [25] Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, винахідники; Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, патентовласники. Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25
5. [28] Денисюк ОЮ. Факторы риска прогрессирования возрастной макулярной дегенерации после фактоэмульсификации катаракты. «Свое дитинство треба бачити»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2018 червень 14-15. Київ; 2018, с. 69-71.
6. [68] Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Денисюк ОЮ, Усенко КО. Вікова макулярна дегенерація після хірургічного лікування катаракти: 1 рік спостереження. «Медична і медико-педагогічна реабілітація дітей з аномаліями рефракції та захворюваннями очорухового апарату»: VI наук.-практ. конф. дит. офтальмол. України з міжнар. участю; 2015 червень 18-19. Львів; 2015, с. 95-6.
7. [80] Риков СО, Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Денисюк ОЮ. 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. Одеса; 2016, с. 50.

8. [81] Риков СО, Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Денисюк ОЮ. 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.

9. [82] Риков СО, Могілевський СЮ, Денисюк ОЮ, Усенко КО. 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.

РОЗДІЛ 4

ІМУНОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ ПІСЛЯ ФАКОЕМУЛЬСИФІКАЦІЇ КАТАРАКТИ

4.1 Зв'язок імунологічних маркерів з виникненням та прогресією ВМД після ФЕК з імплантацією ІОЛ

Вміст досліджених імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині у порівнянні з контрольною групою був суттєво збільшеним (табл. 4.1). 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.

Таблиця 4.1

Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині по групах

Групи	Маркери		
	IFN- γ , пг/мл	IP-9, нг/мл	IL-1 β , пг/мл
Контрольна, n=16	26,0 (24,5; 36,0)	16,0 (11,5; 19,5)	20,0 (17,5; 21,5)
1-а, n=12	140,5 (118,0; 160,5)	63,5 (46,5; 83,5)	30,5 (19,00; 45,00)
2-а, n=5	66,0 (53,0; 82,7)	62,0 (39,7; 89,7)	94,0 (66,2; 100,0)
3-я, n=10	76,5 (65,0; 86,0)	60,0 (46,0; 71,0)	83,5; (61,0; 105,0)
4-а, n=24	80,0 (55,0; 207,0)	94,0 (73,5; 149,0)	112,0 (78,5; 130,5)
5-а, n=26	124,0 (102,0; 141,0)	88,0 (69,0; 104,0)	102,5 (84,0; 122,0)
Порівняння між групами	H=49,24; $p < 0,001$	H=53,85; $p < 0,001$	H=61,42; $p < 0,001$

Примітки:

1. формат відображення даних – Me (Q1; Q3);
2. H – критерій Крускала-Уоліса;
3. p – вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p < 0,05$).

Дещо інша ситуація була з IP-9, вміст якого перевищував контрольний у 3,9-5,9 рази ($p<0,001$). Максимальний рівень відмічено 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).

Розрахунки ПД_{AREDS} показали, що у 62 очах (66,7%) прогресії ВМД не було (ПД_{AREDS}=0), тобто стадія ВМД протягом спостереження не змінювалася. У решти 31 оці (33,3%) ПД_{AREDS} був більше 0. Ці випадки за величиною показника динаміки змін ВМД розподілилися таким чином: у 8 очах (8,6%) ПД_{AREDS}=0,100 прогресія була відмічена на ранньому терміні (через 3 місяці), у 11 очах (11,8%) ПД_{AREDS}=0,033 – на пізніх термінах (після 12 місяців). У 12 очах (12,9%) було вперше відмічено ВМД (дебют) (ПД_{AREDS}=0,067), а всі ці випадки відносилися до 1-ої групи очей (де ВМД до операції ФЕК не було діагностовано).

При стратифікації випадків (очей) за наявністю прогресії ВМД (табл. 4.2) було відзначено, що при ПД_{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 достеменної різниці виявлено не було ($p=0,514$).

Таблиця 4.2

**Вміст імуноглобулінів у внутрішньоочній рідині
в залежності від прогресування ВМД**

Показники	ПД _{AREDS} =0, n=62	ПД _{AREDS} >0, n=31	Порівняння
IFN- γ , пг/мл	67,5 (39,0; 120,0)	138,0 (101,0; 194,0)	U=309; $p<0,001$
IP-9, нг/мл	69,5 (25,0; 91,0)	82,00 (50,0; 145,0)	U=687; $p=0,026$
IL-1 β , пг/мл	80,5 (24,0; 109,0)	72,00 (36,0; 124,0)	U=880; $p=0,514$

Примітки:

1. формат відображення даних – Me (Q1; Q3);
2. U – критерій Мана-Уїтні для парних порівнянь;
3. p – вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p<0,05$).

Аналіз, проведений по групах (рис. 4.1А), показав, що в очах без прогресії ВМД рівень IFN- γ був максимальним у 5-й групі, а за наявності прогресії (рис. 4.1Б) – у 1-й та 4-й.

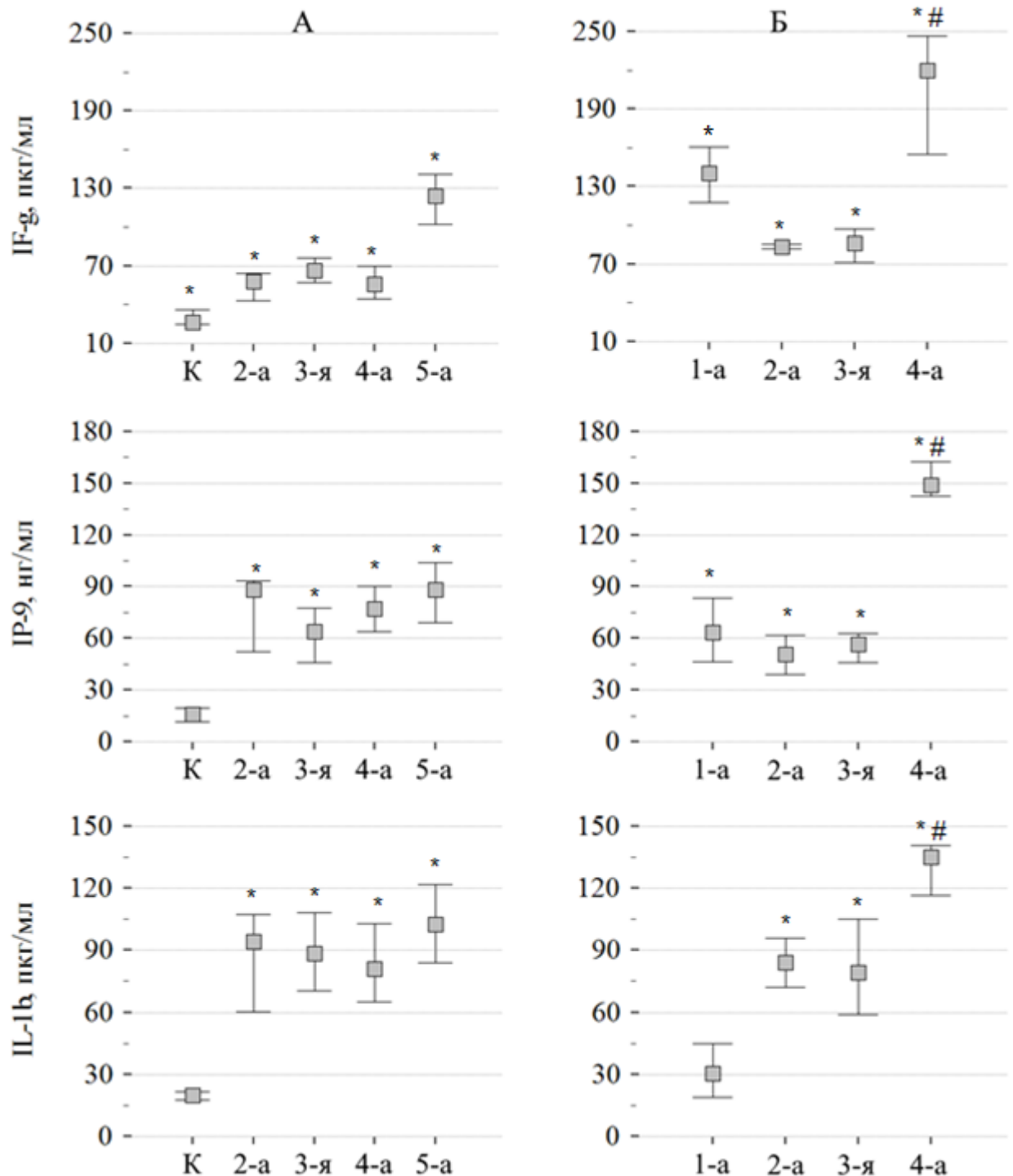


Рис. 4.1 Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині по групах в залежності від прогресії ВМД. А – клінічні випадки з відсутністю прогресування ВМД ($PD_{AREDS}=0$), Б – клінічні випадки з наявністю прогресування ВМД ($PD_{AREDS}>0$). * – $p<0,05$ при порівнянні з контролем, # – $p<0,05$ при порівнянні відповідних груп між А і Б (за критерієм Манна-Уїтні)

Вміст імуноглобулінів між рештою груп суттєво не відрізнявся. Рівні показників IP-9 та IL-1 β були найбільшими при прогресії ВМД у 4-й групі. Цікаво, що за умов прогресії ВМД у 1-й групі рівень IL-1 β майже не відрізнявся від контролю. Вміст маркерів при порівнянні решти груп суттєво не відрізнявся ($P>0,05$).

Отже, особливостями, які були встановлені при прогресуванні ВМД за стадіями після операції ФЕК, було достеменно більший вміст всіх маркерів у 4-й групі ($P< 0,05$)., тобто при пізній ВМД, що, вочевидь, є умовою для розвитку у цих очах неоваскулярної макулопатії. До дебюту ВМД після операції ФЕК (1-а група) мали відношення приріст IFN($P< 0,05$)., γ і IP-9 ($P<0,05$)., при відсутності реакції з боку IL-1 β ($P<0,05$).

Необхідно зазначити, що на рис. 4.1 А не наведені дані по 1-й групі, оскільки всі випадки в цій групі мали прогресію ВМД. На рис. 4.1 Б не наведено даних по 5-й групі, оскільки всі ці випадки належали до категорії 4.2 AREDS (найвищого рівня розвитку ВМД). Стратифікація випадків з прогресією ВМД за величиною ПД_{AREDS} (табл. 4.3) уточнила роль окремих маркерів.

Таблиця 4.3

Вміст імуноглобулінів у внутрішньоочній рідині за ПД_{AREDS}

ПД _{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 – Me (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 ($p<0,001$).

Так, вміст IFN- γ був суттєво підвищений у порівнянні з контролем (у 5,1-6,1 рази; $p < 0,001$), але фактично не відрізнявся при різних варіантах прогресії ВМД ($p = 0,961$). Вміст IP-9 і IL-1 β був максимальним при розвитку пізніх та ранніх рецидивів (перевищував контроль у 7,9-8,9 рази та 5,7-6,1 рази, відповідно; $p < 0,001$), але у порівнянні між ними фактично не відрізнявся (рис. 4.2).

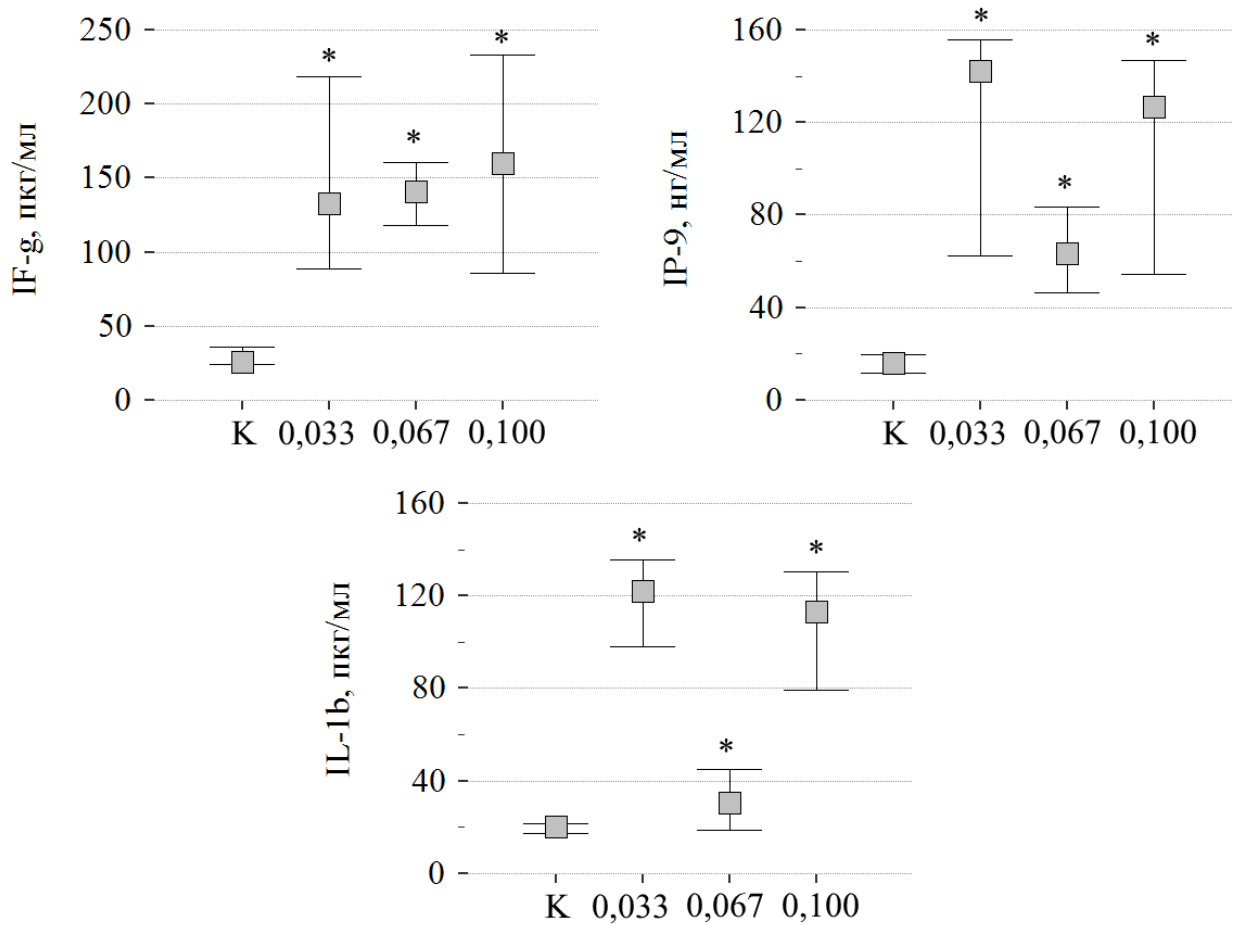


Рис. 4.2 Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині, взятої під час операції, за величинами ПД_{AREDS}. * – $p < 0,05$ при порівнянні з контролем

Необхідно відзначити, що у випадках прогресії ВМД вперше (ПД_{AREDS}=0,067) вміст IP-9 і IL-1 β був збільшений меншою мірою (у порівнянні з контролем, відповідно, у 4,0 рази, $p > 0,05$ та 1,5 рази, $p < 0,001$). Відсутність статистичної значущості для IP-9, не дивлячись на таку велику різницю, могла пояснюватися широким розкидом отриманих даних та перекриттям їх діапазонів.

На наступному етапі було проведено порівняння вмісту імуноглобулінів в внутрішньоочній рідині за 25БШ у залежності від балу. Такий бал збільшувався по групах (рис. 4.3), що відображало чіткий зв'язок початкового стану ока з рівнем інтраопераційного пошкодження. Так, у контрольній групі бал ризику у половини випадків дорівнював 1, у другій половини – 2; у решти груп зростав відповідно до ступеню ВМД та у 5-й групі дорівнював 4 (38,5% випадків) або 5 (61,5%).

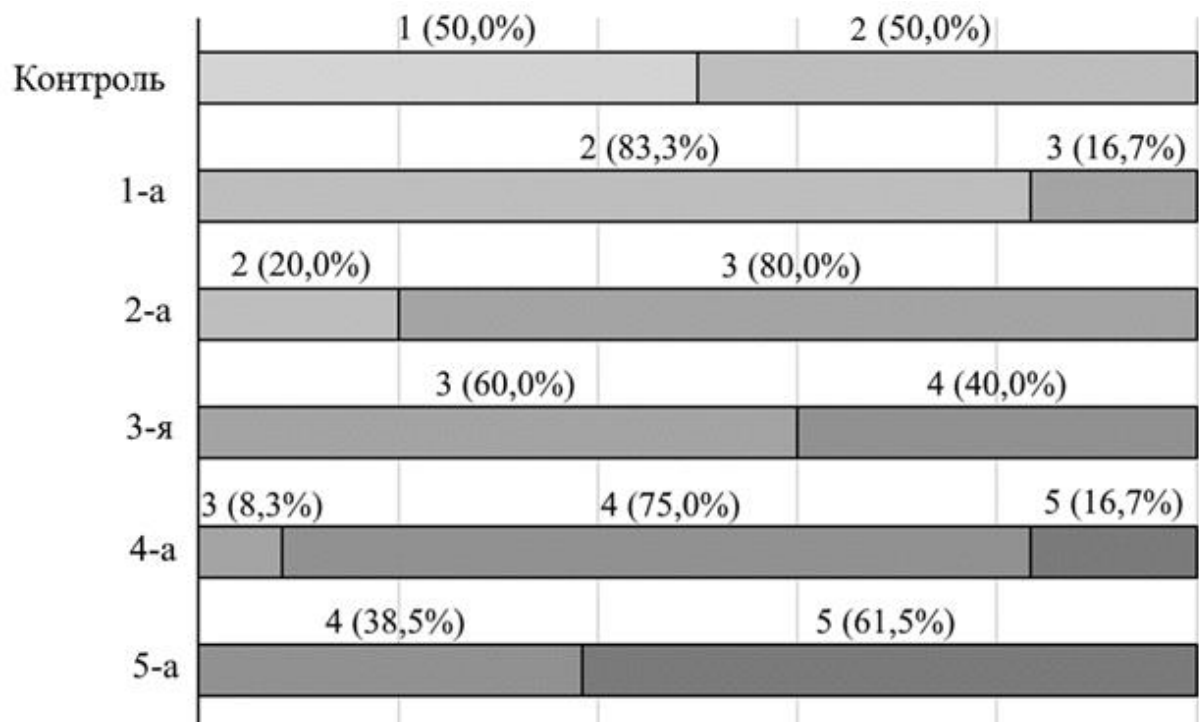


Рис. 4.3 Розподіл балів ризику розвитку ВМД, встановлених під час операції, по групах. Поверх стовпчиків діаграм для кожної групи вказані бали ризику і їх розподіл у відсотках. При порівнянні частот балів за групами $\chi^2=167,29$, $p<0,001$

Порівняння балу ризику розвитку ВМД та вмісту у внутрішньоочній рідині імунологічних маркерів наведено на рисунку 4.4. Вміст IFN- γ за відсутності прогресування ВМД мав тенденцію до поступового збільшення: він майже не відрізнявся від контролю у випадках з балом 1 і перевищував контроль у 6,2 рази ($p<0,001$) у випадках з балом 5. При прогресуванні ВМД вміст маркеру був значуще більшим за всіма балами (максимальним при 5 балах – вище за контроль у 8,6 рази; $p<0,001$).

