

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Комарова Тетяна Михайлівна

УДК: 617.735-008.63-06-071-085-055.2:612.662.9

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ
ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ВІКОВОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ МАКУЛИ
НА ТЛІ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ВІТАМІНУ D
У ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

222 – «Медицина»

22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Комарова Т.М.

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник Вітовська Оксана Петрівна, доктор медичних наук, професор
Науковий керівник Комісаренко Юлія Ігорівна, доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Комарова Т.М. Клініко-лабораторне обґрунтування особливостей перебігу та лікування вікової дегенерації макули на тлі зниження рівня вітаміну D у жінок у постменопаузальному періоді. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», 22 – «Охорона здоров'я». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2023.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології – підвищенню ефективності та оптимізації лікування вікової дегенерації макули шляхом вивчення забезпеченості організму вітаміном D та корекції його недостатності.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Незворотна втрата зору є однією з глобальних проблем людства. Це не лише медична проблема, але й соціально-економічна, оскільки на утримання недієздатних осіб виділяється більше коштів і необхідно більше матеріального забезпечення, ніж на осіб, які можуть самі себе обслуговувати. ВДМ займає третє місце у світі (після катаракти та глаукоми) і спричинює близько 6,6% випадків сліпоти у розвинутих країнах світу, і з кожним роком ця цифра продовжує невпинно зростати [1-5]. Wong та колеги на основі тенденції захворюваності на ВДМ прорахували, що станом на 2040 рік у світі 288 млн осіб будуть страждати на ВДМ, що буде майже вдвічі більше у порівнянні з аналогічним показником за 2020 рік [6-7]. Дані європейського дослідження демонструють, що станом на 2050 рік у Європі 77 млн осіб матимуть діагноз ВДМ, при чому частота виникнення нових випадків захворювання зростає на 75% [8]. Дані демонструють, що люди у майбутньому будуть усе більше втрачати зір, допоки не буде знайдено шляхи профілактики чи лікування макулодистрофії.

Вікова дегенерація макули – мультифакторіальне захворювання: в її патогенезі відіграють роль метаболічні, функціональні, генетичні фактори.

Однією з головних причин виникнення ВДМ на сьогодні вважають оксидативний стрес та запалення, що спричиняє незворотно прогресивну втрату фоторецепторів сітківки. Чимало робіт, присвячених патогенезу ВДМ, повідомляють, що розглядають імунологічні аспекти як один із пускових механізмів розвитку захворювання. Відповідно до класифікації, ВДМ поділяють на суху та вологу (ексудативну) форму, з переважанням сухої (близько 90%) у захворюваності населення [9, 168, 179].

Останніми роками чимало досліджень, присвячених вітаміну D, визначали його роль у перебігу хронічних запальних захворювань ока, в тому числі ВДМ [145]. Виконуючи в організмі людини функції як вітаміну, так і гормону, вітамін D приймає роль у регуляції кальцієво-фосфорного обміну, проліферації клітин та має імуномодулюючу дію. Його рецептори знаходяться у багатьох органах, включаючи сітківку [69-73]. Однією з функцій вітаміну D є протизапальний ефект [64, 69, 70].

Недостатність вітаміну D у жінок у постменопаузальному періоді виявили у 90% в Японії та Південній Кореї, у 75% населення США та у 50% населення Таїланду і Малайзії [198]. Дефіцит вітаміну D поширений у країнах Близького Сходу та Південної Азії, де середні рівні 25(OH)D₃ у крові знаходяться на рівні 10-30 нмоль/л [210].

В Україні питання недостатності та дефіциту вітаміну D теж займає провідну роль серед фахівців різних галузей. За даними дослідження В.В. Поворознюка зі співавт. (2011), яке включало 1575 жителів України віком 20-95 років, виявили у 81,8% – дефіцит вітаміну D, у 13,6% – недостатність вітаміну D і лише у 4,6% було виявлено оптимальний рівень вітаміну D [105].

Низькі рівні вітаміну D у крові пов'язані з підвищеним ризиком розвитку важких загальних патологій: захворювань серцево-судинної і нервової систем, цукрового діабету, остеопорозу, автоімунних захворювань, пухлин [105].

У ряді досліджень вчені спостерігали, що у клітинах з вогнищ запалення (в порівнянні із здоровими клітинами цього ж організму) було виявлено підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D, що може вказувати на

його протизапальну дію [107-109]. Активні метаболіти вітаміну D за допомогою цитокінів гальмують виникнення сильного запалення у різних органах і тканинах організму, де знаходяться рецептори до вітаміну D, включаючи тканини ока. Ядерні рецептори до кальцитріолу виявлені у клітинах центральної та периферичної нервової системи (нейрони головного мозку, гліальні клітини, спинний мозок) [69, 110, 111].

Однак результати наукових досліджень, опублікованих за останні роки, суперечать одне одному, що потребує подальшого вивчення ролі недостатності вітаміну D у розвитку ВДМ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом науково-дослідних робіт «Профілактика, діагностика та лікування судинної, виробничо-зумовленої та ендокринної офтальмопатології» (№ держреєстрації 00117U002678, 2017-2019 рр.), «Удосконалення діагностики та лікування патології сітківки та зорового нерва судинного, травматичного та ендокринного генезу» (№ держреєстрації 0120U100810, 2020-2023 рр.), в яких дисертант була співвиконавцем.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування ВДМ, сухої форми, у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.

Завдання дослідження:

1. Визначити рівень сироваткового вітаміну D у жінок постменопаузального віку із наявністю ВДМ, сухої форми.
2. Дослідити клініко-функціональні особливості сухої форми ВДМ у пацієнок з недостатністю та дефіцитом вітаміну D.
3. Дослідити маркери запалення (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) у пацієнок із ВДМ (суха форма) зі зниженим рівнем вітаміну D.

4. Вивчити вплив корекції зниженого рівня вітаміну D на клініко-функціональні та імунологічні показники (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10).
5. Розробити рекомендації щодо застосування вітаміну D у схемі лікування ВДМ (сухої форми).

Об'єкт дослідження: вікова дегенерація макули (МКХ-10: H35.3).

Предмет дослідження: офтальмологічні показники; рівень вітаміну D, діагностична значимість маркерів запалення (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) у розвитку ВДМ.

Методи дослідження:

- офтальмологічні методи: візометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія сітківки на широку зіницю (за допомогою прямого офтальмоскопа, методом біомікроскопії з асферичними лінзами);
- інструментальні методи: рефрактометрія, тонометрія, периметрія, оптична когерентна томографія, кольорове фотографування очного дна;
- клініко-лабораторні методи: визначення рівня вітаміну D;
- імунологічні методи: дослідження рівня цитокінів (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10);
- методи статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів.

Розширено наукові дані щодо особливостей цитокінового профілю у жінок у постменопаузальному періоді з віковою дегенерацією макули, сухою формою, а саме, що посилення синтезу цитокінів Th₁-профілю та зниження рівнів цитокінів Th₂-профілю на тлі зниження вітаміну D у крові достовірно відрізняється від показників жінок аналогічного віку без ВДМ.

Доповнено наукові дані про функціональні показники органа зору (гострота зору та контрастна чутливість) до та після проведення нового комплексного лікування сухої форми ВДМ у пацієток постменопаузального віку. При порівнянні пацієток з групи дослідження та контролю на початку

дослідження виявлено, що зниження забезпечення організму вітаміном D негативно впливає на глибину ураження, а саме показники гостроти зору та контрастної чутливості.

Доповнено наукові дані щодо алгоритмів лікування жінок у постменопаузальному періоді з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі браку забезпеченості організму вітаміном D.

Практична значимість отриманих результатів. Запропоновано нові рекомендації щодо скринінгу (визначення рівня забезпеченості організму вітаміном D) при віковій дегенерації макули у пацієток постменопаузального віку.

Рекомендовано до впровадження в практичну діяльність дослідження цитокінового профілю (рівень цитокінів Th₁-профілю, а саме TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, та Th₂-профілю, а саме IL-4, IL-5, IL-10) крові у жінок у постменопаузальному періоді з віковою дегенерацією макули, сухою формою.

Запропоновано новий комплексний спосіб лікування вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку із застосуванням препаратів вітаміну D у дозі 6000-8000 МО/добу терміном на 2 місяці, з інтервалом не менше 3 місяців, повторюючи курс 3 рази на рік до досягнення оптимальних рівнів вітаміну D у сироватці крові.

Публікації. Основні результати дисертації викладені в 10 наукових публікаціях. З них 3 статті: 1 в журналі відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 2 статті – у закордонному науковому періодичному виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, 7 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, в тому числі іноземних.

Ключові слова: вікова дегенерація макули, патогенез, діагностика, забезпечення організму вітаміном D, запалення, цитокіни (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10).

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Komarova TM, Vitovska OP, Komisarenko II, Konakh VM. Age-related macular degeneration – current state of the problem and prophylaxis methods. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV, 3 (2): 767-772.
2. Komarova TM, Vitovska OP, Komisarenko II, Scholtz SK. Vitamin D level and its link with visual acuity and contrast sensitivity in patients with age-related macular degeneration. *Wiadomości Lekarskie*. 2023; LXXVI, 5 (2): 1173-1178.
3. Комарова ТМ. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. *Імунологія та алергологія: Наука і практика*. 2023; 1-2: 20-28.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Komarova TM, Vitovska OP. Contrast sensitivity test in dry age-related macula degeneration. *Tbilisi international ophthalmology conference ТІОС 2021. Abstract Book; 2021 December 25; Tbilisi, Georgia; 2021, p 27-28.*
5. Комарова ТМ. Визначення ранніх змін функціональних показників при віковій дегенерації макули. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2022; 2 (130): 44.
6. Комарова ТМ, Вітовська ОП, Комісаренко ЮІ. Визначення забезпеченості організму вітаміном D при віковій дегенерації макули. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання офтальмології» Матеріали. Збірник тез; 2022 Вересень 21-22; Одеса; 2022, с 73-75.*
7. Комарова ТМ. Вплив забезпеченості організму вітаміном D на функціональні показники при віковій дегенерації макули. *Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск)*. 2023; 1 (137): 100.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Куц ЮВ, Комарова ТМ. Вікова дегенерація макули: сучасний стан проблеми. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2020; 4 (120): 32-33.
9. Комарова ТМ. Роль вітаміну D у патогенезі вікової дегенерації макули. Науково-практичне видання «Український науково-медичний молодіжний журнал». 2021; 1 (122): 22-23.
10. Комарова ТМ, Вітовська ОП, Комісаренко ЮІ. Сучасні методи профілактики вікової дегенерації макули. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021» Матеріали.; 2021 Травень 20-21; Одеса; 2021, с 308-310.

ABSTRACT

Komarova T.M. Clinical and laboratory substantiation of the features of the course and treatment of age-related macular degeneration due to the decrease of vitamin D level among women in the postmenopausal period. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – “Health” in the specialty 222 – “Medicine”. – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to the solution of the current task of modern ophthalmology – increasing the efficiency and optimizing the treatment of age-related macular degeneration by studying the body’s supply with vitamin D and correcting its deficiency.

Reasoning of the choice of research topic. Irreversible vision loss is one of the global problems of humanity. This is not only a medical problem, but also a socio-economic one, since more money is allocated for the maintenance of incapacitated people and more material support is needed than for those who can take care of themselves. AMD ranks third in the world (after cataract and glaucoma) and causes about 6.6% of the cases of blindness in the developed world, and every year this

number continues to grow steadily [1-5]. Wong and colleagues, based on the trend in the incidence of AMD, calculated that as of 2020, about 196 million people in the world suffer from AMD, while by 2040, this figure will almost double to 288 million people [6-7]. Data from a European study show that by 2050 in Europe, 77 million people will have a diagnosis of AMD, and the frequency of new cases of the disease will increase by 75% [8]. Evidence shows that people will lose more and more vision in the future unless ways to prevent or treat macular dystrophy are found.

Age-related macular degeneration is a multifactorial disease: metabolic, functional, and genetic factors play a role in its pathogenesis. Oxidative stress and inflammation, which cause irreversible progressive loss of retinal photoreceptors, are considered one of the main causes of AMD today. Many works devoted to the pathogenesis of AMD report on immunological aspects as one of the triggering mechanisms of the development of the disease. According to the classification, AMD is divided into dry and wet (exudative) form, with the predominance of dry (about 90%) in the incidence of the population [9, 168, 179].

In recent years, many studies devoted to vitamin D determined its role in the course of chronic inflammatory eye diseases, including AMD [145]. Performing the functions of both a vitamin and a hormone in the human body, vitamin D takes on a role in the regulation of calcium-phosphorus metabolism, cell proliferation, and has an immunomodulatory effect. Its receptors are found in many organs, including the retina [69-73]. One of the functions of vitamin D is its anti-inflammatory effect [64, 69, 79].

Vitamin D deficiency in women in the postmenopausal period was found among 90% of population of Japan and South Korea, among 75% of the US population and among 50% of the population of Thailand and Malaysia [198]. Vitamin D deficiency is widespread in the countries of the Middle East and South Asia, where average levels of 25(OH)D in the blood are at the level of 10-30 nmol/l [210].

In Ukraine, the issue of insufficiency and deficiency of vitamin D also occupies a leading role among specialists in various fields. According to the research data of V.V. Povorozniuk et al. (2011), which included 1575 residents of Ukraine aged 20-95,

it was found that 81.8% had vitamin D deficiency, 13.6% had vitamin D insufficiency, and only 4.6% had an optimal level of vitamin D [105].

Low levels of vitamin D in the blood are associated with an increased risk of developing serious general pathologies: diseases of the cardiovascular and nervous systems, diabetes, osteoporosis, autoimmune diseases, tumors [106].

In a number of studies, scientists have observed that in cells from foci of inflammation (in comparison with healthy cells of the same organism), an increase in the concentration of active metabolites of vitamin D was found, which may indicate its anti-inflammatory effect [107-109]. Active metabolites of vitamin D, with the help of cytokines, inhibit the occurrence of severe inflammation in various organs and tissues of the body, where receptors for vitamin D are located, including tissues of the eye. Nuclear receptors for calcitriol have been found in cells of the central and peripheral nervous system (brain neurons, glial cells, spinal cord) [69, 110, 111].

However, the results of scientific studies published in recent years contradict each other, and the role of vitamin D deficiency in the development of AMD requires further studies.

Connection of work with scientific programs, plans, topics. The dissertation was performed at the Department of Ophthalmology at Bogomolets National Medical University and is a fragment of research works «Prevention, diagnosis and treatment of vascular, production-related and endocrine ophthalmopathology» (state registration number 00117U002678, 2017-2019), «Improvement of diagnosis and treatment of pathology of the retina and optic nerve of vascular, traumatic and endocrine genesis» (state registration number 0120U100810, 2020-2023), in which the dissertation student was a co-executor.

The purpose of the study: To increase the effectiveness of the treatment of AMD, dry form, in postmenopausal women by determining the level of serum vitamin D and correcting its deficiency.

Objectives of the study:

1. To determine the level of serum vitamin D in postmenopausal women with AMD, dry form.

2. To study the clinical and functional features of the dry form of AMD in patients with vitamin D insufficiency and deficiency.
3. To investigate inflammation markers (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) in patients with AMD (dry form) with reduced vitamin D levels.
4. To study the effect of correction of a reduced level of vitamin D on clinical, functional and immunological indicators (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10).
5. To develop recommendations for the use of vitamin D in the treatment scheme of AMD (dry form).

The object of the study: age-related macular degeneration (ICD-10: H35.3).

The subject of the study: ophthalmological indicators; vitamin D level, diagnostic significance of inflammation markers (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) in the development of AMD.

Research methods:

- ophthalmological methods: visometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy of the retina with a wide pupil (using a direct ophthalmoscope, biomicroscopy method with aspherical lenses);
- instrumental methods: refractometry, tonometry, perimetry, optical coherence tomography, color photography of the fundus;
- clinical and laboratory methods: determining the level of vitamin D;
- immunological methods: study of the level of cytokines (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10);
- methods of statistical analysis.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data on the peculiarities of the cytokine profile in postmenopausal women with age-related macular degeneration, dry form, have been expanded, namely that the increase in the synthesis of Th₁-profile cytokines and the decrease in the levels of Th₂-profile cytokines against the background of a decrease in vitamin D in the blood is reliably different from the indicators of women of the same age without VDM.

Scientific data on the functional indicators of the organ of vision (visual acuity and contrast sensitivity) before and after the new complex treatment of the dry form of VDM in postmenopausal patients have been supplemented. When comparing patients from the study and control groups at the beginning of the study, it was found that a decrease in the supply of vitamin D to the body negatively affects the depth of the lesion, namely the indicators of visual acuity and contrast sensitivity.

Scientific data on treatment algorithms for women in the postmenopausal period with age-related macular degeneration, dry form, against the background of lack of supply of vitamin D to the body, have been supplemented.

Practical significance of the obtained results. New recommendations for screening (determining the level of the body's supply of vitamin D) for age-related macular degeneration in postmenopausal patients are proposed.

It is recommended to implement in practice the study of the cytokine profile (the level of cytokines of the Th1 profile, namely TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, and the Th2 profile, namely IL-4, IL-5, IL-10) blood in postmenopausal women with age-related macular degeneration, dry form.

A new comprehensive method of treating age-related macular degeneration, dry form, in postmenopausal women with the use of vitamin D preparations at a dose of 6000-8000 IU/day for 2 months, with an interval of at least 3 months, repeating the course 3 times a year until reaching optimal levels of vitamin D in blood, is proposed.

Publications. The main results of the dissertation are presented in 10 scientific publications. Of these, 3 articles: 1 in a journal in accordance with the "List of scientific professional publications of Ukraine in which the results of dissertations for obtaining the scientific degrees of Doctor of Science, Candidate of Science and Doctor of Philosophy can be published", 2 articles – in a foreign scientific periodical indexed in the scientometric database Scopus, 7 works – theses in the materials of scientific and practical conferences, congresses, symposia, including foreign ones.

Key words: age-related macular degeneration, pathogenesis, diagnosis, provision of the body with vitamin D, inflammation, cytokines (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10).

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 15 |
| ВСТУП | 16 |
| РОЗДІЛ 1 | 23 |
| АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА ДІАГНОСТИКИ ВІКОВОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ МАКУЛИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | |
| 1.1. Етіологія та патогенез вікової дегенерації макули | 23 |
| 1.2. Роль вітаміну D у патогенезі вікової дегенерації макули | 30 |
| 1.3. Методи лікування вікової дегенерації макули | 40 |
| РОЗДІЛ 2 | 45 |
| МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ | |
| 2.1. Загальна характеристика хворих, дизайн дослідження | 45 |
| 2.2. Методи офтальмологічних досліджень | 54 |
| 2.3. Методи імунологічних досліджень | 59 |
| 2.4. Методи біохімічних досліджень | 60 |
| 2.5. Методи статистичних досліджень | 62 |
| РОЗДІЛ 3 | 64 |
| ВПЛИВ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ВІТАМІНУ D ТА ПОРУШЕНЬ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ВІКОВОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ МАКУЛИ. РОЗРОБКА НОВОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ | |
| 3.1 Вплив зниженого рівня вітаміну D на функціональні показники органа зору | 64 |
| 3.2. Особливості цитокінового профілю крові у жінок у постменопаузальному періоді на тлі зниження рівня вітаміну D | 71 |
| 3.3. Результати офтальмологічного та імунологічного обстеження після проведеного лікування | 78 |
| 3.3.1. Динаміка клінічної симптоматики у пацієнок на тлі лікування препаратами вітаміну D | 79 |

| | |
|--|-----|
| | 14 |
| 3.3.2. Динаміка імунологічного стану у пацієнток на тлі лікування препаратами вітаміну D | 86 |
| РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ | 106 |
| ВИСНОВКИ | 116 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 119 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 120 |
| ДОДАТКИ | 146 |
| Додаток 1. Акти впровадження в наукову і практичну діяльність | 146 |
| Додаток 2. Список наукових праць здобувача | 153 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | | |
|------------------------|---|---|
| ВДМ | – | вікова дегенерація макули |
| ПЕС | – | пігментний епітелій сітківки |
| INF- γ | – | інтерферон γ |
| TNF- α | – | фактор некрозу пухлин α |
| IL-2 | – | інтерлейкін 2 |
| IL-4 | – | інтерлейкін 4 |
| IL-5 | – | інтерлейкін 5 |
| IL-6 | – | інтерлейкін 6 |
| IL-10 | – | інтерлейкін 10 |
| AREDS | – | Age-Related Eye Disease Study дослідження з питання вивчення проблем вікової дегенерації макули |
| ВМП | – | вікова макулопатія |
| СНМ | – | субнеоваскулярна мембрана |
| VDR | – | vitamin D receptor – рецептор до вітаміну D |
| NF- κ B | – | ядерний фактор каппа-бі |
| I κ B- α | – | інгібітор ядерного фактора каппа-бі |
| СРБ | – | С-реактивний білок |
| ОКТ | – | оптична когерентна томографія |
| ангіо-ОКТ | – | ангіо-оптична когерентна томографія, оптична когерентна томографія-ангіографія |
| n (в таблицях) | – | кількість пацієнток, кількість очей |
| LOCS III | – | Lens Opacities Classification System III система класифікації помутніння кришталика III |
| log CS | – | логарифмічні показники контрастної чутливості |

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Незворотна втрата зору є однією з глобальних проблем людства. Це не лише медична проблема, але й соціально-економічна, оскільки на утримання недієздатних осіб виділяється більше коштів і необхідно більше матеріального забезпечення, ніж на осіб, які можуть самі себе обслуговувати. ВДМ займає третє місце у світі (після катаракти та глаукоми) і спричинює близько 6,6% випадків сліпоти у розвинутих країнах світу, і з кожним роком ця цифра продовжує невпинно зростати [1-5]. Wong та колеги на основі тенденції захворюваності на ВДМ прорахували, що станом на 2040 рік у світі 288 млн осіб будуть страждати на ВДМ, що буде майже вдвічі більше у порівнянні з аналогічним показником за 2020 рік [6-7]. Дані європейського дослідження демонструють, що станом на 2050 рік у Європі 77 млн осіб матимуть діагноз ВДМ, при чому частота виникнення нових випадків захворювання зростає на 75% [8]. Дані демонструють, що люди у майбутньому будуть усе більше втрачати зір, допоки не буде знайдено шляхи профілактики чи лікування макулодистрофії.

Вікова дегенерація макули – мультифакторіальне захворювання: в її патогенезі відіграють роль метаболічні, функціональні, генетичні фактори [17, 18]. Однією з головних причин виникнення ВДМ на сьогодні вважають оксидативний стрес та запалення, що спричиняє незворотну прогресивну втрату фоторецепторів сітківки. Чимало робіт, присвячених патогенезу ВДМ, повідомляють, що розглядають імунологічні аспекти як один із пускових механізмів розвитку захворювання. Відповідно до класифікації, ВДМ поділяють на суху та вологу (ексудативну) форму, з переважання сухої (близько 90%) у захворюваності населення [9, 168, 179].

Вітамін D відіграє ключову роль у ряді фізіологічних процесів, таких як забезпечення здоров'я опорно-рухового апарату, імунної системи, різних органів та систем. Проте, є деякі нероз'яснені аспекти та проблеми, пов'язані з вітаміном D.

Існує дискусія щодо того, який рівень вітаміну D вважається оптимальним для забезпечення здоров'я. Дослідження науковців вказують на відмінні рівні, які вважаються достатніми для підтримки здоров'я організму. Спираючись на ці дослідження організації та експерти можуть надавати різні рекомендації щодо споживання вітаміну D, що у подальшому буде призводити до плутанини серед споживачів та спеціалістів.

Також одним з важливих питань є застосування лікувальних доз вітаміну D, що в теорії можуть викликати токсичні ефекти. Допустимі верхні межі споживання вітаміну D залишаються предметом дебатів.

Не повністю зрозуміло, як вітамін D взаємодіє з різними системами організму і як саме він виконує свої функції. Вивчення механізмів його дії є активною областю досліджень, не всі аспекти повністю розкриті.

Останніми роками чимало досліджень, присвячених вітаміну D, визначали його роль у перебігу хронічних запальних захворюваннях ока, в тому числі ВДМ [145]. Виконуючи в організмі людини функції як вітаміну, так і гормону, вітамін D приймає роль у регуляції кальцієво-фосфорного обміну, проліферації клітин та має імуномодулюючу дію [145]. Його рецептори знаходяться у багатьох органах, включаючи сітківку [69-73]. Однією з функцій вітаміну D є протизапальний ефект [64, 69, 70]. Однак результати цих досліджень суперечать одне одному і поки не зрозуміло роль недостатності вітаміну D у розвитку ВДМ.

Деякі з цих питань можуть бути вирішені подальшими дослідженнями та обговоренням в медичній спільноті. Правильно та раціонально підібрана терапія з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнток можуть допомогти у забезпеченні організму вітаміном D на оптимальному рівні та підтримці здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом науково-дослідних робіт «Профілактика, діагностика та лікування судинної, виробничо-зумовленої та ендокринної офтальмопатології» (№ держреєстрації

00117U002678, 2017-2019 рр.), «Удосконалення діагностики та лікування патології сітківки та зорового нерва судинного, травматичного та ендокринного генезу» (№ держреєстрації 0120U100810, 2020-2023 рр.), в яких дисертант була співвиконавцем.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування ВДМ, сухої форми, у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.

Завдання дослідження:

1. Визначити рівень сироваткового вітаміну D у жінок постменопаузального віку із наявністю ВДМ, сухої форми.
2. Дослідити клініко-функціональні особливості сухої форми ВДМ у пацієток з недостатністю та дефіцитом вітаміну D.
3. Дослідити маркери запалення (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) у пацієток із ВДМ (суха форма) зі зниженим рівнем вітаміну D.
4. Вивчити вплив корекції зниженого рівня вітаміну D на клініко-функціональні та імунологічні показники (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10).
5. Розробити рекомендації щодо застосування вітаміну D у схемі лікування ВДМ (сухої форми).

Об'єкт дослідження: вікова дегенерація макули (МКХ-10: H35.3).

Предмет дослідження: офтальмологічні показники; рівень вітаміну D, діагностична значимість маркерів запалення (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) у розвитку ВДМ.

Методи дослідження:

- офтальмологічні методи: візометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія сітківки на широку зіницю (за допомогою прямого офтальмоскопа, методом біомікроскопії з асферичними лінзами);
- інструментальні методи: рефрактометрія, тонометрія, периметрія, оптична когерентна томографія, кольорове фотографування очного дна;

- клініко-лабораторні методи: визначення рівня вітаміну D;
- імунологічні методи: дослідження рівня цитокінів (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10);
- методи статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів.

Розширено наукові дані щодо особливостей цитокінового профілю у жінок у постменопаузальному періоді з віковою дегенерацією макули, сухою формою, а саме що посилення синтезу цитокінів Th₁-профілю та зниження рівнів цитокінів Th₂-профілю на тлі зниження вітаміну D у крові достовірно відрізняється від показників жінок аналогічного віку без ВДМ.

Доповнено наукові дані про функціональні показники органа зору (гострота зору та контрастна чутливість) до та після проведення нового комплексного лікування сухої форми ВДМ у пацієток постменопаузального віку. При порівнянні пацієток з групи дослідження та контролю на початку дослідження виявлено, що зниження забезпечення організму вітаміном D негативно впливає на глибину ураження, а саме показники гостроти зору та контрастної чутливості.

Доповнено наукові дані щодо алгоритмів лікування жінок у постменопаузальному періоді з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі браку забезпеченості організму вітаміном D.

Практична значимість отриманих результатів. Запропоновано нові рекомендації щодо скринінгу (визначення рівня забезпеченості організму вітаміном D) при віковій дегенерації макули у пацієток постменопаузального віку.

Рекомендовано до впровадження в практичну діяльність дослідження цитокінового профілю (рівень цитокінів Th₁-профілю, а саме TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, та Th₂-профілю, а саме IL-4, IL-5, IL-10) крові у жінок у постменопаузальному періоді з віковою дегенерацією макули, сухою формою.

Запропоновано новий комплексний спосіб лікування вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку із застосуванням

препаратів вітаміну D у дозі 6000-8000 МО/добу терміном на 2 місяці, з інтервалом не менше 3 місяців, повторюючи курс 3 рази на рік до досягнення оптимальних рівнів вітаміну D у сироватці крові.

Впровадження в практику. Теоретичні здобутки дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Практичні результати були впроваджені в роботу офтальмологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Олександрівська клінічна лікарня міста Києва», м. Київ; ТОВ «Центр лазерної хірургії ока «Візіум»», м. Київ; ТОВ «Візіум Львів», м. Львів; в роботу офтальмологічного відділення Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів; в роботу приватної офтальмологічної клініки «Клініка зору Павлів», м. Львів; в роботу Центра мікрохірургії ока та екстреної офтальмологічної допомоги Комунального підприємства «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради, м. Рівне.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею автора.

Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить науковим керівникам доктору медичних наук, професору кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Заслуженому лікарю України Оксані Петрівні Вітовській та доктору медичних наук, професору, завідувачу кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Юлії Ігорівні Комісаренко та дисертанту. Мета та завдання дослідження були визначені, обговорені і остаточно сформульовані автором разом із науковими керівниками.

Дисертант самостійно провела інформаційний та патентний пошук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми, аргументувала необхідність та доцільність даної роботи.

Здобувач самостійно здійснила підбір і рандомізацію пацієток у групи, розробила критерії включення та виключення, провела офтальмологічні дослідження.

Імунологічні дослідження виконані на базі клінічної лабораторії імунології Державної установи «Інститут урології Національної академії медичних наук України» (директор – член-кореспондент Національної академії медичних наук України Возіанов Сергій Олександрович).

Статистична обробка результатів клінічних та лабораторних досліджень була виконана здобувачем самостійно.

Остаточне обговорення та узагальнення результатів дослідження, формулювання положень наукової новизни, практичної значущості та висновків проведено разом з науковими керівниками доктором медичних наук, професором О.П. Вітовською та доктором медичних наук, професором Ю.І. Комісаренко.

Автор самостійно виконала аналіз отриманої інформації, оформила і написала усі розділи дисертації та підготувала статті до друку.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були заслухані, обговорені й одержали позитивну оцінку на наукових форумах: XIII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасціальної ділянки та органа зору» (м. Київ, 18-19 березня 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю Ophthalmic HUB 2021 (м. Київ, 1-2 жовтня 2021), Сателітному симпозиумі «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасціальної ділянки та органу зору» (м. Київ, 10 червня 2022), XV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасціальної ділянки та органа зору» (м. Київ, 21 квітня 2023), науково-практичній конференції «Судинна патологія: організаційні та клінічні аспекти

надання медичної допомоги в умовах воєнного стану» (м. Київ, 25 травня 2023), Четвертому вітреоретинальному симпозиумі «RETINA LVIV 2023» (м. Львів, 7-8 липня 2023), DOG-Kongresses (Berlin, Germany, 28 September-1 October 2023) (Конгрес німецької асоціації офтальмологів (м. Берлін, Німеччина, 28 вересня – 1 жовтня 2023)), 23rd Euretina Congress (Amsterdam, Netherlands, 5-8 October 2023) (23^{ий} конгрес Євроретина (м. Амстердам, Нідерланди, 5-8 жовтня 2023)), науково-практичній конференції «Практична офтальмологія» (м. Київ, 3-4 листопада 2023), Науково-практичній конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Сьомий український РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР – 23» (м. Київ, 10-11 листопада 2023).

Публікації. Основні результати дисертації викладені в 10 наукових публікаціях. З них 3 статті: 1 в журналі відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 2 статті – у закордонному науковому періодичному виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, 7 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозиумів, в тому числі іноземних.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 154 сторінках друкарського тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить дві анотації українською та англійською мовами, вступ, 4 розділи, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури (містить 210 найменувань) та 2 додатки. Дисертація ілюстрована 19 таблицями та 17 рисунками, що розміщені по тексту.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА ДІАГНОСТИКИ ВІКОВОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ МАКУЛИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіологія та патогенез вікової дегенерації макули

Незворотна втрата зору є однією з глобальних проблем людства. Це не лише медична проблема, але й соціально-економічна, оскільки на утримання недієздатних осіб виділяється більше коштів і необхідно більше матеріального забезпечення, ніж на осіб, які можуть самі себе обслуговувати. Вікова дегенерація макули (ВДМ) займає перше місце у високо розвинутих країнах та третє місце у світі (після катаракти та глаукоми) щодо юридичної сліпоти (за умови корекції гостроти зору за допомогою окулярів, хірургічних втручань та медикаментозного лікування людина не може в повній мірі вільно виконувати свої повсякденні справи) [1]. Близько 6,6% випадків сліпоти припадає на ВДМ і з кожним роком ця цифра продовжує невідпинно зростати, збільшуючись на 600 тисяч нових випадків.

Це можна пояснити тим, що у розвинених країнах світу збільшується середня тривалість життя людей, спостерігається старіння нації, збільшується частота випадків хронічних захворювань. Окрім того, населення має більше можливостей для проведення якісної діагностики захворювань ока [2, 3, 4, 5].

Wong та колеги, аналізуючи основні тенденції захворюваності на ВДМ, прорахували, що станом на 2040 рік у світі 288 млн осіб будуть страждати на ВДМ, що буде майже вдвічі більше у порівнянні з аналогічним показником за 2020 рік [6-7]. Дані європейського дослідження демонструють, що до 2050 року у Європі 77 млн осіб матимуть діагноз ВДМ. Частота виникнення нових випадків захворювання зростає на 75% [8].

У проспективному мультицентровому рандомізованому клінічному дослідженні з питання вивчення проблем вікової дегенерації макули (AREDS – Age-Related Eye Disease Study, 2001) [9] було виявлено, що серед населення

віком 65-74 роки у більш ніж 10% наявні симптоми та ознаки ВДМ, тоді як у населення старше 75 років цей показник значно збільшувався та становив 25%, а у осіб старше 85 років – понад 30%. Було повідомлено, що при наявності симптомів та ознак ВДМ на одному оці, друге око уражається протягом 5 років [10].

Як відомо, суха форма ВДМ становить 85-90% усіх випадків ВДМ у світі і характеризується відкладенням друз, атрофією шару пігментного епітелію сітківки та шару фоторецепторів. Волога форма ВДМ має в своїй основі субретинальне проростання патологічних кровоносних судин, з яких кров, плазма та ліпідний компонент потрапляють під шар пігментного епітелію сітківки, таким чином спричинюючи утворення фіброзної тканини в макулі. Незважаючи на те, що у світі переважає суха форма ВДМ, більше 80% втрати гостроти зору спричинює саме волога форма ВДМ [11].

ВДМ не спричиняє повну сліпоту в осіб, старших за 50 років, однак це захворювання значною мірою впливає на їх сприйняття зовнішнього світу: з кожним днем стає важче ходити в магазин за покупками, впізнавати обличчя близьких та рідних, поступово втрачається здатність до самообслуговування. Швидка втрата зору настає, коли ВДМ стає ексудативною, тому актуальними є заходи, що коригують патогенетичні зміни, таким чином уповільнюючи перехід сухої форми до ексудативної. Це, у свою чергу, становить соціальну значимість даного питання в усьому світі.

Станом на початок ХХІ століття поширеність ВДМ оцінювалася у 9,1 мільйона осіб у Сполучених Штатах Америки та 734 тисячі осіб у Великій Британії, очікується, що вона збільшиться вдвічі до 2050 року [12, 13]. У Сполучених Штатах Америки випадки погіршення зору та сліпоти від ВДМ збільшаться з 620 тисяч до приблизно 1 мільйон до 2050 року, навіть при широкому застосуванні вітамінної профілактики на більш ранніх стадіях ВДМ та лікуванні неоваскулярних форм ВДМ [12].

Щорічні економічні витрати на зорові втрати від ВДМ оцінюються у понад 575 мільйонів доларів США як прямі медичні витрати у Сполучених Штатах Америки та приблизно у 150 мільйонів доларів у Великій Британії [12].

Ситуація з поширеністю ВДМ в Україні неоднозначна. Останні офіційні статистичні дані наявні за 2017 рік, і вони не є повними. Відповідно до них, близько 1,5 млн дорослого населення страждає на патологію органа зору та його придатків, з них близько 30% припадає на хвороби сітківки. Оскільки ВДМ як такого діагнозу у Міжнародному класифікаторі хвороб МКХ-10 немає, дане захворювання іде в рубриці «Дегенерація макули та заднього полюсу – Н35.3», де також можуть бути зашифровані інші патології макулярної ділянки.

Випадки виявлення та лікування патології очей часто неочікувано настають громадян України. Лише протягом останніх десятиліть населення переходить до життя за принципом «краще попередити, ніж лікувати наслідки». Але події, які сколихнули світ загалом та особливо нашу країну за останні 5-10 років все ж внесли свої корективи в реалії життя. Фінансова сторона питання займає чималу вагу у прийнятті рішення щодо своєчасного звернення до лікаря-офтальмолога. Отримуючи невтішні дані за результатами обстеження та нерайдужні прогнози пацієнти втрачають жагу до життя і подальшої продуктивної праці [14, 15].

Необхідно розуміти, що пацієнти з ВДМ часто мають низьку якість життя, серед них виявлено у 2 рази більше випадків депресії порівняно з відповідними віковими групами контролю у суспільстві [16]. Також за результатами досліджень було помічено, що лікування ВДМ покращує якість життя пацієнта [16].

Таким чином, ВДМ є важливою медичною та соціально-економічною проблемою, що потребує розробки нових методів ранньої діагностики, профілактики та лікування. Вирішення цих питань не лише підніме загальноклінічний стан пацієнта, змінить його ставлення до життя, а і виведе країну на новий соціально-економічний рівень. Пошук нових шляхів

медикаментозного впливу на ранні стадії ВДМ є наразі актуальним серед науковців усього світу.

Ознайомившись з дослідженнями з наукометричних баз даних, було виявлено наступні фактори ризику, наявність яких збільшує вірогідність появи та прогресування ВДМ [10]:

- особи старшого віку (переважають жінки віком від 60 років);
- наявність ВДМ різної стадії на одному оці;
- сімейний анамнез (наявність ВДМ у найближчих родичів, сімейний характер успадкування);
- куріння (збільшує ризик появи ВДМ у 2 рази, залежить від дози, відмова від куріння пов'язана зі зниженням ризику розвитку макулодистрофії);
- артеріальна гіпертензія (при гіпертонічній хворобі та атеросклерозі ризик ураження макули збільшується у 7 та в 3 рази відповідно);
- підвищення індексу маси тіла (30 кг/м^2 і більше);
- низький вміст омега-3 та омега-6 вітамінів, каротиноїдів та мінералів у щоденному раціоні (недостатнє вживання продуктів, що містять у своєму складі лютеїн, знижує антиоксидантний статус сітківки);
- дієта з високим вмістом жиру (підвищене вживання холестерину збільшує ризик розвитку ВДМ у 2 рази);
- низька фізична активність.

Вікова дегенерація макули – мультифакторіальне захворювання. В її патогенезі відіграють роль багато факторів, серед яких є метаболічні, генетичні фактори. Однією з головних причин виникнення ВДМ на сьогодні вважають оксидативний стрес та запалення, що спричиняє незворотну прогресивну втрату фоторецепторів сітківки [17, 18]. Будучи однією з найбільш високодиференційованих нервових тканин в організмі людини, сітківка є надзвичайно чутливою до гіпоксії та ішемії [17]. Вважається, що в результаті ряду біохімічних реакцій утворюється значна кількість вільних радикалів, які пагубно впливають на клітини сітківки.

Виділяють наступні процеси у патогенезі ВДМ [19-23]:

- 1) первинне старіння пігментного епітелію сітківки (ПЕС) та мембрани Бруха. Макулярний пігмент – це єдиний антиоксидант сітківки, що активно нейтралізує дію вільних радикалів та пасивно затримує чи поглинає блакитне світло, яке спричиняє фотооксидантне пошкодження. Патогенез ранньої форми ВДМ характеризується потовщенням мембрани Бруха внаслідок накопичення ліпідів і білків, що призводить до утворення відкладень (дискретних скупчень – друз) у ділянці під ПЕС. Друзи можуть бути м'якими, твердими або як безперервні накопичення. Науковці вважають, що накопичення ліпідів головним чином заважає відтоку рідини з шару ПЕС через мембрану Бруха, тим самим створюючи стресові умови на рівні шару пігментного епітелію [24]. Ці та інші стресові фактори (вікові зміни, окислювальний стрес від куріння) призводять до збільшення накопичення ліпофусцину в клітинах ПЕС, які, в свою чергу, впливають на функцію лізосом та метаболізм холестерину [25]. Відомо, що у стані стресу клітини вивільняють більше мембранних везикул (екзосом), що ймовірно частково відповідає за відкладення в ділянці під шаром ПЕС [26-29]. Також білки, що входять до складу друз, є білками сироватки крові. Ці дані свідчать про те, що порушення транспорту рідини через мембрану Бруха може відігравати безпосередню роль у формуванні та відкладанні друз. [30, 31] Роль друз у патогенезі ВДМ остаточно не з'ясована, хоча вже давно відомо, що вони є характерними ознаками при ВДМ. Дослідження, що ставлять на меті вивчити склад та походження друз, дали уявлення про можливі шляхи появи ранньої форми ВДМ, включаючи шлях реакції комплементу та відкладання білку-амілоїда [32];
- 2) пошкодження сітківки продуктами перекисного окиснення ліпідів. Під час вільнорадикального окиснення запускається процес руйнування ліпідів, білків та нуклеїнових кислот у мембранах клітинної стінки, що в свою чергу запускає каскад вільнорадикальної реакції. У подальшому спостерігається зміна в організмі рівноваги у роботі антиоксидантних та

окисних системам. Зазначений дисбаланс відображається у патологічних змінах зі сторони ока, а саме відбувається порушення цілісності комплексу ПЕС та фоторецепторів з подальшим відкладанням та акумулюванням гранул, одним з компонентів яких є ліпофусцин, продуктів розпаду клітин та утворенням у сітківці друз;

3) первинні генетичні дефекти – ВДМ є захворюванням з аутосомно-домінантним типом успадкування, часто зустрічається у родичів однієї сім'ї. Ученими встановлено, що 45-70% припадає на генетичне успадкування [20]. За даними літератури відомо, що в осіб, які є родичами у першому поколінні, вірогідність захворіти на ВДМ є вищою у 3 рази за умови, що в однієї особи вже виявлено ознаки ВДМ. Наразі вченими виявлено 34 генетичні локуси, комбінації яких створюють 52 генетичні варіанти, які впливають на появу ВДМ. Дослідження в цьому напрямку наразі проводяться, вони поодинокі та інколи суперечливі. Науковці з усього світу проводять пошук не лише нових генів, які можуть впливати на розвиток та появу ВДМ, а також їх незначних відмінностей – поліморфізму [18, 33-44]. На сьогоднішній день дослідниками отримано дані, що певна комбінація генів та їх мутацій впливає на появу і клінічний перебіг ВДМ [40, 45-50].

- Ген *pleckstrin homology domain containing A1* – PLEKHA1 – локалізується у 10 парі хромосом, за даними науковців, може збільшувати ризик розвитку вікової дегенерації макули шляхом участі у певних процесах імунних реакцій [51, 52]. Саме за його участі відбувається клітинна проліферація [53].
- Ген *age-related maculopathy susceptibility 2* – ARMS2 – кодує білок, функція якого ще вивчається. Даний білок утворюється та виділяється з клітини, зв'язується з білками матриксу (геміцентрін-1, фібулін-6). Зазначений ген найчастіше експресується в судинній оболонці, а саме у ділянці, де утворюються друзи. На думку ряду

авторів, деякі варіанти даного гена збільшують ризик появи та прогресування ВДМ, а саме сухої форми [52, 54, 55].

- Ген high temperature requirement serine peptidase A1 – HTRA1 – кодує серинову протеазу, яка виявлена в складі друз. Також вона визначає ступінь васкуляризації тканини через взаємодію з системою TGF- β 5 факторів росту [51, 52, 54, 55, 56].
- Ген Complement Factor H – CFH – бере участь в опосередкуванні імунної відповіді. Він інгібує імунну відповідь і пов'язане з цим запалення [57]. Активізація зазначених процесів відбувається під час мутації гену CFH. Науковцями встановлено, що близько 50% пацієток з ВДМ мають мутацію в гені CFH. Отримані дані свідчать, що запальний процес бере участь у розвитку ВДМ [51, 52, 54]. Фактор комплементу H має протизапальний ефект, він є одним з регуляторних білків системи комплементу, діє на поверхні клітин та в сироватці [58]. Формується зв'язок між білком C3b та фактором комплементу H з подальшим обмеженням функціонування білку. Фактор комплементу H також діє як ко-фактор іншого інгібітору білка C3b (фактор комплементу I) та робить швидшим процес розпаду C3-конвертази [58].
- Гени фактор комплементу B (CFB) та компонент комплементу 2 (C2) – CFB/C2 – беруть участь в розвитку ВДМ за рахунок запуску каскаду реакцій системи комплементу та імунної відповіді. Мутації, які трапляються в зазначених генах, можуть мати вплив на появу та ступінь важкості перебігу захворювання [59, 60].
- У 2004 році ген фібулін-5 – FBLN5 – було визначено як ген, пов'язаний з появою ВДМ. За даними досліджень відомо, що ген фібулін-5 формує еластичні волокна, сприяє підтримці цілісності сітківки. Ген фібулін-5 знаходиться у мембрані Бруха у ділянці, на якій можуть з'являтися друзи. Вчені вважають, що зміни, які виникають у гені фібулін-5 призводять до зміни його функції.

Зазначені зміни можуть проявлятися зі сторони сітківки у вигляді порушення нормального функціонування лізисної та фагоцитарної здатності ПЕС [51, 61]. Таким чином буде відбуватися накопичення ліпофусцину у значній кількості з подальшим утворенням друз на сітківці, що з часом призведе до появи дефектів у мембрані Бруха та до подальшої атрофії ПЕС [51, 61, 62, 63].

- 4) патологічні зміни кровопостачання очного яблука. Порушення мікроциркуляції в хоріокапілярах – єдиному джерелі кровопостачання макулярної ділянки – на фоні вікових змін у ПЕС та мембрані Бруха можуть стати початком розвитку дистрофічного процесу. За наявності атеросклерозу, ризик захворіти на ВДМ збільшується у 3 рази (локалізація бляшки у загальній сонній артерії – в 2,5 рази, у біфуркації сонних артерій – в 4,7 рази).

Таким чином учені всього світу намагаються знайти і зрозуміти першопричину появи ВДМ. Адже за більш детального та точного розуміння процесів патогенезу можна буде знайти прицільний шлях взаємодії на дану дегенерацію макули і допомогти населенню у їх щоденному житті.

1.2. Роль вітаміну D у патогенезі вікової дегенерації макули

Останніми роками проведено чимало досліджень, присвячених ролі вітаміну D у перебігу хронічних захворювань ока, в тому числі ВДМ [64-68]. Виконуючи в організмі людини функції як вітаміну, так і гормону, його активні метаболіти беруть участь у регуляції кальцієво-фосфорного обміну, проліферації клітин та мають імуномодулюючу дію. Його рецептори (Vitamin D receptor – VDR) знаходяться у багатьох органах, включаючи сітківку та клітини імунної системи [69-73].

Вітамін D не є біологічно активним вітаміном, його клінічні ефекти проявляються після взаємодії зі специфічними рецепторами, що розташовані у ядрах клітин, після процесів активації у печінці та нирках [74, 75]. Дані умови дають другу назву вітаміну D – D-гормон. Вітамін D об'єднує у своєму складі

декілька різних типів (секо-стероїди), серед яких лише D₂ та D₃ мають важливе біологічне значення:

D₁ – ергокальциферол в поєднанні з люмістеролом;

D₂ – ергокальциферол, надходить в організм з рослинними продуктами (хліб і ін.). Синтезується з ергостерину – стеролу, що виділяється дріжджовими грибками. Виробляється при впливі ультрафіолету;

D₃ – холекальциферол, у шкірі з дигідрохолестерину під дією ультрафіолету утворюється 80% вітаміну D₃. Його 20% надходять в організм з їжею тваринного походження (риб'ячий жир, печінка, яєчний жовток);

D₄ – дигідрохолестерин, знаходиться в тілі тварин і людини в шкірі. При попаданні ультрафіолету на шкіру людини синтезує вітамін D₃;

D₅ – сітокальциферол, добувають з зерен пшениці шляхом хімічного синтезу, є тим самим поживним компонентом зародків пшениці.

D₆ – сигмакальциферол, у помірних кількостях міститься в рослинній їжі, має незначну цінність, але може стати альтернативою для людей, які дотримуються вегетаріанства.

Всмоктування ергокальциферолу (D₂) з продуктів харчування відбувається у дванадцятипалій кишці за участі жовчних кислот [76, 77].

Холекальциферол (D₃) утворюється з попередника 7-дигідрохолестерину (знаходиться у мальпігієвому шарі шкіри) під дією ультрафіолетового світла [74, 75].

Потрапляючи різними шляхами в організм людини, вітамін D вбудовується у структуру хіломікронів, циркулює у крові та зв'язується з вітамін D-зв'язуючим протеїном, від якого відділяється у печінці [76, 77].

Потім в печінці (в гепатоцитах) з обох форм в результаті гідроксилювання (приєднання ОН-групи) утворюється 25(ОН)-гідроксихолекальциферол (кальцидол) [74, 75]. Ця форма є депо і транспортною, саме її визначають в крові для встановлення рівня вітаміну D. Реакція гідроксилювання являє субстрат-залежний процес, протікає швидко і спричинює підвищення рівня 25(ОН)D₃ в сироватці крові [74, 75]. Період напівжиття 25(ОН)D₃ в крові становить до 30 діб,

що можна пояснити достатньо високою спорідненістю 25(OH)D₃ до вітамін D-зв'язуючого протеїну [74, 75]. Частина вітаміну D депонується у жировій та м'язовій тканинах.

Далі в нирках за участю паратгормону (гормон паращитовидних залоз) відбувається друге гідроксилювання за участю ферменту α 1-гідроксилази (локалізована у мітохондріях проксимальних звивистих каналців нирок) і утворення активної форми – 1,25(OH)-дигідроксихолекальциферолу (кальцитріол). На добу утворюється від 0,3 мкг до 1,0 мкг кальцитріолу [74, 75]. Саме кальцитріол забезпечує основні біологічні ефекти вітаміну D в організмі: підвищення сироваткової концентрації кальцію шляхом посилення його абсорбції з кишківника та реабсорбції в нирках [74, 75, 76]. Період напівжиття 1,25(OH)₂D₃ в крові становить 4 години. Коли концентрація кальцію та фосфору у крові досягає нормальних показників, підвищується активність ферменту 24-гідроксилази та утворюється 24,25-дигідроксихолекальциферол, який фіксує кальцій і фосфор у кістковій тканині [74, 75]. Регуляція синтезу паратгормону відбувається за механізмом зворотного зв'язку – підвищення концентрації кальцитріолу в крові спричинює зниження його виділення [74, 75, 78]. Також на процеси α 1-гідроксилювання впливають статеві гормони (андрогени, естроген), пролактин, кальцитонін та інші [74, 75].

Велика частина метаболітів вітаміну D в крові пов'язана з альбуміном (10-20%) або вітамін-D-зв'язуючим протеїном (80-90%). Комплекс вітаміну D і транспортного білка здатний зв'язуватися зі специфічними рецепторами і потрапляти в клітину, де вітамін D проявляє активні властивості. Лише мала фракція (0,02-0,05% 25-гідроксивітаміна D і 0,2-0,6% 1,25-дигідроксивітаміна D) метаболітів вітаміну D знаходиться в крові у вільному стані [74, 75]. Концентрація не пов'язаних з білком метаболітів вітаміну D підтримується на досить стабільному рівні навіть при захворюваннях печінки і зниженні продукції вітамін-D-зв'язуючого протеїну і тому не є надійним індикатором динаміки вітаміну D в організмі [74, 79].

Оскільки вітамін D є жиророзчинним, він здатний накопичуватися в організмі людини в клітинах різних органів. Найбільша його кількість міститься в підшкірно-жировій клітковині і печінці [74]. Через здатність до накопичення в організмі людини завжди є деяке депо вітаміну D, з якого дане з'єднання витрачається в разі недостатнього надходження з їжею.

Вироблення вітаміну D гальмують наявність скла у приміщеннях, хмари, загазованість повітря, одяг та сонцезахисні креми. Використання сонцезахисного крему з фактором 15 (SPF 15) скорочує синтез вітаміну D в шкірі на 99% [80].

Для всмоктування вітаміну в кров з кишечника необхідна достатня кількість жирів і жовчі [74, 76, 77]. Тому для кращого засвоєння вітаміну D його слід вживати разом з жирами рослинного походження. При достатній кількості жирів і жовчі вітамін D засвоюється на 90%, а при їх нестачі тільки на 60%. Засвоєння синтетичних вітамінів D не залежить від кількості жирів і жовчі, тому фармакологічні препарати можуть бути ефективніше натуральних з'єднань [74, 75, 76, 77].

Однією з функцій вітаміну D є протизапальний ефект [64, 69, 70].

Визначено, що VDR до $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ розташовані у більш ніж 38 тканинах, де вітамін D чітко контролює життєво важливі гени, пов'язані з метаболізмом кісток, оксидативним пошкодженням, хронічними захворюваннями та запаленням [64, 69, 70].

VDR експресується макрофагами та дендритними клітинами, що свідчить про те, що вітамін D відіграє важливу роль у модуляції запальної реакції [69, 70, 81]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ може бути синтезований обома типами клітин, оскільки вони експресують ферменти 25-гідроксилазу та $\alpha 1$ -гідроксилазу, що дозволяє виробляти $25(\text{OH})\text{D}_3$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ відповідно [81, 82, 83, 84]. У макрофагах і дендритних клітинах фермент $\alpha 1$ -гідроксилаза переважно регулюється медіаторами запалення, такими як інтерферон- γ (IFN- γ) та ліпополісахаридами [81, 85].

Макрофаги – це клітини з великою здатністю виробляти цитокіни, зокрема TNF- α , який є одним з найважливіших продуктів, що виділяється з цих клітин

[81, 86]. Транскрипційна активація гену TNF- α у макрофагах значною мірою залежить від активації транскрипції NF- κ B, який є головним регулятором імунної, запальної та стресової реакцій [81, 87]. У макрофагах мишей, простимульованих ліпополісахаридами, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ регулює інгібітор NF- κ B (I κ B- α) за рахунок збільшення стабільності мРНК та зменшення фосфорилування I κ B- α . Збільшення рівня I κ B- α призводить до зменшення ядерної транслокації NF- κ B, викликаючи тим самим спад активності. З огляду на ключову роль NF- κ B як фактора транскрипції медіаторів запалення слід припустити, що 1,25(OH) $_2$ D $_3$ має протизапальну дію в макрофагах [81, 88]. Крім того, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ пригнічує експресію білку TLR2 та TLR4 та мРНК у моноцитах людини [81, 89]. Інкубація ізольованих моноцитів з 1,25(OH) $_2$ D $_3$ послаблює експресію прозапальних цитокінів, таких як IL-1, IL-6 та TNF- α [81, 90, 91, 92].

Деякі дослідження показують, що гіповітаміноз вітаміну D пов'язаний з більш високими рівнями сироваткових запальних біомаркерів, таких як IL-6, TNF- α та С-реактивного білка (СРБ), у здорових осіб [81, 93, 94, 95, 96] та у людей із ожирінням.

Під час досліджень було виявлено присутність VDR у клітинах імунної системи, α 1-гідроксилази – у макрофагах та дендритних клітинах. Отримані дані вказують на місцеве вироблення 1,25(OH)-дигідроксихолекальциферолу, який має ауто- і паракринні властивості на місці запалення [69, 70, 97]. Далі 1,25(OH) $_2$ D $_3$ зв'язується з VDR та модулює експресію генів тканин-специфічним чином. Частина клітин, включаючи клітини імунної системи, мають α 1-гідроксилазу та VDR та можуть синтезувати гормональну форму вітаміну D з циркулюючого у крові 25(OH)D $_3$, у зв'язку з чим екстраренальна α 1-гідроксилаза діє інакше у відповідь на паратгормон, кальцій та фосфор у порівнянні з нирковою α 1-гідроксилазою. Таким чином екстраренальна α 1-гідроксилаза не регулюється паратгормоном, секреція 1,25(OH) $_2$ D $_3$ залежить від концентрації субстрату 25(OH)D $_3$. Процес є субстратозалежним та потребує достатнього рівня насичення організму вітаміном D [69, 70, 97].

Питання недостатності та дефіциту вітаміну D у крові активно вивчається фахівцями різних напрямів [98]. За даними різних авторів, 50-80% населення світу має різний ступінь недостатності вітаміну D [99].

Відповідно до даних наукового пошуку відомо, що визначення вмісту 25(OH)D у сироватці крові є найбільш інформативним маркером забезпеченості організму цим вітаміном.

Питання оптимального рівня забезпеченості організму 25(OH)D у сироватці крові є суперечливим. У більшості класифікацій зазначено, що рівень 25(OH)D нижче ніж 50 нмоль/л свідчить про дефіцит вітаміну D [100-104].

Rudowski P. et al. (2016) у своїх дослідженнях виявили, що 89,9% населення мають рівень вітаміну D нижчий 75 нмоль/л [101, 103].

В Україні питання недостатності та дефіциту вітаміну D теж займає провідну роль у роботах фахівців різних галузей. За даними дослідження В.В. Поворознюка зі співавт. (2011), яке включало 1575 мешканців України у віці від 20 до 95 років, які в анамнезі не вживали препарати, що містили кальцій та вітамін D протягом останніх 6 місяців (переважно жінки – 86,3%, середній вік $58,61 \pm 0,37$ року; середній вік чоловіків – $54,93 \pm 1,09$ року; $p < 0,001$) [105]:

- у 4,6% було виявлено оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові;
- у 13,6% – спостерігалась недостатність вітаміну D;
- у 81,8% – було помічено дефіцит 25(OH)D.

Низькі рівні вітаміну D у сироватці крові пов'язані з підвищеним ризиком розвитку важких загальних патологій в організмі людини: захворювань серцево-судинної, нервової систем, цукрового діабету, остеопорозу, автоімунних захворювань, пухлин [106].

У ряді досліджень вчені спостерігали, що у клітинах з вогнищ запалення (в порівнянні із здоровими клітинами цього ж організму) було виявлено підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D, що може вказувати на його протизапальну дію [107, 108, 109]. Активні метаболіти вітаміну D за допомогою цитокінів гальмують виникнення сильного запалення у різних органах і тканинах організму, де знаходяться рецептори до вітаміну D,

включаючи тканини ока. Ядерні рецептори до кальцитріолу виявлені у клітинах центральної та периферичної нервової системи (нейрони головного мозку, гліальні клітини, спинний мозок) [69, 110, 111].

Добова потреба у вітаміні D становить 400 МО для дітей та 200 МО для дорослих, достатнє забезпечення організму вітаміном D знаходиться у межах 100-250 нмоль/л. Зниження показників рівня вітаміну D у крові викликає стан його недостатності та дефіциту, таким чином порушуючи процеси обміну речовин в організмі [74, 75].

Вважається, що вітамін D впливає в організмі не лише на обмін кальцію та фосфору, а також і на імунну регуляцію, проліферацію, диференціацію, апоптоз та ангиогенез, що мають важливе значення у патогенезі більшості офтальмологічних захворювань [112, 113, 114]. Таким чином можна передбачити, що він буде мати позитивний ефект і в лікуванні очної патології.

Було проведено ряд досліджень та вивчено вплив вітаміну D на певні групи офтальмологічних захворювань.

Так, в дослідженнях щодо впливу вітаміну D на розвиток та прогресування міопії однозначних даних щодо позитивного ефекту чи відсутності впливу немає. Відповідно до опублікованих даних Choi et al. було з'ясовано, що у населення Кореї в осіб з міопією високого ступеня були значно нижчі показники рівня вітаміну D у крові в порівнянні з тими, хто не мав близорукості [115, 116]. Mutti зазначив, що додаткове вживання вітаміну D потребує вивчення та може бути одним із факторів, які впливають на стабілізацію рівня міопії [117, 118].

У наступних дослідженнях вивчали антинеопластичний вплив вітаміну D щодо різних видів ракових пухлин [119-125]. При експериментальному дослідженні клітин ретинобластоми людини було виявлено наявність рецепторів до вітаміну D. При додаванні препаратів вітаміну D до схеми лікування ретинобластоми спостерігали підвищення апоптозу ракових клітин [126] та сповільнення ангиогенезу у пухлині [127]. Таким чином було досягнуто зменшення розміру пухлини без значної токсичної дії на організм. В іншому дослідженні вчені використали препарати вітаміну D при лікуванні меланоми

хороїдеї у людей [128, 129]. У результаті визначали сповільнення інтраокулярного росту пухлини.

Отже можемо сказати, що вітамін D сприяє позитивній динаміці у лікуванні пацієток, які страждають на онкологічні захворювання.

Оскільки одним із важких ускладнень цукрового діабету є розвиток діабетичної ретинопатії, в патогенезі якої ключовим чинником є поява аномальних кровоносних судин, було проведено аналіз впливу вітаміну D на сітківку. У 2000 році Aksoy et al. було проведено епідеміологічне дослідження, за результатами якого стало відомо, що у пацієток, які мали низький рівень вітаміну D у крові, було виявлено важкі форми діабетичної проліферативної ретинопатії [130, 131]. В той час як у пацієток з непроліферативною ретинопатією спостерігали достатні рівні вітаміну D. З часом було проведено ще декілька схожих досліджень, які лише підтвердили, що чим нижче забезпечення організму вітаміном D, тим важче протікає цукровий діабет і тим тяжчі ускладнення зі сторони очей він має [132-135].

Комісаренко Ю.І. та Антоненко В.О. (Київ, 2017) у ході проведеного наукового дослідження виявили, що показники 25(OH)D були знижені та мали сезонний характер у пацієток з цукровим діабетом 1 та 2 типів. Призначення препарату відбувалося двома курсами (по 2 місяці кожний) з інтервалом не менше ніж 3 місяці (за виключенням літнього періоду) по 2000-4000 МО/день, призначена доза залежала від ступеня вираженості цукрового діабету та вихідного рівня 25(OH)D [136]. У результаті використання препарату вітаміну D виявили нормалізацію показників мінерального, вуглеводного та ліпідного обмінів. [136-138] Таким чином можна передбачити, що додавання вітаміну D сприятиме покращенню результатів лікування та профілактики тяжких хронічних мікро- і макросудинних ускладнень у пацієток з цукровим діабетом.

За даними дослідження, проведеного під керівництвом Parmeggiani, ВДМ можна вважати хронічним захворюванням із запальною реакцією низького ступеня, де імунокомпетентні клітини (макрофаги та лімфоцити), присутні в хоріоретинальних тканинах [139]. Під час експериментальних досліджень на

тваринах було виявлено, що запальні клітини розташовані в ділянках ПЕС, мембрані Бруха, судинній оболонці, зовнішньому та внутрішньому сегментах, і їх кількість збільшувалася в тих ділянках, які були уражені ВДМ [140].

За даними літератури відомо, що у сітківці з віком внаслідок стресових факторів уражаються два запальні шляхи: система комплементу [141, 142] і шлях активації макрофагів (мікроглії сітківки) [143]. Зазначені запальні явища в подальшому призводять до ушкодження білків, агрегації та дегенерації ПЕС, що в свою чергу є одним з основних елементів патогенезу ВДМ [142, 144].

При проведенні огляду результатів досліджень міжнародних фахівців нами було помічено, що у ряді наукових робіт зазначено про протизапальну роль вітаміну D у патогенезі ВДМ. У своїй роботі Hewison зі співавторами продемонстрували, що вітамін D пригнічує імунні реакції при хронічних запальних захворюваннях [145]. Авторами було зазначено, що клітини мієлоїдної лінії виробляють CYP27B1 гідроксилазу, яка в свою чергу стимулює локальне вироблення $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Активовані макрофаги мають на собі рецептори до вітаміну D, стаючи клітинами, які реагують на дію вітаміну D. Ключовим ефектом впливу вітаміну D на ці активовані макрофаги є пригнічення запальної реакції, спричиненої $\text{INF-}\gamma$ [142, 146]. Паралельно при проведенні дослідження на мишах учені помітили, що при введенні вітаміну D зменшується кількість активованих макрофагів та відбувається перехід від макрофагів, що секретують прозапальні цитокіни, до клітин амебоїдного типу, які здатні до фагоцитозу [142, 147]. Саме тому у ділянці ПЕС / судинна оболонка пригнічення цитокінової запальної реакції, (IL-1 , IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$), може запобігти виникненню дегенерації ПЕС та апоптозу [148, 149].