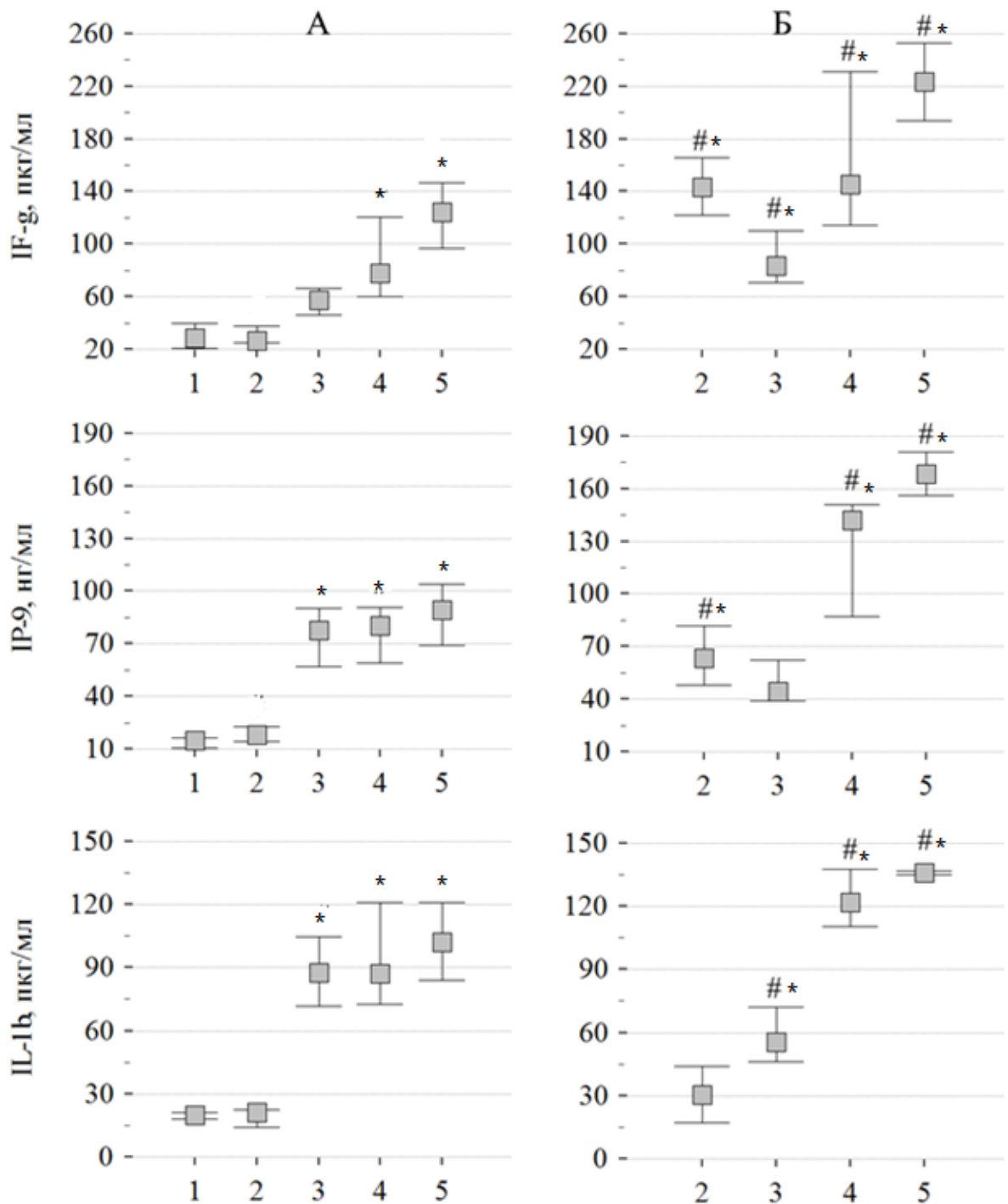


Рис. 4.4 Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині по балах операційного ризику. А – клінічні випадки з відсутністю прогресування ВМД ($PD_{AREDS}=0$), Б – клінічні випадки з наявністю прогресування ВМД ($PD_{AREDS}>0$). * – $p<0,05$ при порівнянні з контролем, # – $p<0,05$ при порівнянні відповідних груп між А і Б (за критерієм Манна-Уїтні)

Та ж сама ситуація, в цілому, була характерна і для IP-9, вміст якого за відсутності прогресування ВМД був максимальним при 3, 4 і, особливо, 5 балах (у 4,8-5,6 рази в порівнянні з контролем; $p<0,001$). За умов

прогресування ВМД рівень маркера перевищував контроль більш суттєво (крім 3-ої групи) з максимумом при 4 і 5 балах (у 8,9 і 10,5 рази; $p < 0,001$).

Аналогічно до IP-9 виглядала ситуація для IL-1 β , вміст якого за відсутністю прогресування ВМД перевищував контроль при 3-5 балах (у 4,4-5,1 рази; $p < 0,001$). Але, все ж таки, вміст цього маркера був більшим за відповідним балом при прогресуванні ВМД (наприклад, при 4 і 5 балах перевищував контроль у 6,1-6,8 рази; $p < 0,001$).

Таким чином, по-перше, вміст всіх маркерів у внутрішньоочній рідині збільшувався при збільшенні ступеню періопераційного пошкодження (особливо – при 4 та 5 балах).

По-друге, таке збільшення було більш виражено при прогресуванні ВМД. На наш погляд, це вказувало на залежність реакції імуноглобулінових маркерів від ступеню пошкодження при операції ФЕК, а також – на більш виражену реактивність маркерів при прогресуванні ВМД.

З цього витікав і ще один, на нашу думку, дуже важливий висновок, – при однаковому пошкодженні (однаковий бал) випадки з наступним прогресуванням ВМД відрізнялися достеменно більшим початковим рівнем імуноглобулінових маркерів, особливо при максимальних значеннях балу за 25БШ. Це, можливо, пов'язане з впливом реактивності імунних маркерів на патогенез прогресування ВМД, що більшою мірою проявлялося при максимальному інтраопераційному пошкодженні.

4.2 Вплив вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування ВМД

Отримані результати обґрунтували необхідність проведення регресійного аналізу впливу вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування ВМД після операції ФЕК на очах хворих на вікову катаракту.

Побудову моделі прогнозу ймовірності прогресування ВМД

здійснювали з використанням множинної логістичної регресії. У розробку включені дані 93 хворих усіх груп.

В якості залежної змінної використовували розроблений нами (PD_{AREDS}), який перетворювали в біноміальний показник наступним чином: всім значенням $PD_{AREDS}=0,00$ присвоювали показник "N" і значення 0, що відповідало стабільному перебігу післяопераційного періоду без ознак прогресування ВМД; значенням $PD_{AREDS}>0$ присвоювали показник "Y" і значення 1, що відповідало всім варіантам прогресування ВМД протягом спостереження (18 місяців після операції ФЕК).

В якості незалежних змінних були використані безперервні значення показників IFN- γ (пкг/мл), IP-9 (нг/мл) і IL-1 β (пкг/мл). Відбір оптимальних предикторів здійснювали за методом максимальної правдоподібності з покроковим виключенням неефективних предикторів.

Результати побудови такої прогностичної моделі представлено в табл. 4.4. Серед досліджених імунологічних маркерів тільки вміст у внутрішньоочній рідині IFN- γ визначав прогноз ймовірності прогресування ВМД після операції ФЕК. Знак β -коефіцієнту був позитивним, що вказувало на пряму залежність вмісту маркеру та ймовірності прогресування ВМД.

Таблиця 4.4

Незалежні змінні рівняння логістичної регресії прогнозу ймовірності прогресування ВМД

Змінні	β	$\pm SE$	Wald	95% BI	p
Відібрані предиктори					
IFN- γ	0,028	0,006	20,04	0,016-0,040	<0,001
Стала змінна	-3,775	0,767	24,24	-(5,278-2,273)	<0,001
Відхилені змінні					
IP-9	0,007	0,015	0,28	-0,022-0,036	0,618
IL-1 β	-0,021	0,009	0,60	-0,004-0,039	0,164

Примітки:

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

Формула для розрахунку ймовірності прогнозу прогресування ВМД ($P_{\text{ВМД}}$) має наступний вигляд:

$$P_{\text{ВМД}} = 1/(1 + e^{-(-3,775+0,028*IFg)}) \quad (4.1),$$

де: IFg – вміст в IFN- γ у внутрішньоочній рідині (пкг/мл).

Операційні характеристики моделі зображено на наступній ROC-діаграмі (рис. 4.5):

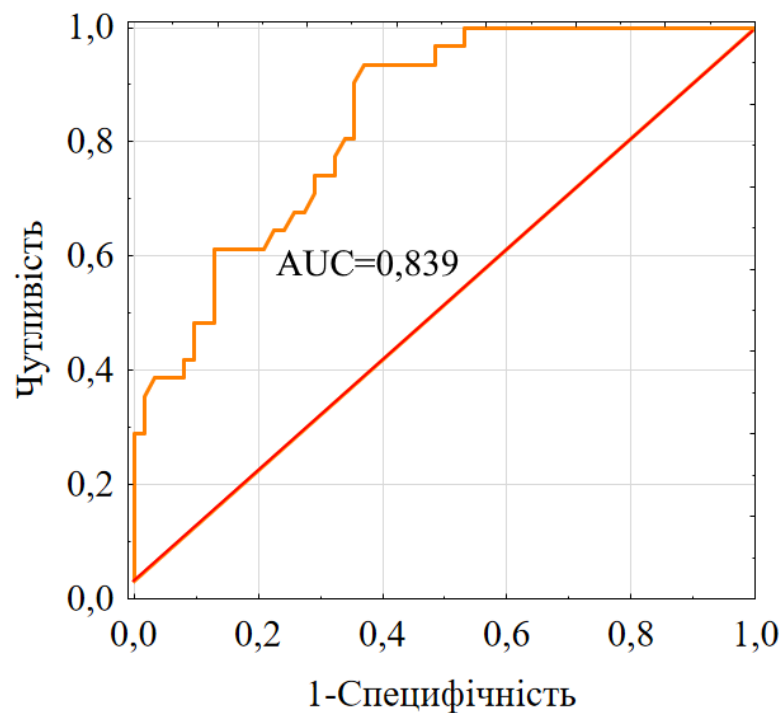


Рис. 4.5 ROC-діаграма логістичної моделі розрахунку ймовірності прогнозу прогресування ВМД

Параметри, які демонструють загальну адекватність розробленої моделі мали задовільні характеристики: $AUC=0,839 \pm 0,040$ (95% $BI=0,749-0,907$); $\text{Log-Likelihood}=-118,39$; $\chi^2=34,39$; $p<0,001$.

Класифікаційна потужність правильності прогнозування регресійної моделі для стандартного значення межі відсікання результатів негативного і позитивного прогнозів ($P_{\text{ВМД}}=0,5$) наведена в табл. 4.5.

**Класифікаційна характеристика логістичної моделі розрахунку
ймовірності прогнозу прогресування ВМД**

Фактичні дані, n		Прогнозовані дані, n		Правильність прогнозу, %	Точність моделі, %
Позитивні (ПВМД>0)	31	Позитивні (РВМД≥0,5)	20	64,5%	79,6%
Негативні (ПВМД=0)	62	Негативні (РВМД<0,5)	54	87,1%	

Також було розраховано критичне значення вмісту IFN-γ у внутрішньоочній рідині за формулою, зворотною від (4.1), при якому розвиток ВМД був ймовірним ($ПД_{AREDS}>0$):

$$IFg = \frac{-\ln\left(\frac{1}{P_{ВМД}} - 1\right) - (-3,775)}{0,028} \quad (4.2),$$

де IFg – вміст в IFN-γ у внутрішньоочній рідині, пкг/мл; $P_{ВМД}$ – значення ймовірності, яка відсікає негативний і позитивний прогнози прогресування ВМД в регресійній моделі (в нашому випадку $P_{ВМД}=0,5$).

Розраховане критичне значення IFN-γ у внутрішньоочній рідині для $ПД_{AREDS}>0$ дорівнювало 134,82 пкг/мл. Вище цієї межі прогнозувалася прогресія ВМД з точністю 79,6%.

Таким чином, можливість побудови логістичної регресії в залежності від вмісту IFN-γ у внутрішньоочній рідині підтвердило патогенетичну значущість саме цього чинника для розвитку прогресування ВМД після операції ФЕК.

4.3 Довгостроковий прогноз прогресування ВМД після ФЕК з імплантацією ІОЛ

Довгостроковий прогноз прогресування вікової макулярної дегенерації в післяопераційному періоді був побудований на підставі

багатофакторного 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.

Під час самої операції розраховували операційний ризик в балах за 25БШ та брали внутрішньоочну рідину для дослідження вмісту імунологічних маркерів: IF γ , IP-9 і IL-1 β . Аналіз отриманих даних, проведений в цьому дослідженні раніше встановив, що перераховані показники мали той, чи інший вплив на клінічну характеристику післяопераційного періоду. У зв'язку з цим всі зазначені ознаки були включені в розрахунок їх статистичної значущості для встановлення доцільності їх використання в якості незалежних змінних регресійної моделі. Під час розрахунків для наступних факторів: «вік», «бал за 25БШ», «IFN- γ », «IP-9» і «IL-1 β » використовували їх безперервні значення. Змінну «стать» конвертували в номінальну, присвоюючи категорії хворих жіночої статі індикаторне значення 101, а чоловікам – 102.

У післяопераційному періоді хворих спостерігали протягом 18 місяців з метою визначення ступеня тяжкості вікової макулярної дегенерації і встановлення фактів та термінів її прогресування. В якості залежної змінної використовували розроблений нами ПД_{AREDS}, який перетворювали в біномінальний показник наступним чином: всім значенням ПД_{AREDS}=0 присвоювали показник "N" і значення 0, що відповідало стабільному перебігу післяопераційного періоду без ознак прогресування ВМД; значенням ПД_{AREDS}>0 присвоювали показник "Y" і значення 1, що відповідало всім варіантам прогресій вікової макулярної дегенерації протягом спостереження.

Результати побудови такої прогностичної моделі представлено в табл. 4.6. У якості незалежних змінних відбір пройшли такі показники: ГЗ₀, ВМД₀ і вміст у внутрішньоочній рідині IFN- γ .

Незалежні змінні рівняння логістичної регресії прогнозу ймовірності прогресування ВМД у хворих на вікову катаракту після ФЕК

Змінні	β	$\pm SE$	Wald	95% BI	p
Відібрані предиктори					
ΓZ_0	-21,438	10,283	4,34	-(41,592-1,283)	0,037
ВМД ₀	-5,510	2,019	7,44	-(0,468-1,552)	0,006
IFN- γ	0,087	0,038	5,26	0,013-0,162	0,021
Стала змінна	12,952	5,552	5,44	2,070-23,834	0,020
Відхилені змінні					
Вік	0,166	0,120	1,92	-0,069-0,401	0,165
Стать	1,939	1,129	2,95	-29,946-1,120	0,069
Бал за 25БШ	0,201	0,248	0,66	-0,284-0,687	0,416
IP-9	0,016	0,031	0,25	-0,045-0,076	0,614
IL-1 β	0,006	0,033	0,03	-0,058-0,070	0,857

Примітки:

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

Таким чином, формула для розрахунку ймовірності прогнозу прогресування ВМД ($P_{\text{вмд}}$) має вигляд багатofакторної логістичної регресії:

$$P_{\text{вмд}} = 1 / (1 + e^{-(12,952 - 21,438 * \Gamma Z_0 - 5,510 * \text{ВМД}_0 + 0,087 * \text{IFg})}) \quad (4.3),$$

де: ΓZ_0 – гострота зору до операції; ВМД_0 – ступінь ВМД до операції за AREDS; IFg – вміст в IFN- γ у внутрішньоочній рідині, пкг/мл.

При цьому, вплив показників на розвиток ВМД (знак β -коефіцієнту) прямо пропорційний для вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ і зворотно – від ВМД₀ і ГЗ₀.

Операційні характеристики моделі зображено на ROC-діаграмі (рис. 4.6). Параметри, які демонструють загальну адекватність розробленої моделі:

- AUC=0,989 $\pm$ 0,009 (95% ДИ=0,934-1,000);
- Log-Likelihood=-103,80;
- $\chi^2=83,56$;
- $p<0,001$;
- відповідність фактичним даним за Нейджелкерком $R^2=0,894$.

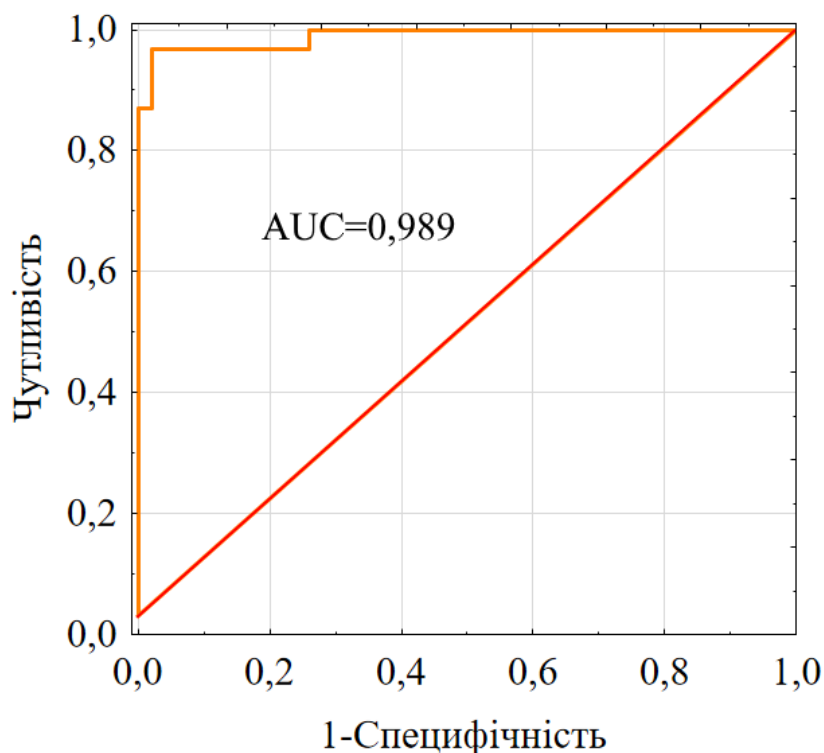


Рис. 4.6 ROC-діаграма логістичної моделі розрахунку ймовірності прогнозу прогресування ВМД після ФЕК у хворих на вікову катаракту

Класифікаційна потужність правильності прогнозування регресійної моделі для стандартного значення межі відсікання результатів негативного і позитивного прогнозів, яка дорівнює 0,5, наведена в табл. 4.7.