Присутність ферментів, що приймають участь у метаболізмі вітаміну D, та рецепторів до вітаміну D науковцями було виявлено в імунних клітинах (антигенпрезентуючі клітини, Т-клітини, В-клітини та моноцити) [145, 150].

У цих дослідженнях було зазначено, що вітамін D пригнічує прозапальні цитокіни у більшій мірі за рахунок зміни протизапальної відповіді, а не прозапальної [142, 145].

Priehl та ін. [150] у своєму дослідженні обробляли Т-клітини препаратами вітаміну D і помітили, що відбувається пригнічення секреції прозапальних цитокінів Th₁ (IL-2, INF γ , TNF α), Th₉ (IL-9) і Th₂₂ (IL-22) та посилення секреції протизапальних цитокінів Th₂ (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) [109].

Взаємозв'язок між прийомом препаратів вітаміну D і ВДМ є відносно новою ланкою у науці. Дослідження, проведені протягом останнього десятиліття з метою вивчення зв'язку між забезпеченістю організму вітаміном D і ризиком появи та прогресування ВДМ, привели до суперечливих результатів.

Наприклад, мета-аналіз результатів 11 обсерваційних досліджень [142, 151] показав, що дефіцит вітаміну D та його метаболітів у крові (<50 нмоль/л) були значною мірою пов'язані з наявністю пізньої стадії ВДМ. Однак зазначена асоціація не була статистично значущою на ранніх етапах ВДМ.

В той же час, Wu та ін. у своєму дослідженні дійшли до висновку, що зв'язок між рівнями вітаміну D у крові та ризиком виникнення будь-яких стадій ВДМ відсутній [142, 152].

Оскільки однією з ланок впливу вітаміну D є імуномодулююча дія, було проведено вивчення його дії на запалення увеального тракту. У 2009 році Tang et al. змоделювали людський експериментальний аутоімунний увеїт на популяції мишей [153]. В ході експерименту з'ясували, що додавання вітаміну D до схеми лікування не лише зменшує ознаки запалення (через вплив на Т-клітини та дендритні клітини), а і може попереджувати виникнення гострої фази захворювання [153]. Дані є актуальними у наш час, оскільки дане захворювання спричинює втрату якісного зору пацієнта і має рецидивуючий характер.

Дія вітаміну D викликає зацікавлення у науковців усього світу. Проводяться чимало досліджень, які вивчають у ході експериментів вплив метаболітів вітаміну D на розвиток та прогресування ВДМ. Однак результати різних досліджень дійшли до суперечливих висновків, що не дає можливість однозначно відповісти на запитання щодо користі додавання препаратів вітаміну D з метою стабілізації процесу.

1.3. Методи лікування вікової дегенерації макули

У ряді досліджень у 1980-90-і рр. було виявлено зв'язок між антиоксидантним статусом, рівнем цинку та ризиком появи ВДМ [154-158].

Для подальшого дослідження цього питання було організовано Age-Related Eye Disease Study (AREDS). Результати перших клінічних настанов AREDS (AREDS-1) свідчать про сповільнення прогресування ВДМ, а саме пізньої вологої форми при прийомі препарату, що містить у своєму складі бета-каротин, вітаміни С, Е та цинк [159-162].

Дані останніх досліджень демонструють, що додаткове щоденне вживання препаратів цинку у пацієток з ВДМ протягом 3 місяців і більше сприяло зниженню активації системи комплементу (вимірюється за співвідношенням C3d/C3 у сироватці крові), але цей ефект був статистично значущим лише у пацієток, які вже мали високі показники активації системи комплементу на початку лікування.

За результатами ряду досліджень, проведених науковцями з різних країн [163-165], зазначені мікроелементи та вітаміни скомбіновані у спеціальну формулу AREDS-2, яка включає: 500 мг вітаміну С, 400 МО вітаміну Е, 10 мг лютеїну, 2 мг зеаксантину, 80 мг цинку у вигляді оксиду цинку, 2 мг міді у вигляді оксиду міді [163-165].

Проблема ВДМ турбує науковців з усього світу. Питання діагностики, профілактики та лікування активно вивчаються у нашій країні та у країнах Європи.

Євсюкова О.А. (2015 рік, Луганськ) прагнула оптимізувати медикаментозну терапію сухої форми ВДМ за допомогою імуномодуляції. Вивчаючи у периферичній крові рівні циркулюючих імунних комплексів та у слізній рідині рівні інтерлейкінів IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-4, TGF β було відмічено дисбаланс у порівнянні з групою контролю. Додавання пацієнтам препарату імунофан (0,05% імунорегуляторний пептид тимуса) у вигляді внутрішньом'язевих ін'єкцій по 1,0 мл знижувало рівень прозапальних цитокінів, підвищувало рівень протизапальних цитокінів та сповільнювало перехід

захворювання на пізніші стадії, сприяючи стабілізації патологічного процесу [166].

Дзюба Н.А. (2017 рік, Одеса) досліджувала ефективність низькоенергетичної світлодіодної терапії у лікуванні ВДМ. Пацієнти проходили два курси низькоенергетичної імпульсної хроматичної світлодіодної терапії зеленого (505 нм), червоного (625 нм) та інфрачервоного (940 нм) діапазонів разом або окремо з курсами медикаментозного лікування. За результатами проведеної дисертаційної роботи було встановлено підвищення показників гостроти зору, підвищення показника оптичної щільності макулярного пігменту, стабілізація локального дефекту пігментного епітелію. Науковець вказує на доцільність проведення низькоенергетичної імпульсної хроматичної світлодіодної терапії зеленого (505 нм), червоного (625 нм) та інфрачервоного (940 нм) діапазонів у комплексному лікуванні сухої й ексудативної форм ВДМ [167].

Формула AREDS-2 внесена у міжнародні протоколи всесвітніх організацій (EURETINA, ASRS, NICE) для профілактики та лікування сухої форми ВДМ.

Для лікування вологої форми ВДМ використовують інтравітреальні ін'єкції інгібіторів анти-VEGF фактора (афліберсепт, бевацизумаб, ранібізумаб, бролуцизумаб) [10, 168]. Однак ці ін'єкції мають обмежений термін дії на пацієнтів і потребують тривалого повторюваного виконання (ін'єкції необхідно повторювати раз у декілька місяців), що певною мірою обмежує пацієнтів та їхніх родичів.

На сьогоднішній день за даними електронного ресурсу <https://clinicaltrials.gov/> у світі зареєстровано більше 1000 клінічних досліджень, присвячених удосконаленню діагностики, лікування та профілактики ВДМ. Значна частина досліджень уже завершена, чимало ще у процесі збору та аналізу матеріалів.

Звертаючи увагу на патогенез ВДМ та механізми дії вітаміну D при різних офтальмологічних патологіях, вивчення можливостей його застосування при лікуванні ВДМ викликає зацікавленість у провідних фахівців з усього світу.

Оскільки вітамін D має імуномодулюючий, антиангіогенний, антифібротичний ефекти у лікуванні ВДМ та впливає на оксидативний стрес, він зацікавив лікарів усього світу. При проведенні Третього національного дослідження здоров'я та харчування (Third National Health and Nutrition Examination Survey) (1988-1994) на популяції, яка становила близько 8 тисяч осіб з наявною ВДМ, виявили, що особи з високим рівнем вітаміну D у крові мали ВДМ на ранній стадії та поодинокі друзі в порівнянні з тими, хто мав низькі рівні вітаміну D [169]. В той же час рядом науковців не було виявлено статистичної кореляційної відмінності щодо важкості перебігу захворювання та рівня вітаміну D у крові [170, 171]. Однак вони також зазначили, що можливо була використана недостатня кількість осіб у групі дослідження, і тому дані необхідно уточнити після дообстеження більшої кількості пацієнток. В подальшому, в роботах науковців на групі монозиготних близнюків з ВДМ, було продемонстровано, що чим вища виявлена концентрація вітаміну D у крові, тим менша була кількість друз на сітківці [172].

З появою сучасного діагностичного обладнання та методів, що дозволяють візуалізувати, вивчити та виміряти показники різних шарів сітківки та хоріоїдеї (ОКТ, ангіо-ОКТ), вчені почали вивчати товщину сітківки при географічній атрофії та порівнювати з рівнем вітаміну D у крові [173]. У результаті даної наукової роботи з'ясували, що наявність субретинального фіброзу пов'язана з найнижчою забезпеченістю організму вітаміном D.

Це спонукало науковців до включення вітаміну D до схеми лікування пацієнток з ВДМ. За даними рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, жінкам з ВДМ та низьким рівнем вітаміну D додатково давали вітамін D [174]. Однак статистично достовірних відмінностей у групах дослідження та плацебо виявлено не було.

William G Christen та співавтори у рамках рандомізованого клінічного плацебо-контрольованого дослідження VITAL (включає більше 25 тисяч пацієнток віком старше 50 років з ВДМ на різних стадіях без супутньої патології) виявили, що додавання до схеми лікування препаратів вітаміну D у дозі 2000 ОД

та омега-3-поліненасичених жирних кислот у дозі 1 г щодня не мали значного загального впливу на захворюваність або прогресування ВДМ [175]. Причому відсутність ефекту від препаратів вітаміну D не залежала від вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові. Оскільки дослідження ще не завершене, однозначно говорити про позитивні результати чи відсутність впливу поки не є можливим.

В той час інші клінічні дослідження демонструють статистичний зв'язок між вживанням препаратів вітаміну D та прогресуванням ВДМ [176, 177]. Пацієнтам, які в анамнезі мали низькі рівні вітаміну D у крові та різні ступені важкості ВДМ (виключали наявність географічної атрофії та вологої форми ВДМ), додавали до схеми лікування вітамін D у дозуванні 50000 ОД щотижня протягом 12 тижнів. У результаті спостерігали зупинення прогресування ВДМ.

Неоднозначні дані проведених досліджень викликають інтерес [178]. Тому нами було вирішено перевірити можливість впливу препаратів вітаміну D на пацієнок з ВДМ, сухою формою.

Резюме до розділу 1

Таким чином, на підставі аналізу літератури з проблеми, що досліджується у дисертації, можемо зробити висновки, що вікова дегенерація макули спричиняє значну частку випадків сліпоти в усьому світі. Очікується, що станом на 2040 рік у світі буде близько 288 млн осіб з діагнозом ВДМ, збільшившись майже у 2 рази у порівнянні з відповідним показником за 2020 рік. Також у майбутньому поширеність і захворюваність на ВДМ зросте через збільшення тривалості життя, відповідний демографічний зсув у бік літнього населення матиме наслідки для соціально-економічного впливу вікової дегенерації макули.

ВДМ – мультифакторіальне захворювання – коли немає єдиного чинника, а є багато факторів ризику, які можуть призвести до її виникнення та прогресування.

Одним з етіологічних чинників є запалення, а саме порушення у балансі про- та протизапальних цитокінів.

Ряд науковців у своїх дослідженнях демонстрували взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та його захисним впливом на кілька очних захворювань (порушення рефракції, діабетичну ретинопатію, синдром сухого ока, запалення судинної оболонки). Але точний механізм впливу рівня вітаміну D на патогенез та перебіг ВДМ залишається нез'ясованим.

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій:

1. [14] Komarova TM, Vitovska OP, Komisarenko LI, Konakh VM. Age-related macular degeneration – current state of the problem and prophylaxis methods. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV, 3 (2): 767-772.
2. [15] Куц ЮВ, Комарова ТМ. Вікова дегенерація макули: сучасний стан проблеми. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2020; 4 (120): 32-33.
3. [98] Комарова ТМ. Роль вітаміну D у патогенезі вікової дегенерації макули. Науково-практичне видання «Український науково-медичний молодіжний журнал». 2021; 1 (122): 22-23.
4. [178] Комарова ТМ, Вітовська ОП, Комісаренко ЮІ. Сучасні методи профілактики вікової дегенерації макули. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання – 2021» Матеріали. 2021 Травень 20-21; Одеса; 2021, с 308-310.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика хворих, дизайн дослідження

Дослідження походилися на клінічній базі кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця – Печерському офтальмологічному центрі.

Дослідження було проспективним, випадок-контроль. Для проведення поставлених завдань дослідження нами було розроблено дизайн дослідження, який складався з наступних етапів (рис. 2.1.1).

Усі дослідження були проведені відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 рік, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 року), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 рік), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 рік) та законам України та наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 року. Проведення даного дослідження було узгоджено та затверджено на Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця від 23.12.2019 року (№ протоколу 128). Усі пацієнти, дані яких було використано у дисертаційному дослідженні, давали інформовану згоду, текст якої затверджено на засіданні кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця від 25.11.2019 року (протокол засідання № 5) та погоджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.



Рис. 2.1.1. Дизайн дослідження.

В дослідження були включені жінки (88 осіб, 88 очей) віком $72,0 \pm 10,1$ року.

Використовувалися наступні критерії відбору.

Критерії включення пацієток у дослідження були наступні:

- жінки у постменопаузальному періоді;
- наявність підтвердженої вікової дегенерації макули, сухої форми (основна група) або її відсутність (контрольна група);
- наявність підтвердженого зниження рівня вітаміну D.

Критеріями виключення були:

- чоловіки;
- жінки, що не досягнули постменопаузального періоду;
- наявність супутніх офтальмологічних захворювань (вікова дегенерація макули (волога форма), глаукома, катаракта 3-ї стадії та вище за класифікацію LOCS III), що можуть призводити до зниження гостроти зору та перешкоджати дослідженню очного дна;
- наявність системних захворювань (цукровий діабет, аутоімунні захворювання, хвороби печінки та нирок);
- перенесені вітреоретинальні операції;
- відмова пацієток проходити певні етапи діагностичних досліджень або недотримання строків проходження досліджень.

Відповідно до класифікації The International ARM Epidemiological Study Group, ВДМ поділяють на суху (неексудативну) та вологу (ексудативну) форму, що є дуже зручним для використання у щоденній практиці [9, 168, 179]. Американська академія офтальмології розробила класифікацію AREDS з метою використання її для оцінки стану важкості патологічного процесу та можливих варіантів прогнозу та лікування ВДМ. Відповідно до даної класифікації, у сухій ВДМ виділяють наступні стадії:

1 категорія – відсутність ВДМ – відсутність чи незначна кількість малих друз (діаметр до 63 мікрон за даним оптичної когерентної томографії); 5-річний ризик розвитку пізньої стадії становить 1,3%;

2 категорія – рання стадія ВДМ – значна кількість малих друз, незначна кількість друз середнього розміру (діаметр 64-124 мікрона) чи зміни пігментного епітелію сітківки; 5-річний ризик розвитку пізньої стадії становить 18%;

3 категорія – проміжна стадія ВДМ – значна кількість друз середнього розміру, як мінімум одна велика друга (діаметр більше 125 мікрон) чи географічна атрофія сітківки, яка не зачіпає центральної ямки;

4 категорія – пізня стадія ВДМ – географічна атрофія сітківки, яка зачіпає центральну ямку; 5-річний ризик розвитку пізньої стадії на другому оці становить 22%.

Волога форма ВДМ передбачає ексудативне відшарування пігментного епітелію сітківки та нейроепітелію сітківки, хоріоїдальну неоваскуляризацію та формування фіброваскулярного рубця в центральній ямці сітківки.

Також дослідниками протягом останніх років було доведено можливість переходу однієї форми ВДМ в іншу (поява неоваскуляризації при наявності географічної атрофії макули та утворення атрофічного вогнища при неоваскулярній формі ВДМ), що є прогностично несприятливим для пацієнток.

У 2018 році було опубліковано класифікацію ВДМ NICE (National Institute for health and care excellence), що є більш зручною у використанні на практиці, дозволяє розуміти подальший крок лікаря та пацієнта [10]. Класифікація нагадує відому нам AREDS, але більш пристосовану до повсякденного використання.

Основні пункти у класифікації ВДМ NICE наступні:

- 1) відсутність ВДМ;
- 2) рання стадія ВДМ;
- 3) проміжна стадія ВДМ;
- 4) пізня стадія ВДМ – волога активна;
- 5) пізня стадія ВДМ – суха;
- 6) пізня стадія ВДМ – волога неактивна.

В Україні у 2010 році під керівництвом член-кореспондента Національної академії медичних наук України, доктора медичних наук, професора

Пасечнікової Наталії Володимирівни на базі Державної установи «Інститут очних хвороб та тканинної терапії імені В.П. Філатова Національної академії медичних наук України» було запропоновано нову клінічну класифікацію ВДМ. [180].

Відповідно до цієї класифікації, ВДМ поділяють на:

I. Вікова макулопатія (ВМП).

II. Вікова дегенерація макули:

1. суха форма (географічна, атрофічна форма);
2. трансудативне відшарування пігментного епітелію сітківки (ПЕС): відрив ПЕС;
3. ексудативна форма
 - 1) прихована субнеоваскулярна мембрана (СНМ) (з або без порушення кровообігу в судинній оболонці);
 - 2) класична СНМ (з або без порушення кровообігу в судинній оболонці):
 - субфовеолярна;
 - юкстафовеолярна;
 - екстрафовеолярна;
 - 3) поліпoidна хоріоїдальна васкулопатія;
 - 4) хоріоретинальна судинна проліферація (хоріоретинальні шунти);
4. субретинальний фіброз:
 - 1) ятрогенний;
 - 2) природний.

Критерії ВМП:

- вік 50 років та більше;
- м'які друзи пігментного епітелію сітківки;
- ділянки гіперпігментації ПЕС за наявності друз;
- ділянки де- або гіпопігментації ПЕС за наявності друз без візуалізації хоріоїдальних судин.

Критерії сухої форми ВДМ:

- м'які (зливні друзи) в макулярній ділянці;
- осередок де- або гіпопигментації округлої або овальної форми;
- чітка візуалізація хоріоїдальних судин у межах осередку;
- розмір осередку не менше 175 мкм.

Критерії ексудативної форми ВДМ:

1. Відшарування ПЕС з відшаруванням нейроепітелію або іншими ознаками ВМП або без них.

2. Наявність субретинальної неоваскулярної мембрани.

3. Наявність інтратретинальних, субретинальних або субпігментно-епітеліальних фіброзно-гліальних змін, крововиливів або фібриноподібних відкладень за відсутності інших захворювань сітківки.

Дана класифікація є затвердженою та внесеною до протоколів надання медичної допомоги населенню України, дозволяє обрати оптимальну тактику ведення пацієнток з ВДМ на різних клінічних стадіях.

Усіх пацієнток, які проходили обстеження в рамках дослідження, було розділено на наступні групи:

Група I – 20 пацієнток (20 очей) без вікової дегенерації макули на обох очах (контрольна група). Дані показників пацієнток контрольної групи були використані нами для отримання референтних значень.

Група II – 68 пацієнток (68 очей) з віковою дегенерацією макули, сухою формою (група дослідження) (табл. 2.1.1).

Група контролю складалася з жінок аналогічного віку, що не мали ознак ВДМ та відповідали іншим критеріям включення/виключення.

Між пацієнтками у групах контролю та дослідження різниці за віком та рівнем забезпеченості організму вітаміном D виявлено не було (рис. 2.1.2, рис. 2.1.3). Розподіл груп не мав статистично значимої відмінності.

**Характеристика вихідного офтальмологічного статусу пацієнток
з досліджуваної групи**

| Показники | Суха форма ВДМ Рання стадія ВДМ (2-а категорія за AREDS) (n=68/68) |
|---|---|
| Вік жінок, роки | 72,0±10,1 |
| Максимальна гострота зору з корекцією за шкалою ETDRS (logMAR) | 0,182±0,065 |
| Контрастна чутливість за таблицями «The Mars Numeral Contrast Sensitivity Test» | 1,028±0,094 |
| Рівень вітаміну D: 50,0-<75,0 нмоль/л <50,0 нмоль/л | 26 осіб 42 особи |

Примітка. n – кількість пацієнток/кількість очей.

Згідно з класифікацією А.С. Gomez (2003) розрізняють різні ступені насиченості організму вітаміном D [100] (табл. 2.1.2).

**Класифікація ступеня забезпеченості організму вітаміном D
(А.С. Gomez, 2003)**

| Рівень 25(ОН)D, нмоль/л | Діагноз |
|--------------------------------|--------------------------------|
| >100,0-250,0 | Норма |
| 150,0-225,0 | Оптимальний рівень |
| 75,0-<100,0 | D-гіповітаміноз |
| 50,0-<75,0 | D-вітамінна недостатність |
| <50,0 | Дефіцит вітаміну D |
| >750,0 | D-гіпервітаміноз |
| >250,0 | Гарантія широкого кола безпеки |

Групою авторів на чолі з Płudowski P. et al. було розроблено рекомендації Central European Recommendations (2013) щодо забезпеченості організму вітаміном 25(OH)D [101]. Вони містять наступні дані:

- >75 нмоль/л – оптимальні рівні 25(OH)D;
- $50-75$ нмоль/л – недостатність 25(OH)D;
- <50 нмоль/л – дефіцит 25(OH)D;
- >250 нмоль/мл – токсичний вплив 25(OH)D.

Як видно з наведених класифікацій наукових груп рекомендації щодо оптимальних рівнів вітаміну D у крові можуть змінюватися від організації до організації, що може призводити до плутанини серед спеціалістів.

У нашій роботі ми користувалися класифікацією Central European Recommendations (2013), розробленою Płudowski P. et al. [101].

У пацієток з групи дослідження нами було виявлено зниження рівня забезпеченості організму вітаміном D, а саме його дефіцит та недостатність (рис. 2.1.2).

Група контролю включала 20 здорових жінок у постменопаузальному періоді (середній вік – $72,4 \pm 8,0$ роки), що проходили діагностичне обстеження на клінічній базі Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Печерський офтальмологічний центр) і не мали клініко-лабораторних ознак запальних захворювань, а також проявів очних захворювань. Контрольна група була зіставна за віком із групою пацієток з віковою дегенерацією макули та була застосована для визначення контрольних показників. Аналогічно до пацієток з групи дослідження, у пацієток з групи контролю також було виявлено дефіцит та недостатність вітаміну D у крові (рис. 2.1.3).

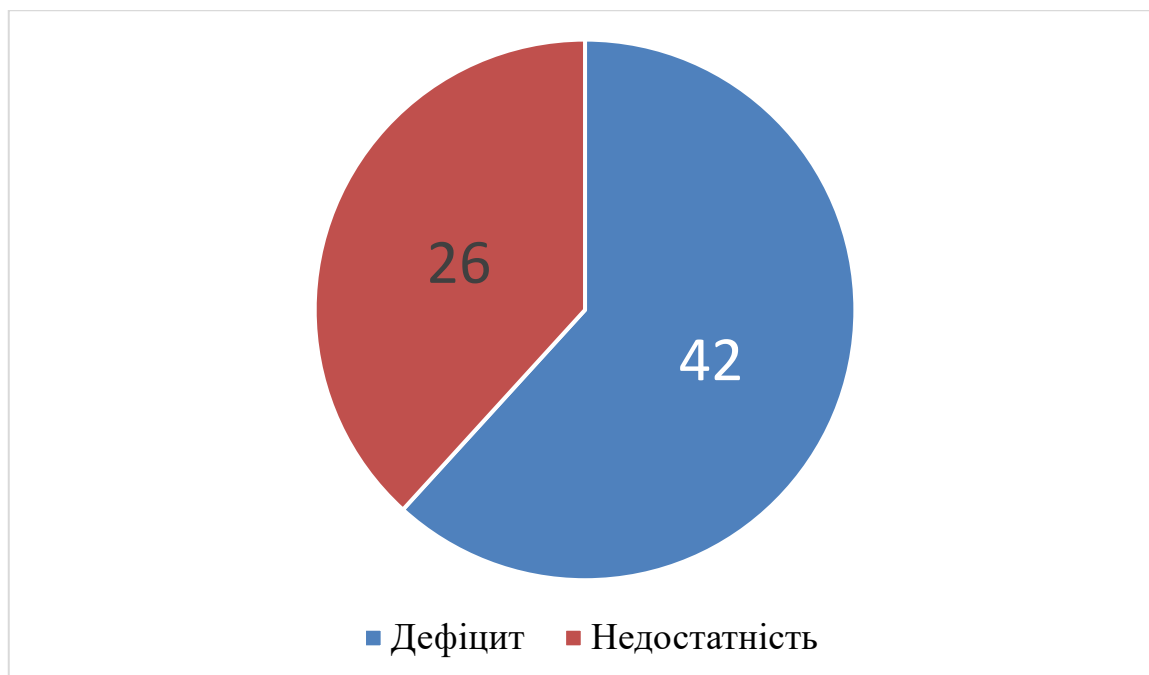


Рис. 2.1.2. Забезпеченість організму вітаміном D у пацієток з групи дослідження.

На третьому етапі дослідження, в залежності від обраної тактики ведення хворих, пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою (група дослідження), було розділено на наступні групи:

Група AREDS-2 – 34 пацієтки (34 ока) з віковою дегенерацією макули, сухою формою, які отримували з метою лікування препарати за формулою AREDS-2. Пацієткам призначали прийом препарату по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 2 місяців з інтервалом 3 місяці. Курс повторювали 3 рази на рік.

Група AREDS-2 та вітамін D – 34 пацієтки (34 ока) з віковою дегенерацією макули, сухою формою, які отримували з метою лікування препарати за формулою AREDS-2 та препарати вітаміну D. Пацієтки до традиційної терапії препаратами за формулою AREDS-2 додатково отримували препарати вітаміну D по 6000-8000 МО на добу протягом 2 місяців з інтервалом 3 місяці. Зазначений курс також повторювали 3 рази на рік.

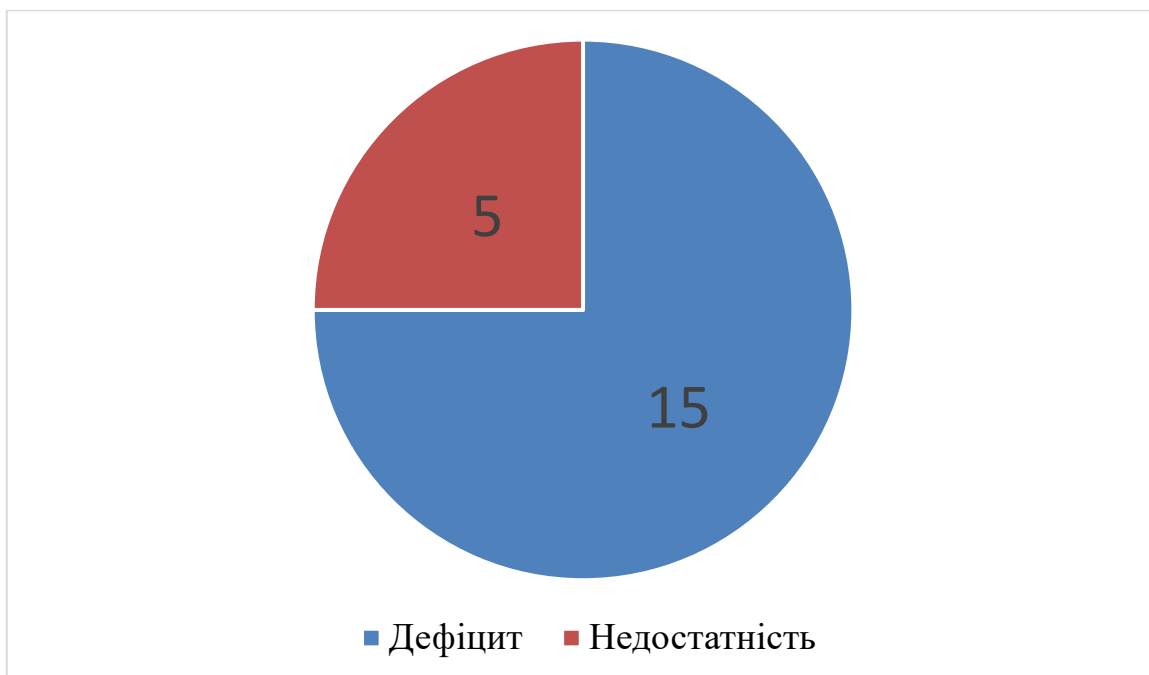


Рис. 2.1.3. Забезпеченість організму вітаміном D у пацієток з групи контролю.

На четвертому етапі дослідження нами було проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації, опубліковані статті та розроблені акти впровадження.

2.2. Методи офтальмологічних досліджень

Усім пацієткам з груп дослідження та контролю було проведено комплексне офтальмологічне обстеження на клінічних базах кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Схема опитування пацієток була стандартною. Особлива увага приділялась скаргам, що свідчать про патологію макулярної ділянки сітківки, а саме: зниження гостроти зору при погляді вдалину, наявність метаморфосій (спотворення, викривлення предметів на ураженому оці), мікропсій або макропсій (зменшене або збільшене сприйняття предметів перед ураженим оком), наявність плями перед ураженим оком.

Дослідження гостроти зору здійснювали суб'єктивним методом за допомогою використання таблиці ETDRS (logMAR) з відстані 4 метри. У дослідженні враховували максимальну кореговану гостроту зору.

У ході дослідження визначали останній рядок, де пацієнт правильно назвав усі 5 літер. Далі визначали логарифмічний бал для цього рядка (ці результати відображаються на полях тесту ETDRS, наприклад, рядок 20/25 має логарифмічний бал 0,1). Наступним кроком необхідно відняти 0,02 логарифмічні одиниці для кожної літери, які були правильно ідентифіковані за останнім рядком, де всі літери названі вірно. Наприклад, якщо пацієнт правильно читає всі літери в рядку 20/30, а потім правильно 3 літери в рядку 20/25, показник гостроти зору було розраховано наступним чином:

$$\text{рядок } 20/30 = 0,20$$

$$3 \text{ літери} \times 0,02 \text{ log /літера} = - 0,06$$

$$\text{Гострота зору за шкалою ETDRS складає } 0,14$$

Таблиця 2.2.1.

**Порівняння гостроти зору за таблицями LogMAR (ETDRS)
та Сівцева-Головіна**

| Показники гостроти зору за таблицею LogMAR (ETDRS) | Показники гостроти зору за таблицею Сівцева-Головіна |
|---|---|
| 1.0 | 0.1 |
| 0.6 | 0.25 |
| 0.3 | 0.5 |
| 0.0 | 1.0 |
| -0.3 | 2.0 |

Рефракцію досліджували методом авторефрактометрії на апараті Autioref Keratometer Unicos URK-700 з використанням загальноприйнятих методик дослідження згідно інструкцій та рекомендацій щодо порядку роботи з приладом. Для кожного ока дослідження проводили тричі та визначали

усереднене значення. Отримані середні показники рефракції використовували у проведенні візометрії з корекцією.

Периметрію досліджували методом комп'ютерної периметрії, яку проводили на автоматизованому периметрі Tomey AP-3000 при фотопічному освітленні, монокулярно, корегуючи наявну аметропію. Оцінювали показники зниження світлочутливості, вираженість локальних дефектів. Дані показники статистично не відрізнялися у пацієток з групи дослідження та групи контролю.

Для дослідження контрастної чутливості використовували таблиці «The Mars Numeral Contrast Sensitivity Test» – портативні, розміром 23×36 см, призначені для використання на відстані 50 см (рис. 2.2.1) [181].

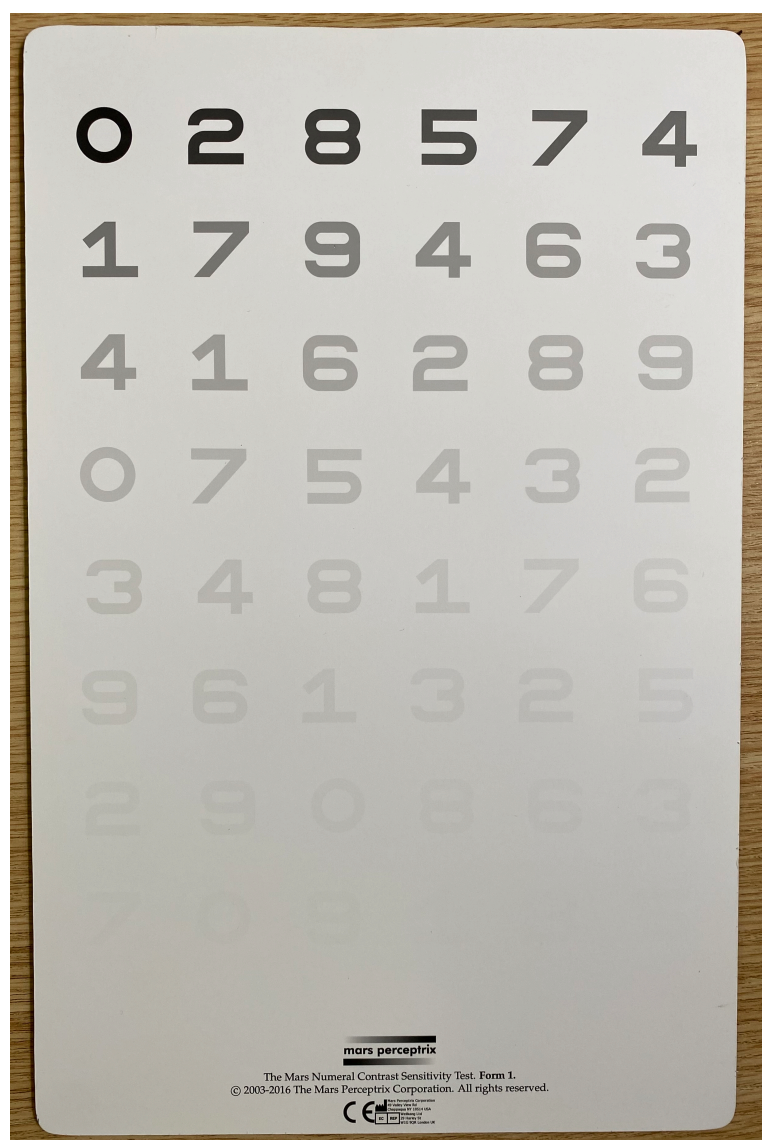


Рис. 2.2.1. Таблиця «The Mars Numeral Contrast Sensitivity Test».

Тестова система являє собою набір з 3 друкованих таблиць для незалежного тестування лівого ока, правого ока та бінокулярно. Усі таблиці ідентичні, за винятком послідовності цифр. Кожна таблиця складається з 48 цифр, розташованих у 8 рядів по 6 цифр у кожній. Контраст кожної цифри при читанні зліва направо зменшується на постійний коефіцієнт (0,04 одиниці). Пацієнтки називали цифри по рядках як при стандартній перевірці гостроти зору (однак замість того, щоб оптичні типи зменшувались у розмірах, вони зменшуються за контрастом).

Контраст останньої цифри, після якої пацієнтки неправильно визначали дві послідовні цифри, з поправкою на раніше неправильну кількість відповідей, визначав контрастну чутливість пацієнтки.

Для проведення дослідження таблиці освітлювали рівномірно, розташовуючи на відстані 50 см від очей. Пацієнткам використовували корекцію для даної відстані (аддація +2,00 D) і оклюдером закривали інше око.

Референтні значення $\log CS$ за таблицями «The Mars Numeral Contrast Sensitivity Test» [150]:

- 1,72-1,92 $\log CS$ – нормальні показники контрастної чутливості для пацієнток молодого та середнього віку;
- 1,52-1,76 $\log CS$ – нормальні показники контрастної чутливості для пацієнток старше 60 років;
- 1,04-1,48 $\log CS$ – контрастна чутливість знаходиться на середньому рівні;
- 0,52-1,00 $\log CS$ – значне зниження контрастної чутливості;
- $<0,48 \log CS$ – стійке зниження контрастної чутливості.

Внутрішньоочний тиск вимірювали безконтактно-оптичним методом за допомогою пневмотонометра Huvitz HNT-7000 за стандартною методикою, коригуючи отримані дані відповідно до товщини рогівки. Для кожного ока дослідження проводили тричі та визначали усереднене значення.

Біомікроскопічне дослідження проводили за допомогою щілинної лампи SLM-2ER. При огляді досліджували передній відрізок ока (стан повік,

кон'юнктиви, наявність та ступінь помутніння оптичних середовищ – рогівки, кришталика, склистого тіла).

Існує декілька класифікацій стадій катаракти. В Україні традиційно використовується наступна класифікація, згідно якої стадії катаракти залежно від зрілості поділяються на 4 групи:

- початкова – пацієнт відмічає мушки, плями перед очима, але гострота зору становить 1,0 при перевірці за таблицями Сівцева-Головіна, незважаючи на помутніння кришталика, підтверджене біомікроскопічно (у вигляді «шпиць» та «вакуолей»);
- незріла – характеризується наявністю різної кількості помутнінь, присутніх у певних ділянках кришталика. Вони можуть включати ділянки з високою та низькою щільністю, та наявні прозорі волокна кришталика. Гострота зору становить 0,1 та краще при перевірці за таблицями Сівцева-Головіна;
- зріла – тотальне помутніння кришталика, рефлекс з очного дна відсутній. Гострота зору гірша за 0,1 за таблицями Сівцева-Головіна;
- перезріла – щільне біле помутніння, що є результатом дегенерації кіркових волокон кришталика. Капсула часто напружена або зморшкувата. Морганієва катаракта – це тип перезрілої катаракти, при якій ядро занурюється в кіркові волокна. Гострота зору зазвичай гірша, ніж рахунок пальців біля обличчя або рухи руки;

З метою оцінки ступеня помутніння кришталика нами було використано класифікацію LOCS III (Lens Opacities Classification System, 1993) [182]. Вона є більш об'єктивною та стандартизованою, широко використовується як науковцями, так і клініцистами, дозволяє порівнювати ступінь помутніння кришталика та розрізняти види катаракти. Адже у класифікації звернено увагу не лише на зміни ядра (ядерні помутніння та зміна кольору ядра по шкалі від 1 до 6), а й на наявність кортикальних помутнінь (кортикальна катаракта по шкалі від 1 до 5) та субкапсулярних змін (задня субкапсулярна катаракта по шкалі від 1

до 5). Класифікація LOCS III представлена 6 еталонними зображеннями змін ядра кришталика:

- 1-й ступінь – ядро м'яке, майже прозоре;
- 2-й ступінь – ядро дуже низької щільності, світло-сірого відтінку;
- 3-й ступінь – ядро низької щільності, сірувато-жовтого або світло-сірого відтінку;
- 4-й ступінь – ядро середньої щільності з жовтим або сірим відтінком;
- 5-й ступінь – щільне ядро янтарно-жовтого кольору;
- 6-й ступінь – дуже щільне ядро, бурштинового або чорного кольору.

Також є по 5 еталонних зображень кортикальних та задніх субкапсулярних змін кришталика.

Зміни кришталика 3-ї стадії та вище мають вплив на функції органу зору.

Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Ocular 90D та щілинної лампи при медикаментозному мідріазі за допомогою 1% розчину Тропікаміду. Досліджували прозорість скловидного тіла, стан судин сітківки, наявність, локалізацію та кількість м'яких та твердих ексудатів.

Фотореєстрацію очного дна проводили за допомогою оптичної системи Kanghua APS-BER.

Пацієнтам було виконано оптичну когерентну томографію (ОКТ) на апараті Optopol Revo NX.

З метою виключення появи новоутворених судин виконували ОКТ-ангіографію.

З метою фіксації функціональних змін пацієнтам було запропоновано проводити обстеження за сіткою Амслера: з метою проведення самоконтролю щодо виявлення викривлення горизонтальних і вертикальних ліній.

2.3. Методи імунологічних досліджень

Дослідження проводилося на базі клінічної лабораторії імунології Державної установи «Інститут урології Національної академії медичних наук

України» (директор – член-кореспондент Національної академії медичних наук України Возіанов Сергій Олександрович).

Визначення рівня цитокінів визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням наборів тест-систем для визначення IL-2, -4, -5, -6, -10, TNF- α , IFN- γ (IBL International, Німеччина). Оцінку результатів проводили за допомогою фотометра “Sunrise” (Австрія), Immunotech Diaklon (Франція). Оцінка рівня цитокінів проводилась до лікування та через 2, 5 та 12 місяців після лікування.

Дослідження виконувалося за допомогою планшетки з 96 лунками. За методикою проведення дослідження, у лунки додавали: по 100 мкл стандартів для побудови калібрувальної кривої; в інші лунки додавали по 100 мкл досліджуваної сироватки; в усі лунки – по 50 мкл відповідних антитіл. Далі за методикою планшетки інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім ретельно промивали буфером 5 разів та видаляли залишки рідини. На наступному етапі в кожну лунку додавали по 100 мкл кон'югату. Планшетки інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого знову їх промивали 5 разів та додавали у кожну лунку по 100 мкл ТМВ-субстрату хромогену. Проводили інкубацію протягом 15 хвилин, зупиняли ферментативно-субстрактну реакцію, додаючи у кожну лунку по 100 мкл H₂SO₄. Після завершення реакції проводили визначення оптичної щільності стандартів і зразків досліджуваної сироватки при довжині хвилі 450 нанометрів.

Для достовірної оцінки результатів дослідження калібрували стандартну криву, яка при правильному виконанні повинна бути була лінійною і вказувати прямо пропорційний характер між рівнем концентрації цитокіну в сироватці крові та оптичною щільністю. Отримані результати порівнювали відповідно до кривої.

2.4. Методи біохімічних досліджень

Проводили визначення рівня 25(OH)D – активний метаболіт вітаміну D – з метою визначення забезпеченості ним організму. Вміст 25(OH)D в сироватці

крові визначали згідно з стандартним набором тест-систем 25-Hydroxy Vitamin D – метод імуноферментного аналізу. Забір крові відбувався у вакутейнер з розділювальним гелем. Калібратори та зразки розводили біотинільованим 25(OH)D. В ході реакції 25(OH)D стандартів та зразків конкурує з біотинільованим 25(OH)D за місцями зв'язування на високо специфічних анти-25(OH)D-антитілах вівці. Після аспірації реагенту та промивки додається пероксидаза хрому, кон'югована з авідином, утворюється комплекс, який далі кількісно визначається в ході інкубації з субстратом тетраметилбензидин гідрохлорид. Інтенсивність розвинутого забарвлення зворотно пропорційна вмісту 25(OH)D у зразку. За результатами виміру стандартів будується калібрувальна крива, відповідно до якої визначається концентрація 25(OH)D у досліджуваних зразках у нмоль/л.

Відповідно до класифікації ступеня забезпеченості організму вітаміном D (Central European Recommendations, 2013) [101], дефіцит вітаміну D визначається при рівні 25(OH)D менше 50 нмоль/л, а його недостатність – при 50,1-74,9 нмоль/л.

Класифікація менопаузи STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) деталізує фази репродуктивного старіння жінок, враховуючи біомаркери та зміни в репродуктивній системі [183]. Основні стадії включають:

1. Пре-менопауза:

- продовжується, доки жінка продовжує мати регулярні менструаційні цикли;
- може включати періоди зі збільшеною нерегулярністю циклів та змінами в їх тривалості.

2. Пері-менопауза:

- це перехідний період перед остаточною зупинкою менструації;
- можливість з'явлення клінічних ознак менопаузи, таких як припинення функції яєчників, зменшення кількості яйцеклітин, підвищення рівня гонадотропінів.

3. Менопауза:

- визначається, коли жінка не має менструацій протягом 12 послідовних місяців;
- позначає остаточну зупинку репродуктивної функції.

4. Постменопауза:

- період після менопаузи, коли відсутні менструації;
- розділяється на ранню постменопаузу (перші 5 років після менопаузи) та пізню постменопаузу (наступні 5 років після менопаузи).

Класифікація STRAW враховує не лише вік жінки, але і біомаркери, такі як рівень гормонів та фізіологічні зміни в репродуктивній системі, що дозволяє точніше визначити її фазу репродуктивного старіння. Це корисно для клінічних досліджень та для оцінки стану організму жінок в період менопаузи.

Визначення концентрації фолікулстимулюючого та лютеїнізуючого гормонів проводили методом імуноферментного аналізу стандартними наборами тест-систем. Фолікулстимулюючий гормон був у межах 23-153 Од/л, лютеїнізуючий гормон – 16-54 Од/л в групі дослідження та групі контролю. Отримані показники свідчать, що жінки з зазначених груп знаходяться у постменопаузальному періоді.

2.5. Методи статистичних досліджень

Для представлення результатів дослідження використовували методи описової статистики. Узагальнюючі кількісні змінні, отримані із створеної електронної бази первинних даних, представлені середніми величинами зі стандартним відхиленням. Для оцінки вірогідності отриманих результатів використовували t-критерій Стьюдента (у випадку нормального розподілу значень кількісної змінної) та непараметричні критерії оцінки вірогідності (у випадку відмінного від нормального розподілу значень первинних даних). Так, зокрема, для визначення вірогідності різниці між середніми величинами, отриманими в незалежних сукупностях використовували критерій Манна-Уїтні.

Також для порівняння показників, отриманих в різних групах спостереження, використовувались рутинні показники наочності (для порівняння показників в динаміці – показники динамічних рядів – темпи приросту/зниження). Для аналізу зміни показників в часі для пов'язаних вибірок використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA у випадку нормального розподілу даних та Т-критерій Вілкоксона у випадку розподілу, відмінного від нормального. Для визначення зв'язку між кількісними показниками використовували методи кореляційного аналізу: розраховували коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (у випадку нормального закону розподілу даних) та показник рангової кореляції Спірмена (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Статистичну значущість результатів оцінювали за заданим граничним рівнем похибки першого роду не більше за 5% ($p < 0,05$). При статистичній обробці первинних даних використовувались статистичні пакети MedStat V5.2; EZR (R-Statistics).

РОЗДІЛ 3
ВПЛИВ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ВІТАМІНУ D ТА ПОРУШЕНЬ
ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ЖІНОК У
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ
НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ВІКОВОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ МАКУЛИ.
РОЗРОБКА НОВОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ

3.1. Вплив зниженого рівня вітаміну D на функціональні показники органа зору

У нашому дослідженні брали участь жінки у постменопаузальному періоді. Всіх пацієток нами було розділено на наступні групи:

- контрольна група – 20 пацієток (20 очей) без вікової дегенерації макули на обох очах;
- група дослідження – 68 пацієток (68 очей) з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на одному чи на обох очах (рис. 3.1).

У результаті проведеного нами дослідження у пацієток контрольної групи та групи дослідження не було виявлено різниці за віком ($p > 0,05$).

Пацієткам з обох груп було проведено визначення гостроти зору та контрастної чутливості.

При проведенні аналізу результатів візометрії, виявлено відмінності в групах контролю та дослідження. Так, показники гостроти зору за шкалою LogMAR (ETDRS) у групі дослідження були нижче та становили $0,18 \pm 0,07$, що достовірно відрізнялося від показників контрольної групи, що становили $0,11 \pm 0,05$ (табл. 3.1.1).

Порівняння логарифмічних показників контрастної чутливості у вищезазначених групах також виявило їхню достовірну відмінність. А саме, у контрольній групі логарифмічні показники контрастної чутливості (log CS) були вищі та становили $1,59 \pm 0,04$ log CS. Для пацієток із групи дослідження даний показник був знижений та складав $1,03 \pm 0,1$ log CS. Дані зміни свідчать, що у пацієток постменопаузального віку з групи дослідження знижене сприйняття

об'єктів низької контрастності за наявності захворювання, а саме вікової дегенерації макули ($p < 0,001$).

Таблиця 3.1.1

**Порівняльна оцінка функціональних показників
у пацієток груп дослідження та контролю, ($\bar{X} \pm \sigma$)**

| | Група дослідження (n=68 очей) | Контрольна група (n=20 очей) | Рівень значення відмінності між групами, p |
|---|--|---|---|
| Гострота зору за шкалою LogMAR (ETDRS) | 0,18±0,07 | 0,11±0,05 | <0,001 |
| Логарифмічні показники контрастної чутливості (log CS) | 1,03±0,1 | 1,59±0,04 | <0,001 |

Ми проаналізували функціональний стан органа зору (а саме показники гостроти зору та значення логарифмічних показників контрастної чутливості) у пацієток постменопаузального періоду в залежності від рівня забезпеченості організму вітаміном D.

В результаті визначення рівня забезпеченості організму вітаміном D виявлено, що у пацієток, що були залучені в дослідження, він знаходиться на низькому рівні, а саме наявний дефіцит та недостатність (відповідно до класифікації Central European Recommendations, 2013) [101]. Дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D менше 50 нмоль/л) було виявлено у 42 осіб з групи дослідження та 15 осіб з групи контролю. Недостатність вітаміну D (рівень 25(OH)D у межах 50-75 нмоль/л) спостерігали у 26 осіб з групи дослідження та 5 осіб з групи контролю.

При порівняльній оцінці показників гостроти зору у групах пацієток з різним рівнем забезпеченості вітаміном 25(OH)D нами було виявлено, що у пацієток з групи дослідження вона була нижчою серед жінок, що мали дефіцит

вітаміну D у порівнянні з тими жінками, що мали його недостатність ($p < 0,001$) (таблиця 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

**Порівняльна оцінка показників гостроти зору у групах пацієток
з різним рівнем забезпеченості вітаміном D, ($X \pm \sigma$)**

| Рівень 25(OH)D, нмоль/л | Група | Кількість осіб | Гострота зору за шкалою LogMAR (ETDRS) | Рівень значення відмінності між групами, p |
|--|--------------------------------|---------------------------|---|---|
| Дефіцит (менше 50) | Група дослідження 1 | n= 42 особи | 0,22±0,06 | p1-2 <0,001 |
| | Контрольна група 2 | n= 15 осіб | 0,12±0,04 | |
| Недостатність (51-75) | Група дослідження 3 | n= 26 осіб | 0,13±0,03 | p3-4 <0,05 |
| | Контрольна група 4 | n= 5 осіб | 0,05±0,05 | |

Так, у пацієток з групи дослідження показники максимально коригованої гостроти зору становили $0,22 \pm 0,06$ серед тих жінок, що мали дефіцит вітаміну D, та були вищими (на рівні $0,13 \pm 0,03$) серед жінок з недостатністю вітаміну D.

Схожу картину відмічали і у контрольній групі: $0,12 \pm 0,04$ та $0,05 \pm 0,05$ відповідно. Таким чином можемо говорити про те, що рівень вітаміну D в організмі може впливати на показники гостроти зору у жінок у постменопаузальному періоді, коли нижчі показники гостроти зору спостерігаються при нижчих показниках забезпеченості організму вітаміном D.

При порівняльній оцінці логарифмічних показників контрастної чутливості у групах пацієток з різним рівнем забезпеченості вітаміном 25(OH)D нами було помічено, що у пацієток з групи дослідження показники також були нижчими серед жінок з дефіцитом вітаміну D у порівнянні з тими жінками, що мали його недостатність ($p < 0,05$) (таблиця 3.1.3).

**Порівняльна оцінка логарифмічних показників контрастної чутливості
у групах пацієток з різним рівнем забезпеченості вітаміном D, ($X \pm \sigma$)**

| Рівень 25(OH)D, нмоль/л | Група | Кількість осіб | Логарифмічні показники контрастної чутливості (log CS) | Рівень значення відмінності між групами, p |
|--|--------------------------------|---------------------------|---|---|
| Дефіцит (менше 50) | Група дослідження 1 | n= 42 особи | 0,99±0,09 | p1-2 <0,001 |
| | Контрольна група 2 | n= 15 осіб | 1,58±0,04 | p1-3 <0,001 |
| Недостатність (51-75) | Група дослідження 3 | n= 26 осіб | 1,09±0,06 | p3-4 <0,05 |
| | Контрольна група 4 | n= 5 осіб | 1,64±0,03 | p2-4 >0,05 |

Встановлено, що логарифмічні показники контрастної чутливості жінок з групи дослідження були на рівні $0,99 \pm 0,09$ при дефіциті вітаміну D та трохи вищими, а саме на рівні $1,09 \pm 0,06$ при недостатності вітаміну D.

Пацієтки з групи контролю мали незначну відмінність у контрастній чутливості, проте нижчі показники були зафіксовані у групі з дефіцитом вітаміну D ($1,58 \pm 0,04$ та $1,64 \pm 0,03$ відповідно).

У жінок постменопаузального періоду рівень забезпеченості організму вітаміну D може мати вплив на функціональні показники органа зору, а саме на гостроту зору та контрастну чутливість, але це питання потребує ще подальшого вивчення.

Нами було встановлено, що пацієтки у постменопаузальному періоді з нижчим рівнем забезпеченості організму вітаміном D, а саме з дефіцитом вітаміну D, мали нижчі показники гостроти зору за шкалою LogMAR (ETDRS) та нижчі показники логарифмічної контрастної чутливості порівняно з пацієнтами з недостатністю вітаміну D [184-187].

Нами було проведено кореляційний аналіз між рівнем вітаміну D у крові у жінок у постменопаузальному періоді та станом функціональних показників органа зору. Як видно з таблиці 3.1.4, було виявлено достовірний зв'язок між середньої сили (коефіцієнт кореляції -0,51) між забезпеченістю організму вітаміном D (а саме при наявності його дефіциту) та показниками гостроти зору у жінок з групи дослідження з наявністю вікової дегенерації макули. Виявлений зв'язок свідчить про те, що чим нижче рівень вітаміну D у крові, тим нижчі показники гостроти зору реєстрували у жінок.

Аналогічний кореляційний зв'язок середньої сили було помічено між рівнем вітаміну D та логарифмічними показниками контрастної чутливості у жінок постменопаузального періоду у групі дослідження із зареєстрованим дефіцитом вітаміну D (коефіцієнт кореляції становив 0,48), про що свідчать дані з таблиці 3.1.4.

Таблиця 3.1.4

Кореляція між рівнем вітаміну D (дефіцит та недостатність) та показниками гостроти зору та контрастної чутливості у групах жінок постменопаузального періоду до лікування

| Рівень 25(OH)D, нмоль/л | Група | Гострота зору за шкалою LogMAR (ETDRS) | Логарифмічні показники контрастної чутливості (log CS) |
|--------------------------------|--------------------------|---|---|
| Дефіцит (менше 50) | Група дослідження | -0,51 p<0,05 | 0,48 p<0,05 |
| | Контрольна група | -0,34 p>0,05 | 0,04 p>0,05 |
| Недостатність (51-75) | Група дослідження | -0,37 p>0,05 | 0,44 p>0,05 |
| | Контрольна група | -0,76 p>0,05 | 0,77 p>0,05 |

У той самий час при аналізі даних пацієток постменопаузального віку з групи контролю не було виявлено достовірних кореляційних зв'язків, що може свідчити про можливий вплив інших факторів на досліджуваний показник.

При проведенні периметрії нами не було виявлено істотних відмінностей між показниками у пацієток з групи дослідження та у пацієток з групи контролю ($p > 0,05$). Показники середньої світлочутливості сітківки становили 29 ± 3 dB та знаходилися у межах вікової норми.

Узагальнюючи дані, наведені в даному підрозділі, можемо говорити про те, що у пацієток у постменопаузальному періоді зі зниженим рівнем забезпеченості організму вітаміном D функціональні показники були гірші у групі дослідження. У жінок з даної групи у 61,76% було виявлено низький рівень вітаміну D, а саме його дефіцит. Показники гостроти зору у пацієток становили $0,22 \pm 0,06$ та логарифмічні показники контрастної чутливості були на рівні $0,99 \pm 0,09$.

В той же час не було виявлено чіткої кореляції між рівнем вітаміну D в організмі (його дефіцитом та недостатністю) та функціональними показниками у жінок контрольної групи, та у жінок із наявністю вікової дегенерації макули, сухої форми – група дослідження – що мали недостатність вітаміну D, хоча ступінь кореляційних зв'язків був у більшості випадків середнім та сильним. У 38,24% пацієток з групи дослідження визначалася недостатність вітаміну D, функціональні показники у цій групі були наступні: гострота зору – $0,13 \pm 0,03$, логарифмічні показники контрастної чутливості – $1,09 \pm 0,06$.

Однак у групі дослідження у пацієток у постменопаузальному періоді з наявністю вікової дегенерації макули, сухої форми, з підтвердженим дефіцитом вітаміну D зниження функціональних показників мають середній рівень кореляційного зв'язку з вітаміном D.

Клінічний приклад. Пацієнтка Ч., 66 років.

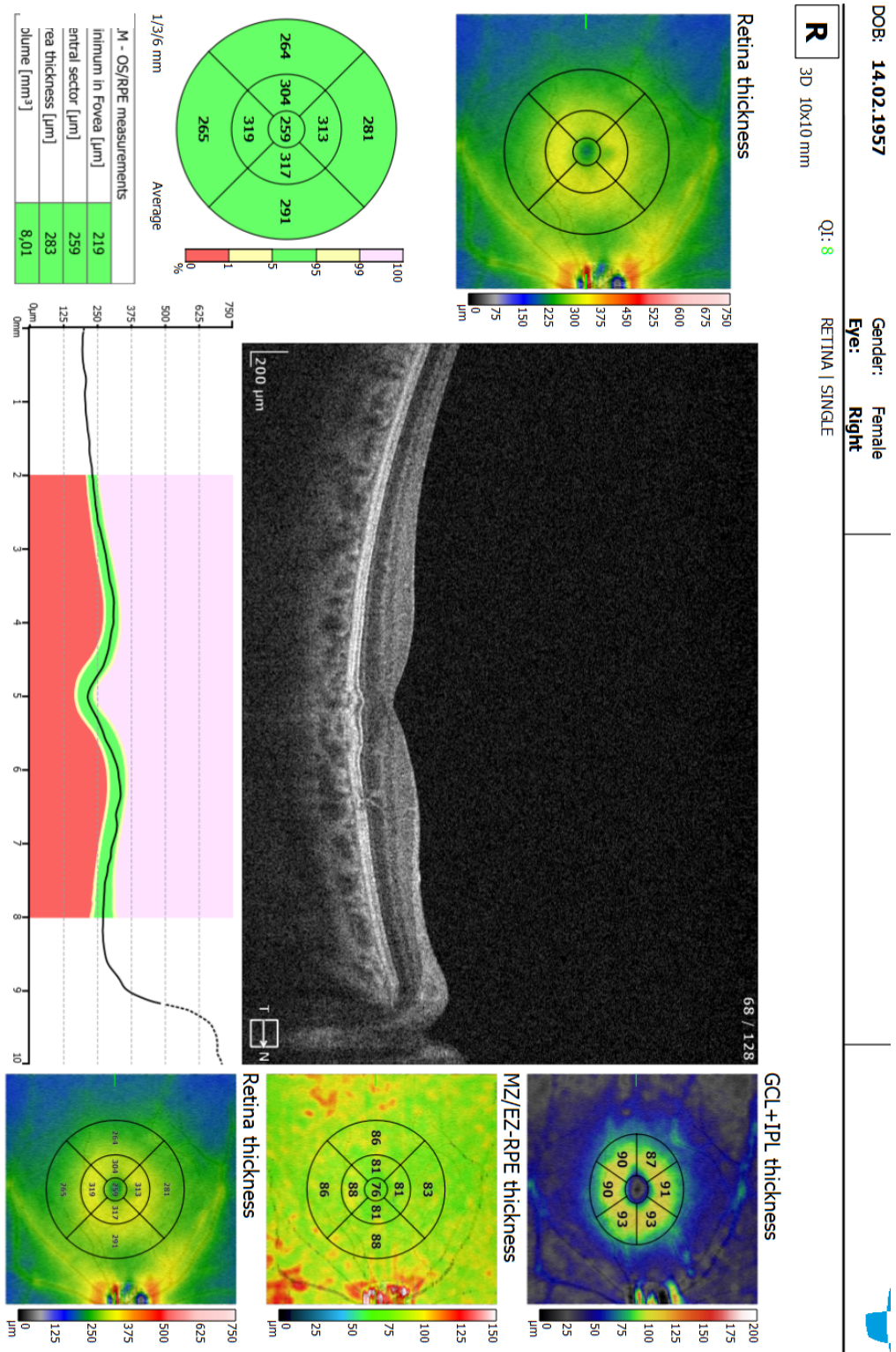


Рис. 3.1. Протокол ОКТ макулярної ділянки правого ока: множинні малі друзи та декілька друз середнього розміру (діаметр від 63 до 124 мікрон).

Діагноз: ВДМ, 2-а категорія за AREDS правого ока.

Ознаки за даними ОКТ: множинні малі друзи та декілька друз середнього розміру (діаметр від 63 до 124 мікрон).

Максимальна гострота зору з корекцією за шкалою ETDRS (logMAR): 0.0.

Контрастна чутливість за таблицями «The Mars Numeral Contrast Sensitivity Test»: 1,12.

Рівень вітаміну D: 48,4 нмоль/л.

3.2. Особливості цитокінового профілю крові у жінок у постменопаузальному періоді на тлі зниження рівня вітаміну D

Нещодавні дані епідеміологічних та експериментальних досліджень вказують на потенційну роль вітаміну D у патофізіології ВДМ [107, 108]. Одним із основних ефектів вітаміну D є потужне пригнічення прозапальних медіаторів. У разі дефіциту вітаміну D порушується здатність пригнічувати місцеву запальну реакцію, що в кінцевому результаті призводить до підвищеного ризику розвитку ВДМ.

Нами було обстежено 88 жінок постменопаузального віку та виявлено, що у пацієток як з групи дослідження, так і з контрольної групи спостерігали зниження рівня вітаміну D. Так, у пацієток з групи дослідження середні показники забезпеченості організму вітаміном D знаходилися на рівні $43,82 \pm 16,50$ нмоль/л (табл. 3.2.1). Вони були приблизно на такому ж рівні і серед жінок контрольної групи, де знаходилися на рівні $42,32 \pm 13,15$ нмоль/л (табл. 3.2.1). При цьому у групах не спостерігалось відмінності за цим показником ($p > 0,05$). З цього можемо зробити висновок, що зазначені групи були співставні за ступенем браку забезпеченості організму вітаміном D.

З віком, порушення регуляції про- та протизапальних цитокінів, клітинами пігментного епітелію сітківки, призводить до слабовираженого хронічного запалення, яке може продовжуватися протягом тривалого часу, а потім сприяти розвитку ВДМ [17, 18]. Вивченню ролі цитокінів та їх взаємозв'язку між запаленням і прогресуванням ВДМ присвячено багато робіт. Однак стабільних тенденцій щодо зміни їх рівня на сьогодні не встановлено.

Нами було перевірено цитокіни крові у зазначених груп жінок. В результаті проведеного дослідження виявлено зміни у цитокіновому профілі крові жінок у постменопаузальному періоді.