**Класифікаційна характеристика логістичної моделі розрахунку
ймовірності прогнозу прогресування ВМД**

Фактичні дані, n		Прогнозовані дані, n		Правильність прогнозу, %	Точність моделі, %
Позитивні (ІП_{ВМД}>0)	31	Позитивні (P _{ВМД} ≥0,5)	28	90,3%	95,7%
Негативні (ІП_{ВМД}=0)	62	Негативні (P _{ВМД} <0,5)	61	98,4%	

Висока точність побудованої моделі (95,7%) вказувала на суттєвий внесок відібраних показників на ймовірність прогресування ВМД після операції ФЕК.

Згідно до класичних уявлень [12, 17, 75], ефективність хірургічних маніпуляцій в цілому може бути охарактеризована за кінцевим результатом – відновленням функції органа зору, тобто, у нашому дослідженні таким показником, як ГЗ на кінець спостереження (ГЗ₁₈). На нашу думку, це мало певне практичне значення, оскільки дозволило би оцінити питомий вклад всіх вивчених параметрів (клінічних, інтраопераційних та імунологічних) на відновлення функції ока після операції ФЕК з урахуванням наявності та післяопераційної прогресії ВМД.

Для вирішення цієї задачі було математичну модель прогнозу ГЗ₁₈ з використанням множинної лінійної регресії. Відбір предикторів регресійного рівняння здійснювали з числа змінних, доступних для отримання та реєстрації в передопераційному періоді і під-час операції, а саме: стать (біномінальна змінна), вік (роки), ГЗ (безперервне значення) і ВМД (порядкова змінна: ступені за AREDS) на початку спостереження, бал інтраопераційного ризику за 25БШ (кінцева сума балів; від 2 до 25) та вміст у внутрішньоочній рідині IFN-γ (пкг/мл), IP-9 (нг/мл) та IL-1β (пкг/мл).

Результат відбору незалежних предикторів надано на діаграмі Парето

(рис. 4.7), а результати побудови математичної моделі – в табл. 4.8. З наведених даних витікає, що значущими показниками, які визначають ГЗ₁₈, виявилися бал за 25БШ та вміст у внутрішньоочній рідині IFN-γ. При цьому обидва показники мали від’ємні значення β-коефіцієнтів, що свідчило про оборотний характер їх зв’язку з ГЗ.

Формула для розрахунку величини ГЗ₁₈ має вигляд лінійної регресії:

$$\text{ГЗ}_{18} = 0,986 - 0,023 \times \text{Б25} - 0,001 \times \text{IFg} \quad (4.4),$$

де: ГЗ₁₈ – гострота зору через 18 місяців спостереження; Б25 – бал інтраопераційного ризику за 25БШ (бали); IFg – вміст IFN-γ у внутрішньоочній рідині (пкг/мл).

Операційні характеристики математичної моделі: коефіцієнт множинної кореляції $R=0,838$; коефіцієнт детермінації $R^2=0,622$; критерій Фішера $F=57,42$ ($p<0,001$).

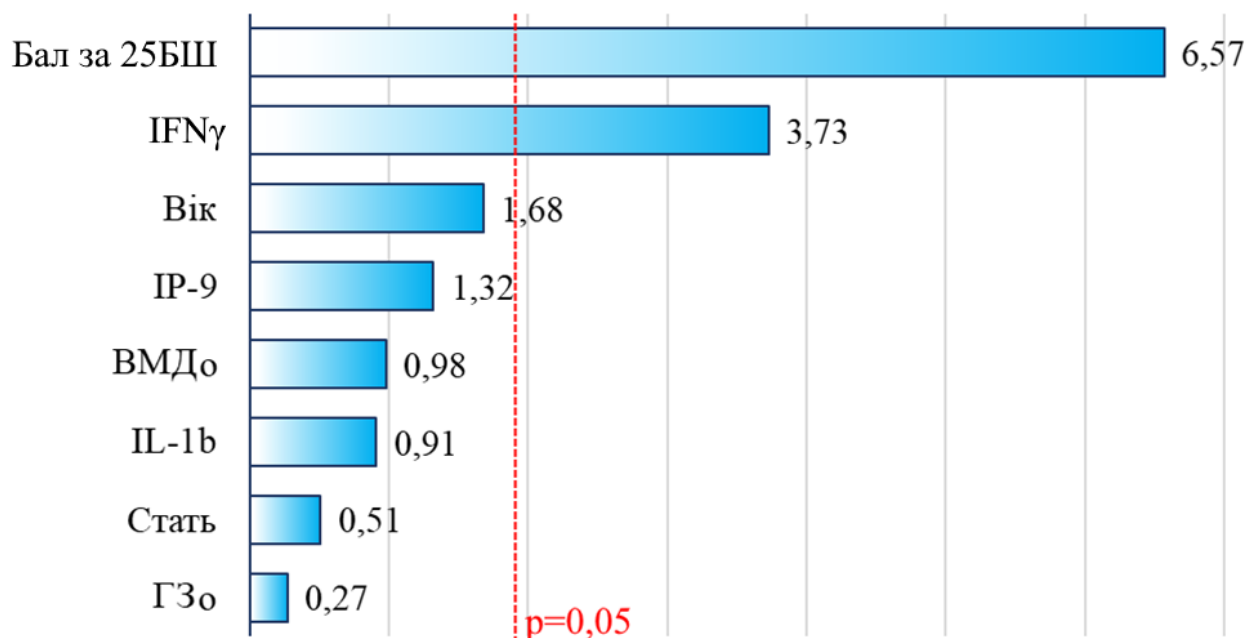


Рис. 4.7 Діаграма Парето. Цифрами поряд із стовпчиками діаграми вказані абсолютні значення критерію t для відповідних незалежних змінних, включених у відбір предикторів регресійного рівняння. Червоним пунктиром позначена межа, що відповідає нульовій гіпотезі ($p=0,05$)

**Коефіцієнти предикторів регресійної моделі прогнозування ГЗ₁₈
та їх статистична значущість**

Предиктор	β	SE	95% BI	t	p
1	2	3	4	5	6
Відібрані змінні					
Бал за 25БШ	-0,023	0,003	-(0,029-0,016)	-6,57	0,000
IFN- γ , пкг/мл	-0,001	0,000	-(0,002-0,0006)	-3,73	0,000
Стала змінна	0,986	0,051	0,885-1,087	19,36	0,000
Відхилені змінні					
Вік, роки	-0,006	0,003	-0,012-0,001	-1,68	0,097
Стать	-0,020	0,039	-0,097-0,058	-0,51	0,614
ВМД ₀ , бали за AREDS	-0,031	0,032	-0,094-0,032	-0,98	0,329
1	2	3	4	5	6
ГЗ ₀	0,071	0,262	-0,450-0,592	0,27	0,787
IP-9, нг/мл	-0,001	0,001	-0,003-0,0006	-1,32	0,189
IL-1 β , пкг/мл	0,001	0,001	-0,001-0,003	0,91	0,365

Примітки:

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

Таким чином, результати математичного моделювання дозволили доказово встановити, що прогресування ВМД протягом 18 місяців після операції ФЕК визначається такими параметрами, як початкові ГЗ і стадія

ВМД за AREDS ($ГЗ_0$ і $ВМД_0$), а $ГЗ_{18}$ – балом інтраопераційного ризику за 25БШ. При цьому і прогресування ВМД, і відновлення ГЗ залежать від вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , який позитивно пов'язаний з $ВМД_{18}$ та негативно – з $ГЗ_{18}$.

Ефективність розробленого способу прогнозування виникнення ВМД (прогресування) можна проілюструвати клінічними прикладами.

Клінічний приклад 1.

Історія хвороби № 1332. Пацієнт Н. 54 років, госпіталізований у відділення № 5 КМОЛ «Центр мікрохірургії ока» з діагнозом: зріла катаракта лівого ока.

При госпіталізації гострота зору – 0,1 н.к.

ВОТ – 20 мм рт. ст. Поле зору не змінено.

Біомікроскопія: рогівка прозора, передня камера мілка, райдужка без особливостей, дифузне помутніння кришталика, щільність кришталика за Buratto – 4.

Оптичні середовища, методом офтальмоскопії не доступні для огляду.

А та В сканування без особливостей.

Передопераційна підготовка включала в себе інстиляції в кон'юнктивальну порожнину ока, де планувалось хірургічне втручання розчину антибіотику левофлораксину (Офтаквікс), по 1 краплі 4 рази на день за 3 дні до операції. Для профілактики макулярного набряку в післяопераційному періоді хворим призначались інстиляції розчину непафенаку (Неванак) за 3 дні до операції в око, де планувалось втручання.

В день операції в кон'юнктивальну порожнину закапували тричі розчин 0.5% тропікаміду. Перед операцією інстілювали розчин алкаїну тричі.

Операція ФЕК виконана за протоколом. Тривалість операції склала 19,5 хв. Об'єм іригаційної рідини – 297 мл. Показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії (середня потужність та експозиція лінійного ультразвуку і середня торсійна амплітуда і торсійний час) – 21,9.

При огляді на 1-у добу після операції:

- гострота зору = 0,3;
- ВОТ = 19 мм рт. ст.

Біомікроскопія: незначна післяопераційна ін'єкція, набряк рогівки, відмічалась згладженість рельєфу райдужної оболонки і в'яла фотореакція, ІОЛ розташована в капсульному мішку і займає правильне положення.

Офтальмоскопія: очне дно було без видимої патології.

Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині:

- IFN- γ - 142 пг/мл , в контролі 26,0 (24,5; 36,0);
- IP-9 - 96 нг/мл , в контролі 16,0 (11,5; 19,5);
- IL-1 β - 111 пг/мл, в контролі 20,0 (17,5; 21,5).

На підставі суми одержаних балів за 25 БШ, ми отримали 21 бал, що свідчить про високий ризик розвитку та прогресування ВМД після ФЕК.

При огляді на 10-у добу після операції було відмічено покращення ГЗ до 0,9. Око було спокійне. Відмічався регрес набряку рогівки, та, відмічалась позитивна динаміка післяопераційного запалення, що не потребувало додаткового лікування.

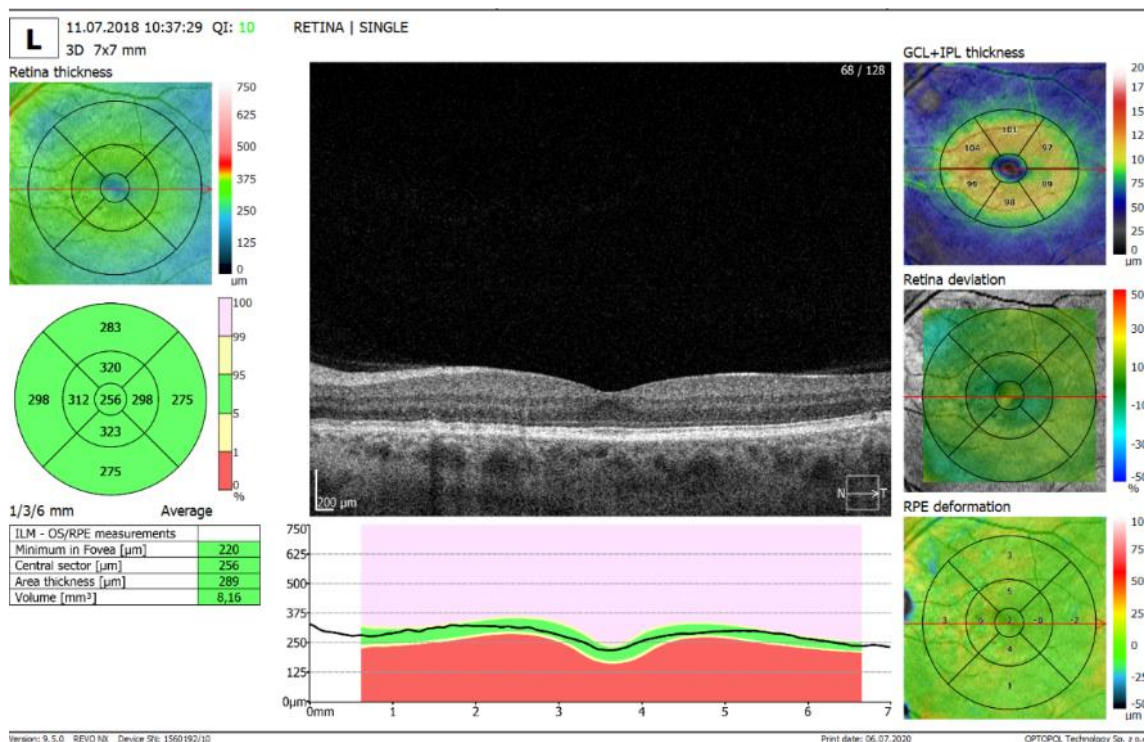


Рис 4.8 Протокол ОСТ. Пацієнт Н. ліве око, макулярної ділянки після операції. Макулярна зона не змінена

Через 1 місяць після операції: гострота зору становила 0,9 н.к., ВОТ – 19,5 мм рт. ст., дані ОСТ та поля зору без змін.

Через 3 місяці після операції гострота зору становила 0,9 н.к., ВОТ – 18,5 мм рт. ст., дані ОСТ та поля зору без змін.

Через 6 місяців після операції гострота зору становила 0,9 н.к., ВОТ – 20 мм рт. ст., дані ОСТ та поля зору без змін.

Через 12 місяці після операції: гострота зору становила 0,8 н.к., ВОТ – 19,5 мм рт. ст., поле зору без змін, прозорість середовищ не змінена.

При дослідженні ОСТ була виявлена ВМД (категорія 2 AREDS, рис. 4.9), що відповідало прогнозуванню з урахуванням підвищеного вмісту прозапальних маркерів в внутрішньоочній рідині.

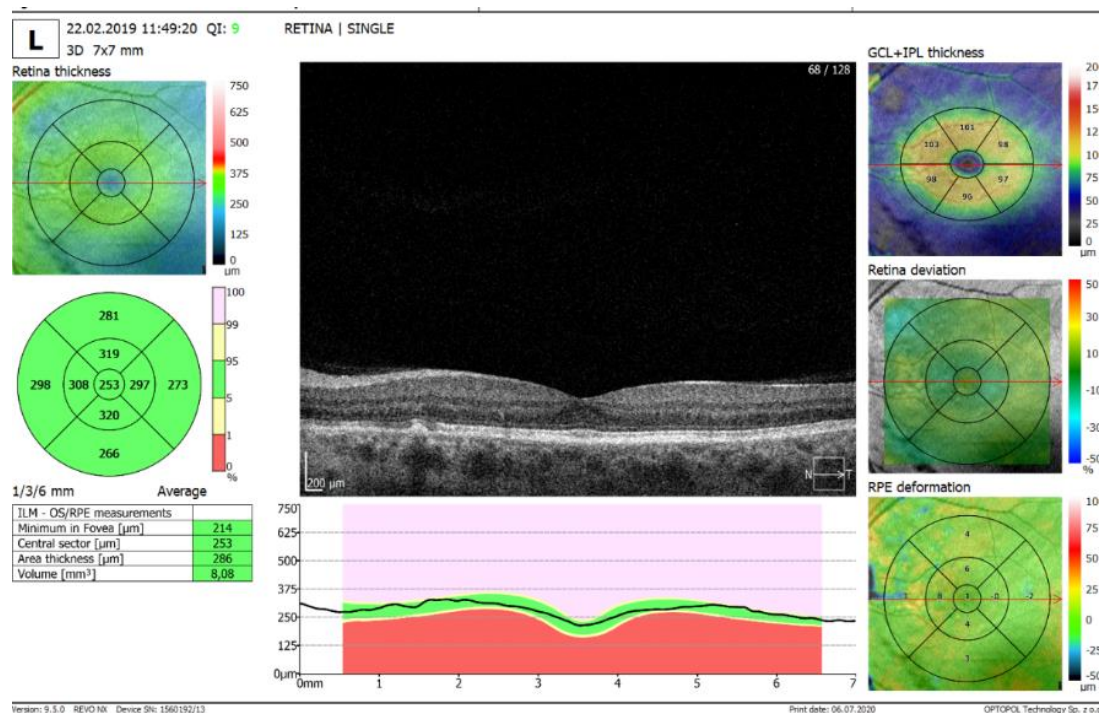


Рис 4.9 Протокол ОСТ. Пацієнт Н. ліве око, макулярної ділянки через 12 місяців після операції. ВМД - категорія 2 AREDS- діаметр друз від 63 до 124 мікрон, зміни ретинального пігментного епітелію

Через 18 місяців після операції:

- гострота зору = 0,7;
- ВОТ = 19 мм рт. ст.;
- на ОСТ виявлена ВМД, категорія 2 AREDS.

Таким чином, використання запропонованого способу прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування

катаракти (Патент України на винахід № 121065, Патент України на корисну модель № 130989) дозволив прогнозувати високий ризик розвитку ВМД в післяопераційному періоді через 12 міс.).

Клінічний приклад 2.

Історія хвороби № 865. Пацієнт Т. 83 роки, госпіталізований у відділення № 5 КМОЛ «Центр мікрохірургії ока» з діагнозом: зріла катаракта лівого ока.

При госпіталізації гострота зору – 0,1.

ВОТ – 21 мм рт. ст. Поле зору не змінено.

Біомікроскопія: рогівка прозора, передня камера мілка, райдужка без особливостей, дифузне помутніння кришталика, щільність кришталика за Buratto – 4.

Оптичні середовища, методом офтальмоскопії не доступні для огляду.

А та В сканування без особливостей.

Передопераційна підготовка включала в себе інстиляції в кон'юнктивальну порожнину ока, де планувалось хірургічне втручання розчину антибіотику левофлораксину (Офтаквікс), по 1 краплі 4 рази на день за 3 дні до операції. Для профілактики макулярного набряку в післяопераційному періоді хворим призначались інстиляції розчину непафенаку (Неванак) за 3 дні до операції в око, де планувалось втручання.

В день операції в кон'юнктивальну порожнину закапували тричі розчин 0.5% тропікаміду. Перед операцією інстілювали розчин алкаїну тричі в око, де планувалось хірургічне втручання.

Операція ФЕК виконана за протоколом. Тривалість операції склала 18,5 хв. Об'єм іригаційної рідини – 287 мл.. Показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії (середня потужність та експозиція лінійного ультразвуку і середня торсійна амплітуда і торсійний час) – 22,9.

При огляді на 1-у добу після операції,

- гострота зору = 0,1;

- ВОТ = 19 мм рт. ст.

Біомікроскопія: незначна післяопераційна ін'єкція, набряк рогівки,

відмічалась згладженість рельєфу райдужної оболонки і в'яла фотореакція, ІОЛ розташована в капсульному мішку і займає правильне положення.

При офтальмоскопії рефлекс червоний.

Пацієнту була призначена стандартна протизапальна терапія за схемою.

Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині :

- IFN- γ -144 пг/мл , в контролі 26,0 (24,5; 36,0);
- IP-9 - 99 нг/мл , в контролі 16,0 (11,5; 19,5);
- IL-1 β - 98 пг/мл, в контролі 20,0 (17,5; 21,5).

На підставі суми одержаних балів за 25 БШ, ми отримали 21 бал, що свідчить про високий ризик розвитку та прогресування ВМД після ФЕК.

При огляді на 10-у добу після операції було відмічено покращення ГЗ до 0,2. Око було спокійне. Відмічався регрес набряку рогівки, та відмічалась позитивна динаміка післяопераційного запалення, що не потребувало додаткового лікування.