Пацієнтки з віковою дегенерацією макули, сухою формою, та браком забезпеченості організму вітаміном D, мали INF γ на рівні 140,94 \pm 55,23 пг/мл, TNF- α на рівні 130,30 \pm 20,74 пг/мл, IL-2 на рівні 109,02 \pm 15,98 пг/мл та IL-6 на рівні 137,64 \pm 31,74 пг/мл (табл. 3.2.1). В той час як показники зазначених цитокінів у жінок з групи контролю з аналогічними показниками рівню вітаміну D були вірогідно знижені ($p < 0,05$). Так, рівень INF γ становив 67,36 \pm 16,86 пг/мл, TNF- α – 40,5 \pm 10,52 пг/мл, IL-2 був на рівні 29,55 \pm 18,69 пг/мл та IL-6 на рівні 58,38 \pm 8,74 пг/мл (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Порівняльна оцінка показників імунітету у жінок постменопаузального віку з віковою дегенерацією макули, сухою формою, та жінок без офтальмологічної патології, ($X \pm \sigma$)

| Показник | Група дослідження, n=68 | Контрольна група, n= 20 | Рівень значення відмінності між групами, p |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| 25(OH)D, нмоль/л | 43,82 \pm 16,50 | 42,32 \pm 13,15 | >0,05 |
| INF γ , пг/мл | 140,94 \pm 55,23 | 67,36 \pm 16,86 | <0,05 |
| TNF- α , пг/мл | 130,30 \pm 20,74 | 40,5 \pm 10,52 | <0,05 |
| IL-2, пг/мл | 109,02 \pm 15,98 | 29,55 \pm 18,69 | <0,05 |
| IL-6, пг/мл | 137,64 \pm 31,74 | 58,38 \pm 8,74 | <0,05 |
| IL-4, пг/мл | 21,52 \pm 2,91 | 34,41 \pm 5,834 | <0,05 |
| IL-5, пг/мл | 30,17 \pm 9,03 | 60,76 \pm 18,90 | <0,05 |
| IL-10, пг/мл | 24,20 \pm 3,93 | 37,29 \pm 3,59 | <0,05 |

Таким чином, в результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що у осіб дослідної групи на тлі зниження рівня вітаміну D спостерігається посилення синтезу прозапальних цитокінів (рис. 3.2.1). Так, відмічено вірогідне підвищення рівня IFN- γ у 2 рази до $140,94 \pm 55,23$ пг/мл, TNF- α у 3 рази до $130,3 \pm 20,74$ пг/мл, IL-2 у 4 рази до $109,2 \pm 15,98$ пг/мл, IL-6 у 2 рази до $137,64 \pm 31,74$ пг/мл у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

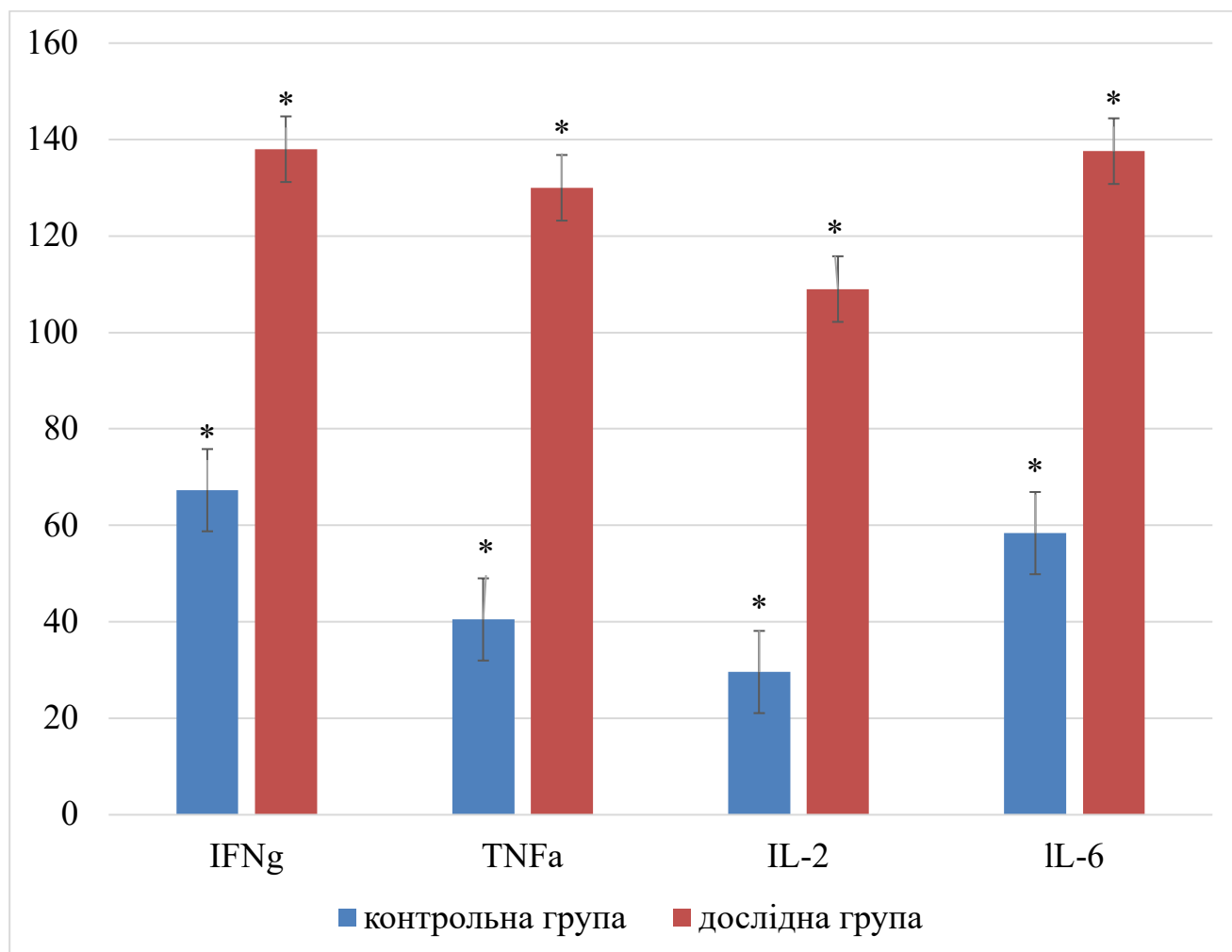


Рис. 3.2.1. Рівень прозапальних цитокінів у пацієток.

* – $p < 0,05$ при порівнянні груп.

При перевірці рівнів протизапальних цитокінів нами також була помічена вірогідна відмінність у показниках груп дослідження та контролю.

Так, у групі жінок без вікової дегенерації макули з наявним зниженням рівня вітаміну D показники IL-4 у крові становили $34,41 \pm 5,834$ пг/мл, IL-5 – $60,76 \pm 18,90$ пг/мл та IL-10 – $37,29 \pm 3,59$ пг/мл (табл. 3.2.1). В той же час рівні

вищевказаних цитокінів у групі пацієток з наявністю вікової дегенерації макули, сухої форми, були в наступних межах: ІЛ-4 – $21,52 \pm 2,91$ пг/мл, ІЛ-5 – $30,17 \pm 9,03$ пг/мл та ІЛ-10 – $24,20 \pm 3,93$ пг/мл (табл. 3.2.1).

Підсумовуючи вказане, можемо зробити висновок, що рівень протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-10 у жінок з досліджуваної групи був нижчим у порівнянні з даними контрольної групи ($p < 0,05$) (рис. 3.2.2). Так, спостерігали тенденцію до зниження ІЛ-4, ІЛ-10 та вірогідне зниження ІЛ-5.

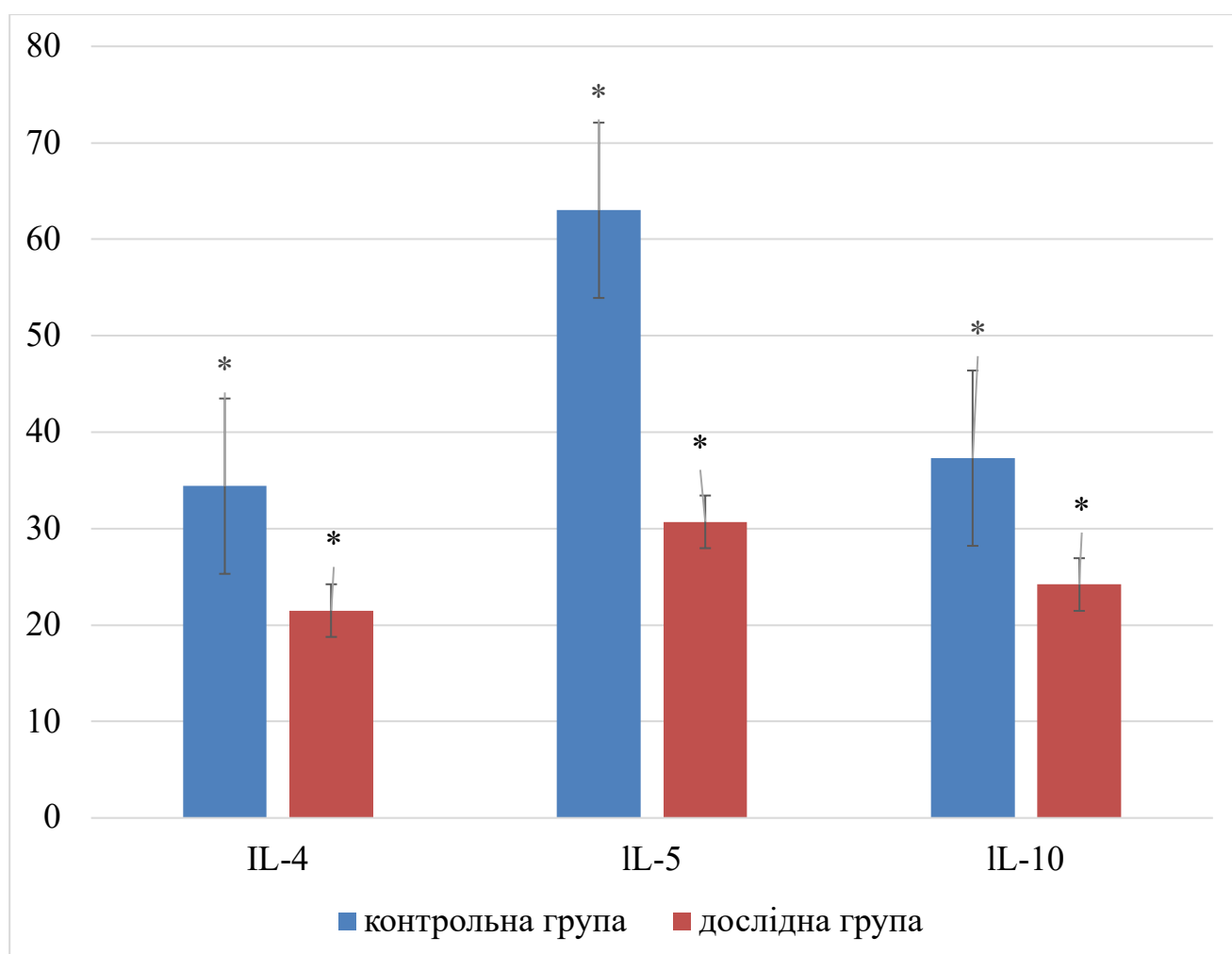


Рис. 3.2.2. Рівень протизапальних цитокінів у пацієток.

* – $p < 0,05$ при порівнянні груп.

Нами було проведено аналіз показників про- та протизапальних цитокінів серед пацієток з групи дослідження та групи контролю відповідно до рівня забезпеченості організму вітаміном D.

Під час аналізу було відмічено статистично значиму відмінність між показниками жінок з групи дослідження та контролю для різного ступеня забезпеченості організму вітаміном D ($p < 0,05$) (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Порівняльна оцінка показників прозапальних цитокінів (INF γ , TNF- α , IL-2, IL-6) до лікування у групах пацієток з різним рівнем забезпеченості вітаміном 25(OH)D, ($X \pm \sigma$)

| Рівень 25(OH)D, нмоль/л | Група | INFγ, пг/мл | TNF-α, пг/мл | IL-2, пг/мл | IL-6, пг/мл |
|--------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Дефіцит (менше 50) | Група дослідження | 140,91 $\pm 52,51$ | 133,36 $\pm 16,68$ | 110,68 $\pm 15,67$ | 141,79 $\pm 35,02$ |
| | Контрольна група | 66,67 $\pm 18,76$ | 38,5 $\pm 8,40$ | 37,48 $\pm 3,77$ | 37,48 $\pm 3,77$ |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ |
| Недостатність (51-75) | Група дослідження | 140,99 $\pm 60,44$ | 125,36 $\pm 25,61$ | 106,33 $\pm 16,43$ | 130,95 $\pm 24,76$ |
| | Контрольна група | 70,1 $\pm 5,42$ | 48,5 $\pm 15,52$ | 34,025 $\pm 17,13$ | 63,45 $\pm 7,82$ |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ |

В той же час у пацієток з наявністю вікової дегенерації макули, сухої форми, при підтвердженому дефіциті вітаміну D INF γ був на рівні

140,91±52,51 пг/мл, TNF- α – на рівні 133,36±16,68 пг/мл, IL-2 – на рівні 110,68±15,67 пг/мл та IL-6 – на рівні 141,79±35,02 пг/мл (табл. 3.2.2). Зазначені показники майже не відрізнялися від значень жінок дослідної групи, але з більш високими показниками забезпеченості організму вітаміном D (а саме на рівні його недостатності). Так, у цих пацієток спостерігали наступні значення цитокінів крові: показники INF γ становили 140,99±60,44 пг/мл, TNF- α – 125,36±25,61 пг/мл, IL-2 – 106,33±16,43 пг/мл та IL-6 – 130,95±24,76 пг/мл (табл. 3.2.2).

Також схожа ситуація була і з пацієтками контрольної групи (табл. 3.2.2). При аналізі даних жінок з недостатністю та дефіцитом вітаміну D у крові, нами було виявлено, що INF γ був на рівні 70,1±5,42 пг/мл та 66,67±18,76 пг/мл, TNF- α – 48,5±15,52 пг/мл та 38,5±8,40 пг/мл, IL-2 – 34,025±17,13 пг/мл та 37,48±3,77 пг/мл та IL-6 – 63,45±7,82 пг/мл та 37,48±3,77 пг/мл відповідно.

Таким чином, при порівнянні груп дослідження та контролю між собою за ступенем браку вітаміну D була помічена статично значима відмінність ($p < 0,05$). В той же час, при порівнянні даних показників у середині груп ми не помітили статично значимої відмінності, що може свідчити про те, що у пацієток зі зниженими рівнями вітаміну D в організмі страждають про- та протизапальні ланки імунітету [188, 189].

Аналогічна картина нами спостерігалася і з рівнями протизапальних цитокінів у пацієток постменопаузального віку.

Групи дослідження та контролю (при різному ступені браку вітаміну D в організмі) мали вірогідну відмінність у показниках протизапальних цитокінів між собою ($p < 0,05$) (табл. 3.2.3).

Проте при дослідженні зазначених цитокінів усередині груп вірогідної відмінності відповідно до рівнів вітаміну D не спостерігалось. У пацієток з групи дослідження ми виявили наступні значення: IL-4 знаходився у межах 21,08±2,76 пг/мл у жінок з дефіцитом вітаміну D та 22,24±3,07 пг/мл при його недостатності. Рівні IL-5 становили 33,10±10,39 пг/мл та 27,68±8,40 пг/мл, рівні IL-10 – 24,57±4,15 пг/мл та 23,61±3,53 пг/мл відповідно (табл. 3.2.3).

Порівняльна оцінка показників протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10) до лікування у групах пацієнок з різним рівнем забезпеченості вітаміном 25(ОН)D, ($X \pm \sigma$)

| Рівень 25(ОН)D, нмоль/л | Група | ІЛ-4, пг/мл | ІЛ-5, пг/мл | ІЛ-10, пг/мл |
|--------------------------------|---|--------------------|--------------------|---------------------|
| Дефіцит (менше 50) | Група дослідження | 21,08 ±2,76 | 33,10 ±10,39 | 24,57 ±4,15 |
| | Контрольна група | 37,48 ±3,77 | 61,41 ±21,13 | 37,48 ±3,77 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 |
| Недостатність (51-75) | Група дослідження | 22,24 ±3,07 | 27,68 ±8,40 | 23,61 ±3,53 |
| | Контрольна група | 33,0 ±4,47 | 58,2 ±4,32 | 36,53 ±3,14 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 |

При порівнянні цитокінового профілю за ступенем забезпеченості організму вітаміном D у жінок без офтальмологічної патології нами було встановлено, що наступні показники не мали достовірної відмінності. У пацієнок значення ІЛ-4 були в межах $33,0 \pm 4,47$ пг/мл при рівні 25(ОН)D в крові 51-75 нмоль/л, та становили $37,48 \pm 3,77$ пг/мл при зниженні забезпеченості вітаміну в організмі нижче 50 нмоль/л. Для цитокіну ІЛ-5 показники були на рівні $58,2 \pm 4,32$ пг/мл та $61,41 \pm 21,13$ пг/мл, для ІЛ-10 – $36,53 \pm 3,14$ пг/мл та $37,48 \pm 3,77$ пг/мл відповідно (табл. 3.2.3).

Отже, при порівнянні між собою даних двох груп жінок постменопаузального віку за ступенем вираженості порушення забезпеченості організму вітаміном D, було помічено, що дані групи достовірно відрізняються між собою ($p < 0,05$). Але нами не відмічалось вірогідної відмінності усередині зазначених груп.

Отримані результати вказують свідчить про наявність дисбалансу в імунному статусі пацієток, що підтримує автоімунний запальний процес та створює умови для прогресування захворювання.

3.3. Результати офтальмологічного та імунологічного обстеження після проведеного лікування

Лікування вікової дегенерації макули є складним процесом та потребує удосконалення. Враховуючи характер захворювання, важливим є комплексний підхід до лікування, що повинен мати патогенетичну направленість на орган зору. Розуміючи дію чинників навколишнього середовища, порушення імунного статусу, необхідним є використання препаратів вітаміну D для комплексного та повноцінного лікування хворих.

Одним з методів лікування вікової дегенерації макули, сухої форми, є використання комбінації антиоксидантів.

На третьому етапі дослідження нами було призначено лікування для пацієток з групи дослідження (68 пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою) відповідно від обраної тактики ведення хворих.

Пацієнтам з віковою дегенерацією макули, сухою формою, призначали традиційне лікування, що включало застосування препарату за формулою AREDS-2 – група AREDS-2. Це фіксована комбінація, що включала в себе:

- лютеїн 10 мг
- зеаксантин 2 мг
- вітамін С – 500 мг
- вітамін Е – 400 МО
- 25 мг оксиду цинку
- 2 мг оксиду міді

Зазначений препарат пацієнтки групи AREDS-2 приймали по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 2 місяців з інтервалом 3 місяці. Курс препаратами повторювали 3 рази на рік.

Пацієнтам, які потрапили у другу групу – група AREDS-2 та вітамін D – додатково до традиційної терапії призначали препарати вітаміну D по 6000-8000 МО/д протягом 2 місяців з інтервалом 3 місяці. Аналогічно з пацієнтами з групи AREDS-2 курс повторювали 3 рази на рік.

Оцінку ефективності результатів лікування препаратами за формулою AREDS-2 та препаратами вітаміну D у жінок постменопаузального віку з віковою дегенерацією макули, сухою формою, проводили, аналізуючи дані клініко-функціональних, лабораторних методів обстеження (з метою контролю рівня забезпеченості організму вітаміном D та рівнів цитокінів у крові), які проводилися у вихідному стані, через 2, 5 та 12 місяців.

3.3.1. Динаміка клінічної симптоматики у пацієток на тлі лікування препаратами вітаміну D

Враховуючи, що вітамін D має широкий спектр дії, а саме поліпшує метаболічний статус, впливає на імунні реакції організму, має протизапальний ефект, нами вивчався вплив комбінованої терапії з використанням препаратів вітаміну D на стан органу зору.

Гострота зору після лікування у жінок, які приймали препарати за формулою AREDS-2, становила $0,2 \pm 0,06$ (табл. 3.3.1.1). У той час як гострота зору у жінок з групи AREDS-2 та вітамін D була на рівні $0,19 \pm 0,08$ (табл. 3.3.1.1).

Показники контрастної чутливості після проведення курсу лікування становили $1,01 \pm 0,10$ та $1,0 \pm 0,09$ відповідно (табл. 3.3.1.1).

Таблиця 3.3.1.1

**Динаміка зорових функцій у пацієнток з віковою дегенерацією макули,
сухою формою, на тлі лікування препаратами вітаміну D ($X \pm \sigma$)**

| Показник | Строки обстеження | Група AREDS-2 | Група AREDS-2 + вітамін D | Рівень значення відмінності між групами, p |
|-----------------------|--|----------------------|----------------------------------|---|
| Гострота зору | До лікування | 0,19±0,06 | 0,18±0,07 | >0,05 |
| | Після лікування | 0,2±0,06 | 0,19±0,08 | >0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | <0,05 | <0,05 | |
| Контрастна чутливість | До лікування | 1,04±0,09 | 1,02±0,1 | >0,05 |
| | Після лікування | 1,01±0,10 | 1,0±0,09 | >0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | <0,05 | <0,05 | |

З даної таблиці видно, що показники гостроти зору всередині зазначених груп дослідження мали незначні відмінності, залишаючись приблизно на одному рівні у порівнянні з вихідним станом ($p < 0,05$).

Гострота зору знизилася на 7,56% у жінок, які приймали лише препарати AREDS-2, та на 6,78% у групі, де додатково призначали препарати вітаміну D. При порівнянні груп між собою не відмічено достовірних змін у погіршенні гостроти зору ($p > 0,05$) (рис. 3.3.1.1).

Логарифмічні показники контрастної чутливості після проведення лікування мали незначну негативну динаміку в обох групах, проте більше зниження даного показника спостерігали у жінок, які були у групі AREDS-2.

Контрастна чутливість знизилася на 2,8% у жінок з групи AREDS-2, в той самий час у жінок, які додатково приймали препарати вітаміну D цей показник знизився лише на 2,25%. Проте при порівнянні груп між собою ці дані достовірно не відрізнялися ($p>0,05$) (рис. 3.3.1.1).

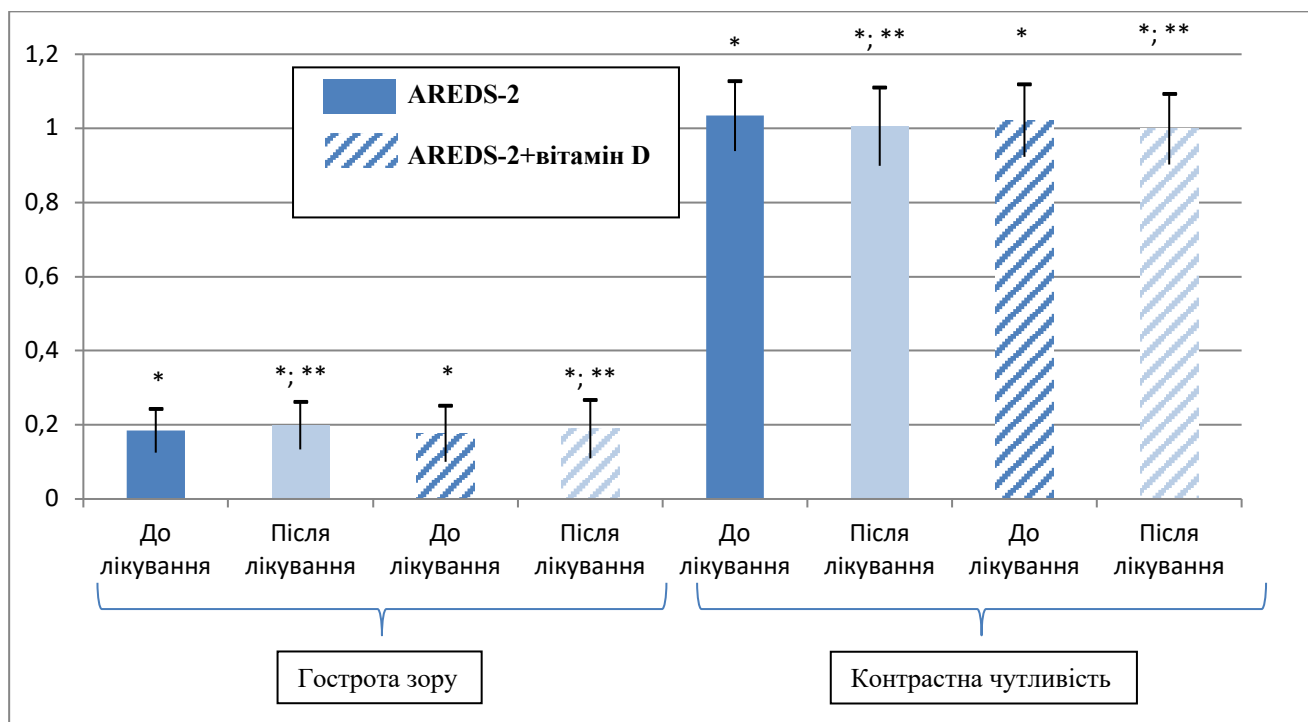


Рис. 3.3.1.1. Динаміка зорових функцій у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування препаратами вітаміну D, ($X\pm\sigma$).

Примітки:

* – $p>0,05$ при порівнянні груп;

** – $p<0,05$ при порівнянні до/після всередині групи.

Таким чином, додаткове застосування препаратів вітаміну D у комплексному лікуванні жінок постменопаузального віку з ВДМ, сухою формою, дозволило знизити темпи погіршення контрастної чутливості у даних пацієток. Проте для отримання більш достовірних результатів необхідно збільшити тривалість спостереження, адже ВДМ – хронічне повільно

прогресуюче захворювання, і оцінювати результати потрібно через більший проміжок часу.

Аналізуючи результати динамічного спостереження через 2 місяці після початку лікування нами не було помічено достовірних змін у показниках гостроти зору та контрастної чутливості ($p > 0,05$) як у середині групи, так і між групами ($p > 0,05$) (табл. 3.3.1.2).

Починаючи з 5 місяця дослідження було виявлено достовірне зниження гостроти зору у жінок, які приймали лише препарати групи AREDS-2 ($p < 0,05$). В той час як у жінок, які додатково приймали препарати вітаміну D зміну гостроти зору не відмічали.

Також не було помічено достовірних змін у показниках контрастної чутливості, ні між групами, ні у самих групах ($p > 0,05$).

При проведенні обстеження через 12 місяців після початку лікування пацієнток з віковою дегенерацією макули за традиційною схемою та з додаванням препаратів вітаміну D відмічено, що динаміка погіршення показників гостроти зору та контрастної чутливості була незначно вища серед жінок, які приймали лише традиційну терапію.

Динамічне спостереження зорових функцій у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування препаратами вітаміну D, ($X \pm \sigma$)

| Показник | Строки обстеження | Група AREDS-2 | Група AREDS-2 +вітамін D | Рівень значення відмінності між групами, p |
|-----------------------|--|----------------------|---------------------------------|---|
| Гострота зору | Через 2 місяці | 0,19±0,06 | 0,18±0,07 | >0,05 |
| | Через 5 місяців | 0,19±0,06 | 0,18±0,09 | >0,05 |
| | Через 12 місяців | 0,2±0,06 | 0,19±0,08 | >0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p (2 місяці – 12 місяців) | <0,05 | <0,05 | |
| Контрастна чутливість | Через 2 місяці | 1,03±0,10 | 1,02±0,09 | >0,05 |
| | Через 5 місяців | 1,02±0,10 | 1,02±0,10 | >0,05 |
| | Через 12 місяців | 1,01±0,10 | 1,00±0,09 | >0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p (2 місяці – 12 місяців) | <0,05 | <0,05 | |

При порівняльній оцінці показників гостроти зору у групах пацієток з різним рівнем забезпеченості вітаміном 25(OH)D нами було виявлено, що у жінок, які приймали лише препарати за традиційною схемою, вона була нижчою

серед жінок, що мали дефіцит вітаміну D у порівнянні з тими жінками, що мали його недостатність ($p < 0,05$) (таблиця 3.3.1.3).

Таблиця 3.3.1.3

Порівняльна оцінка показників гостроти зору у групах пацієток з різним рівнем забезпеченості вітаміном 25(OH)D, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$)

| Рівень 25(OH)D, нмоль/л | Група | Гострота зору за шкалою LogMAR (ETDRS) | Рівень значення відмінності між групами, p |
|--------------------------------|----------------------------------|---|---|
| Дефіцит (менше 50) | Група AREDS-2 | 0,21±0,05 | >0,05 |
| | Група AREDS-2 + вітамін D | 0,28±0,06 | |
| Недостатність (51-75) | Група AREDS-2 | 0,14±0,03 | >0,05 |
| | Група AREDS-2 + вітамін D | 0,11±0,06 | |

У жінок, яким призначали препарати за формулою AREDS-2 показники максимально коригованої гостроти зору становили $0,21 \pm 0,05$ серед тих жінок, що мали дефіцит вітаміну D, та були вищими (на рівні $0,14 \pm 0,03$) серед жінок з недостатністю вітаміну D.

Подібну картину було помічено серед жінок, які приймали додатково препарати вітаміну D: $0,28 \pm 0,06$ та $0,11 \pm 0,06$ відповідно.

При порівнянні жінок обох груп між собою за рівнем забезпеченості вітаміном D нами було помічено, що показники гостроти зору були нижчі серед осіб, які мали дефіцит вітаміну D, в порівнянні з його недостатністю (рис. 3.3.1.2).

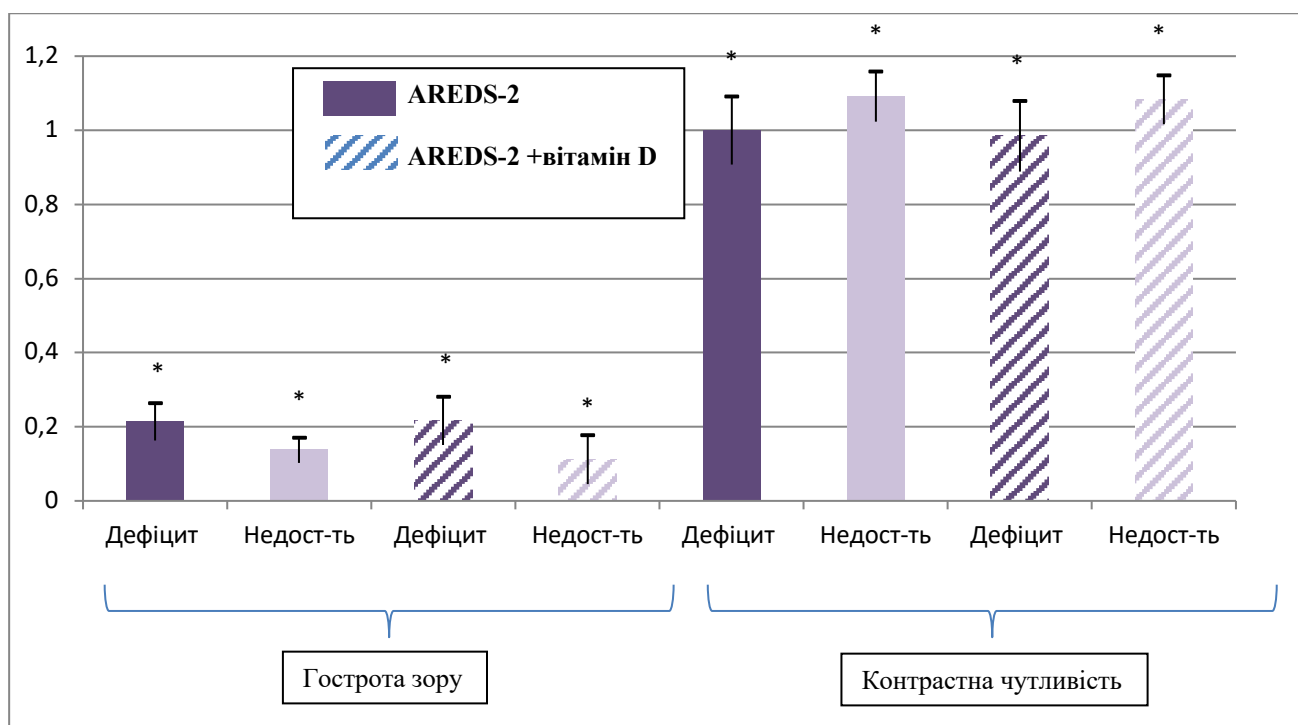


Рис. 3.3.1.2. Порівняльна оцінка показників гостроти зору та логарифмічних показників контрастної чутливості у групах пацієток з різним рівнем забезпеченості вітаміном 25(OH)D, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$).

Примітка. * – $p > 0,05$ при порівнянні груп.

Таким чином можна зробити висновок, що нижчі показники забезпечення організму вітаміном D характеризуються нижчими показниками гостроти зору серед пацієток з віковою дегенерацією макули.

При порівняльній оцінці логарифмічних показників контрастної чутливості у групах пацієток з різним рівнем забезпеченості вітаміном 25(OH)D нами було помічено, що у жінок, які приймали додатково до традиційної терапії препарати вітаміну D, показники були вищими серед пацієток з недостатністю вітаміну D ($1,08 \pm 0,06$), і нижчими при наявності його дефіциту $0,99 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) (табл.3.3.1.4).

Схожу картину спостерігали і у групі пацієток, яким була призначена лише традиційна терапія ($1,09 \pm 0,07$ та $1,0 \pm 0,09$ відповідно, $p < 0,05$) (рис. 3.3.1.2).

Порівнюючи між собою пацієток обох груп за рівнем забезпеченості вітаміном D відмітили, що показники знаходилися на приблизно однаковому рівні.

Отже можна підсумувати, що дефіцит вітаміну D впливає сильніше на показники контрастної чутливості в порівнянні з його недостатністю у досліджуваних групах пацієток.

Таблиця 3.3.1.4

Порівняльна оцінка логарифмічних показників контрастної чутливості у групах пацієток з різним рівнем забезпеченості вітаміном 25(OH)D на тлі лікування, ($\bar{X} \pm \sigma$)

| Рівень 25(OH)D, нмоль/л | Група | Логарифмічні показники контрастної чутливості (log CS) | Рівень значення відмінності між групами, p |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Дефіцит (менше 50) | Група AREDS-2 | 1,0±0,09 | >0,05 |
| | Група AREDS-2 + вітамін D | 0,99±0,09 | |
| Недостатність (51-75) | Група AREDS-2 | 1,09±0,07 | >0,05 |
| | Група AREDS-2 + вітамін D | 1,08±0,06 | |

Використання препаратів вітаміну D призводить до сповільнення прогресування показників контрастної чутливості, що може бути використано у лікуванні та профілактиці вікової дегенерації макули.

3.3.2. Динаміка імунологічного стану у пацієток на тлі лікування препаратами вітаміну D

Результати проведеного лікування з використанням препаратів вітаміну D засвідчили вірогідне підвищення в 2 рази вмісту 25(OH)D у пацієток з віковою

дегенерацією макули, сухою формою, у групі AREDS-2+ вітамін D ($p < 0,05$). Рівень 25(OH)D складав $84,81 \pm 16,43$ нмоль/л через 12 місяців після лікування. У групі жінок, які приймали лікування за традиційною схемою, рівень вітаміну D залишався стабільно низьким на рівні $45,09 \pm 16,37$ нмоль/л ($p > 0,05$) (табл.3.3.2.1).

Таблиця 3.3.2.1

Порівняльна оцінка рівня вітаміну 25(OH)D у жінок постменопаузального віку з віковою дегенерацією макули, сухою формою, до та після лікування, ($\bar{X} \pm \sigma$)

| Показник | До лікування (68 пацієток) група 1 | Група AREDS-2 після лікування група 2 | Група AREDS-2+ вітамін D після лікування група 3 | Рівень значення відмінності між групами, p p_{1-2} | Рівень значення відмінності між групами, p p_{1-3} |
|-------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--|--|--|
| 25(OH)D, нмоль/л | $43,82 \pm 16,50$ | $45,09 \pm 16,37$ | $84,81 \pm 16,43$ | $>0,05$ | $<0,05$ |

Результати динамічного спостереження через 2 місяці після початку лікування говорять нам про те, що вже почало відмічатися вірогідне підвищення рівня вітаміну D до $70,74 \pm 25,01$ нмоль/л серед жінок, які приймали комплексне лікування разом з препаратами вітаміну D ($p < 0,05$) (табл. 3.3.2.2).

Починаючи з 5 місяця дослідження виявлено зниження вмісту 25(OH)D у пацієток, так як у цей проміжок часу вони не приймали препарат.

При обстежені пацієток з віковою дегенерацією макули через 12 місяців після початку лікування за традиційною схемою та з додаванням препаратів вітаміну D відмічено вірогідну динаміку росту вмісту 25(OH)D у 2 рази у пацієток комбінованої групи ($p < 0,05$) (рис. 3.3.2.1).

Динамічне спостереження рівня вітаміну 25(OH)D у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$)

| Показник | Строки обстеження | Група AREDS-2 | Група AREDS-2 + вітамін D | Рівень значення відмінності між групами, p |
|-------------------------|--|----------------------|----------------------------------|---|
| 25(OH)D, нмоль/л | Через 2 місяці | 48,14±14,63 | 70,74±25,01 | <0,05 |
| | Через 5 місяців | 42,4±13,54 | 62,85±19,26 | <0,05 |
| | Через 12 місяців | 45,09±16,37 | 84,81±16,43 | <0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | >0,05 | <0,05 | |

При оцінці рівнів забезпеченості організму вітаміном D серед пацієток з групи AREDS-2 не було помічено вірогідних змін даного показника при оцінці як через 2 місяці (показники становили 48,14±14,63 нмоль/л), так і через 5 місяців (показники були на рівні 42,4±13,54 нмоль/л), і через 12 місяців (рівень 25(OH)D крові становив 45,09±16,37 нмоль/л).

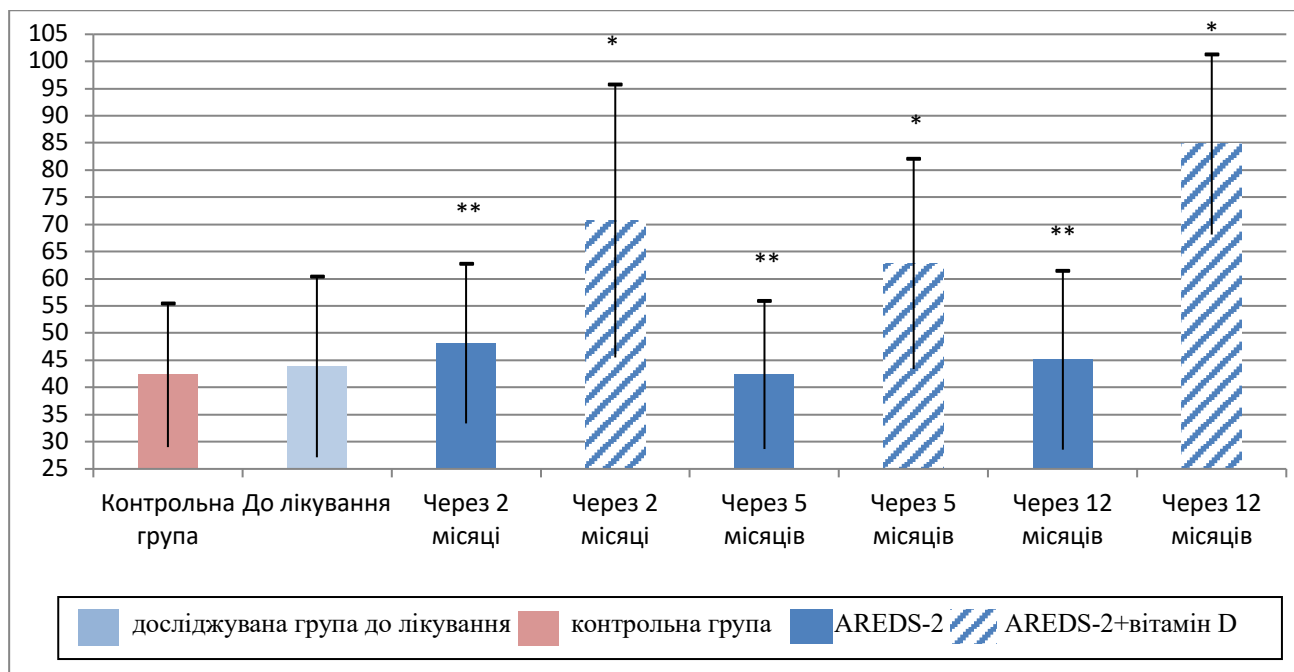


Рис. 3.3.2.1. Динамічне спостереження показника 25(OH)D, нмоль/л у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування препаратами вітаміну D, ($X \pm \sigma$).

Примітки: * – $p < 0,05$ при порівнянні груп;

** – $p > 0,05$ при порівнянні до/після всередині групи AREDS-2.

На сьогодні не існує терапії ВДМ. Беручи до уваги багатофакторну етіологію захворювання, сучасні методи лікування ВДМ включають в себе комплекс препаратів: мембранопротектори, ангіопротектори, вітамінні та мікроелементні комплекси, фотодинамічну терапію, лазерне лікування, блокатори факторів росту ендотелію. Актуальним залишається питання пошуку та розробки новітніх методик лікування даного захворювання у зв'язку з недостатньою ефективністю існуючих схем.

У ряді досліджень у 1980-90-і рр. було виявлено зв'язок між антиоксидантним статусом, рівнем цинку та ризиком появи ВДМ [154-158].

Звертаючи увагу на патогенез ВДМ та механізми дії вітаміну D при різних офтальмологічних патологіях, вивчення можливостей його застосування при лікуванні ВДМ викликає зацікавленість у провідних фахівців з усього світу.

В результаті проведених нами досліджень було показано, що застосування вітаміну D мало вплив на рівні прозапальних цитокінів після 12 місяців його застосування.

Рівень INF γ у крові жінок з групи AREDS-2+ вітамін D були достовірно нижчими ($p < 0,05$), знизившись з $140,94 \pm 55,22$ пг/мл до $80,56 \pm 21,21$ пг/мл за 12 місяців прийому препарату вітаміну D (табл. 3.3.2.3). Також було достовірно відмічено зниження рівнів TNF- α (з $130,30 \pm 20,74$ пг/мл до $66,71 \pm 11,64$ пг/мл) у цієї групи пацієнток.

Таблиця 3.3.2.3.

**Порівняльна оцінка показників цитокінового профілю крові у жінок
постменопаузального віку з віковою дегенерацією макули,
сухою формою, до та після лікування, ($X \pm \sigma$)**

| Показник | До лікування (68 пацієнток) група 1 | Група AREDS-2 після лікування група 2 | Група AREDS-2+ вітамін D після лікування група 3 | Рівень значення відмінності між групами, р р1-2 | Рівень значення відмінності між групами, р р1-3 |
|---------------------------------------|--|--|---|--|--|
| INFγ, пг/мл | 140,94 \pm 55,22 | 118,53 \pm 15,42 | 80,56 \pm 21,21 | <0,05 | <0,05 |
| TNF-α, пг/мл | 130,30 \pm 20,74 | 124,41 \pm 11,26 | 66,71 \pm 11,64 | >0,05 | <0,05 |
| IL-2, пг/мл | 109,02 \pm 15,98 | 99,04 \pm 13,05 | 64,43 \pm 7,84 | <0,05 | <0,05 |
| IL-6, пг/мл | 137,64 \pm 31,74 | 126,54 \pm 8,13 | 81,2 \pm 24,16 | <0,05 | <0,05 |
| IL-4, пг/мл | 21,52 \pm 2,91 | 23,91 \pm 4,33 | 26,30 \pm 4,32 | <0,05 | <0,05 |
| IL-5, пг/мл | 30,17 \pm 9,03 | 37,09 \pm 11,25 | 52,17 \pm 18,06 | <0,05 | <0,05 |
| IL-10, пг/мл | 24,20 \pm 3,93 | 27,24 \pm 3,42 | 34,70 \pm 3,86 | <0,05 | <0,05 |

Рівні ІЛ-2 та ІЛ-6 також достовірно знизилися на фоні прийому препаратів вітаміну D, їх показники через 12 місяців лікування становили $64,43 \pm 7,84$ пг/мл та $81,2 \pm 24,16$ пг/мл відповідно, знизившись з $109,02 \pm 15,98$ пг/мл та $137,64 \pm 31,74$ пг/мл до лікування.

Аналізуючи показники цитокінового профілю, а саме ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, нами було помічено зміни їх рівнів у жінок постменопаузального віку, які приймали комбіновану терапію. Так, рівень ІЛ-4 збільшився по відношенню до даних на початку дослідження та становив $26,30 \pm 4,32$ пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 3.3.2.3). Також спостерігали ріст значень ІЛ-5 та ІЛ-10, які були на рівні $52,17 \pm 18,06$ пг/мл та $34,70 \pm 3,86$ пг/мл відповідно.

У жінок, які потрапили до групи AREDS-2, нами також були помічені коливання про- та протизапальних цитокінів, але з меншим ступенем вираженості.

За рівнем синтезу прозапальних цитокінів спостерігали в динаміці в процесі лікування через 2, 5 та 12 місяців після лікування (табл. 3.3.2.4).

Пацієнти із ВДМ були розділені на дві групи, одній із них застосовували терапію AREDS-2, а в іншій – поєднання застосування AREDS-2 і вітаміну D. Як показали отримані дані через 2 місяці після лікування в групі пацієток, які приймали препарати за формулою AREDS-2, рівень прозапальних цитокінів залишався високим. Спостерігалась незначна тенденція до зниження ІЛ-2, ІЛ-6 і IFN- γ у порівнянні з даними до лікування. Однак впродовж наступних 5 та 12 місяців рівень ІЛ-2, ІЛ-6 практично не змінювався. Рівень IFN- γ мав незначну тенденцію до зниження через 5 та 12 місяців після лікування, однак залишався вищим у 2 рази у порівнянні з даними контрольної групи. Рівень TNF- α практично не змінювався в процесі лікування.

В групі пацієток, які приймали комбіновану терапію AREDS-2 і вітаміну D відмічалась тенденція до зниження цитокінів TNF- α , IFN- γ , ІЛ-2, ІЛ-6 вже через 2 місяці після лікування. Через 5 місяців після лікування вірогідних змін їх рівня встановлено не було, рівень цитокінів залишався практично таким самим як і після двох місяців лікування. Однак після 12 місяців після лікування було

встановлено, що рівень TNF- α вірогідно знизився практично у 2 рази і наближався до його значень у контрольній групі. Спостерігалась також тенденція до зниження IFN- γ та IL-6. Вірогідних змін рівня IL-2 після 12 місяців лікування виявлено не було у порівнянні з даними після лікування через 2 місяці, однак він був вірогідно нижчим у порівнянні з даними до лікування.

Таблиця 3.3.2.4.

**Динамічне спостереження імунологічного статусу
(рівень прозапальних цитокінів) у пацієток з віковою дегенерацією
макули, сухою формою, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$)**

| Показник | Строки обстеження | Група AREDS-2 | Група AREDS-2 + вітамін D | Рівень значення відмінності між групами, p |
|---|--|----------------------|----------------------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| INFγ, пг/мл | Через 2 місяці | 129,28 \pm 22,91 | 111,84 \pm 17,70 | <0,05 |
| | Через 5 місяців | 123,23 \pm 18,00 | 113,58 \pm 11,58 | <0,05 |
| | Через 12 місяців | 118,53 \pm 15,42 | 80,56 \pm 21,20 | <0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | <0,05 | <0,05 | |
| TNF-α, пг/мл | Через 2 місяці | 127,23 \pm 10,09 | 110,14 \pm 12,22 | <0,05 |
| | Через 5 місяців | 126,63 \pm 8,99 | 116,24 \pm 8,58 | <0,05 |
| | Через 12 місяців | 124,41 \pm 11,26 | 66,71 \pm 11,64 | <0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | >0,05 | <0,05 | |

Продовження табл. 3.3.2.4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------|--|--------------|--------------|-------|
| ІІ-2, пг/мл | Через 2 місяці | 101,14±16,30 | 68,47±12,80 | <0,05 |
| | Через 5 місяців | 100,01±11,12 | 73,59±8,42 | <0,05 |
| | Через 12 місяців | 99,04±13,05 | 64,45±7,84 | <0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | >0,05 | >0,05 | |
| ІІ-6, пг/мл | Через 2 місяці | 129,75±16,90 | 111,79±15,92 | <0,05 |
| | Через 5 місяців | 127,41±3,06 | 109,60±10,06 | <0,05 |
| | Через 12 місяців | 126,54±8,13 | 81,2±24,16 | <0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | >0,05 | <0,05 | |

Через 2 місяці після прийому препаратів пацієнткам обох груп було перевірено рівні цитокінів крові. У жінок з групи AREDS-2 рівень INF γ був наближений до початкових та становив 129,28±22,91 пг/мл. При наступному його дослідженні через 5 місяців не спостерігали достовірної вірогідності у коливанні його значень, які були 123,23±18,00 пг/мл. Через 12 місяців після початку лікування було виявлено вірогідне зниження INF γ на 14,86% відносно початкових значень (рис. 3.3.2.2).

Що стосується пацієток, які потрапили до групи, яким було призначено комбінований прийом препаратів, то у них спостерігалася інша динаміка. Через 2 місяці від початку лікування було відмічено тенденцію до зниження рівня INF- γ . В той же час порівняння показників через 2 та через 5 місяців не мали достовірної різниці, рівні INF- γ становили 111,84±17,70 пг/мл та 113,58±11,58 пг/мл відповідно. Достовірні зміни зниження показників на 43,95% відмічали через 12 місяців від початку прийому препаратів AREDS-2 та вітаміну D (рис. 3.3.2.2).

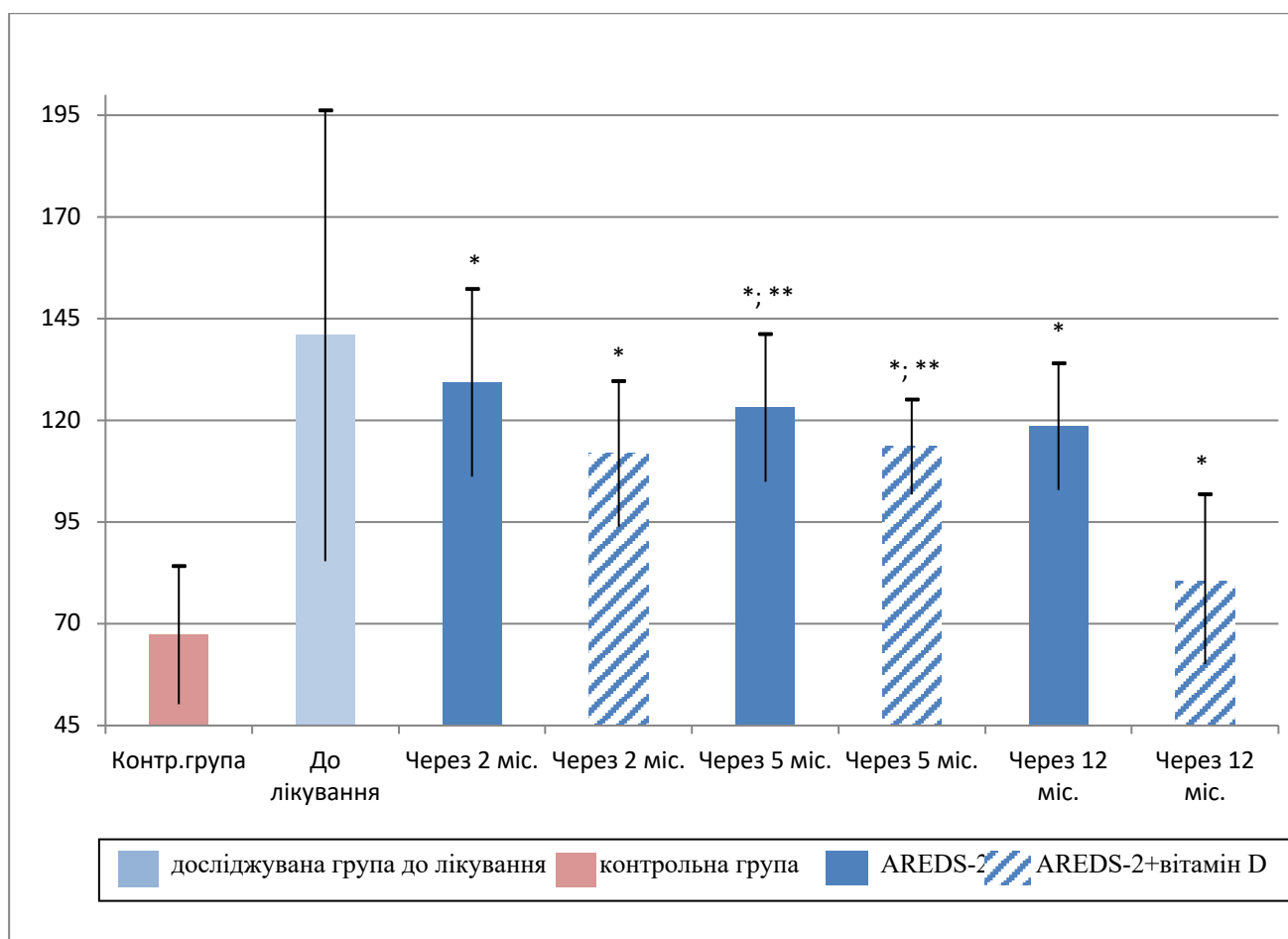


Рис. 3.3.2.2. Динамічне спостереження IFN- γ у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$).

Примітки:

* – $p < 0,05$ при порівнянні груп;

** – $p > 0,05$ при порівнянні до/після всередині групи.

Показники TNF- α теж змінювалися динамічно протягом 12 місяців спостереження. У пацієток, які приймали монотерапію за формулою AREDS-2, не спостерігалось достовірної відмінності у показниках цього інтерлейкіну. Так, через 2 місяці від початку лікування він мав незначну тенденцію до зниження (був на рівні $127,23 \pm 10,09$ пг/мл), залишаючись приблизно на такому ж рівні і через 5 місяців. Через 12 місяців його значення становили $124,41 \pm 11,26$ пг/мл, що майже не відрізнялися від вихідних рівнів (рис. 3.3.2.3).

Однак у групі жінок, яким призначили комбінацію препаратів AREDS-2 та вітамін D, нами було відмічено достовірне зниження цитокіну TNF- α протягом

усього терміну спостереження. Його показники коливалися від $110,14 \pm 12,22$ пг/мл через 2 місяці від початку лікування до $66,71 \pm 11,64$ пг/мл через 12 місяців (рис. 3.3.2.3).

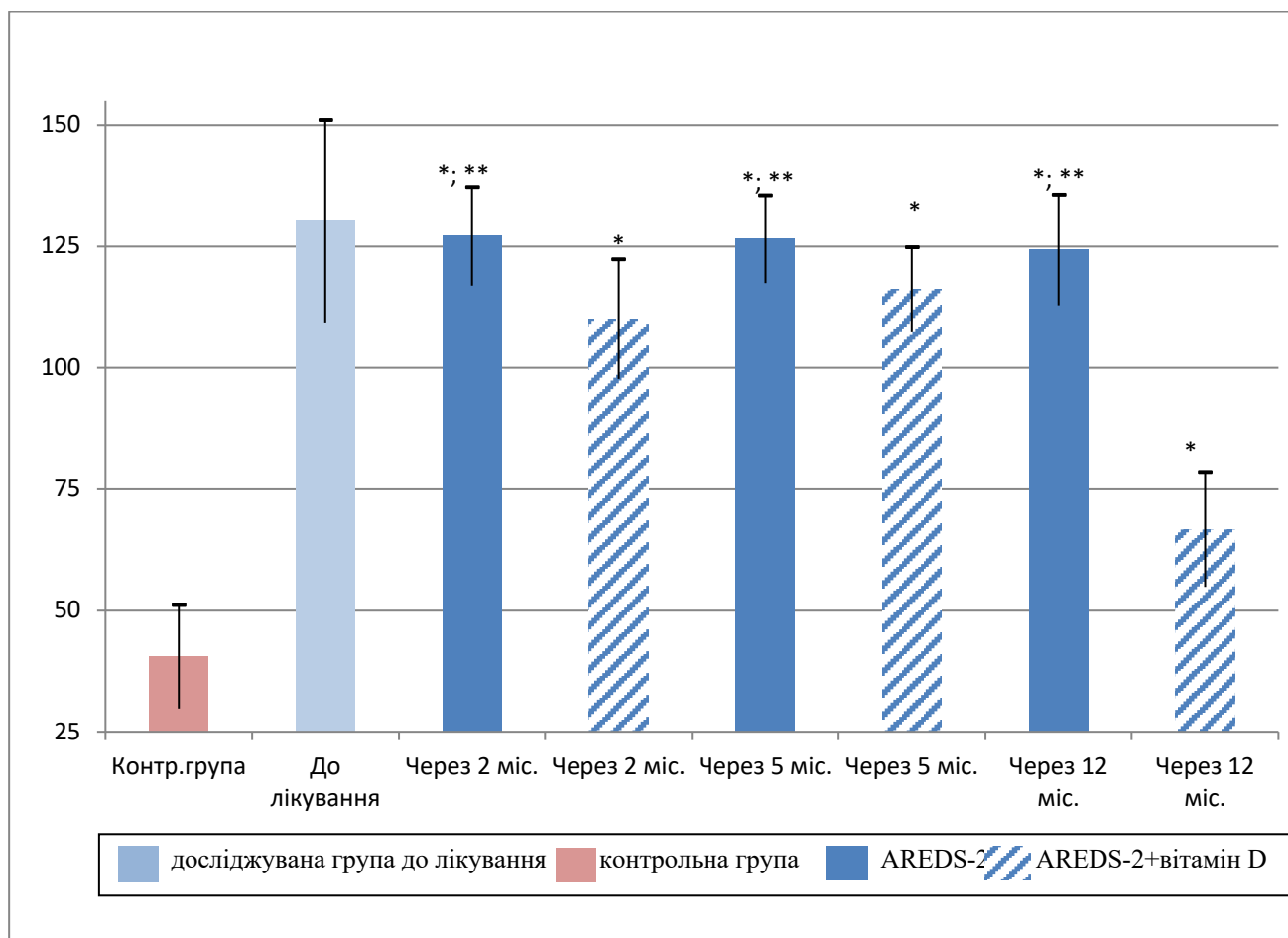


Рис. 3.3.2.3. Динамічне спостереження TNF-α у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$).

Примітки:

* – $p < 0,05$ при порівнянні груп;

** – $p > 0,05$ при порівнянні до/після всередині групи

Зміни IL-2 також спостерігалися у жінок з комбінованою схемою лікування. Через 2 місяці від початку прийому препаратів цитокін знаходився у межах $68,47 \pm 12,80$ пг/мл, будучи достовірно нижче за показники вихідного рівня. Надалі спостерігалася тенденція до росту IL-2 через 5 місяців з подальшим його зниженням до $64,45 \pm 7,84$ пг/мл через 12 місяців від початку лікування (рис. 3.3.2.4).

У пацієток з групи AREDS-2 статистично значимої відмінності у коливанні показників ІЛ-2 нами відмічено не було. Так, він мав тенденцію до зниження через 2 місяці від початку лікування і становив $101,14 \pm 16,30$ пг/мл. Однак потім його значення були майже на однаковому рівні, через 12 місяців його показники у крові жінок склали $99,04 \pm 13,05$ пг/мл (рис. 3.3.2.4).

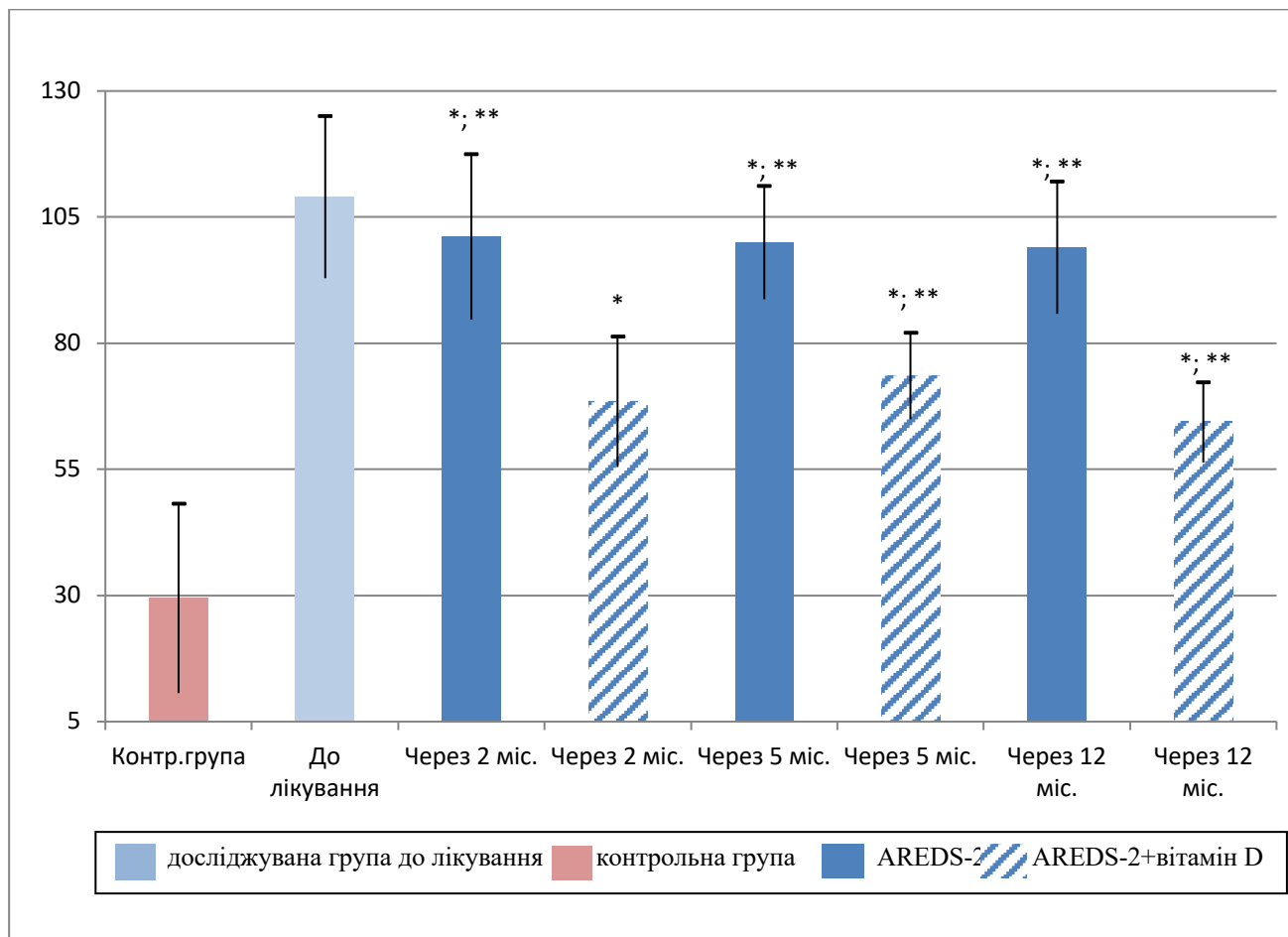


Рис. 3.3.2.4. Динамічне спостереження ІЛ-2 у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$).

Примітки:

* – $p < 0,05$ при порівнянні груп;

** – $p > 0,05$ при порівнянні до/після всередині групи.

Що стосується цитокіну ІЛ-6 у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, які приймали препарати за формулою AREDS-2, можемо зазначити, що він мав схожу тенденцію з ІЛ-2, знижуючись через 2 місяці від початку лікування, будучи на рівні $129,75 \pm 16,90$ пг/мл. Проте потім нами не було

помічено достовірних змін в його рівні в наступні терміни спостереження ($p > 0,05$). Через 12 місяців показники склали $126,54 \pm 8,13$ пг/мл (рис. 3.3.2.5).

У групі з комбінованою схемою лікування нами була відмічена тенденція до зниження цитокіну ІЛ-6. Через 2 місяці показники знизилися до $111,79 \pm 15,92$ пг/мл та залишалися на приблизно однаковому рівні на 5 місяць від початку лікування ($p > 0,05$). Через 12 місяців нами було відмічено подальше його зниження до $81,2 \pm 24,16$ пг/мл (рис. 3.3.2.5).