При офтальмоскопії: рефлекс червоний, в макулярній зоні – очагові зміни. На ОСТ стану макулярної ділянки виявлена ВМД (категорія 3 AREDS), зливні друзи, одна зливна друза (діаметр 125 мікрон, рис 4.10).

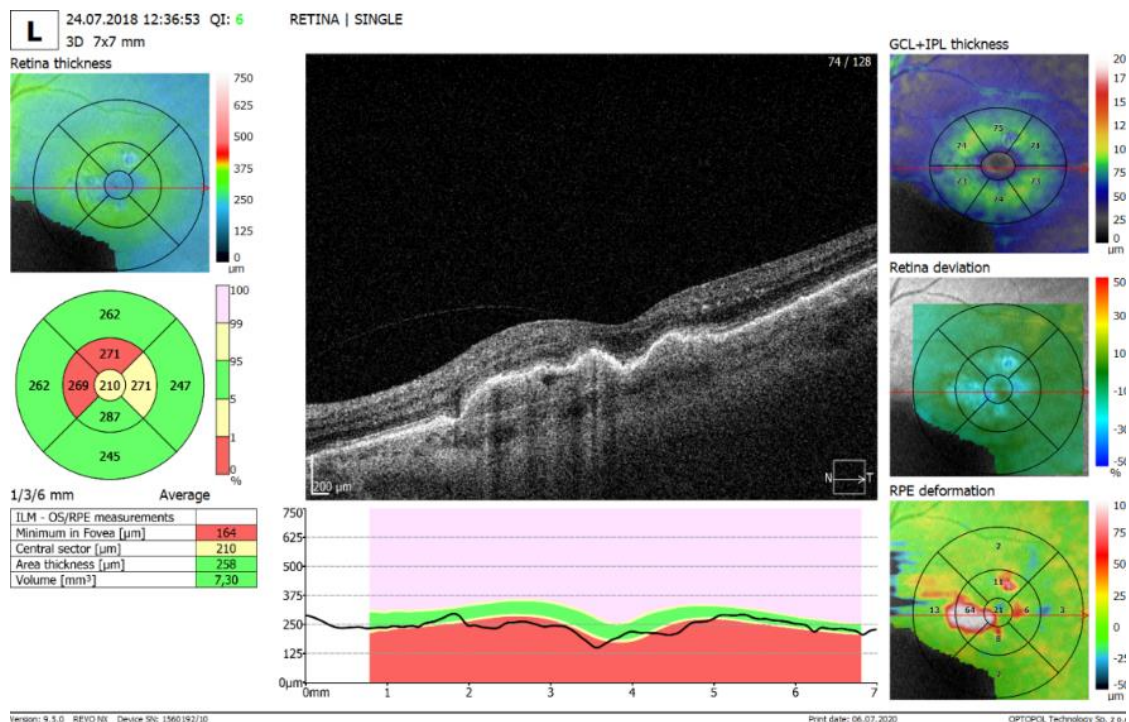


Рис 4.10 Протокол ОКТ Пацієнт Т. ліве око, ОСТ стану макулярної ділянки після операції.-ВМД категорія 3 AREDS, безліч м'яких друз, одна зливна друза (діаметр 125 мікрон)

Через 1 місяць після операції гострота зору становила 0,2 н.к., ВОТ – 19,5 мм рт. ст., оптичні середовища прозорі.

Через 3 місяці після операції гострота зору становила 0,2 н.к., ВОТ – 18,5 мм рт. ст., оптичні середовища прозорі, при офтальмоскопії – ВМД, дані ОСТ – без динаміки.

Через 6 місяців після операції гострота зору становила 0,2 н.к., ВОТ – 20 мм рт. ст., оптичні середовища прозорі, при офтальмоскопії – ВМД.

Через 12 місяці після операції гострота зору становила 0,2 н.к., ВОТ – 19,5 мм рт. ст., оптичні середовища прозорі, при офтальмоскопії – ВМД.

Через 18 місяців після операції гострота зору становила 0,05, ВОТ – 19 мм рт. ст., оптичні середовища прозорі, при офтальмоскопії – ВМД, на даних ОСТ була виявлена ВМД, категорія 4.2 AREDS – неоваскулярна макулопатія (рис 4.11).

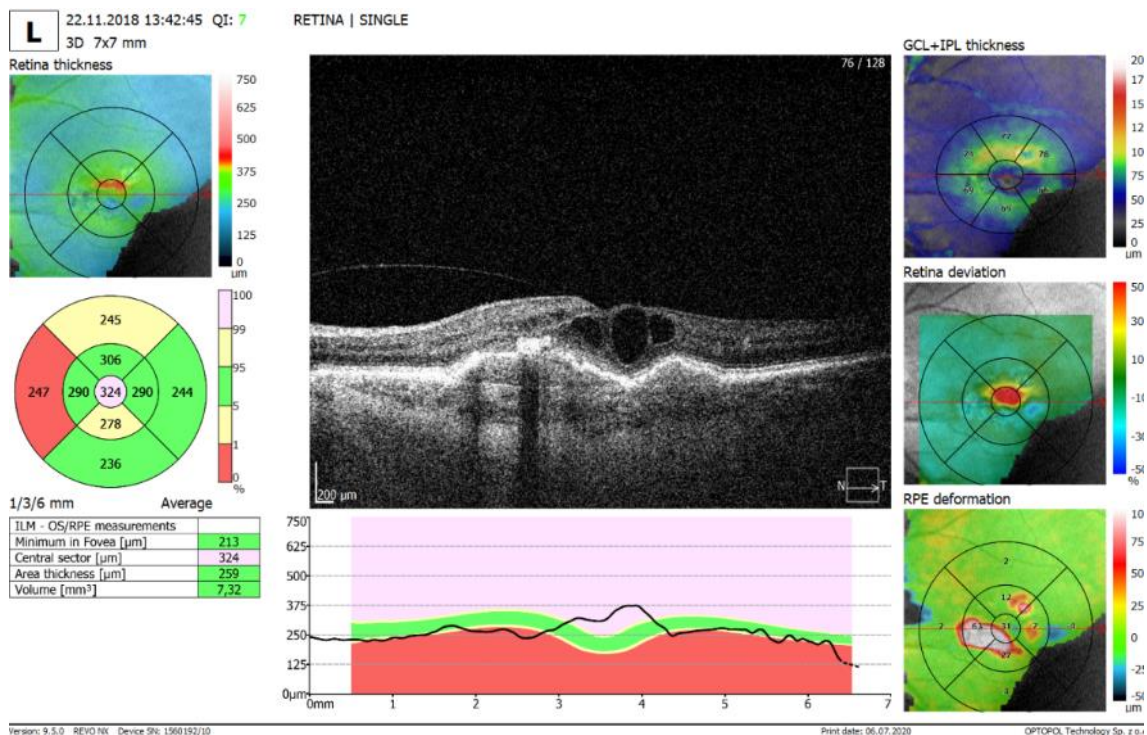


Рис 4.11 Протокол ОСТ. Пацієнт Т., ліве око. ВМД (категорія 4.2 AREDS) – неоваскулярна макулопатія

При дослідженні ОСТ було виявлено прогресування ВМД, (категорія 4.2 AREDS), що відповідало прогнозуванню з урахуванням підвищеного вмісту прозапальних маркерів в внутрішньоочній рідині.

Таким чином, використання запропонованого способу прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. (Патент України на винахід № 121065, Патент України на корисну модель № 130989) дозволив прогнозувати високий ризик прогресування ВМД та низьку гостроту зору в післяопераційному періоді в терміні 18 місяців.

Резюме

Вміст імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині, отриманий під час проведення факоемульсифікації, був суттєво вищим за наявності вікової макулярної дегенерації у порівнянні з її відсутністю (контроль), з максимальними значеннями у 4-й та 5-й групах (при віковій макулярній дегенерації у пізній стадії – категорія 4 AREDS): вміст IFN- γ – у 4,8-5,4 рази; вміст IP-9 – у 5,5-5,9 рази; вміст IL-1 β – у 5,1-5,6 рази ($p < 0,001$).

При стратифікації за прогресією вікової макулярної дегенерації було відзначено, що вміст IFN- γ і IP-9 вищий при наявності прогресії, ніж без неї (відповідно, у 2,0 та 1,2 рази; $p < 0,05$), тоді як за рівнем IL-1 β різниці не виявлено ($p = 0,514$). Максимальний рівень всіх маркерів був при пізній віковій макулярній дегенерації, що могло зумовлювати у цих випадках прогресію до неоваскулярної макулопатії. Вміст маркерів суттєво не відрізнявся при ранній (3 місяці після проведення факоемульсифікації) і пізній (12-18 місяців) прогресії вікової макулярної дегенерації. При розвитку вікової макулярної дегенерації вперше після проведення факоемульсифікації суттєво збільшеним виявився вміст IFN- γ і IP-9 при відсутності реакції IL-1 β .

Інтраопераційний ризик розвитку та прогресування вікової макулярної дегенерації за 25БШ мав чіткий зв'язок з її стадією до втручання і вмістом маркерів і був вищим при 4 і 5 балах за кожним показником і при загальних 20-25 балах. Серед досліджених імунологічних маркерів у прогностичну модель прогресування ВМД увійшов вміст у внутрішньоочній рідині IFN- γ

з точністю прогнозу 79,6% ($p < 0,001$). Критичне значення вмісту IFN- γ , при якому розвиток вікової макулярної дегенерації був ймовірним, склало 134,8 пг/мл.

Побудована загальна прогностична модель ймовірності прогресування ВМД, в яку увійшли вміст у внутрішньоочній рідині IFN- γ , ГЗ та стадія ВМД за AREDS до операції з точністю 95,7% ($p < 0,001$).

Критерієм ефективності виконання оперативного втручання можна вважати ГЗ в кінці спостереження (ГЗ₁₈), яка зворотно залежала від балу інтраопераційного ризику за 25БШ та вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ .

Список публікацій за темою розділу:

1. [35] Денисюк ОЮ. Деякі імунологічні маркери як прогностичні чинники розвитку вікової макулярної дегенерації після факоемульсифікації катаракти. Архів офтальмології України. 2020; 8 (1):37-46.
2. [36] Денисюк ОЮ. Спосіб оцінювання впливу хірургічного лікування катаракти на прогресування вікової макулярної дегенерації. Архів офтальмології України. 2018; 2 (11):58-61.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений нами патентний пошук а також аналіз сучасної літератури, ще раз підтвердив актуальність теми нашого дослідження. Дійсно, як вікова катаракта, так і ВМД являє собою достатньо серйозну медико-соціальну проблему. Щорічно спостерігається значний ріст цих захворювань. Як вікова катаракта, так і ВМД мають достатньо багато спільних факторів ризику, а також етіологічних та патофізіологічних механізмів. Ці захворювання мають взаємообтяжливий вплив. Наявність вікової катаракти частково ускладнює діагностику та оцінку стадії ВМД; ВМД в свою чергу знижує або загалом може звести на ні функціональні результати хірургічного лікування вікової катаракти. Даних про вплив хірургічного лікування вікової катаракти на розвиток та прогресування ВМД не багато, вони суперечливі та оцінки результатів досить обережні [18, 112, 128, 167, 313].

Така ситуація з дослідженнями важливої та актуальної проблеми, на нашу думку, гальмується здебільше через велику комерціалізацію сучасної офтальмології, страху багатьох дослідників дискредитувати технологію факоемульсифікації та, як результат, – зниження числа хворих на операцію з приводу вікової катаракти.

Проведені нами клінічні дослідження встановили фактори, які впливають на розвиток та прогресування ВМД після факоемульсифікації з імплантацією м'якої ІОЛ. Необхідно зауважити, що один з факторів ризику розвитку та прогресування ВМД після ФЕК - це дія ультрафіолетового випромінювання, ми виключили шляхом імплантації м'якої ІОЛ з жовтим світлофільтром. До фізичних факторів, які за нашими даними, здійснюють

вплив на розвиток та прогресування ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти, ми віднесли ступінь щільності ядра по Буратто, тривалість операції, об'єм іригаційної рідини, показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії, та післяопераційну запальну реакцію. Отримані нами данні частково узгоджуються з даними літератури при негативному впливі кавітації в наслідок дії ультразвуку та післяопераційної запальної реакції на центральні відділи сітківки у хворих з ВМД так і у хворих без ВМД [4, 6, 7, 8, 16, 18, 19, 21, 33, 44, 75, 95, 102, 167].

Розроблена шкала бальної оцінки прогнозування розвитку та прогресування ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти заснована на встановлених нами факторах ризику. В доступній нам літературі такого методу оцінки прогнозування розвитку та прогресування ВМД ми не зустріли.

У плані обговорення отриманих нами результатів можна зазначити наступне. У наших дослідженнях катаракта зустрічалася, частіше у жінок, яких було у 2,2 рази більше, ніж чоловіків (див. табл. 1), що узгоджувалося з даними [169]. Але наші подальші дослідження показали, що стать хворих не мала зв'язку з прогресуванням ВМД після операції ФЕК.

У багатьох дослідженнях встановлений зв'язок ВМД з віком. Так, у США, очікується подвоєння випадків ВМД до 2050 року, коли воно досягне 17,8 мільйона серед хворих у віці 50 років і старше [304]. Також показано, що рання ВМД була позитивно пов'язана з більш старшим віком [117]. У нашому дослідженні хворих з відсутністю ВМД (категорія 1 AREDS) були достеменно молодшими за хворих з ВМД (див. табл. 1), але ж, враховуючи відносно невелику кількість спостережень і вікову однорідність хворих з ВМД, стверджувати про вплив віку на її наявність не можливо. На нашу думку, більш цікавим було встановлення зв'язку віку з прогресією ВМД: за її відсутності ($PD_{AREDS}=0$), хворі були на 6 років молодшими. Отже прогресія ВМД після операції ФЕК була позитивно пов'язана з віком.

Також встановленим є факт про те, що видалення катаракти покращує зір у хворих з ВМД [265, 287]. При цьому, на думку [134], ФЕК достеменно забезпечує короткочасне (протягом до шести місяців) поліпшення ГЗ зору в очах з ВМД, але неясно, чи впливає операція на більш віддалені результати.

У наших дослідженнях зір після операції ФЕК покращувався у всіх випадках, що найважливіше, – при всіх стадіях ВМД, але найкращі результати були досягнуті у більш молодих хворих (категорія 1 AREDS, контрольна група). Загалом, простежувався чіткій зв'язок між покращенням зору та наявністю ВМД на початку дослідження (чим вище була стадія за AREDS, тим результати були гіршими), а також – прогресуванням ВМД в динаміці спостереження (при прогресуванні – результати гірші, особливо при ранньому прогресуванні – через 3 місяці після операції).

За даними великомасштабного корейського дослідження (17 987 осіб у віці більш 40 років) [269] не було виявлено ніякого зв'язку між попередньою операцією з видалення катаракти та підвищеним ризиком розвитку ранньої або пізньої ВМД. Нашими дослідженнями показано особливості прогресування ВМД після операції ФЕК: при наявності ВМД до операції (2-а, 3-я і 4-а групи, n=39) протягом 18 місяців після операції була відмічена прогресія у 48,7% (n=19). При відсутності ВМД до операції (таких випадків в нашому дослідженні було 28), після операції протягом 18 місяців її розвиток був відмічений у 12 випадках (42,8%).

Отже, результати даного дослідження не дозволяють стверджувати про вплив наявності або стадії ВМД до операції на її розвиток або прогресування після операції ФЕК.

Порівняння отриманих даних з існуючими вказує на дещо більшу прогресію ВМД після операції ФЕК у порівнянні із середньостатистичними даними щорічної прогресії захворювання [117, 269, 304]. Так, за даними [219] тільки 26% хворих з катарактою показали первинний розвиток ВМД протягом двох років спостереження.

За даними [269] саме збільшення віку більш ніж інші фактори, у тому числі, – історія операції з видалення катаракти, є прогностичним фактором ризику розвитку ВМД. Це положення знайшло своє підтвердження і у нашому дослідженні: хворі, які не мали прогресії ВМД після видалення катаракти були на 6 років молодшими. З іншого боку, бал за 25БШ, який характеризував вплив операційних факторів (щільність ядра кришталика, тривалість операції, обсяг іригаційної рідини, показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії, вираженість післяопераційної запальної реакції) на стан ока та прогресування ВМД за умов її прогресування та без такої достеменно не відрізнявся (див. табл. 3), що узгоджувалося з даними літератури [269].

За даними [186] частота неоваскулярної ВМД серед хворих, які перенесли катаракту більш, ніж удвічі перевищувала частоту у групі порівняння (1,60 проти 0,64 на 1000 людино-років; $p < 0,001$). По відношенню до когорти порівняння скоригований коефіцієнт ризику для неоваскулярної ВМД протягом 5-річного спостереження склав 2,68 (95% СІ 1,55-4,66) для хворих, які перенесли операцію з видалення катаракти. У наших дослідженнях на 11 очах (11,8%) була відмічена прогресія до цієї стадії ВМД, а загальна частка очей з ВМД у стадії неоваскулярної макулопатії на кінець спостереження склала 39,8%, що підтверджувало більший патогенний вплив ФЕК при пізній та ексудативній ВМД.

Одним з основних набутків даного дослідження є встановлення факту збільшення вмісту у внутрішньоочній рідині, зібраної під час операції ФЕК, імунологічних прозапальних маркерів – IFN- γ , IP-9 та IL-1 β . Цей факт узгоджується з результатами інших досліджень [200, 229, 270, 276].

Останні дані переконливо показують, що порушення імунної реактивності визначає індукцію і розвиток ВМД [115]. Протеомний аналіз внутрішньоочної рідини, взятої під час операції з видалення катаракти у хворих з сухою ВМД, показав високий рівень прозапальних і імунних

маркерів, що також підтвердило імунний характер цієї патології [263].

Протеїнові компоненти друз, що на початкових стадіях ВМД накопичуються у сітківці, здатні активувати експресію внутрішньоклітинних прозапальних білків (NACHT, LRR- і PYD-домен 3, які формують NLRP3 – NOD-подібний рецептор) [157]. NLRP3 активує подальшу експресію прозапальних цитокінів, в першу чергу – інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) і IL-18. Ці події є важливим фактором патогенезу географічної атрофії, оскільки активація NLRP3 в ретинальному пігментному епітелії призводить до дестабілізації лізосом, вивільнення IL-1 β і активації каспази-1 з наступною індукцією загибелі клітин через механізм піроптозу [302].

Інтерферон-гамма (IFN- γ) – активний прозапальний фактор, пов'язаний як з вродженим, так і з адаптивним імунітетом. При ВМД від діє поряд з іншими прозапальними чинниками (такими як IL-1 β і TNF- α) на клітини РПЕ, які через активацію експресії хемокінового каскаду залучають до запальної реакції мікроглію, Т-лімфоцити і моноцити [200]. Останні, в свою чергу, можуть викликати пряме пошкодження фоторецепторів, що може привести до втрати зору [155].