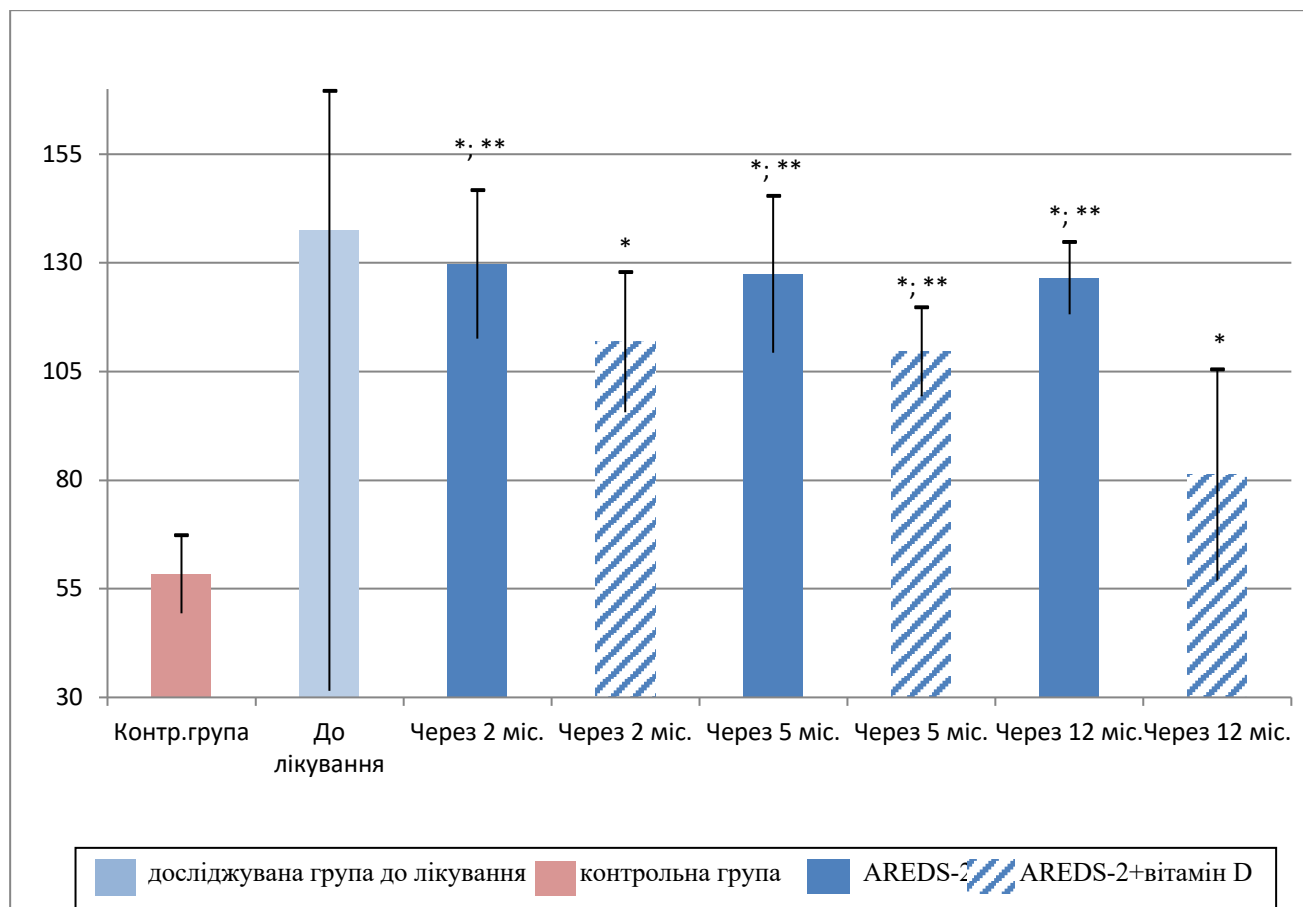


Рис. 3.3.2.5. Динамічне спостереження ІЛ-6 у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$).

Примітки:

* – $p < 0,05$ при порівнянні груп;

** – $p > 0,05$ при порівнянні до/після всередині групи.

При оцінці рівня протизапальних цитокінів було встановлено, що в групі пацієток, яким застосовували терапію AREDS-2 через 2 місяці після лікування спостерігається підвищення синтезу ІЛ-4 та ІЛ-10, що фактично наближало до

його показників у нормі, однак впродовж наступних 5 та 12 місяців спостерігали незначну тенденцію до зниження їх рівня. В той же час вірогідних змін рівня ІЛ-5 впродовж лікування при застосуванні AREDS-2 виявлено не було (табл. 3.3.2.5).

Таблиця 3.3.2.5.

**Динамічне спостереження імунологічного статусу
(рівень протизапальних цитокінів) у пацієнток з віковою дегенерацією
макули, сухою формою, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$)**

| Показник | Строки обстеження | Група AREDS-2 | Група AREDS-2 + вітамін D | Рівень значення відмінності між групами, p |
|-------------------------|--|----------------------|----------------------------------|---|
| ІЛ-4, пг/мл | Через 2 місяці | 34,22±8,35 | 23,07±5,49 | <0,05 |
| | Через 5 місяців | 28,78±6,43 | 20,53±2,80 | <0,05 |
| | Через 12 місяців | 23,91±4,33 | 26,30±4,32 | <0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | <0,05 | <0,05 | |
| ІЛ-5, пг/мл | Через 2 місяці | 32,58±8,13 | 45,83±8,29 | <0,05 |
| | Через 5 місяців | 34,13±10,94 | 41,39±9,71 | <0,05 |
| | Через 12 місяців | 37,09±11,25 | 52,17±18,06 | <0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | >0,05 | <0,05 | |
| ІЛ-10, пг/мл | Через 2 місяці | 33,38±6,86 | 25,06±6,29 | <0,05 |
| | Через 5 місяців | 30,21±5,01 | 24,82±6,80 | <0,05 |
| | Через 12 місяців | 27,24±3,42 | 34,70±3,86 | <0,05 |
| | Рівень значення відмінності між групами, p | <0,05 | <0,05 | |

При оцінці рівня цитокінів IL-4, IL-5, IL-10 в групі пацієток які отримували AREDS-2 з вітаміном D було виявлено, що рівень IL-4 і IL-10 через 2 місяця після лікування вірогідно не змінювався у порівнянні з даним до лікування і був нижчим у порівнянні з даними у групі пацієток, які застосовували лише AREDS-2. Така ж тенденція спостерігається і через 5 місяців після лікування. Тоді як через 12 місяців після лікування спостерігається підвищення рівня IL-4 у порівнянні з даними лікування через 2 місяці, однак його рівень залишався нижчим у порівнянні з даними групи AREDS-2. Така ж тенденція спостерігалася і при оцінці рівня IL-10, після 12 місяців лікування спостерігалось підвищення його рівня з даними лікування через 2 місяці, однак значення його рівня досягли значень, що і групі пацієток, яким застосовували AREDS-2. Щодо рівня IL-5, то підвищення його рівня спостерігали тільки в групі пацієток, яким застосовували AREDS-2 в поєднанні з вітаміном D вже через 2 місяці після лікування. Через 12 місяців після лікування встановлено зростання його рівня.

Показники IL-4 мали тенденцію до росту протягом 12 місяців спостереження у жінок, яким було призначено комбіновану терапію препаратами за формулою AREDS-2 та вітаміном D. Вона була помічена через 2 місяці від початку лікування, коли рівень цитокіну крові виріс до $23,07 \pm 5,49$ пг/мл. Показники знаходилися на приблизно однаковому рівні через 5 місяців та мали позитивну динаміку до росту через 12 місяців, збільшившись на 21,38% та будучи на рівні $26,30 \pm 4,32$ пг/мл (рис. 3.3.2.6).

Що стосується жінок, які потрапили у групу AREDS-2, то у них відмічали достовірне підвищення рівня IL-4 у крові через 2 місяці до $34,22 \pm 8,35$ пг/мл. Надалі нами було відмічено його зниження через 5 та через 12 місяців до $23,91 \pm 4,33$ пг/мл, будучи нижчими за аналогічні показники жінок з комбінованою терапією (рис. 3.3.2.6).

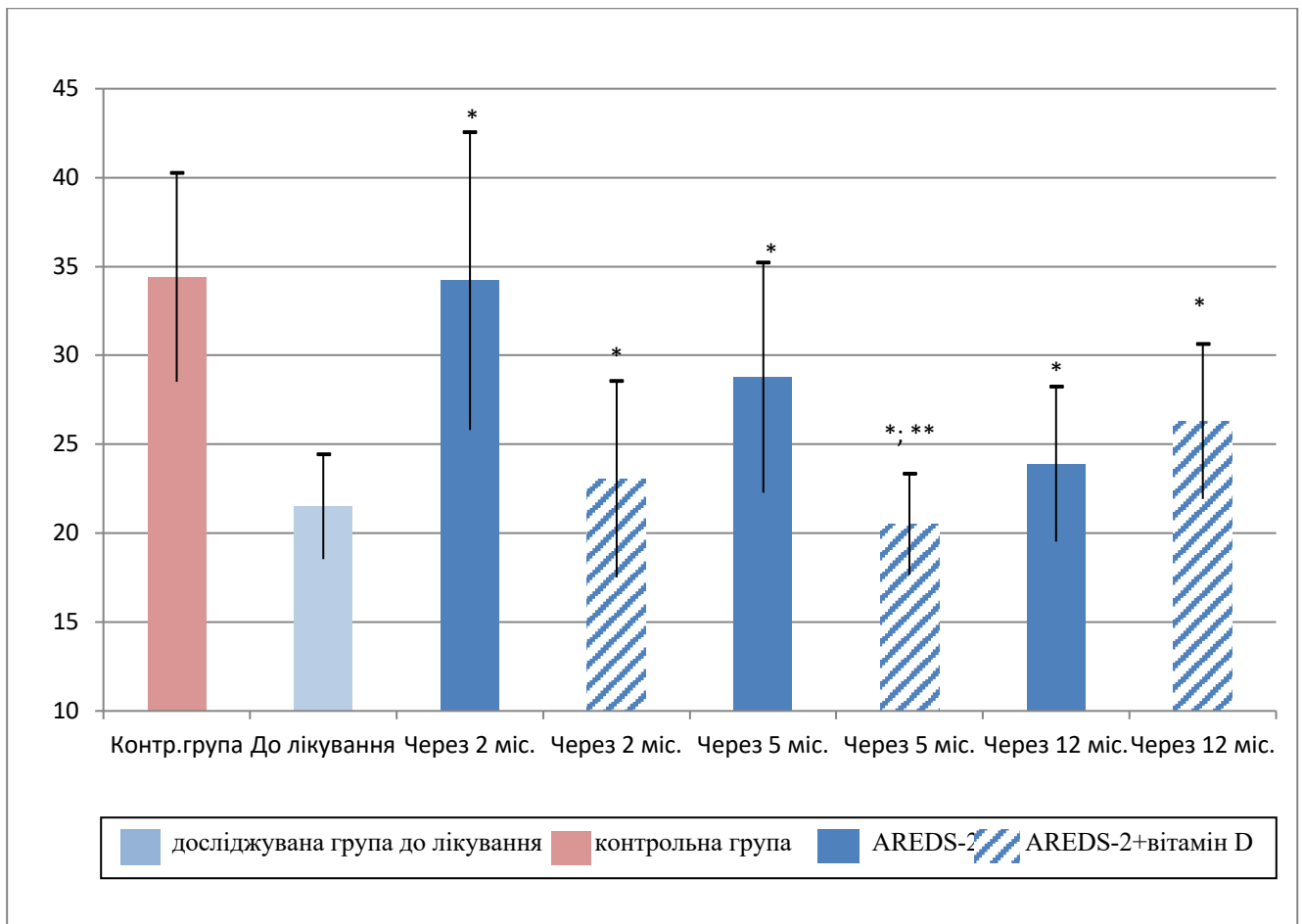


Рис. 3.3.2.6. Динамічне спостереження ІЛ-4 у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$).

Примітки:

* – $p < 0,05$ при порівнянні груп;

** – $p > 0,05$ при порівнянні до/після всередині групи.

Нами не було відмічено достовірних змін у динаміці цитокіну ІЛ-5 протягом 12 місяців у жінок при застосуванні препарату за формулою AREDS-2. Через 2 місяці від початку його значення складали $32,58 \pm 8,13$ пг/мл, поступово зростаючи до $37,09 \pm 11,25$ пг/мл на 12 місяць спостереження (рис. 3.3.2.7).

Щодо пацієток з ВДМ, сухою формою, які отримували комбіновану терапію, то у них відмічалася вірогідна тенденція до зростання ІЛ-5. Вже за 2 місяці прийому препаратів цитокін був на рівні $45,83 \pm 8,29$ пг/мл, незначно знизився на 5 місяць спостереження та достовірно виріс і становив $52,17 \pm 18,06$ пг/мл через 12 місяців (рис. 3.3.2.7).

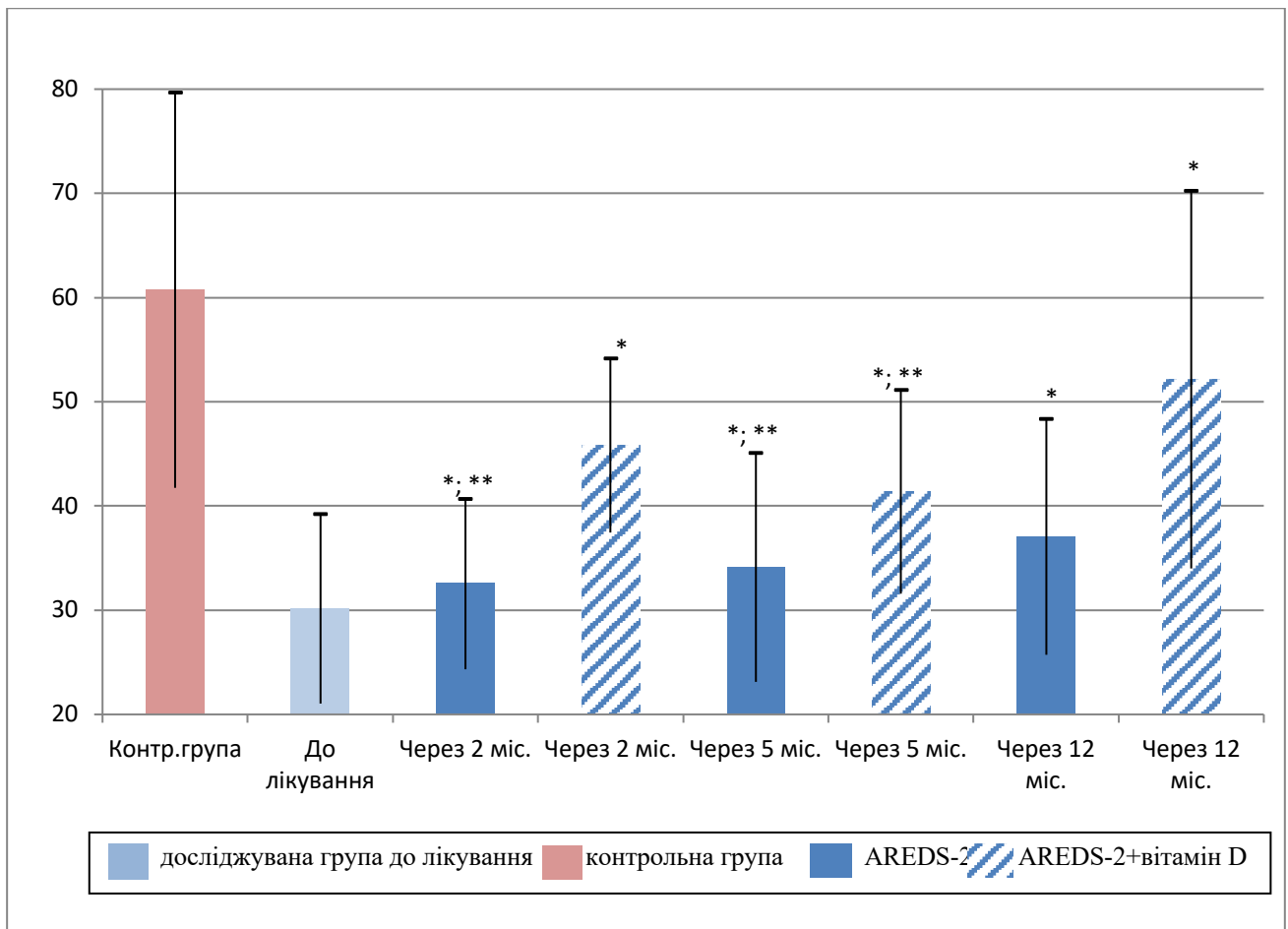


Рис. 3.3.2.7. Динамічне спостереження ІЛ-5 у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$).

Примітки:

* – $p < 0,05$ при порівнянні груп;

** – $p > 0,05$ при порівнянні до/після всередині групи.

При перевірці рівня ІЛ-10 у крові жінок з віковою дегенерацією макули, сухою формою, нами було відмічено його достовірне зростання у пацієток, які приймали монотерапію препаратами за формулою AREDS-2. Так, через 2 місяці від початку лікування рівень ІЛ-10 у крові складав $33,38 \pm 6,86$ пг/мл. Однак протягом наступних місяців спостереження ми виявили його незначну негативну динаміку, показники через 5 та 12 місяців становили $30,21 \pm 5,01$ пг/мл та $27,24 \pm 3,42$ пг/мл відповідно (рис. 3.3.2.8).

В той же час у пацієток, які потрапили до групи з комбінованою терапією AREDS-2 та вітамін D, починаючи з 2 місяця лікування була відмічена тенденція

до росту ІЛ-10. На 5 місяць його показники лишалися майже на тому ж рівні ($24,82 \pm 6,80$ пг/мл проти $25,06 \pm 6,29$ пг/мл на 2 місяць). При дослідженні через 12 місяців показники ІЛ-10 вірогідно підвищилися і становили $34,70 \pm 3,86$ пг/мл (рис. 3.3.2.8).

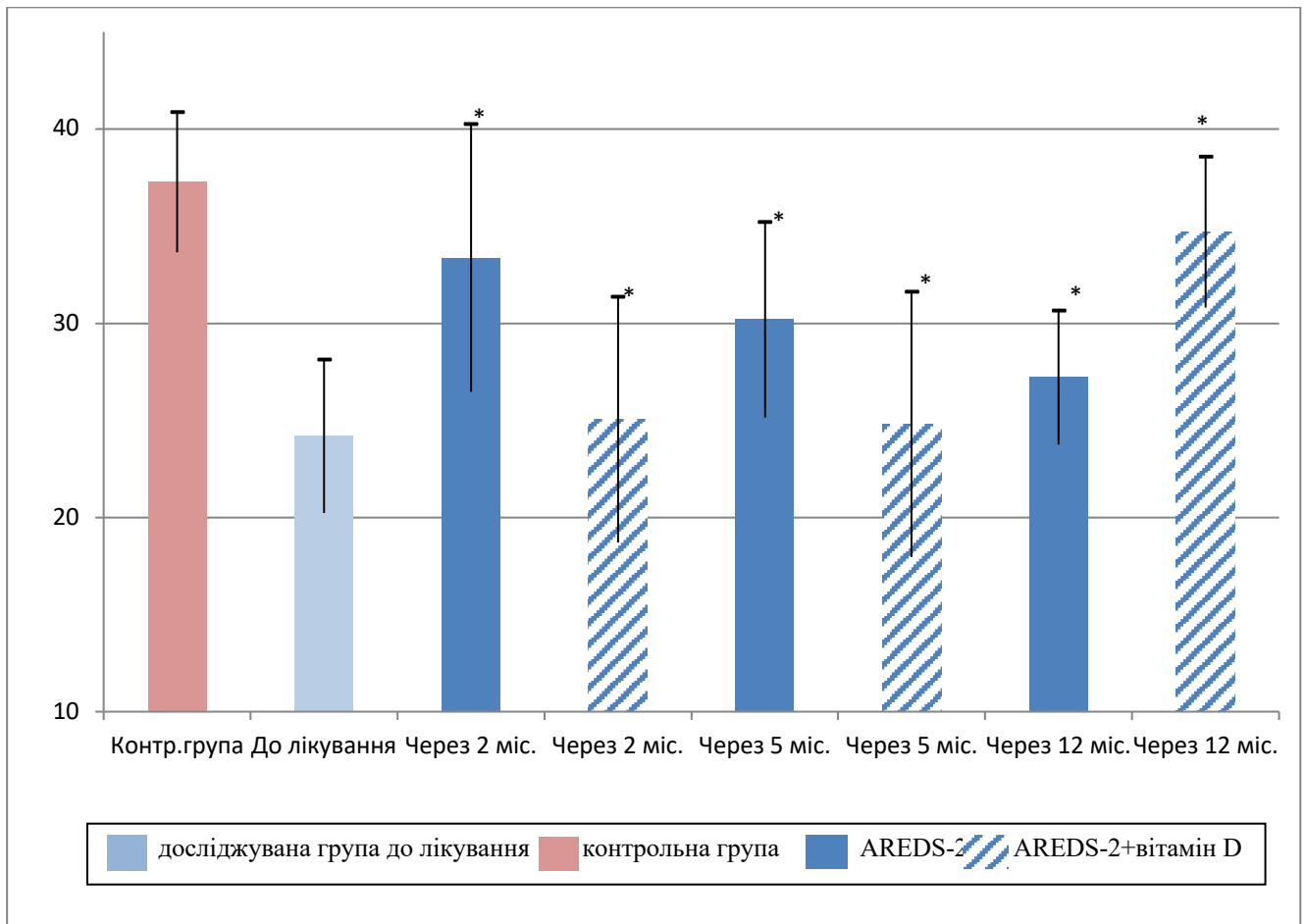


Рис. 3.3.2.8. Динамічне спостереження ІЛ-10 у пацієток з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на тлі лікування, ($X \pm \sigma$)

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні груп.

Таким чином, застосування вітаміну D показало кращий ефект на регуляцію синтезу прозапальних цитокінів, хоча їх рівень залишався вищим у порівнянні з даними контрольної групи [189].

Резюме до розділу 3

Проведені дослідження показали, що обстежені пацієнтки мали знижений рівень 25(OH)D різного ступеня: дефіцит вітаміну D (менше 50 нмоль/л) та його недостатність (50-57 нмоль/л). Серед жінок з віковою дегенерацією макули, сухою формою, у 61,76% було діагностовано дефіцит вітаміну D, та у 38,24% пацієнток виявлено недостатність вітаміну D. У групі контролю ці показники становили 75% та 25% відповідно.

У пацієнток з групи дослідження показники максимально коригованої гостроти зору становили $0,22 \pm 0,06$ серед тих жінок, що мали дефіцит вітаміну D, та були вищими (на рівні $0,13 \pm 0,03$) серед жінок з недостатністю вітаміну D. Схожу картину відмічали і у контрольній групі: $0,12 \pm 0,04$ та $0,05 \pm 0,05$ відповідно.

Логарифмічні показники контрастної чутливості у жінок з групи дослідження були на рівні $0,99 \pm 0,09$ при дефіциті вітаміну D та на рівні $1,09 \pm 0,06$ при недостатності вітаміну D. Пацієнтки з групи контролю мали незначну відмінність у контрастній чутливості, проте нижчі показники були зафіксовані у групі з дефіцитом вітаміну D ($1,58 \pm 0,04$ та $1,64 \pm 0,03$ відповідно).

При проведенні дослідження також з'ясували, що у жінок з групи дослідження на тлі зниження забезпечення організму вітаміном D спостерігається посилення синтезу прозапальних цитокінів Th₁-профілю, а саме вірогідне підвищення рівня IFN- γ у 2 рази, TNF- α у 3 рази, IL-2 у 4 рази та IL-6 у 2 рази у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Також у пацієнток з групи дослідження спостерігали зниження рівнів протизапальних цитокінів Th₂-профілю (IL-4, IL-5 та IL-10) у порівнянні з даними контрольної групи: була тенденція до зниження IL-4, IL-10 та вірогідне зниження IL-5 у 2 рази.

Пацієнток постменопаузального віку з віковою дегенерацією макули, сухою формою, було розподілено на 2 групи. Першій групі було призначено традиційну терапію (препарати групи AREDS-2), другій групі – препарати групи

AREDS-2 та препарати вітаміну D у дозі 6000-8000 МО/добу терміном на 2 місяці, з інтервалом не менше 3 місяців, повторюючи курс 3 рази на рік

Гострота зору через 12 місяців знизилася на 7,56% з $0,19 \pm 0,06$ до $0,2 \pm 0,06$ у жінок, які приймали лише препарати AREDS-2, та на 6,78% з $0,18 \pm 0,07$ до $0,19 \pm 0,08$ у групі, де додатково призначали препарати вітаміну D ($p > 0,05$). Логарифмічні показники контрастної чутливості після проведення лікування мали незначну негативну динаміку в обох групах, знизилися на 2,8% у жінок з групи AREDS-2, та на 2,25% у жінок, які додатково приймали препарати вітаміну D ($p > 0,05$).

Зниження синтезу прозапальних цитокінів Th₁-профілю відбулося на 43,95% для IFN- γ , на 38,87% для TNF- α , на 49,75% для IL-2 у та на 25,59% для IL-6.

Також у пацієнток спостерігали підвищення рівнів протизапальних цитокінів Th₂-профілю (IL-4 виріс на 21,38%, IL-5 – на 66% та IL-10 на 40,52%).

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій :

1. [184] Komarova TM, Vitovska OP, Komisarenko LI, Scholtz SK. Vitamin D level and its link with visual acuity and contrast sensitivity in patients with age-related macular degeneration. *Wiadomości Lekarskie*. 2023; LXXVI, 5 (2): 1173-1178.
2. [189] Комарова ТМ. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. *Імунологія та алергологія: Наука і практика*. 2023; 1-2: 20-28.
3. [185] Komarova TM, Vitovska OP. Contrast sensitivity test in dry age-related macula degeneration. *Tbilisi international ophthalmology conference TIOC 2021. Abstract Book; 2021 December 25; Tbilisi, Georgia; 2021, p 27-28*.
4. [186] Комарова ТМ. Визначення ранніх змін функціональних показників при віковій дегенерації макули. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2022; 2 (130): 44.

5. [188] Комарова ТМ, Вітовська ОП, Комісаренко ЮІ. Визначення забезпеченості організму вітаміном D при віковій дегенерації макули. Всеукраїнська науково-практична конференції «Актуальні питання офтальмології» Матеріали. Збірник тез; 2022 Вересень 21-22; Одеса; 2022, с 73-75.
6. [187] Комарова ТМ. Вплив забезпеченості організму вітаміном D на функціональні показники при віковій дегенерації макули. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). 2023; 1 (137): 100.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вікова дегенерація макули – це захворювання сітківки, яке вражає мільйони людей у всьому світі. Кількість хворих щороку невпинно зростає. У світі поширеність ВДМ становить 8,7%. Очікується, що до 2040 року 288 мільйонів осіб будуть мати діагноз ВДМ [6, 7]. Вікова дегенерація макули є однією з основних причин сліпоти в Сполучених Штатах Америки і третьою причиною сліпоти після глаукоми та катаракти [1, 190]. Річна економічна вартість втрати зору внаслідок ВДМ оцінюється в 4,6 мільярда доларів прямих медичних витрат у США [191]. За прогнозами очікується, до станом на 2050 рік у Європі кількість зареєстрованих випадків захворювання зросте на 15% і буде становити 77 мільйонів [8, 192].

ВДМ має значний вплив на якість життя, оскільки значною мірою впливає на читання, користування комп'ютером, планшетом, керування автомобілем, розпізнавання обличчя близьких та рідних людей, а також можливо пов'язана з виникненням депресії [193, 194].

У проспективному багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні, присвяченому віковій дегенерації жовтої плями (AREDS – Age-Related Eye Disease Study) [10], було виявлено, що більше 10% населення у віці 65-74 років мають симптоми та ознаки ВДМ, при цьому серед населення старше 75 років цей показник значно зріс (до 25%), а серед осіб старше 85 років – понад 30%.

ВДМ частіше зустрічається серед осіб кавказької та азіатської рас. The Baltimore eye survey виявило, що серед осіб кавказької раси поширеність ВДМ у 10 разів вища порівняно з афроамериканцями [195]. Нещодавнє кросс-секційне дослідження серед американців у віці 40 років і старше встановило, що поширеність ВДМ складає 6,5%, серед них на пізню ВДМ припадає 0,8% [196]. Дослідження також продемонструвало, що афроамериканці мали нижчий ризик розвитку ВДМ, ніж особи кавказької раси, співвідношення шансів щодо

поширеності ВДМ становило 0,37. Аналіз переважно серед осіб кавказької раси в США, Австралії та Європі показав, що поширеність ВДМ серед осіб віком до 75 років складає менше 1%, цей показник збільшувався до 4,6% серед осіб віком від 75 до 84 років, та становив 13% серед осіб старше 85 років [197]. Мета-аналіз популяційних досліджень в Японії, Китаї, Малайзії, Індії та Південній Кореї показав, що азіати у віці 40-79 років мали загальний рівень поширеності ВДМ 6,8%, що було подібним до відповідного рівня поширеності серед осіб кавказької раси (8,8%) [198].

Як відомо, суха форма ВДМ зустрічається у 85-90% усіх випадків ВДМ у всьому світі. Незважаючи на це, більше 80% втрати зору викликано вологою ВДМ [11]. Актуальними є заходи, які коректують патогенетичні зміни, уповільнюють перехід сухої форми у вологу.

На жаль, даних щодо поширеності та захворюваності ВДМ в Україні немає. Остання офіційна статистика, представлена на сайті МОЗ, доступна за 2017 рік та висвітлює захворюваність щодо захворювань сітківки. За цими даними, близько 1,5 мільйона дорослих мають хвороби ока та його придатків, близько 30% з яких – захворювання сітківки [199].

Війна в Україні порушила систему охорони здоров'я в країні, через що людям важко отримати належну медичну допомогу, в тому числі офтальмологічну. Це призводить до відтермінування діагностики та лікування ВДМ, потенційно погіршуючи стан і збільшуючи ризик втрати зору.

Загалом ВДМ відома вже понад 160 років, коли у 1855 році Дондерс охарактеризував її як «дегенерацію хоріокапілярів та пігментного шару сітківки, стареча амбліопія», описавши друзи у макулярній ділянці [200, 201].

Через 30 років, у 1885 році, Хааб назвав дане захворювання «хвороба жовтої плями; сенільна хвороба макули» [201].

У 1967 р. Гасс [202] вперше описав патофізіологічні особливості неоваскулярної ВДМ. Кілька років потому він продемонстрував зв'язок між друзами та появою неоваскулярною ВДМ. [203] У 1970р. Гасс у своєму атласі продемонстрував географічні вогнища атрофії [204], а в 1976 р. Блер описав

географічну атрофію пігментного епітелію сітківки, що сталася при «старечій дегенерації жовтої плями», колишньому терміні ВДМ. [205] На той час в арсеналі діагностичних методів були доступні фото очного дна та флюоресцентна ангіографія, на яких базувалася стадійність ВДМ.

За останні півстоліття, що минули від моменту першої публікації статті Гасса у 1967 р. (його класифікація мала більш описовий характер), науковці усього світу займалися проблемою ВДМ, шукали і винаходили нові методи діагностики, характеризуючи захворювання вже більш детально і маючи у своєму арсеналі достатньо знань.

На сьогодні існує чимало класифікацій ВДМ. Вони можуть використовуватися як для клінічних досліджень, так і для практичного використання у клінічній практиці лікаря-офтальмолога для оцінки стану хворих та вибору оптимального плану лікування. Важливо враховувати та розуміти, що розроблені класифікації можуть відрізнятися в залежності від досліджень та міжнародних стандартів.

Таким чином, велика кількість теорій виникнення хвороби та її класифікації свідчать про необхідність подальшого вивчення патогенезу захворювання.

ВДМ в першу чергу вражає людей у більш старшому віці. Саме тому пацієнток віком від 55 років слід обстежувати комплексно, обов'язково проводячи огляд очного дна в умовах офтальмоплегії, та оцінювати фактори ризику [10].

ВДМ відноситься до мультифакторіальних захворювань, коли немає єдиного чинника, а є багато факторів ризику, які можуть призвести до її виникнення та прогресування.

Як зазначено в літературі, основними факторами ризику розвитку ВДМ є: сімейний анамнез (особливу увагу слід приділити родичам першої лінії), наявність ВДМ на іншому оці, вік, паління, гіпертонія, індекс маси тіла 30 кг/м^2 або вище, дієта з низьким вмістом омега-3 і 6, вітамінів, каротиноїдів і мінералів, дієта з високим вмістом жирів, європеїдна раса.

Крім того, до потенційних факторів ризику відносяться жіноча стать, підвищений вплив сонячного випромінювання, серцево-судинні захворювання та світлий колір райдужки [10].

Початкові стадії ВДМ характеризуються наявністю друз і пігментних змін у макулярній ділянці, тоді як пізні стадії представляють одну з двох форм:

- 1) географічна атрофія із значною втратою шарів пігментного епітелію сітківки та хоріокапілярів;
- 2) неоваскулярна ВДМ, пов'язана з появою патологічних новоутворених судин в макулі та витоком рідини.

Незважаючи на те, що протягом останніх років в лікуванні неоваскулярної форми ВДМ науковцями з усього світу було досягнуто певних позитивних результатів, наразі так і не знайшли ефективних методів лікування сухої форми ВДМ. Саме тому профілактика та відтермінування появи симптомів ВДМ, включаючи виявлення та корекцію факторів ризику, мають першочергове значення.