Хемокіни (CXCL9, CXCL10, CXCL11) є високоспецифічними лігандами рецептора CXCR3, який локалізований на активованих Т-лімфоцитах й викликає їх активний хемотаксис [235]. Експресія гена CXCL11 (IP-9) сильно індукується IFN- γ . Вивчення ролі цитокінів та факторів росту у патогенезі ексудативної ВМД показало, що серед низки цитокінів і прозапальних білків підвищений вміст відмічено для С-реактивного протеїну і інтерферон- γ -індукованих білків, причому рівні останніх були тісно пов'язані з розміром ураження [276]. За даними [229, 196] основними причинами паразапалення в сітківці були інтерферон-індукована імунна відповідь і активація каспаз. Також була надекспресована мРНК хемокіну CXCL11 (IP-9), що грає роль у стимулюванні запальної відповіді через шляхи NF- κ B і JAK-STAT. Експресія IP-9 була асоційована

з розміром друз. Автори [229] вважають хемокін IP-9 новим ймовірним агентом, пов'язаним з патогенезом ВМД.

Таким чином, наведені літературні дані переконливо показують значення хронічного імунного паразапалення у прогресії ВМД. Серед імунних маркерів, які мають безпосереднє відношення до цього процесу та віддзеркалюють його ключові етапи, важливе місце посідають IFN- γ (активатор специфічної і неспецифічної імунної відповіді), IP-9 (один з основних інтерферон-індукованих хемокінів, який має доведене відношення до розвитку ВМД) і IL-1 β (маркер прозапального пошкодження ретинального пігментного епітелію).

Особливістю цього дослідження було встановлення чіткої залежності вмісту маркерів від стадії ВМД – при її прогресуванні вони збільшувалися та сягали максимуму при ВМД категорії 4 AREDS. За даними [198] саме при ексудативній ВМД вміст чисельних прозапальних імунних маркерів був найбільшим, що мало позитивний зв'язок з товщиною макули.

Убіквітин-протеасомна система (UPS), яка є універсальним мультікаталітичним комплексом, що відповідає за нелізосомний протеоліз і підтримує нормальний білковий гомеостаз в клітині, при нейродегенеративних захворюваннях, у тому числі, при ВМД суттєво пригнічена [162, 264]. Прозапальні цитокіни, особливо IFN- γ , викликають заміну конститутивних каталітичних субодиниць ($\beta 1$, $\beta 2$ і $\beta 5$) в ядрі протеасоми 20S на індукційні субодиниці ($\beta 1i$, $\beta 2i$ і $\beta 5i$), що сприяє утворенню іммунопротеасоми, яка генерує іммуногенні пептиди [270]. Висока активність іммунопротеасоми на пізній стадії ВМД може пояснювати отриманий у нашому дослідженні тісний зв'язок між імунними маркерами – IFN- γ і IL-1 β , що віддзеркалює значення та взаємозв'язок компонентів паразапалення в сітківці при прогресії ВМД.

Результати вивчення транскриптому надали нове розуміння відмінностей регуляції генів при ВМД [275]. Аналіз онтології генів,

функціональних шляхів і мереж регуляції транскрипції диференційно експресованих генів показав, що розвиток ВМД пов'язаний з більш високою експресією генів сигнальних шляхів хемокінів, каскаду комплементу і цитокінів. З цих фундаментальних досліджень витікає обґрунтування отриманих нами даних по зв'язку високого вмісту маркерів з прогресією ВМД після операції ФЕК: навіть за умов однакового ступеню інтраопераційного пошкодження та початкової стадії ВМД, саме активність запального процесу у сітківці визначає ймовірність прогресування патологічного процесу. Цей висновок підтверджено нами побудовою логістичної регресійної моделі, яка доказово підтвердила наявність такої залежності для IFN- γ , як одного з пускових факторів запалення при ВМД.

В прогресуванні загибелі ретинального пігментного епітелію при ВМД важливе значення належить дефіциту гена *DICER1* (кодує білок Dicer, який розщепляє РНК з утворенням miRNA), що призводить до накопичення ендогенної Alu-ретроелементної РНК та активації NLRP3-запалення [207]. Крім того, в ретинальному пігментному епітелії активуються каспази 4 і 1 через залежну від циклічної GMP-AMP-синтази (сGAS) продукцію інтерферону та каскадну секрецію інтерлейкінів у специфічному субстраті запальних каспаз GSDMD (ефекторна молекула для літичної й прозапальної форми загибелі клітин – піроптозу) [207, 234]. Гальмування експресії *DICER1* з накопиченням Alu-РНК запускає цитозольний вихід з мітохондрій ДНК, яка залучає сGAS. Підвищення рівнів каспази-4, GSDMD, інтерферону та сGAS відмічено в ретинальному пігментному епітелії при географічній атрофії сітківці [207]. Ці дані дозволяють припустити, що саме інтерферони є первинними маркерами, які активують утворення хемокінів, які, в свою чергу, активують рекрутування у сітківку Т-лімфоцитів та моноцитів.

За участю IFN- γ відбуваються чисельні механізми паразапалення, притаманного ВМД – утворення інфламмасоми, деградація протеасом, активація піроптозу та інших, що загалом може віддзеркалювати активація

секреції прозапальних хемокинів та цитокінів (у нашому дослідженні підтверджено збільшенням вмісту IP-9 та IL-1 β). Це ще раз підкреслює прогностичну значущість збільшення вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , що у наших дослідженнях визначало прогресування ВМД.

Крім того, це певною мірою пояснює цікавий факт, виявлений у даному дослідженні, – при вперше виявленій ВМД після операції ФЕК (1-а група) - саме рівень IFN- γ сягав максимуму у порівнянні з іншими групами).

Прозапальні цитокіни, у тому числі IFN- γ і IL-1 β , значно посилюють експресію хемокинів та цитокінів у культивованих клітинах ретинального пігментного епітелію ARPE-19 на тлі зниження експресії ключових генів, що беруть участь у зоровому циклі, морфології епітелію та фагоцитозі [225]. На думку авторів, цей несприятливий вплив прозапальних цитокінів на експресію генів, необхідних для функції ретинального пігментного епітелію, сприяє їх пошкодженню та пов'язаний з розвитком ВМД.

На нашу думку, можливість побудови логістичної регресії в залежності від вмісту IFN- γ у внутрішньоочній рідині підтвердило патогенетичну значущість саме цього чинника для розвитку прогресування ВМД після операції ФЕК.

Для розуміння значення у прогресуванні ВМД передопераційних факторів важливим є результати побудови загальної прогностичної моделі, яка показала високу значущість ГЗ₀, ВМД₀ і вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , що за своєю сукупністю довели точність прогнозування 95,7%. Ці результати певної мірою вирішують дискусію, що точиться навколо можливого впливу операції ФЕК на прогресування ВМД [120, 219].

Нами показано, що такий вплив залежить від стану ока до операції – прямо пропорційний для вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ і зворотно – від ВМД₀ і ГЗ₀. Для вмісту IFN- γ навіть вдалося встановити межу, вище за яку було ймовірне прогресування ВМД протягом 18 місяців після операції – 134,82 пг/мл. Такий результат однозначно підтвердив наведені вище

міркування щодо ролі прозапальних каскадів у прогресуванні ВМД.

Чітка залежність вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ від балу за 25БШ, який збільшувався по групах та характеризував інтраопераційний вплив параметрів ФЕК на структури ока, пояснює значення і цих факторів на прогресування ВМД. Отримані нами дані показують, що більше пошкодження структур ока негативним впливом кавітації внаслідок дії ультразвуку та розвитку післяопераційної запальної реакції у центральних відділах сітківки запускають чисельні внутрішньоклітинні каскади пошкодження, які можуть викликати збільшення вмісту IFN- γ , що, у свою чергу, пов'язано з прогресування ВМД після операції ФЕК та гіршим відновленням ГЗ на кінець терміну спостереження.

ВИСНОВКИ

1. Сучасна хірургія катаракти безпечна і в більшості випадків є високорезультативною. Тому актуальне дослідження факторів, що негативно впливають на формування зорових функцій в постопераційному 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 ВМД 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 ВМД. Після факоемульсифікації катаракти (при 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 прогресуванням вікової макулярної дегенерації після операції ФЕК від інтраопераційних та післяопераційних факторів. Розроблена бальна шкала оцінки прогнозування ВМД, що включала ранжировану 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 ВМД 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 ВМД від доопераційного стану ($ВМД_0$) до кінця періоду спостереження ($ВМД_{18}$). При $PD_{AREDS}=0,100$ ум. од. прогресія ВМД 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 ІОЛ 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 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 достеменною різниці виявлено не було ($p=0,514$).

7. Побудована загальна прогностична модель ймовірності прогресування ВМД протягом 18 місяців після ФЕК з точністю 95,7% ($p<0,001$), що визначалась такими параметрами, як початкові гострота зору та стадія ВМД за AREDS (ΓZ_0 і $ВМД_0$), а гострота зору після операції (ΓZ_{18}) – балом інтраопераційного ризику (за 25БШ). При цьому і прогресування ВМД, і відновлення гостроти зору залежало від вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , що позитивно пов'язаний з $ВМД_{18}$ та негативно – з ΓZ_{18} . Вміст

IFN- γ , при якому розвиток ВМД 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.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування розвитку та прогресування ВМД після операції ФЕК рекомендується дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN- γ . Значення, при якому розвиток ВМД є ймовірним склало 134,8 пг/мл з точністю прогнозу 79,6% ($p < 0,001$). Включення до прогностичної моделі крім вмісту IFN- γ , ГЗ до операції та початкової стадії ВМД за AREDS підвищувало точність прогнозу прогресування ВМД після операції ФЕК до 95,7% ($p < 0,001$).

2. Рекомендовано для використання в клінічній практиці розроблена 25-бальна шкала інтраопераційного ризику ВМД після хірургічного лікування вікової катаракти, яка включала в себе ступінь щільності ядра кришталика за Buratto, тривалість операції, об'єм іригаційної рідини, показник сумарної кумулятивної розсіяної енергії, післяопераційну запальну реакцію та оцінювала кожний показник від 0 до 5 балів. У випадку, якщо сума балів буде складати 20-25 балів, прогнозувався високий ризик розвитку та прогресування ВМД та низький центральний зір в післяопераційному періоді через 18 місяців спостереження.

3. Рекомендовано до впровадження в клінічну практику розроблена формула розрахунку показника динаміки змін ВМД за шкалою AREDS ($ПД_{AREDS}$) для оцінки прогресування ВМД після ФЕК, який характеризував середню швидкість змін клінічних проявів ВМД. Величина $ПД_{AREDS}$ буде характеризувати прогресію ВМД протягом спостереження: при $ПД_{AREDS}=0,100$ ум.од. прогресія ВМД відбуватиметься на ранніх термінах (3 місяці), при $ПД_{AREDS}=0,033$ ум.од. – на пізніх (12 і 18 місяців).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаева Э.А., Саидова Л.Х., Алиев Х.Д., Керимова Р.С., Гаджи И.Ф. Применение анти-VEGF препаратов в лечении хориоидальной неоваскуляризации при возрастной макулодистрофии. *Oftalmologiya*. 2015; 2(18):23-9.
2. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю., Волков Е.Н., Галимова А.Б., и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулодистрофии с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2013; 4(19):15-25.
3. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю., Волков Е.Н., Галимова А.Б., и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Офтальмологические ведомости*. 2014; 7(1):19-27.
4. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К. Национальное руководство по офтальмологии. Москва; 2008. 940 с.
5. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В., Карпилова М.А., Гурова И.В., Щеголева И.В., Чикун Е.А. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: мониторинг внутриглазного давления после интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии*. 2012; 128(6):3-5.
6. Акопян В.С. Классификация возрастной макулярной дегенерации. «Макула - 2004»: I Всероссийский семинар «круглый стол»; Ростов-на-Дону; 2004, с. 90-3.
7. Алиева МА-К. Методы спектральной коррекции зрения при необскурающих помутнениях глаза [автореферат]. Москва; 2007, 24 с.
8. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Урнева Е.М. Возрастная макулярная дегенерации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010, 112 с.

9. Алябьева Ж.Ю., Астахов Ю.С., Волобуева Т.М., Городничий В.В. Офтальмология: клинические рекомендации [под ред. Мошетовой Л.К., Нестерова А.П., Егорова Е.А]. Москва; 2009, 352 с.
10. Астахов ЮС, Кирьянова ВВ, Морозова НВ, Соколов ВО, Флоренцева СС. Оптимизация лечения сухой формы возрастной макулярной дегенерации методом эндоназального электрофореза препаратом "Ретиналамин". Офтальмологические ведомости. 2010; 3 (1):69-77.
11. Байрамлы АН. Возрастная макулярная дегенерация сетчатки глаза. Academy. 2018; 8 (35):57-62.
12. Балашевич ЛИ, Измайлов АС, Улитина АЮ. Модифицированная клиническая классификация возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2011; 4 (4):41-7.
13. Безкоровайна ІМ, Воскресенська ЛК, Ряднова ВВ, Стебловська ІС. Зміни морфології сітківки в залежності від виду лікування набряку макулярної ділянки після факоемульсифікації катаракти. Вісник проблем біології і медицини. 2016; 2 (1):323-7.
14. Безкоровайна ІМ, Стебловська ІС. Порівняння результатів впливу факоемульсифікації катаракти на стан сітківки у хворих з супутньою офтальмологічною патологією. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2014; 14 (1 (45)):78-81.
15. Будзинская МВ, Воробьева МВ, Киселева ТН, Лагутина ЮМ, Полунин ГС. Современные подходы к лечению и профилактике возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2007; 8 (2):78-82.
16. Вит ВВ. Строение зрительной системы человека. Одесса: Астропринт; 2010, 622 с.
17. Витовская ОП. Стратегия укрепления здоровья (health promotion) в офтальмологии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2013; 3:88-91.
18. Волгарева ЕА. Морфофункциональная характеристика меланоцитов сосудистой оболочки глаза и их роль в патогенезе глаукомы [автореферат]. Ульяновск; 2008, 24 с.

19. Волков ВВ. Пороговые таблицы Юстовой для исследования цветового зрения и результаты их клинического использования. Вестник офтальмологии. 2007; 3:5-9.

20. Гао Ц. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения возрастной макулодистрофии [автореферат]. Саратовский гос. мед. ун-т. Саратов; 2011, 21 с.

21. Головин АВ. Клинико-функциональные результаты микроинвазивной технологии фактоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы [автореферат]. Москва; 2011, 27 с.

22. Горбунов АВ, Осокина ЮЮ. Современная тактика лечения дистрофических заболеваний сетчатки у пациентов старшей возрастной группы. Успехи геронтологии. 2010; 23 (4):636-43.

23. Гохуа ТИ, Егоров ВВ, Смолякова ГП. Использование фитоминерального природного комплекса при лечении ранних стадий возрастной макулярной дегенерации. Современные технологии в офтальмологии. 2019; 2 (27):151-5.

24. Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, винахідники; Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, патентовласники. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на корисну модель № 130989. 2019 січень 10.

25. Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, винахідники; Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, патентовласники. Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25.

26. Денисюк ОЮ. Деякі імунологічні маркери як прогностичні чинники розвитку вікової макулярної дегенерації після фактоэмульсифікації катаракти. Архів офтальмології України. 2020; 8 (1):37-46.

27. Денисюк ОЮ. Спосіб оцінювання впливу хірургічного лікування катаракти на прогресування вікової макулярної дегенерації. Архів офтальмології України. 2018; 2 (11):58-61.

28. Денисюк ОЮ. Факторы риска прогрессирования возрастной макулярной дегенерации после факоемульсификации катаракты. «Свое дитинство треба бачити»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2018 червень 14-15. Київ; 2018, с. 69-71.

29. Дзюба НО, Коньшина АІ, Ангел ВІ. Профілактика післяопераційного макулярного набряку у хворих після факоемульсифікації катаракти. Офтальмологічний журнал. 2012; 5:19-21.

30. Долгова ИГ, Рыбина ИМ, Разгуляева ЕА. Влияние сосудистой терапии на результаты лечения Ранибизумабом у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2014; 7 (3):90-4.

31. Дорофеев ДА. Эффективность лютеинсодержащих нутрицевтиков у пациентов с сочетанием первичной открытоугольной глаукомы и "сухой" формы возрастной макулярной дегенерации (промежуточные результаты). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017; 3:165-170.

32. Дунаева МВ. Коллагенопластика с ретиналамином в лечении возрастной макулодистрофии. Новости медицины и фармации. 2012; 1 (417):29-35.

33. Егоров ВВ, Сорокин ЕІ, Савченко НВ. Частота и структура патологии макулы у больных, направленных на хирургическое лечение с диагнозом катаракта. 7-й съезд офтальмологов России. Москва; 2005, с. 311-3.

34. Егоров ЕА, Романенко ИА. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2009; 1:42.

35. Егорова ТЕ. Возможности применения Танакана в офтальмологии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2009; 4:148-51.

36. Еднева ЯН, Миронова ЭМ, Абрамова ОС. Гемодинамика глаза у больных «сухой» формой склеротической макулодистрофии до и после комбинированной аргонлазерной стимуляции. Лазерные методы лечения и ангиографические исследования в офтальмологии. Москва; 1983, с. 85-8.

37. Еременко КЮ, Киричук ВФ, Федорищева ЛЕ. Влияние терагерцевого электромагнитного излучения на состояние сердечно-сосудистой системы и орбитальных сосудов при возрастной макулярной дегенерации. Офтальмология. 2014; 11 (2):64-9.

38. Ермакова НА, Рабданова ОЦ. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2007; 8 (3):125-8.

39. Ермакова НА, Рабданова ОЦ. Современные методы диагностики и лечения возрастной макулярной дистрофии. VI Всероссийская школа офтальмологов. Москва; 2007, с. 416-22.

40. Жабоедов ГД, Петруня АМ, Максименко ОН, Евсюкова ОА. Эффективность циклоферона в комплексном лечении больных склеротической формой возрастной макулярной дегенерации. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2011; 2:331-40.

41. Жилиева ОВ, Дроздова ЕА. Толщина сосудистой оболочки при инструментальном мониторинге хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с осложненной миопией, возрастной макулодистрофией и возрастной макулодистрофией, протекающей на фоне близорукости. Практическая медицина. 2017; 2 (9 (110)):78-82.

42. Журавлева ЛВ, Бойко ЭВ, Чурилова ИВ. Динамика показателей про- и антиоксидантного статуса у больных возрастной макулодистрофией при использовании препарата Рексод. VI Всероссийская школа офтальмологов. Москва; 2007, с. 275-83.

43. Журавлева ЛВ, Бойко ЭВ. Опыт применения препарата «Лютеин-форте» в лечении «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2011; 12 (4):149-152.

44. Иванишко ЮА, Лотошников МА, Зарезина ЕА. Возрастные поражения макулы: «Естественное» течение, попытка классификации, возможности превентивного лечения. Макула. Ростов-на-Дону; 2006, с. 107-17.

45. Иванова НВ, Воронова НН. Особенности катарактогенеза у

пациентов трудоспособного возраста. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 16 (3,2):75-80.

46. Измайлов АС. Новые методы диагностики и лечения возрастной макулодистрофии. Офтальмология. 2010; 7 (3):32-5.

47. Иошин ИЭ, Толчинская АИ, Тагиева РР, Дубровская СА. Эффективность применения ингибитора ангиогенеза Ранибизумаба (Луцентиса) в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4(2):21-6.

48. Исакова ОА, Луценко НС, Завгородняя НГ, Рудычева ОА, Ивахненко ЕМ. Объективная оценка субъективного. Изменение качества жизни у пациентов с катарактой. Сучасні медичні технології. 2012; 2:118-20.

49. Капшук НИ, Дмитриев СК. Изменения толщины сетчатки (по данным спектральной оптической когерентной томографии) после ультразвуковой факоемульсификации у больных возрастной макулопатией и макулодистрофией Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2012; 1 (109):375-88.

50. Капшук НИ, Драгомирецкая ЕИ, Дмитриев СК. Изменения толщины сетчатки (по данным спектральной оптической когерентной томографии) после ультразвуковой факоемульсификации у больных возрастной макулопатией и макулодистрофией. Офтальмологический журнал. 2012; 3 (446):38-42.

51. Касимов ЭМ, Рустамова НМК. Гендерные особенности медико-социального груза инвалидности вследствие офтальмопатологии. Офтальмология. 2011; 8 (1):49-51.

52. Кацнельсон ЛА, Лысенко ВС, Балишанская ТИ. Клинический атлас патологии глазного дна. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-МЕД; 2004, 151 с.

53. Киселева ТН, Кравчук ЕА, Лагутина ЮМ. Современные аспекты патогенеза, клиники и медикаментозного лечения неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2006; 7 (3):99-102.

54. Клиническая физиология зрения [под ред. Шамшиновой АМ]. Москва: Научно–мед. фирма МБН; 2006, 944 с.
55. Клинические рекомендации. Офтальмология [под ред. Мошетовой ЛК, Нестерова АП, Егорова ЕА]. Москва: ГЭОТАР–Медиа; 2007, 256 с.
56. Ковтун МИ. Результаты оценки структуры сопутствующей заболеваемости больных катарактой. Вісник проблем біології і медицини. 2012; 4 (1):120-4.
57. Козина ЕВ, Заболотный АГ, Малафеев АВ. Анализ клинических случаев анти-vegf-терапии массивных субретинальных кровоизлияний, осложняющих влажную возрастную макулодистрофию. Офтальмохирургия. 2016; 3:28-32.
58. Козина ЕВ, Заболотный АГ, Сахнов СН, Лукашова ОО. Результаты А-VEGF терапии влажной формы возрастной макулодистрофии Афлиберцептом на фоне резистентности к Ранибизумабу. Современные технологии в офтальмологии. 2018; 1:193-6.
59. Коновалова НВ, Храменко НИ, Гузун ОВ. Эффективность консервативного лечения больных возрастной макулярной дегенерацией препаратом Слезвайт. Архів офтальмології України. 2019; 7 (2):25-9.
60. Король АР, Храменко НИ, Задорожный ОС, Кустрин ТБ. Медикаментозная коррекция ингибиторами ангиогенеза при гемодинамических нарушениях в сосудистой оболочке у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологический журнал. 2013; 2 (451):51-5.
61. Кочергин СА, Алексеев ИБ, Самохина НИ. Возможности протеомного анализа глазных жидкостей и тканей при некоторых заболеваниях органа зрения. Офтальмологические ведомости. 2016; 9 (1):29-37.
62. Кравець ЛЙ, Павлів ОБ, Бігун НМ, Кравець ББ. Наш досвід застосування поліпептидів у лікуванні патології макулярної ділянки. Сучасні медичні технології. 2012; 2:147-8.
63. Кулик АВ. Анализ сопутствующей заболеваемости населения с

возрастной макулодистрофией и факторов риска ее развития. Здоровье населения и среда обитания. 2014; 2 (251):21-3.

64. Курышева НИ, Арджевнишвили ТД, Трубилина АВ, Маслова ЕВ, Лепешкина ЛВ, Аракелян РК. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: особенности ретробульбарного кровотока. Точка зрения. Восток-Запад. 2016; 2:66-8.

65. Либман ЕС, Шахова ЕВ. Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации. Ликвидация устранимой слепоты. Всемирная инициатива ВОЗ. Российский межрегиональный симпозиума. Уфа; 2003, с. 38-42.

66. Лоскутов ИА. Возрастная макулярная дегенерация: антиVEGF-терапия и качество жизни пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2015; 30:4-11.

67. Лоскутов ИА. Результаты наблюдения применения Луцентиса в обычной практике у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (1):47-57.

68. Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Денисюк ОЮ, Усенко КО. Вікова макулярна дегенерація після хірургічного лікування катаракти: 1 рік спостереження. «Медична і медико-педагогічна реабілітація дітей з аномаліями рефракції та захворюваннями очорухового апарату»: VI наук.-практ. конф. дит. офтальмол. України з міжнар. участю; 2015 червень 18-19. Львів; 2015, с. 95-6.

69. Морхат МВ, Морхат ВИ, Марченко ЛН. Диафанно-офтальмоскопическая диагностика дистрофических изменений при возрастной макулярной дегенерации и высокой осложненной миопии. Новости хирургии. 2010; 18 (5):112-24.

70. Мошетьова ЛК, Сычев ДА, Воробьева ИВ. Ангиогенные факторы в слезе и клинико-морфологические показатели при диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации: влияние Ранизумаба. Ophthalmologiya. 2018; 1 (26):113-9.

71. Нащенко ОВ. Медикаментозное лечение возрастных макулярных дегенераций. III Всероссийская школа офтальмологов. Москва; 2004, с. 281-9.
72. Нестеров АП, Балашова ЛМ, Кантаржи ЕП, Попов АВ. Изучение влияния витаминно-минерального комплекса «ФОКУС» на клиническую картину и зрительные функции больных, страдающих патологией макулярной области сетчатки. Офтальмология. 2007; 4 (2): 59-66.
73. Онуфрийчук ОН, Авдеев РВ, Александров АС, Басинский АС, Блюм ЕА, Брежнев АЮ, Волков ЕН, и др. Морфофункциональные изменения макулярной области сетчатки при "сухой" форме возрастной макулодистрофии (обзор). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2013; 13 (3):123-30.
74. Павлюченко КП, Калашников ВВ. Роль биотинидазы в катарактогенезе. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2010; 4:208-11.
75. Павлюченко КП, Могилевский СЮ, Крехов АИ. Особенности возрастной макулярной дегенерации после факоемульсификации катаракты. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2010; 6:492-8.
76. Панова ИЕ, Ермак ЕМ, Шаимова ТА, Галин АЮ. Морфометрические и гемодинамические особенности течения возрастной макулярной дистрофии при сочетанной патологии: возрастная макулярная дистрофия и глаукома. Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (4):35-42.
77. Пасечникова НВ. Новая клиническая классификация возрастной макулярной дегенерации. Новости медицины и фармации. 2012; 4 (402):20-1.
78. Петруня АМ, Евсюкова ОА. Коррекция иммунных нарушений у пациентов с сухой формой ВМД. Архів офтальмології України. 2013; 1 (1): 67-75.
79. Подгорная НН. Современные возможности лечения возрастной макулярной дегенерации сетчатки. Клиническая геронтология. 2015; 21 (1-2):48-53.
80. Риков СО, Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Денисюк ОЮ. 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. Одеса; 2016, с. 50.

81. Риков СО, Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Денисюк ОЮ. 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.

82. Риков СО, Могілевський СЮ, Денисюк ОЮ, Усенко КО. 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.

83. Риков СО, Шаргородська ІВ, Фролова СС. Зв'язок поліморфізмів ARMS 2 (RS10490924), CFH (RS800292), VEGFA (RS2010963 та RS699947) з наявністю «сухої» форми вікової макулярної дегенерації у хворих української популяції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2017; 27:307-20.

84. Ротов АЮ, Астахова ЛА, Ситникова ВС, Евдокимов АА, Бойцов ВМ, Дубина МВ, Рязанцев МН, и др. Новые экспериментальные модели фоторецепторной дегенерации сетчатки для скрининга молекулярных фотохромных блокаторов ионных каналов. Acta Naturae. 2018; 10 (1(36)):79-89.

85. Рыков СА, Могилевский СЮ, Денисюк ОЮ. Влияние фактоэмульсификации на прогрессирование возрастной макулярной дегенерации в раннем и отдаленном периодах. Питання експериментальної та клінічної медицини. 2014; 18 (4):120-6.

86. Савко ВВ, Савко ВМ. Влияние фосфокреатина на гемодинамику

глаза и функциональное состояние макулярной области сетчатки у больных сухой формой возрастной дегенерации макулы. Офтальмологический журнал. 2017; 3 (476):15-9.

87. Сапрунова ВБ, Пилипенко ДИ, Алексеевский АВ, Фурсова АЖ, Колосова НГ, Бакеева ЛЕ. Динамика липофусциновых гранул при развитии макулодистрофии, зависимой от возраста. Биохимия. 2010; 75 (2):158-68.

88. Сергиенко АН, Дзюба НА, Пекарик АС. Динамика остроты зрения у больных с сухой формой возрастной макулярной дегенерации после двух курсов низкоэнергетической световой терапии. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2013; 4:315-21.

89. Сидорова МВ. ОксиЛік та Цинк – універсальні антиоксиданти для лікування вікової макулярної дегенерації. Ліки України. 2011; 5:76-81.

90. Ситник ГВ. Лечение возрастной макулярной дистрофии сетчатки: возможности и эффективность. Военная медицина. 2018; 3 (48):40-4.

91. Сичко АВ. Влияние биофлавоноидов на состояние ферментативной антиоксидантной системы в хрусталике при моделировании возрастной катаракты. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2011; 3:193-200.

92. Скрипник РЛ, Скрипниченко ИД. К вопросу профилактики и лечения возрастной макулодистрофии. Офтальмология. Восточная Европа. 2014; 1 (20): 100-3.

93. Соколов ВО, Морозова НВ, Флоренцева СС, Веселов АВ, Морозов МА. Новые подходы к лечению пациентов с возрастной макулодистрофией сухой формы в сочетании со стабилизированной открытоугольной Іа глаукомой. Офтальмологические ведомости. 2018; 11 (4):75-83.

94. Ставицкая ТВ. Современные риски развития ВМД и методы их профилактики. Глаз. 2017; 2 (114):21-5.

95. Стебловська ІС, Безкоровайна ІМ. Особливості набряку макулярної ділянки після факоемульсифікації катаракти при дегенеративних захворюваннях сітківки. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015; 15

(3(51)):137-42.

96. Стебловська ІС. Вплив змін цитокінового профілю внутрішньоочної рідини на стан сітківки після факоемульсії катаракти. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017; 17 (2(58)):178-80.

97. Сухина ЛА, Голубов КЄ, Смирнова АФ, Котлубей ГВ. Особенности липопротеинового обмена у пациентов с возрастной макулярной дистрофией. Архив офтальмологии Украины. 2013; 1 (1):83-6.

98. Тяжка НП, Савко ВВ. Роль довгохвильової фундусграфії з транскреальним просвічуванням в комплексному дослідженні хворих з сухою формою вікової макулодистрофії. Офтальмологический журнал. 2009; 4 (429):8-12.

99. Тяжка НП. Спосіб ранньої діагностики сухої форми вікової макулодистрофії. Офтальмологический журнал. 2009; 1-2 (426-427):102-6.

100. Уманская ЮВ, Путиенко АА. Состояние антиоксидантного статуса у больных с начальной формой возрастной макулодистрофии. Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2009; 5 (92):230-4.

101. Урнева ЕМ, Алпатов СА. Влажная возрастная макулярная дегенерация: классификационные признаки на основе показателей оптической когерентной томографии высокого разрешения. Acta Biomedica Scientifica. 2009; 5-6 (69-70):41-5.

102. Фадеева Т В. Клинико-функциональные результаты факоемульсификации с имплантацией интраокулярной линзы у пациентов с ранними формами возрастной макулярной дегенерации [диссертация]. Москва: ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова»; 2012, 153 с.

103. Федотова ТС, Хокканен ВМ, Трофимова СВ. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации сетчатки. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014; 12 (173):325-30.

104. Флоренцева СС. Эффективность лечения сухой формы возрастной

макулярной дегенерации методом эндоназального электрофореза препарата Ретиналамин [автореферат]. Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова; 2015, 23 с.

105. Чистякова НВ, Даль НЮ, Лисочкина АБ. Влияние хирургии катаракты на развитие и прогрессирование возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2010; 3 (4):41-50.

106. Шигина НА, Неясов ВС, Коршунова НК. Лечение возрастной макулодистрофии (сухая форма) с помощью антигомотоксической терапии и клеточных биорегуляторов на основе гетерогенного офтальмологического геля "СфероГель". Современные технологии в офтальмологии. 2016; 3:96-8.

107. Явтушенко ВВ, Явтушенко ВФ. Оценка эффективности факовита и эмоксипина в профилактике послеоперационной воспалительной реакции у больных катарактой в сочетании с первичной открытоугольной глаукомой и их влияние на биохимические показатели. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2011; 4:155-64.

108. Яценко ОВ, Брюзгына ТС, Вретік ГМ. Аналіз патохімічних змін в оці при віковій катаракті методом газорідинної хроматографії. Доповіді Національної академії наук України. 2007; 2:181-4.

109. Adams MK, Chong EW, Williamson E, et al. 20/20-Alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. The American Journal of Epidemiology. 2012; 176 (4):289-98.

110. Adams MK, Simpson JA, Aung KZ, et al. Abdominal obesity and age-related macular degeneration. Am J Epidemiol. 2011; 173 (11):1246-55.

111. Adamus G. Can innate and autoimmune reactivity forecast early and advance stages of age-related macular degeneration? Autoimmun Rev. 2017; 16 (3):231-6.

112. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001 Oct; 119 (10):1417-36.

113. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119 (10):1439-52.
114. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*. 2017; 12:1313-30.
115. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13:438-51.
116. Ambati J, Benjamin J. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Fowler Neuron*. 2012; 75 (1):26-39.
117. Anastasopoulos E, Haidich AB, Coleman AL, Wilson MR, Harris A, Yu F, Koskosas A, et al. Risk factors for Age-related Macular Degeneration in a Greek population: The Thessaloniki Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2018; 25 (5-6):457-69.
118. Ardeljan CP, Ardeljan D, Abu-Asab M, Chan CC. Inflammation and cell death in age-related macular degeneration: an immunopathological and ultrastructural model. *J Clin Med*. 2014; 3:1542-60.
119. Ardeljan D, Chan CC. Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging. *Prog Retin Eye Res*. 2013; 37:68-89.
120. Baatz H, Darawsha R, Ackermann H, Scharioth GB, de Ortueta D, Pavlidis M, Hattenbach LO. Phacoemulsification does not induce neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49 (3):1079-83.
121. Bessho H, Honda S, Kondo N, Negi A. The association of age-related maculopathy susceptibility 2 polymorphisms with phenotype in typical neovascular Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Molecular Vision*. 2011; 17:977-82.
122. Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*. 2012; 33 (4):295-317.
123. Biesemeier A, Taubitz T, Julien S, Yoeruek E, Schraermeyer U.

Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging*. 2014; 35 (11):2562-73.

124. Blasiak J, Synowiec E, Salminen A, Kaarniranta K. Genetic variability in DNA repair proteins in age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci*. 2012; 13:13378-97.

125. Brandstetter C, Patt J, Holz FG, Krohne TU. Inflammasome priming increases retinal pigment epithelial cell susceptibility to lipofuscin phototoxicity by changing the cell death mechanism from apoptosis to pyroptosis. *J Photochem Photobiol B*. 2016; 161:177-83.

126. Brunner S, Mora A, Fonseca J, Weber T, Falkner-Radler CI, Oeser R, et al. Monitoring of drusen and geographic atrophy area size after cataract surgery using the MD3RI tool for computer-aided contour drawing. *Ophthalmologica* 2013; 229 (2):86-93.

127. Buentello-Volante B, Rodriguez-Ruiz G, Miranda-Duarte A. Susceptibility to advanced age-related macular degeneration and alleles of complement factor H, complement factor B, complement component 2, complement component 3, and age-related maculopathy susceptibility 2 genes in a Mexican population. *Molecular Vision*. 2012; 18:2518-25.

128. Buratto L. Хирургия катаракты, переход от экстракапсулярной экстракции катаракты к факоэмульсификации. *FabianoEditore*, 1999; 363-76.

129. Buschini E, Piras A, Nuzzi R, Vercelli A. Age related macular degeneration and drusen: Neuroinflammation in the Retina. *Prog. Neurobiol*. 2011; 95:14-25.

130. Butt AL, Lee ET, Klein R. Prevalence and risks factors of age-related macular degeneration in Oklahoma Indians: the vision keepers study. *Ophthalmology*. 2011; 118 (7):1380-5.

131. Cao S, Ko, A, Partanen M, Pakzad-Vaezi K, Merkur AB, Albiani DA, Kirker AW, et al. Relationship between systemic cytokines and complement factor H Y402H polymorphism in patients with dry age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol*. 2013; 156:1176-83.

132. Cao S, Walker GB, Wang X, Cui JZ, Matsubara AM. Altered cytokine profiles of human retinal pigment epithelium: oxidant injury and replicative senescence. *Molecular Vision*. 2013; 19:718-28.
133. Cao X, Shen D, Patel MM, Tuo J, Johnson TM, Olsen TW, Chan CC. Macrophage polarization in the maculae of age-related macular degeneration: a pilot study. *Pathol. Int*. 2011; 61:528-35.
134. Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, Sikder S, Bressler NM. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev*. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006757.pub4/full>
135. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and metaanalysis. *BMC Ophthalmol*. 2010; 10:31.
136. Chan CC, Ardeljan D. Molecular pathology of macrophages and interleukin-17 in age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 801:193-8.
137. Chan CC, Shen D, Wang Y, Chu XK, Abu-Asab MS, Tuo J. Inflammasomes in human eyes with AMD and mouse retinas with focal retinal degeneration [Internet]. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2147914>
138. Chen Y, Han F. Profile of ranibizumab: efficacy and safety for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2012; 8:343-51.
139. Cheng Y, Huang L, Li X, Zhou P, Zeng W, Zhang C. Genetic and functional dissection of ARMS2 in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [Internet]. *PLoS ONE*. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053665>
140. Cherney EF. Патогенез сосудистой макулодистрофии. Офтальмологический конгресс «Белые ночи»; 2001 май 28-31. 2001, с. 3-5.
141. Cheung LK, Eaton A. Age-related macular degeneration.

Pharmacotherapy. 2013; 33 (8):838-55.

142. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, Davis MD. Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology*. 2013; 120 (8):1604-11.

143. Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, Clemons TE, Gensler GR, Bressler SB, et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology*. 2009; 116 (2):297-303.

144. Chou R, Dana T, Bougatsos C, Grusing S, Blazina I. Screening for impaired visual acuity in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016; 315 (9):915-33.

145. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the women's antioxidant and folic acid cardiovascular study. *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169 (4):335-41.

146. Cipriani V, Leung HT, Plagnol V. Genome-wide association study of age-related macular degeneration identifies associated variants in the TNXB-FKBPL-NOTCH4 region of chromosome 6p21.3. *Hum Mol Genet*. 2012; 21 (18):4138-50.

147. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL. 3rd. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005; 112 (4):33-99.

148. Cougnard-Gregoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF. Long-term blood pressure and age-related macular degeneration: the ALIENOR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (3):1905-12.

149. Cruz-Guilloty F, Saeed AM, Duffort S, Cano M, Ebrahimi KB, Ballmick A, Tan Y. T cells and macrophages responding to oxidative damage

cooperate in pathogenesis of a mouse model of age-related macular degeneration [Internet]. PLoS One. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586307>

150. Cruz-Guilloty F, Saeed AM, Echegaray JJ, Duffort S, Ballmick A, Tan Y, Betancourt M. Infiltration of proinflammatory m1 macrophages into the outer retina precedes damage in a mouse model of age-related macular degeneration [Internet]. Int J Inflam. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533946>

151. Czarny P, Pawlowska E, Bialkowska-Warzecha J, Kaarniranta K, Blasiak J. Autophagy in DNA damage response. Int J Mol Sci. 2015; 16:2641-62.

152. Das RA, Romano A, Chiosi F, Menzione M, Rinaldi M. Combined treatment modalities for age related macular degeneration. Curr Drug Targets. 2011; 12 (2):182-9.

153. Dasari B, Prasanthi JR, Marwarha G, Singh BB, Ghribi O. Cholesterol-enriched diet causes age-related macular degeneration-like pathology in rabbit retina. BMC Ophthalmology. 2011; 11 (1):22.

154. Delcourt C, Delyfer M, Rougier M. Associations of complement factor H and smoking with early age-related macular degeneration: the ALIENOR study. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2011; 52 (8):5955-62.

155. Ding X, Patel M, Chana C-C. Molecular pathology of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2009; 28 (1):1-18.

156. Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 2006; 51 (2):137-52.

157. Doyle SL, Campbell M, Ozaki E, Salomon RG, Mori A, Kenna PF, Farrar GJ, et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. Nat Med. 2012; 18 (5):791-8.

158. Du H, Sun X, Guma M. JNK inhibition reduces apoptosis and neovascularization in a murine model of age-related macular degeneration. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.

2013; 110 (6):2377-82.

159. Ecker SM, Pfahler SM, Hines JC, Lovelace AS, Glaser BM. Sequential in-office vitreous aspirates demonstrate vitreous matrix metalloproteinase 9 levels correlate with the amount of subretinal fluid in eyes with wet age-related macular degeneration. *Molecular Vision*. 2012; 18:1658-67.

160. Ehmann DS, Ho AC. Cataract surgery and age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28 (1):58-62.

161. Ehrlich R, Harris A, Kheradiya NS, Winston DM, Ciulla TA, Wirostko B. Age-related macular degeneration and the aging eye. *Clin Interv Aging*. 2008; 3 (3):473-82.

162. Ethen CM, Hussong SA, Reilly C, Feng X, Olsen TW, Ferrington DA. Transformation of the proteasome with age-related macular degeneration. *FEBS Lett*. 2007; 581 (5):885-90.

163. Farwick A, Wellmann J, Stoll M, Pauleikhoff D, Hense H. Susceptibility genes and progression in age-related maculopathy: a study of single eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010; 51 (2):731-6.

164. Fauser S, Smailhodzic D, Caramoy A. Evaluation of serum lipid concentrations and genetic variants at high-density lipoprotein metabolism loci and TIMP3 in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011; 52 (8):5525-8.

165. Feng L, Hu JH, Chen J, Xie X.J An efficacy analysis of anti-vascular endothelial growth factor therapy for choroidal neovascularization secondary to multifocal choroiditis and comparison with wet age-related macular degeneration. *Zhejiang Univ Sci B*. 2018; 19 (4):327-32.

166. Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 51:69-89.

167. Figurska M, Bogdan-Bandurska A, Rękas M. Effect of phacoemulsification on visual acuity and macular morphology in patients with wet age-related macular degeneration. *Med Sci Monit*. 2018; 24:6517-24.

168. Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ.* 2015; 22:377-88.
169. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A. et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017; 5 (12):1221-34.
170. Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. *Ann. Neurol.* 1992; 32: 22-7.
171. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, Burdon KP et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet.* 2016; 48 (2):134-43.
172. Gangnon RE, Lee KE, Klein BE, Iyengar SK, Sivakumaran TA, Klein R. Effect of the Y402H variant in the complement factor H gene on the incidence and progression of age-related macular degeneration: results from multistate models applied to the beaver dam eye study. *Archives of Ophthalmology.* 2012; 130 (9):1169-76.
173. García-Layana A, Recalde S, Alamán AS, Robredo PF. Effects of lutein and docosahexaenoic acid supplementation on macular pigment optical density in a randomized controlled trial. 2013; 5 (2):543-51.
174. Gass JD. Choroidal neovascular membranes their visualization and treatment. *Trans. Am. Acad. Ophthal. Otolaryng.* 1973; 77:310-20.
175. Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Homocysteine, folate, vitamin B-12, and 10-y incidence of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98 (1):129-35.
176. Grassmann F, Friedrich U, Fauser S, Schick T, Milenkovic A, Schulz HL, von Strachwitz CN, et al. A Candidate Gene Association Study Identifies DAPL1 as a Female-Specific Susceptibility Locus for Age-Related Macular

Degeneration (AMD) *Neuromolecular medicine*. 2015; 17:111-20.

177. Grixti A, Papavasileiou E, Cortis D, Kumar BV, Prasad S. Phacoemulsification surgery in eyes with neovascular age-related macular degeneration [Internet]. *ISRN Ophthalmol*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24719771>

178. Hanus J, Anderson C, Wang S. RPE necroptosis in response to oxidative stress and in AMD. *Ageing Res Rev*. 2015; 24 (Pt B):286-98.

179. Hanus J, Kolkin A, Chimienti J, Botsay S, Wang S. 4-Acetoxyphenol Prevents RPE Oxidative Stress-Induced Necrosis by Functioning as an NRF2 Stabilizer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (9):5048-59.

180. Hanus J, Zhang H, Wang Z, Liu Q, Zhou Q, Wang S. Induction of necrotic cell death by oxidative stress in retinal pigment epithelial cells. *Cell Death Dis*. 2013; 4 (4):e965.

181. He J, Eastlack JP, Bazan HE. The induction of an angiogenic response in corneal myofibroblasts by Platelet-Activating Factor (PAF). *Current Eye Research*. 2010; 35 (12):1063-71.

182. He Y, Leung KW, Ren Y, Pei J, Ge J, Tombran-Tink J. PEDF improves mitochondrial function in RPE cells during oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (10):6742-55.

183. He YG, Wang H, Zhao B. Functional analysis of platelet-activating factor in the retinal pigment epithelial cells and choroidal endothelial cells. *Current Eye Research*. 2009; 34 (11):957-65.

184. Hecker LA, Edwards AO, Ryu E, Tosakulwong N, Baratz KH, Brown WL, Charbel Issa P, et al. Genetic control of the alternative pathway of complement in humans and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2010;19 (1):209-15.

185. Heier JS, Brown DM, Chong V. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012; 119 (12): 2537-48.

186. Ho JD, Xirasagar S, Kao LT, Lin HC. Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96

(2):213-17.

187. Ho L, Boekhoorn SS, Van Duijn CM. Cataract surgery and the risk of aging macula disorder: the Rotterdam study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2008; 49 (11):4795-800.

188. Hollyfield JG, Perez VL, Salomon RG. A hapten generated from an oxidation fragment of docosahexaenoic acid is sufficient to initiate age-related macular degeneration. *Mol. Neurobiol*. 2010; 41:290-8.

189. Holz F, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AS. Age-related macular degeneration. Berlin: Heidelberg, Springer-Verlag; 2004, 238 p.

190. Hooper CY, Lamoureux EL, Lim L, Fraser-Bell S, Yeoh J, Harper CA, et al. Cataract surgery in high-risk age-related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009; 37 (6):570-6.

191. Hughes AE, Mullan GM, Bradley DT. Complement factor B polymorphism 32W protects against age-related macular degeneration. *Molecular Vision*. 2011; 17:983-8.

192. Huynh N, Nicholson BP, Agrón E, Clemons TE, Bressler SB, Rosenfeld PJ, Chew EY. Visual acuity after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: age-related eye disease study 2 report number 5. *Ophthalmology*. 2014; 121 (6):1229-36.

193. Iannaccone A, Giorgianni F, New DD, Hollingsworth TJ, Umfress A, Alhatem AH, Neeli I, et al. Circulating autoantibodies in age-related macular degeneration recognize human macular tissue antigens implicated in autophagy, immunomodulation, and protection from oxidative stress and apoptosis [Internet]. *PLoS One*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717306>

194. Jarrett SG, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med*. 2012; 33:399-417.

195. Jia L, Shen X, Fan R. Risk factors for age-related macular degeneration in elderly Chinese population in Shenyang of China. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2011; 24 (5):506-11.

196. Jiang K, Cao S, Cui JZ, Matsubara JA. Immuno-modulatory effect of

IFN-gamma in AMD and its role as a possible target for therapy. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 2:71-6.

197. Jonas JB, Bourne RR, White RA, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Visual impairment and blindness due to macular diseases globally: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158 (4):808-15.

198. Jonas JB, Tao Y, Neumaier M, Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humour of eyes with exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90 (5):e381-8.

199. Jonasson F, Arnarsson A, G. Eirksdottir G, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in old persons: age, gene/environment susceptibility Reykjavik study. *Ophthalmology*. 2011; 118 (5):825-30.

200. Juel HB, Faber C, Udsen MS, Folkersen L, Nissen MH. Chemokine expression in retinal pigment epithelial ARPE-19 cells in response to coculture with activated T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (13):8472-80.

201. Jun S, Datta S, Wang L, Pegany R, Cano M, Handa JT. The impact of lipids, lipid oxidation, and inflammation on AMD, and the potential role of miRNAs on lipid metabolism in the RPE. *Exp Eye Res*. 2019; 181:346-55.

202. Kaarniranta K, Sinha D, Blasiak J, Kauppinen A, Vereb Z, Salminen A, Boulton ME, et al. Autophagy and heterophagy dysregulation leads to retinal pigment epithelium dysfunction and development of age-related macular degeneration. *Autophagy*. 2013; 9:973-84.

203. Kaarniranta K, Tokarz P, Koskela A, Paterno J, Blasiak J. Autophagy regulates death of retinal pigment epithelium cells in age-related macular degeneration. *Cell Biol Toxicol*. 2017; 33 (2):113-28.

204. Kaneko H, Dridi S, Tarallo V. DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. *Nature*. 2011; 471 (7338):325-30.

205. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73 (9):1765-86.

206. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ. The prevalence of age-related

macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis *Ophthalmology*. 2010; 117:921-7.

207. Kerur N, Fukuda S, Banerjee D, Kim Y, Fu D, Apicella I, Varshney A, et al. cGAS drives noncanonical-inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Nat Med*. 2018; 24 (1):50-61.

208. Kerur N, Hirano Y, Tarallo V, Fowler BJ, Bastos-Carvalho A, Yasuma T, Yasuma, R, et al. TLR-independent and P2X7-dependent signaling mediate Alu Rna-induced NLRP3 inflammasome activation in geographic atrophy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013; 54:7395-401.

209. Kessel L, Koefoed Theil P, Lykke Sørensen T, Munch IC. Cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2016; 94 (8):755-60.

210. Khan KN, Mahroo OA, Khan RS, Mohamed MD, McKibbin M, Bird A, Michaelides M, et al. Differentiating drusen: drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 53:70-106.

211. Kijlstra A, Berendschot TT. Age-related macular degeneration: a complementopathy? *Ophthalmic Res*. 2015;54 (2):64-73.

212. Klaver CC, Assink JJ, Leeuwen K. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study *Invest Ophthalmol Vis S*. 2001; 42:2237-41.

213. Klein BE, Howard KP, Gangnon RE, Dreyer JO, Lee KE, Klein R. Long-term use of aspirin and age-related macular degeneration. *JAMA*. 2012; 308 (23):2469-78.

214. Klein ML, Francis PJ, Ferris FL 3rd, Hamon SC, Clemons TE. Risk assessment model for development of advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129 (12):1543-50.

215. Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129 (1):75-80.

216. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Archives of Ophthalmology*. 2010; 128 (6):750-8.
217. Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Prog Retin Eye Res*. 1999; 18:371-89.
218. Kokotas H, Grigoriadou M, Petersen MB. Age-related macular degeneration: genetic and clinical findings. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49:601-6.
219. Kovacević D, Misljenović T, Njirić S, Mikulčić M, Vojniković B. Appearance of age related maculopathy after cataract surgery. *Coll Antropol*. 2008; 32 (2):9-10.
220. Kozlowski MR. RPE cell senescence: a key contributor to age-related macular degeneration. *Med Hypotheses*. 2012; 78:505-10.
221. Krishnan T, Ravindran RD, Murthy GV, Vashist P, Fitzpatrick KE, Thulasiraj RD, John N, et al. Prevalence of early and late age-related macular degeneration in India: the INDEYE study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51:701-7.
222. Kruk J, Kubasik-Kladna K, Aboul-Enein HY. The role oxidative stress in the pathogenesis of eye diseases: Current Status and a Dual Role of Physical Activity. *Mini Rev Med Chem*. 2015; 16 (3):241-57.
223. Kubista KE, Tosakulwong N, Wu Y, Ryu E, Roeder JL, Hecker LA, Baratz KH, et al. Copy number variation in the complement factor H-related genes and age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 2011; 17:2080-92.
224. Kuo IC, Broman AT, Massof RW, Park W. The impact of cataract surgery on patients from a low-vision clinic. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2011; 46 (5):391-8.
225. Kutty RK, Samuel W, Boyce K, Cherukuri A, Duncan T, Jaworski C, Nagineni CN, et al. Proinflammatory cytokines decrease the expression of genes critical for RPE function. *Mol Vis*. 2016; 22:1156-68.
226. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA,

Padilla M, Keegan D, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016; 54:64-102.

227. Li YJ, Jiang Q, Cao GF, Yao J, Yan B. Repertoires of autophagy in the pathogenesis of ocular diseases. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 35:1663-76.

228. Lin H, Xu H, Liang F. Mitochondrial DNA damage and repair in RPE associated with aging and age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2011; 52 (6):3521-9.

229. Lin T, Walker GB, Kurji K, Fang E, Law G, Prasad SS, Kojic L, et al. Parainflammation associated with advanced glycation endproduct stimulation of RPE in vitro: implications for age-related degenerative diseases of the eye. *Cytokine.* 2013; 62 (3):369-81.

230. Lindfield R, Vishwanath K, Ngounou F, Khanna RC. The challenges in improving outcome of cataract surgery in low and middle income countries. *Indian J Ophthalmol.* 2012; 60 (5):464-9.

231. Liu B, Wei L, Meyerle C. Complement component C5a promotes expression of IL-22 and IL-17 from human T cells and its implication in age-related macular degeneration. *Journal of Translational Medicine.* 2011; 9 (1):1-12.

232. Liu J, Copland DA, Theodoropoulou S, Chiu HA, Barba MD, Mak KW, Mack M, et al. Impairing autophagy in retinal pigment epithelium leads to inflammasome activation and enhanced macrophage-mediated angiogenesis. *Sci Rep.* 2016; 6:20639.

233. Liu K, Chen LJ, Tam PO, Shi Y, Lai TY, Liu DT, Chiang SW, et al. Associations of the C2-CFB-RDBP-SKIV2l locus with age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2013; 120:837-43.

234. Liu X, Zhang Z, Ruan J, Pan Y, Magupalli VG, Wu H, Lieberman J. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature.* 2016; 535 (7610):153-8.

235. Loetscher P, Pellegrino A, Gong J-H, Mattioli I, Loetscher M, Bardi G, Baggiolini M, et al. The Ligands of CXC Chemokine Receptor 3, I-TAC, Mig, and

IP10, Are Natural Antagonists for CCR3. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276:2986-91.

236. Lukiw WJ, Surjyadipta B, Dua P, Alexandrov PN. Common micro RNAs (miRNAs) target complement factor H (CFH) regulation in Alzheimer's disease (AD) and in age-related macular degeneration (AMD). *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 2012; 3 (1):105-16.

237. Marshall LL, Roach JM. Prevention and treatment of age-related macular degeneration: an update for pharmacists. *Consult Pharm*. 2013; 28 (11):723-37.

238. Martin DF, Maguire MG. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 64 (20):1897-908.

239. Martínez-Barricarte R, Recalde S, Fernández-Robredo P. Relevance of complement factor H-related 1 (CFHR1) genotypes in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; 53 (3):1087-94.

240. Medina FM, Alves Lopes da Motta A, Takahashi WY. Pharmacogenetic effect of complement factor H gene polymorphism in response to the initial intravitreal injection of bevacizumab for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2015; 54 (4):169-74.

241. Merle B, Delyfer M, Korobelnik J. Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the alienor study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011; 52 (8):6004-11.

242. Millen AE, Volland R, Sondel SA. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Archives of Ophthalmology*. 2011; 129 (4):481-9.

243. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains eye study ophthalmology. 1995; 1450-60.

244. Mitter SK, Song C, Qi X, Mao H, Rao H, Akin D, Lewin A et al.

Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD. *Autophagy*. 2014; 10:1989-2005.

245. Mizumura K, Choi AM, Ryter SW. Emerging role of selective autophagy in human diseases. *Front Pharmacol*. 2014; (5):244.

246. Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, Bhashyam AR, Cervo M, Kitada T, Glass K, et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD. *J Clin Invest*. 2014; 124 (9):3987-4003.

247. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*. 2011; 147 (4):728-41.

248. Morohoshi K, Patel N, Ohbayashi M, Chong V, Grossniklaus HE, Bird AC, Ono SJ. Serum autoantibody biomarkers for age-related macular degeneration and possible regulators of neovascularization. *Exp Mol Pathol*. 2012; 92 (1):64-73.

249. Moschos MM, Chatziralli IP, Stamatakis G, Papakonstantinou VD, Demopoulos CA. In vitro effects of vitamin supplements on platelet-activating factor and its metabolism in age-related macular degeneration. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014; 33 (3):235-41.

250. Moschos MM, Nitoda E, Chatziralli IP, Demopoulos CA. Age-related macular degeneration: pathogenesis, genetic background, and the role of nutritional supplements [Internet]. *Journal of Chemistry*. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jchem/2014/317536/>

251. Moutray T, Chakravarthy U. Age-related macular degeneration: current treatment and future options. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2011; 2 (5):325-31.

252. Nan R, Farabella I, Schumacher FF. Zinc binding to the Tyr402 and His402 allotypes of complement factor H: possible implications for age-related macular degeneration. *Journal of Molecular Biology*. 2011; 408 (4):714-35.

253. Nassar K, Grisanti S, Elfar E, Luke J, Luke M, Grisanti S. Serum cytokines as biomarkers for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253 (5):699-704.

254. Neale BM, Fagerness J, Reynolds R. Genome-wide association study

of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (16):7395-400.

255. Nowak JZ. Oxidative stress, polyunsaturated fatty acids derived oxidation products and bisretinoids as potential inducers of CNS diseases: focus on age-related macular degeneration. *Pharmacological Reports*. 2013; 65 (2):288-304.

256. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96:752-6.

257. Ozaki E, Campbell M, Kiang AS, Humphries M, Doyle SL, Humphries P. Inflammation in age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 801:229-35.

258. Parekh N, Volland RP, Moeller SM, et al. CAREDS Research Study Group. Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): an ancillary study of the women's health initiative. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127 (11):1483-93.

259. Pons M, Marin-Castaño ME. Nicotine increases the VEGF/PEDF ratio in retinal pigment Epithelium: a possible mechanism for CNV in passive smokers with AMD. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011; 52 (6):3842-53.

260. Priya RR, Chew EY, Swaroop A. Genetic studies of age-related macular degeneration: lessons, challenges, and opportunities for disease management. *Ophthalmology*. 2012; 119:2526-36.

261. Prokofyeva E, Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe. *Ophthalmic Research*. 2012; 47 (4):171-88.

262. Qian CX, Young LH. The impact of cataract surgery on AMD development and progression. *Semin Ophthalmol*. 2014; 29 (5-6):301-11.

263. Qu SC, Xu D, Li TT, Zhang JF, Liu F. iTRAQ-based proteomics analysis of aqueous humor in patients with dry age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*. 2019; 12 (11):1758-66.

264. Ramos de Carvalho JE, Verwoert MT, Vogels IMC, Reits EA, Van Noorden CJF, Klaassen I, Schlingemann RO. Involvement of the ubiquitin-

proteasome system in the expression of extracellular matrix genes in retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Rep.* 2018; 13:83-92.

265. Rappoport D, Goldberg M, Bukelman A, Katz H, Goldberg L, Pollack A. Phacoemulsification in eyes with neovascular age-related macular degeneration (AMD). *Harefuah.* 2017; 156 (2):79-83.

266. Rehak M, Fric E, Wiedemann P. Lutein and antioxidants in the prevention of age-related macular degeneration. *Ophthalmologe.* 2008; 105 (1):40-5.

267. Reibaldi M, Longo A, Pulvirenti A, Avitabile T, Russo A, Cillino S, Mariotti C, et al. Geo-epidemiology of age-related macular degeneration: new clues into the pathogenesis. *Am. J. Ophthalmol.* 2016; 161:78-93.

268. Restrepo NA, Spencer KL, Goodloe R, Garrett TA, Heiss G, Buzkova P, Jorgensen N, et al. Genetic determinants of age-related macular degeneration in diverse populations from the PAGE study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55:6839-50.

269. Rim TH, Lee CS, Lee SC, Kim S, Kim SS. Epidemiologic Survey Committee Of The Korean Ophthalmological Society. Association between Previous Cataract Surgery and Age-Related Macular Degeneration. *Semin Ophthalmol.* 2017; 32 (4):466-73.

270. Rivett AJ, Hearn AR. Proteasome function in antigen presentation: immunoproteasome complexes, peptide production, and interactions with viral proteins. *Curr Protein Pept Sci.* 2004; 5 (3):153-61.

271. Rodrigues GA, Maurier-Mahé F, Shurland DL, McLaughlin A, Luhrs K, Throo E, Delalonde-Delaunay L, et al. Differential effects of PPARgamma ligands on oxidative stress-induced death of retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52 (2):890-903.

272. Rodriguez-Muela N, Koga H, Garcia-Ledo L, de la Villa P, de la Rosa EJ, Cuervo AM, Boya P. Balance between autophagic pathways preserves retinal homeostasis. *Aging Cell.* 2013; 12:478-88.

273. Rosen E, Rubowitz A, Assia EI. Visual outcome following cataract

extraction in patients aged 90 years and older. *Eye (Lond)*. 2009; 23 (5):1120-4.

274. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012; 119 (3):571-80.

275. Saddala MS, Lennikov A, Mukwaya A, Fan L, Hu Z, Huang H. Transcriptome-wide analysis of differentially expressed chemokine receptors, SNPs, and SSRs in the age-related macular degeneration. *Hum Genomics*. 2019; 13 (1):15.

276. Sakurada Y, Nakamura Y, Yoneyama S, Mabuchi F, Gotoh T, Tateno Y, Sugiyama A, Kubota T, et al. Aqueous humor cytokine levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2015; 53 (1):2-7.

277. Salomão SR, Soares FS, Berezovsky A, Araújo-Filho A, Mitsuhiro MR, Watanabe SE, Carvalho AV, et al. Prevalence and outcomes of cataract surgery in Brazil: the São Paulo eye study. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148 (2):199-206.

278. Schmid-Kubista KE, Tosakulwong N, Wu Y, Ryu E, Hecker LA, Baratz KH, Brown WL, et al. Contribution of copy number variation in the regulation of complement activation locus to development of age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2009; 50 (11):5070-9.

279. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016; (50):1-24.

280. Shaw PX, Stiles T, Douglas C. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci*. 2016; 3 (2): 196-221.

281. Shaw PX, Zhang L, Zhang M. Complement factor H genotypes impact risk of age-related macular degeneration by interaction with oxidized phospholipids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012; 109 (34):13757-62.

282. Silva AS, Teixeira AG, Bavia L. Plasma levels of complement proteins

from the alternative pathway in patients with age-related macular degeneration are independent of Complement Factor H Tyr⁴⁰²His polymorphism. *Molecular Vision*. 2012; (18):2288-99.

283. Skeie JM, Zeng S, Faidley EA, Mullins RF. Angiogenin in age-related macular degeneration. *Molecular Vision*. 2011; 17:576-82.

284. Smailhodzic D, Muether PS, Chen J. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012; 119 (11):2304-11.

285. Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med*. 2010; 10:802-23.

286. Stanton CM, Wright AF. Inflammatory biomarkers for AMD. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 801:251-7.

287. Starr MR, Mahr MA, Barkmeier AJ, Iezzi R, Smith WM, Bakri SJ. Outcomes of Cataract Surgery in Patients With Exudative Age-related Macular Degeneration and Macular Fluid. *Am J Ophthalmol*. 2018; 192:91-7.

288. Sundaresan P, Vashist P, Ravindran RD. Polymorphisms in ARMS2/HTRA1 and complement genes and age-related macular degeneration in India: findings from the INDEYE study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2012; 53 (12):7492-7.

289. Sutter FK, Menghini M, Barthelmes D, Fleischhauer JC, Kurz-Levin MM, Bosch MM, Helbig H. Is pseudophakia a risk factor for neovascular age-related macular degeneration? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (4):1472-5.

290. Szostak WB, Szostak-Wegierek D. Nutrition in prevention of age-related macular degeneration. *Przegl Lek*. 2008; 65 (6):308-11.

291. Tabandeh H, Chaudhry NA, Boyer DS, Kon-Jara VA, Flynn HW Jr. Outcomes of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38 (4):677-82.

292. Talukder AK, Bhuiyan SI, Zakia S, Hussain MI. Impaired visual outcome after cataract surgery. *Mymensingh Med J*. 2009; 18 (1):15-9.

293. Tan PL, Bowes Rickman C, Katsanis N. AMD and the alternative complement pathway: genetics and functional implications. *Hum Genomics*. 2016; 10:23.
294. Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell*. 2012; 149 (4):847-59.
295. Teh BL, Megaw R, Borooah S, Dhillon B. Optimizing cataract surgery in patients with age-related macular degeneration. *Optimizing cataract surgery in patients with age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol*. 2017; 62 (3):346-56.
296. Thakkestian A, McEvoy M, Chakravarthy U. The association between complement component 2/complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis. *The American Journal of Epidemiology*. 2012; 176 (5):361-72.
297. Thapa R, Bajimaya S, Paudyal G, Khanal S, Tan S, Thapa SS, van Rens G. Population awareness of diabetic eye disease and age related macular degeneration in Nepal: the Bhaktapur Retina Study. *BMC Ophthalmology*. 2015; 15:188.
298. Thumann G. Prospectives for gene therapy of retinal degenerations. *Current Genomics*. 2012; 13 (5):350-62.
299. Tian J, Yu W, Qin X. Association of genetic polymorphisms and age-related macular degeneration in Chinese population. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2012; 53 (7):4262-9.
300. Tokarz P, Kaarniranta K, Blasiak J. Inhibition of DNA methyltransferase or histone deacetylase protects retinal pigment epithelial cells from DNA damage induced by oxidative stress by the stimulation of antioxidant enzymes. *Eur J Pharmacol*. 2016; 776:167-75.
301. Tong Y, Liao J, Zhang Y, Zhou J, Zhang H, Mao M. LOC387715/HTRA1 gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration: a huge review and meta-analysis. *Molecular Vision*. 2010;

16:1958-81.

302. Tseng WA, Thein T, Kinnunen K, Lashkari K, Gregory MS, D'Amore PA, Ksander BR. NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells by lysosomal destabilization: implications for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (1):110-20.

303. Tuo J, Grob S, Zhang K, Chan CC. Genetics of immunological and inflammatory components in age-related macular degeneration. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2012; 20:27-36.

304. Umfress AC, Brantley MA Jr. Eye Care Disparities and Health-Related Consequences in Elderly Patients with Age-Related Eye Disease. *Semin Ophthalmol*. 2016; 31 (4):432-8.

305. Viitanen O, Arjamaa O. Projected changes in age-related macular degeneration and driving license holders in Finland. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:1913-7.

306. Vishwanathan R, Chung M, Johnson EJ. A systematic review on zinc for the prevention and treatment of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54 (6):3985-98.

307. Wang X, Liu X, Ren Y, Liu Y, Han S, Zhao J, Gou X, et al. PEDF protects human retinal pigment epithelial cells against oxidative stress via upregulation of UCP2 expression. *Mol Med Rep*. 2019; 19(1):59-74.

308. Wang Y, Abu-Asab M, Shen D, Chu X, Ogilvy A, Tuo J, Chan C-C. NLRP3 inflammasome activation in human retinal pigment epithelium under inflammation and oxidative stress. *IOVS*. 2013; 54 (15):149.

309. Wang Y, Shen D, Wang VM, Yu CR, Wang RX, Tuo J, Chan CC. Enhanced apoptosis in retinal pigment epithelium under inflammatory stimuli and oxidative stress. *Apoptosis*. 2012; 17 (11):1144-55.

310. Wei L, Liu B, Tuo J, Shen D, Chen P, Li Z, Liu X, et al. Hypomethylation of the IL17RC promoter associates with age-related macular degeneration. *Cell Rep*. 2012; 2:1151-8.

311. Weiner DE, Tighiouart H, Reynolds R, Seddon JM. Kidney function,

albuminuria and age-related macular degeneration in NHANES III. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2011; 26 (10): 3159-65.

312. Whitcup SM, Sodhi A, Atkinson JP. The role of the immune response in age-related macular degeneration [Internet]. *International Journal of Inflammation*. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/iji/2013/348092/>

313. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008; 115:116-26.

314. Wong WL, Su X, Li X. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2 (2):e106-e16.

315. Wu L, Tao Q, Chen W. Association between polymorphisms of complement pathway genes and age-related macular degeneration in a Chinese population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013; 54 (1):170-4.

316. Xu W, Grunwald JE, Metelitsina TI. Association of risk factors for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with decreased foveolar choroidal circulation. *The American Journal of Ophthalmology*. 2010; 150 (1):40-7.

317. Ye F, Kaneko H, Hayashi Y, Takayama K, Hwang SJ, Nishizawa Y, Kimoto R, et al. Malondialdehyde induces autophagy dysfunction and VEGF secretion in the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Free Radic Biol Med*. 2016; 94:121-34.

318. Yonekawa T, Thorburn A. Autophagy and cell death. *Essays Biochem*. 2013; 55:105-17.

319. Zamiri P, Sugita S, Streilein JW. Immunosuppressive properties of the pigmented epithelial cells and the subretinal space. *Chem. Immunol. Allergy*. 2007; 92:86-93.

320. Zhan J, He J, Zhou Y, Wu M, Liu Y, Shang F, Zhang X. Crosstalk between the autophagy-lysosome pathway and the ubiquitin-proteasome pathway in retinal pigment epithelial cells. *Curr Mol Med*. 2016; 16 (5):487-95.

321. Zhang S, Liu Y, Lu S, Cai, X. Genetic variants of interleukin 17A are functionally associated with increased risk of age-related macular degeneration. *Inflammation* 2015; 38 (2):658-63.
322. Zhao J, Ellwein LB, Cui H, Ge J, Guan H, Lv J, Ma X, et al. Prevalence and outcomes of cataract surgery in rural China the China nine-province survey. *Ophthalmology*. 2010; 117 (11):2120-8.
323. Zhou Q, Daniel E, Maguire MG. Pseudodrusen and incidence of late age-related macular degeneration in fellow eyes in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2016; 123 (7):1530-40.
324. Zhu W, Wu Y, Xu D. Aspirin use and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (3):e58821.
325. Zhu Y, Zhao KK, Tong Y, Zhou YL, Wang YX, Zhao PQ, Wang ZY. Exogenous NAD(+) decreases oxidative stress and protects H₂O₂-treated RPE cells against necrotic death through the up-regulation of autophagy. *Sci Rep*. 2016; 6:26322.
326. Zipfel PF, Lauer N, Skerka C. The role of complement in AMD. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 703:9-24.
327. Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010; 117 (9):1775-81.
328. Zweng HC, Little HL, Vassiliadis A. Argon laser photocoagulation. St. Louis: Mosby. 1977; 127-162.

ДОДАТКИ

Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи у науковий та практичній діяльності

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
в. о. проректора з науково-педагогічної
(учбово-методичної) роботи
Одеського національного медичного
університету МОЗ України,
д. мед. н., професор Шмакова І. П.

«01» 06. 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на корисну модель № 130989. 2019 січень 10.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після фактоемультіфікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри № 8 від 29.05.2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології
Д. мед. н., професор

 Л.В. Венгер

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Української медичної
стоматологічної академії
професор д. мед. н. Дворник В. М.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
 2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
 3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на корисну модель № 130989. 2019 січень 10.
 4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Української медичної стоматологічної академії.
 5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
 6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.
 7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після фако-емультсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».
- Протокол засідання кафедри № 18 від 27 квітня 2020 року.**
Відповідальний за впровадження:
Професор кафедри оториноларингології
з офтальмологією
д. мед. н., професор

Безкоровайна І. М.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

в. о. проректора з науково-педагогічної
(учбово-методичної) роботиОдеського національного медичного
університету МОЗ України,

д. мед. н., професор Шмакова І. П.



«01» 06 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після фактоемулсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри № 8 від 29.05.2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології
Д. мед. н., професор

Л.В. Венгер

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи

Української медичної

стоматологічної академії

професор д. мед. н. Дворник В. М.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Української медичної стоматологічної академії.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після факоемульсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».

Протокол засідання кафедри № 18 від 27 квітня 2020 року.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри оториноларингології
з офтальмологією

д. мед. н., професор

Безкоровайна І. М.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Національної медичної
академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
професор Вдовиченко Ю.П.



04 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на корисну модель № 130989. 2019 січень 10.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після факоемульсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри №4 від 01 квітня 2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології
д. мед. н., професор

Риков С.О.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Національної медичної
академії післядипломної освіти

імені П.Л. Шупика

НАМН України,

професор Вдовиченко Ю.П.



«03» 04 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після факоемульсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри №4 від 01 квітня 2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології
д. мед. н., професор

Риков С.О.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи та
післядипломної освіти
Національного медичного
університету імені О. О. Богомольця
МОЗ України,
професор Кучин Ю.Л.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на корисну модель № 130989. 2019 січень 10.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після факто-емультсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри №14 від 10.06.2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України
д. мед. н., доцент

Д. Г. Жабоедов

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи та
післядипломної освіти
Національного медичного
університету імені О. О. Богомольця
МОЗ України,
професор Кучин Ю.Л.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після фако-емультсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри №14 від 10.06.2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України
д. мед. н., доцент

Д. Г. Жабоедов

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

д. мед. н., професор

Наumenko Л. Ю.



«15» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.

2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.

3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.

7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після факоемульсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».

8. **Протокол засідання кафедри № 20 від 12.06. 2020 року.**

Професор кафедри
офтальмології
д. мед. н., професор

В.М. Сакович

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

д. мед. н., професор

Науменко Л. Ю.



« 15 » 06 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на корисну модель № 130989. 2019 січень 10.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2018 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після факоемульсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри № 20 від 12.06. 2020 року.**

Професор кафедри
офтальмології
д. мед. н., професор

В.М. Сакович

Продовження додатку 1



ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
академік НАМН України
проф. Б.С. Зіменковський

03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2018 – березень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після факоемульсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри № 9 від 10 березня 2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології ФПДО
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького,
д.мед.н., проф.

Гудзь А.С.

Продовження додатку 1



ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
академік НАМН України
проф. Б.С. Зіменковський

12 " 03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Могілевський Сергій Юрійович, Денисюк Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., винахідники; Денисюк О.Ю., Риков С.О., Могілевський С.Ю., патенто-власники. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на корисну модель № 130989. 2019 січень 10.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2018 – березень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** впровадження дозволить підвищити ефективність лікування макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти; розробити засоби прогнозування прогресування ВДМ після факоемульсифікації катаракти; деталізувати метод застосування дослідження вмісту у внутрішньоочній рідині рівня IFN-γ для діагностики прогресування ВДМ під час викладання теми «Методи лікування в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри № 9 від 10 березня 2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології ФПДО
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького,
д.мед.н., проф.

Гудзь А.С.

Додаток № 2. Список публікацій здобувача та апробацій

1. Рыков СА, Могилевский СЮ, Денисюк ОЮ. Влияние фактоэмulsionификации на прогрессирование возрастной макулярной дегенерации в раннем и отдаленном периодах. Питання експериментальної та клінічної медицини. 2014; 18 (4):120-6.

2. Денисюк ОЮ. Спосіб оцінювання впливу хірургічного лікування катаракти на прогресування вікової макулярної дегенерації. Архів офтальмології України. 2018; 2 (11):58-61.

3. Денисюк ОЮ. Деякі імунологічні маркери як прогностичні чинники розвитку вікової макулярної дегенерації після фактоемulsionифікації катаракти. Архів офтальмології України. 2020; 8 (1):37-46.

4. Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, винахідники; Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, патентовласники. Спосіб прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на винахід № 121065. 2020 березень 25.

5. Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, винахідники; Денисюк ОЮ, Риков СО, Могілевський СЮ, патентовласники. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент України на корисну модель № 130989. 2019 січень 10.

6. Риков СО, Могілевський СЮ, Денисюк ОЮ, Усенко КО. 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. (Форма участі: усна доповідь, публікація тез)

7. Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Денисюк ОЮ, Усенко КО. Вікова макулярна дегенерація після хірургічного лікування катаракти: 1 рік спостереження. «Медична і медико-педагогічна реабілітація дітей з аномаліями рефракції та захворюваннями очорухового апарату»: VI наук.-практ. конф. дит. офтальмол. України з міжнар. участю; 2015 червень 18-19.

Львів; 2015, с. 95-6. (Форма участі: стендова доповідь, публікація тез)

8. Риков СО, Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Денисюк ОЮ. 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. (Форма участі: усна доповідь, публікація тез)

9. Риков СО, Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Денисюк ОЮ. 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. (Форма участі: публікація тез)

10. Денисюк ОЮ. Факторы риска прогрессирования возрастной макулярной дегенерации после факоемульсификации катаракты. «Свое дитинство треба бачити»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2018 червень 14-15. Київ; 2018, с. 69-71. (Форма участі: стендова доповідь, публікація тез)