Останніми роками особливу роль у вивченні патогенезу ВДМ приділяють запаленню.

Глибоке розуміння етіології та патогенезу ВДМ здатне пролити світло на перебіг захворювання та шляхи його переривання. На додаток до клітин ПЕС в модуляції імунної відповіді приймають участь клітини мікроглії, ДК та периваскулярні макрофаги [81, 86, 87, 206]. З іншого боку, при стимуляції медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини (TNF)- α , інтерферон (IFN)- γ та інтерлейкін (IL)-1 β , клітини ПЕС продукують цитокіни та хемокіни, у тому числі IL-4, -5, -6, -8, -10, -13, -17, IFN- β , IFN- γ , TGF- β , MCP-1 та VEGF. Взаємодія прозапальних і протизапальних цитокінів в результаті призводить до хронічних запальних реакцій [81, 86, 87, 88, 206, 154, 207, 208].

Запальні цитокіни також можуть посилювати секрецію VEGF, що може ініціювати та викликати патологічну ХНВ та неоваскуляризацію сітківки при ВДМ [206]. При ВДМ виявлено змінені рівні експресії факторів запалення [206, 207]. Крім того, клітини ПЕС експресують ряд необхідних рецепторів цитокінів,

таких як IL-1R, -4R, -6R, -8RA, -10RB, IFN-AR1, що вказує на чутливість до системних та ретинальних запальних сигналів [208].

Однак, супроводжуючись дегенерацією клітин ПЕС, клітини фоторецепторів поступово і незворотно руйнуються, що призводить до втрати зору [26-29, 140]. Мембрана Бруха є ще однією життєво важливою зміною, яка характеризується збільшенням товщини, накопиченням відкладень базального шару та/або утворенням друз, а також нерегулярною пігментацією, спричиненою гіпертрофією, гіперплазією або атрофією клітин ПЕС. Патологічні зміни кісткового мозку з віком також сприяють дисфункції клітин ПЕС та хоріокапілярним порушенням [140].

У сукупності поточні дані вказують на те, що запалення відіграє невід'ємну роль у всьому патогенезі ВДМ, особливо при ХНВ або ГА.

В процесі старіння через регуляцію про- та протизапальних цитокінів за допомогою ПЕС може бути викликано слабовиражене хронічне запалення, яке може продовжуватися протягом тривалого часу, а потім сприяти розвитку ВДМ [172, 173]. Низка доказів вказують на участь різних компонентів імунної системи в патогенезі ВДМ. Проте точні запальні механізми залишаються незрозумілими. Таким чином, ряд цитокінів відіграє конструктивну роль у патогенезі ВДМ, включаючи формування ХНВ та субретинального фіброзу. Розробка нових таргетних методів лікування потенційно може бути розглянута для подальших досліджень.

Ряд науковців у своїх дослідженнях демонстрували взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та його захисним впливом на кілька очних захворювань (порушення рефракції, діабетичну ретинопатію, синдром сухого ока, запалення судинної оболонки [126-134]). Але точний механізм впливу рівня вітаміну D на патогенез та перебіг ВДМ залишається нез'ясованим.

За даними літератури було виявлено, що рецептори до вітаміну D були ідентифіковані в більш ніж 38 тканинах організму, де вітамін D чітко контролює життєво важливі гени, пов'язані з метаболізмом кісткової тканини, окисним пошкодженням, хронічними захворюваннями та запаленнями [33-45],

ангіогенезом [45-50], зменшуючи їх прояви. Ці рецептори також наявні у сітківці, а саме пігментному епітелії сітківки та судинній оболонці, підтверджуючи можливу роль даного вітаміну при патології сітківки [44, 45, 47]. Таким чином можна припустити, що зниження рівню вітаміну D негативно впливає на сітківку, обмежуючи його можливі захисні властивості.

Як було встановлено у результаті пошуку літератури, у 2007 році за результатами третього Національного дослідження з питань здоров'я та харчування (NHANES III) було опубліковано перший звіт про можливий захисний зв'язок між рівнем вітаміну D і ВДМ [209]. Відтоді науковцями з усього світу було проведено ряд досліджень, однак результати мають суперечливий характер [168-170]. Експериментальні дослідження присвячені впливу метаболітів вітаміну D на ВДМ в ході експериментів та у 2016 році було опубліковано результати, відповідно до яких виявлено значний зворотній зв'язок між рівнем вітаміну D та пізніми стадіями ВДМ [72].

Існує кілька добре проведених обсерваційних досліджень, які показали зворотний зв'язок між рівнями вітаміну D у плазмі крові та наявністю ранньої ВДМ або пізньої атрофічної та/або неоваскулярної ВДМ [171-177]. Проте інші дослідження з нижчими показниками якості не показали істотного зв'язку між забезпеченістю організму вітаміном D і поширеною ВДМ [168-170]. Однією із можливих причин таких відмінностей є те, що, незважаючи на статистичну достовірність отриманих результатів, дослідження показали високу неоднорідність у дизайні, включаючи класифікацію ВДМ, репрезентативність популяції, етнічну приналежність, час і методи визначення забезпеченості вітаміном D.

Адже питання дефіциту та недостатності вітаміну D щороку стає усе актуальнішим, стаючи проблемою громадського здоров'я [6100-104]. Значна частка населення недоотримує вітамін D ззовні, що пов'язано зі зменшенням часу перебування людей на відкритому сонці, використанням сонцезахисних кремів із захистом Spf15 і більше (який у свою чергу знижує синтез вітаміну D на 95% і більше), зміна раціону харчування.

За даними літератури відомо, що недостатність вітаміну D у жінок у постменопаузальному періоді була найвищою в Японії та Південній Кореї (показники склали 90%), на високому рівні вона спостерігалася у мешканок США (75%) та Таїланду і Малайзії (50%) [198]. В той же час дефіцит вітаміну D поширений у країнах Близького Сходу та Південної Азії, його середні рівні у крові знаходяться на рівні 10-30 нмоль/л [210].

Зміна способу життя – заміна продуктів харчування у щоденному раціоні, збільшення щоденної фізичної активності, відмова від паління пролонгує появу та уповільнює прогресування ВДМ [116, 169, 209].

Перша згадка про важливість дієти для ВДМ була опублікована за результатами першого Національного дослідження з питань здоров'я та харчування (NHANES), проведеного в 1988 році [156]. Раціон, який включав в себе значні кількості овочів і фруктів, багатих вітаміном А, були пов'язані з меншим ризиком наявності ВДМ. Численні інші звіти згодом підтвердили важливість харчових факторів ризику, і були проведені клінічні випробування для оцінки впливу конкретних антиоксидантних вітамінів, омега-3 жирних кислот і мінералів, включаючи цинк і мідь, для лікування ВДМ [169, 209].

У подальшому вітаміни та мікроелементи були скомбіновані у спеціальну формулу AREDS-2, яка включає: 500 мг вітаміну С, 400 МЕ вітаміну Е, 10 мг лютеїну, 2 мг зеаксантину, 80 мг цинку у вигляді оксиду цинку, 2 мг міді у вигляді оксиду міді [163-165].

На сьогоднішній день єдиної точки зору щодо оцінки впливу препаратів вітаміну D на запобігання виникненню або прогресуванню ВДМ немає. Більшість робіт є експериментальними, результати клінічних робіт висвітлюють різну точку зору.

Таким чином, відсутні єдині підходи щодо первинної чи вторинної профілактики ВДМ за допомогою корекції рівня вітаміну D, незважаючи на високу поширеність дефіциту або недостатності вітаміну D у загальній популяції [101, 103, 105], більше вираженої серед людей старше 65 років [101, 103, 105] та серед жінок постменопаузального віку.

Тому метою нашого дослідження було підвищити ефективність лікування ВДМ, сухої форми, у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.

У клінічній частині дослідження нами було проведено аналіз забезпеченості організму вітаміном D у жінок постменопаузального віку з віковою дегенерацією макули, сухою формою.

Нами було обстежено 88 пацієток постменопаузального віку. З них 20 осіб були у групі контролю для отримання референтних значень. У групах не спостерігалось відмінності за віком. Серед групи дослідження (68 пацієток) не було відмінності у стадії та тяжкості захворювання.

Усі обстежені хворі мали знижений рівень 25(OH)D різного ступеня: дефіцит вітаміну D (менше 50 нмоль/л) та недостатність вітаміну D (50-57 нмоль/л). Серед жінок з віковою дегенерацією макули, сухою формою, у 61,76% було діагностовано дефіцит вітаміну D, та у 38,24% пацієток виявлено недостатність вітаміну D. У групі контролю ці показники становили 75% та 25% відповідно.

Виявлені низькі рівні вітаміну D можуть свідчити про поглиблення запальних змін, які є однією з ланок патогенезу ВДМ.

Досліджено також ймовірність впливу забезпеченості організму вітаміном D на функціональний стан органа зору, а саме на показники гостроти зору на контрастній чутливості. За результатами кореляційного аналізу між цими характеристиками та рівнем вітаміну D в організмі жінок постменопаузального віку з віковою дегенерацією макули, сухою формою, виявлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок для показників контрастної чутливості ($R^2=0,5149$, $p<0,05$) та вірогідний зворотній кореляційний зв'язок для показників гостроти зору ($R^2=-0,5728$, $p<0,05$) серед жінок, які додатково приймали препарати вітаміну D у комплексному лікуванні. Отримані результати є важливими, адже за даними літератури відомо, що ефект втрати 6 літер контрастної чутливості має такий самий вплив на порушення зору, як і втрата 15 літер гостроти зору [181]. Таким чином можемо казати про те, що додаткове використання препаратів

вітаміну D дозволяє сповільнити прогресивне зменшення вищевказаних показників у пацієток та забезпечити їм кращі умови для життя.

Як свідчать отримані дані, у осіб дослідної групи на тлі зниження забезпечення організму вітаміном D спостерігається посилення синтезу прозапальних цитокінів Th₁-профілю. Нами було відмічено вірогідне підвищення рівня IFN- γ у 2 рази, TNF- α у 3 рази, IL-2 у 4 рази та IL-6 у 2 рази д у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Також у пацієток з групи дослідження спостерігали зниження рівнів протизапальних цитокінів Th₂-профілю (IL-4, IL-5 та IL-10) у порівнянні з даними контрольної групи: була тенденція до зниження IL-4, IL-10 та вірогідне зниження IL-5 у 2 рази.

Тобто, при наявності вікової дегенерації макули, сухої форми, на тлі зниження забезпеченості організму вітаміном D у пацієток спостерігається дисбаланс в імунному статусі. Він, у свою чергу, підтримує хронічний запальний процес та створює умови для прогресування захворювання.

Оскільки за даними літератури було доведено, що вітамін D має імуномодулюючі властивості, а хворі з віковою дегенерацією макули, сухою формою мають брак цього вітаміну, вивчали ефективність препаратів вітаміну D у лікуванні пацієток з ВДМ, сухою формою.

Препарати вітаміну D призначали додатково до традиційної терапії у дозі 6000-8000 МО/добу терміном на 2 місяці, з інтервалом не менше 3 місяців, повторюючи курс 3 рази на рік до досягнення оптимальних рівнів вітаміну D у сироватці крові.

Доведено, що використання препаратів вітаміну D додатково до традиційної терапії призводить до нормалізації показників імунного обміну.

Зниження синтезу прозапальних цитокінів Th₁-профілю відбулося на 43,95% для IFN- γ , на 38,87% для TNF- α , на 49,75% для IL-2 у та на 25,59% для IL-6.

Також у пацієток спостерігали підвищення рівнів протизапальних цитокінів Th₂-профілю (IL-4 виріс на 21,38%, IL-5 – на 66% та IL-10 на 40,52%).

На підставі аналізу отриманих результатів дослідження нами було розроблено схеми лікування станів, що супроводжуються низьким рівнем вітаміну D. Даний напрямок є перспективним, оскільки може призвести до поліпшення профілактики та лікування сухої форми ВДМ.

ВИСНОВКИ

1. ВДМ спричинює близько 6,6% випадків сліпоти у розвинутих країнах світу (займає третє місце у світі після катаракти та глаукоми), з кожним роком ця цифра продовжує невпинно зростати. Wong та колеги на основі тенденції захворюваності на ВДМ прорахували, що станом на 2040 рік вона зросте майже вдвічі від показника 2020 року і буде становити 288 млн осіб. Дані європейського дослідження демонструють, що станом на 2050 рік у Європі 77 млн осіб матимуть діагноз ВДМ, при чому частота виникнення нових випадків захворювання зросте на 75%. ВДМ – мультифакторіальне захворювання, в її патогенезі відіграють роль багато факторів, серед яких є метаболічні, генетичні фактори та запалення. При проведенні огляду результатів міжнародних досліджень помітили, що у ряді наукових робіт зазначено про протизапальну роль вітаміну D у патогенезі ВДМ. Представляється перспективним дослідження впливу та корекції рівнів вітаміну D на перебіг захворювання.

2. Встановлено, що у жінок постменопаузального віку із наявністю ВДМ, сухої форми, було виявлено низькі рівні забезпеченості організму вітаміном D, а саме дефіцит та недостатність (відповідно до класифікації Central European Recommendations, 2013) [101]. Дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D менше 50 нмоль/л) було виявлено у 61,76% пацієток (42 особи), недостатність вітаміну D (рівень 25(OH)D у межах 50-75 нмоль/л) спостерігали у 38,24% жінок (26 осіб).

3. При наявності ВДМ, сухої форми, у жінок постменопаузального віку з різним рівнем забезпеченості вітаміном 25(OH)D нами було виявлено, що показники максимально коригованої гостроти зору становили $0,22 \pm 0,06$ серед тих жінок, що мали дефіцит вітаміну D, та були вищими (на рівні $0,13 \pm 0,03$) серед жінок з недостатністю вітаміну D ($p < 0,001$). Логарифмічні показники контрастної чутливості у жінок з ВДМ, сухою формою, були на рівні $0,99 \pm 0,09$ при дефіциті вітаміну D та трохи вищими, а саме на рівні $1,09 \pm 0,06$ при недостатності вітаміну D ($p < 0,001$). Дані достовірно відрізнялися від аналогічних показників у групі контролю ($p < 0,001$).

4. У жінок постменопаузального віку з ВДМ, сухою формою, було встановлено посилення синтезу прозапальних цитокінів на тлі зниження вітаміну D, що достовірно відрізнялося від показників жінок аналогічного віку без ВДМ ($p < 0,001$). Відмічено вірогідне підвищення рівня IFN- γ у 2 рази, TNF- α у 3 рази, IL-2 у 4 рази, IL-6 у 2 рази ($p < 0,05$). Одночасно спостерігали тенденцію до зниження рівнів протизапальних цитокінів IL-4, IL-5 та IL-10 ($p < 0,05$).

5. Результати проведеного лікування у групі AREDS-2 + вітамін D через 12 місяців засвідчили вірогідне підвищення в 2 рази вмісту 25(OH)D у пацієнок з віковою дегенерацією макули, сухою формою, ($p < 0,05$). Гострота зору через 12 місяців знизилася на 7,56% з $0,19 \pm 0,06$ до $0,2 \pm 0,06$ у жінок, які приймали лише препарати AREDS-2, та на 6,78% з $0,18 \pm 0,07$ до $0,19 \pm 0,08$ у групі, де додатково призначали препарати вітаміну D ($p > 0,05$). Логарифмічні показники контрастної чутливості після проведення лікування мали незначну негативну динаміку в обох групах, знизилися на 2,8% у жінок з групи AREDS-2, та на 2,25% у жінок, які додатково приймали препарати вітаміну D ($p > 0,05$). В групі пацієнок, які приймали комбіновану терапію AREDS-2 + вітамін D протягом 12 місяців відмічалась тенденція до зниження рівнів цитокінів TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6. Зниження синтезу прозапальних цитокінів Th₁-профілю відбулося на 43,95% для IFN- γ , на 38,87% для TNF- α , на 49,75% для IL-2 у та на 25,59% для IL-6. Також у пацієнок спостерігали підвищення рівнів протизапальних цитокінів Th₂-профілю (IL-4 виріс на 21,38%, IL-5 – на 66% та IL-10 на 40,52%).

6. Жінкам постменопаузального віку з ВДМ, сухою формою, рекомендовано проводити скринінг рівня забезпеченості організму вітаміном D та в разі його зниження призначати додатково до традиційної терапії (препарати групи AREDS-2) препарати вітаміну D по 6000-8000 МО/д протягом 2 місяців з інтервалом 3 місяці до досягнення оптимальних рівнів вітаміну D у сироватці крові.

7. Теоретичні здобутки дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Впровадження в практичну діяльність отриманих результатів

здійснювалося в КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, ТОВ «Центр лазерної хірургії ока «Візіум»», м. Київ, ТОВ «Візіум Львів», м. Львів, КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, «Клініка зору Павлів», м. Львів, КП «Рівненська обласна клінічна лікарня ім. Юрія Семенюка» РОР, м. Рівне.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В обстеженні жінок постменопаузального віку із ВДМ рекомендується проводити дослідження рівня забезпеченості організму вітаміном D, що дасть змогу виявляти зниження його рівню, яке може негативно впливати на розвиток та прогресування ВДМ. В разі зниження забезпеченості організму вітаміном D (недостатність або дефіцит) призначати додатково до традиційної терапії (препарати за формулою AREDS-2) препарати вітаміну D в дозуванні 6000-8000 МО на добу щоденно протягом 2 місяців з інтервалом 3 місяці до досягнення оптимальних рівнів вітаміну D у сироватці крові. Це дозволить, спираючись на індивідуальні особливості забезпеченості організму вітаміном D у жінок постменопаузального віку, запропонувати алгоритми вибору оптимального плану лікування ВДМ.
2. При лікуванні пацієток постменопаузального віку з віковою дегенерацією макули, сухою формою необхідно враховувати імунологічний статус, а саме рівень про- та проти запальних цитокінів, корекцію яких можна проводити шляхом додавання препаратів вітаміну D до стандартних схем лікування.
3. Рекомендовано до впровадження в клінічну практику визначення гостроти зору за шкалою ETDRS та контрастної чутливості у пацієток постменопаузального віку, які є більш чутливими тестами для динамічного спостереження у пацієток з сухою формою вікової дегенерації макули.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96:614–618.
2. Prenner JL, Halperin LS, Rycroft C, Hogue S, Williams Liu Z, Seibert R. Disease Burden in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Findings From a Time-and-Motion Study. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(4):725-31.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.06.023.
3. World Health Organization (2010): Prevention of blindness and visual impairment. Priority eye diseases-corneal opacities. Retrieved from <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index9.html>. Accessed on: November 2023.
4. Vitovskaya O. Strategy of health promotion in ophthalmology (in Russian): *RMJ Klinicheskaya ophthalmologiya.* 2013; 3: 88-91
5. Pasechnikova NV, Rukov SO, Vitovska OP, et al. Analis stany ophthalmologichnoi dopomogu naseleennyi Ukrainu y 2006-2011 rokah (in Ukrainian). *Ophthalmological journal.* 2012; 6: 131-140
6. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. 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
7. Wong WL, Su X, Li X, et al. 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; published online Jan 3. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1).
8. Age related macular degeneration to affect 77 million Europeans by 2050. *British Medical Journal.* 11 November 2019. <https://medicalxpress.com/news/2019-11-age-macular-degeneration-affect-million.html>.

9. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials*. 1999;20(6):573-600. doi:10.1016/s0197-2456(99)00031-8.
10. Age-related macular degeneration NICE guideline Published: 23 January 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng82.
11. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102: 1640–1642.
12. Rein DB, et al. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127: 533–540.
13. Bonastre J, et al. The epidemiology, economics and quality of life burden of age-related macular degeneration in France, Germany, Italy and the United Kingdom. *Eur J Health Econ*. 2002; 3: 94–102.
14. Komarova TM, Vitovska OP, Komisarenko JI, Konakh VM. Age-related macular degeneration – current state of the problem and prophylaxis methods. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV, 3 (2): 767-772.
15. Куц ЮВ, Комарова ТМ. Вікова дегенерація макули: сучасний стан проблеми. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2020; 4 (120): 32-33.
16. Casten R, Rovner B. Depression in Age-Related Macular Degeneration. *J Vis Impair Blind*. 2008; 102 (10): 591-599.
17. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res*. 2010; 29: 95-112.
18. Chakravarthy U, Wong T, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2010; 10: 31.

19. Bellezza I. Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Nrf2 as Therapeutic Target. *Front Pharmacol.* 2018;9:1280. Published 2018 Nov 5. doi:10.3389/fphar.2018.01280.
20. Tuo J, Bojanowski CM, Chan CC. Genetic factors of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2004; 23(2): 229-249. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.02.001.
21. Lipecz A, Miller L, Kovacs I, et al. Microvascular contributions to age-related macular degeneration (AMD): from mechanisms of choriocapillaris aging to novel interventions. *Geroscience.* 2019; 41(6): 813-845. doi:10.1007/s11357-019-00138-3.
22. Farazdaghi MK, Ebrahimi KB. Role of the Choroid in Age-related Macular Degeneration: A Current Review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019; 14(1): 78-87. doi:10.4103/jovr.jovr_125_18.
23. Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020; 40(2): 140-170. doi:10.1111/opo.12675.
24. Curcio CA, Johnson M. Structure, Function, and Pathology of Bruch's Membrane. In *Retina Fifth Edition*. Vol. 1. Elsevier Inc. 2012. p. 465-481 doi: 10.1016/B978-1-4557-0737-9.00020-5.
25. Miller JW. Age-related macular degeneration revisited—piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:1–35. e13
26. King HW, Michael MZ, Gleadle JM. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells. *BMC Cancer.* 2012; 12:421.
27. Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, Du N, Handa JT, Neufeld AH. Changes in retinal pigment epithelium related to cigarette smoke: Possible relevance to smoking as a risk factor for age-related macular degeneration. *PloS one.* 2009 Apr 24;4(4):e5304. doi: 10.1371/journal.pone.0005304.

28. Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, Du N, Tso MO, Neufeld AH. Autophagy, exosomes and drusen formation in age-related macular degeneration. *Autophagy*. 2009 May 16;5(4):563-564. doi: 10.4161/auto.5.4.8163.
29. Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, Du N, Tso MO, Neufeld AH. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium: Possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration. *PloS one*. 2009 Jan 8;4(1):e4160. doi: 10.1371/journal.pone.0004160.
30. Johnson LV, Forest DL, Banna CD, et al. Cell culture model that mimics drusen formation and triggers complement activation associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:18277–18282.
31. Wang L, Clark ME, Crossman DK, et al. Abundant lipid and protein components of drusen. *PLoS One*. 2010;5(4):e10329. Published 2010 Apr 23. doi:10.1371/journal.pone.0010329.
32. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Progr Retin Eye Res*. 2001; 20:705–732.
33. Fritsche LG, Igl W, Bailey JNC, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nature Genetics*. 2016 Feb 1;48(2):134-143. doi: 10.1038/ng.3448.
34. Cheung CM, Laude A, Yeo I, et al. Systemic, Ocular and Genetic Risk Factors for Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Singaporeans. *Sci Rep*. 2017;7:41386. Published 2017 Jan 25. doi:10.1038/srep41386.
35. Bora NS, Matta B, Lyzogubov VV, Bora PS. Relationship between the complement system, risk factors and prediction models in age-related

- macular degeneration. *Mol Immunol.* 2015;63(2):176-183. doi:10.1016/j.molimm.2014.07.012.
36. Bourla DH, Young TA. Age-related macular degeneration: a practical approach to a challenging disease. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(7):1130-1135. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00771.x.
37. Cheung CM, Li X, Cheng CY, et al. Prevalence, racial variations, and risk factors of age-related macular degeneration in Singaporean Chinese, Indians, and Malays. *Ophthalmology.* 2014;121(8):1598-1603. doi:10.1016/j.ophtha.2014.02.004.
38. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjølie AK, Lindekleiv H, Njølstad I. Cardiovascular risk factors associated with age-related macular degeneration: the Tromsø Study. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(7):662-669. doi:10.1111/aos.12346.
39. Фролова СС. Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули. Дисертація на здобуття наукового ступеню доктора філософії. Київ. 2019: 245.
40. Рыков СА, Шаргородская ИВ, Выдыборец СВ, и др. Генетические аспекты развития возрастной макулярной дегенерации в украинской популяции. *Международный научно-практический журнал. Офтальмология. Восточная Европа.* 2017;7(2):129-143.
41. Фролова СС. Прогнозування розвитку ВМД в залежності від клінічних та генетичних показників, визначених при первинному скринінгу. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017;3(1(137)):243-251.
42. Фролова СС, Рыков СО, Шаргородська ІВ, та ін. Асоціація поліморфізму гена CFH (rs800292) з розвитком вікової макулярної дегенерації. IV науково-практична конференція «Інновації в нейрохірургії» в рамках VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» на платформі VIII Міжнародного медичного форуму

- «Інновації в медицині – здоров'я нації». Матеріали.; 2017 квітень 25-26; Київ; 2017, с 56.
- 43.Фролова СС, Риков СО, Шаргородська ІВ, та ін. Асоціація поліморфізму гена VEGFA (rs699947) з розвитком вікової макулярної дегенерації. 40-ва ювілейна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених». Матеріали.; 2017 травень 18; Київ; 2017, с 117-119.
- 44.Фролова СС. Риков СО, Шаргородська ІВ, та ін. Дослідження значимості асоціації поліморфізму гена CFH (rs800292) з розвитком вікової макулярної дегенерації. Підсумкова науково-практична конференція, присвячена 60-річчю ТДМУ «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». Матеріали.; 2017 червень 14; Тернопіль; 2017, с 209-210.
- 45.Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. Arch Ophthalmol. 2000;118(3):351-358. doi:10.1001/archopht.118.3.351.
- 46.Jonasson F, Fisher DE, Eiriksdottir G, et al. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. Ophthalmology. 2014;121(9):1766-1772. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.013.
- 47.Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2004;137(3):486-495. doi:10.1016/j.ajo.2003.11.069.
- 48.Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet. 2012;379(9827):1728-1738. doi:10.1016/S0140-6736(12)60282-7.
- 49.Park SJ, Lee JH, Woo SJ, et al. Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination

- Survey, 2008 through 2011. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1756-1765. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.022.
50. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(3):321-327. doi:10.1001/archophth.123.3.321.
51. Федотова ТС, Хокканен ВМ, Трофимова СВ. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации сетчатки. *Вестн. Оренбург. гос. университета*. 2014;12:325-330.
52. Бойко ЭВ, Чурашов СВ, Камилова ТА. Молекулярно-генетические основы ВМД. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(2):86-90.
53. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet*. 2005;77(3):389-407. doi:10.1086/444437.
54. Будзинская МВ, Погода ТВ, Стрелкова ИД. Влияние генетических мутаций на клиническую картину субретинальной неоваскуляризации. Сообщение 2. Роль полиморфизмов генов HTRA и VEGFA. *Вестник офтальмологии: Двухмесячный научно-практический журнал*. 2011;127(4)9-16.
55. Colak E, Majkic-Singh N, Zoric L, Radosavljevic A, Kosanovic-Jakovic N. The role of CRP and inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(1):39-48. doi:10.11613/bm.2012.005.
56. Weger M, Renner W, Steinbrugger I, et al. Association of the HTRA1 -625G>A promoter gene polymorphism with exudative age-related macular degeneration in a Central European population. *Mol Vis*. 2007;13:1274-1279. Published 2007 Jul 24.
57. Yang X, Hu J, Zhang J, Guan H. Polymorphisms in CFH, HTRA1 and CX3CR1 confer risk to exudative age-related macular degeneration in Han

- Chinese. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(9):1211-1214. doi:10.1136/bjo.2009.165811
58. Zarepari S, Branham KE, Li M, et al. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet.* 2005;77(1):149-153. doi:10.1086/431426.
59. Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, et al. Significance of C2/CFB variants in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(2):794-798. Published 2012 Feb 16. doi:10.1167/iovs.11-8468.
60. Sun C, Zhao M, Li X. CFB/C2 gene polymorphisms and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res.* 2012;37(4):259-271. doi:10.3109/02713683.2011.635401.
61. Болбас ЗВ, Василевская НА, Чикун ЕА. Возрастная макулярная дегенерация: фактор роста эндотелия сосудов VEGFA, шаперон РрЕ65 и рецепторы семейства ррAR как перспективные мишени лекарственной терапии. *Российские медицинские вести.* 2010;15(3):37-46.
62. Cherney EF. Патогенез сосудистой макулодистрофии. Тез. докл. офтальмологического конгресса «Белые ночи»; 2001 май 28–31; Санкт-Петербург; 2001, с 3-5.
63. Stone EM, Braun TA, Russell SR, et al. Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(4):346-353. doi:10.1056/NEJMoa040833.
64. Skowron K, Pawlicka I, Gil K. The role of vitamin D in the pathogenesis of ocular diseases. *Folia Med Cracov.* 2018;58(2):103-118. doi:10.24425/fmc.2018.124662.
65. Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med.* 2011;11(59):325-335.
66. Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Associations Between Vitamin D Intake and Progression to Incident Advanced Age-Related Macular

- Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(11):4569-4578. doi:10.1167/iovs.17-21673.
67. Kaarniranta K, Pawlowska E, Szczepanska J, Jablkowska A, Błasiak J. Can vitamin D protect against age-related macular degeneration or slow its progression?. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(2):147-158. doi:10.18388/abp.2018_2810.
68. Golan S, Shalev V, Treister G, Chodick G, Loewenstein A. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2011;25(9):1122-1129. doi:10.1038/eye.2011.174.
69. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(3):331-334. doi:10.5114/ceji.2018.80053.
70. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(6):438-451. doi:10.1038/nri3459.
71. Millen AE, Voland R, Sondel SA, et al. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(4):481-489. doi:10.1001/archophthalmol.2011.48.
72. Mousa A, Misso M, Teede H, Scragg R, de Courten B. Effect of vitamin D supplementation on inflammation: protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010804. Published 2016 Apr 5. doi:10.1136/bmjopen-2015-010804.
73. Morrison MA, Silveira AC, Huynh N, et al. Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Hum Genomics.* 2011;5(6):538-568. doi:10.1186/1479-7364-5-6-538.
74. Holick MF. Vitamin D requirements for humans of all ages: new increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos Int.* 1998;8 Suppl 2:S24-S29. doi:10.1007/pl00022729.

75. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45. doi:10.1017/S0007114513001840.
76. Maurya VK, Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol.* 2017;54(12):3753-3765. doi:10.1007/s13197-017-2840-0.
77. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
78. Carrillo-López N, Fernández-Martín JL, Cannata-Andía JB. Papel de calcio, calcitriol y sus receptores en la regulación de la paratiroides [The role of calcium, calcitriol and their receptors in parathyroid regulation]. *Nefrologia.* 2009;29(2):103-108. doi:10.3265/Nefrologia.2009.29.2.5154.en.full.
79. Yousefzadeh P, Shapses SA, Wang X. Vitamin D Binding Protein Impact on 25-Hydroxyvitamin D Levels under Different Physiologic and Pathologic Conditions. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:981581. doi:10.1155/2014/981581.
80. Passeron T, Bouillon R, Callender V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):916-931. doi:10.1111/bjd.17992.
81. Dadrass A, Mohamadzadeh Salamat K, Hamidi K, Azizbeigi K. Anti-inflammatory effects of vitamin D and resistance training in men with type 2 diabetes mellitus and vitamin D deficiency: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Diabetes Metab Disord.* 2019;18(2):323-331. Published 2019 Jun 24. doi:10.1007/s40200-019-00416-z.
82. Das G. Vitamin D and type 2 diabetes. *Pract Diabetes.* 2017;34(1):19-24. doi: 10.1002/pdi.2072.
83. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Kalayi A, Shariatzadeh N, Khalaji N, Gharavi A. Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the

- subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:424–430. doi: 10.1002/dmrr.2290.
84. Miller EG, Sethi P, Nowson CA, Dunstan DW, Daly RM. Effects of progressive resistance training and weight loss versus weight loss alone on inflammatory and endothelial biomarkers in older adults with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117(8):1669–1678. doi: 10.1007/s00421-017-3657-2.
85. Calton EK, Kevin N, Keane KN, Newsholm P, Soares MJ. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141770. doi: 10.1371/journal.pone.0141770.
86. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield CK, Hsieh JC, Slater S, Jurutka PW. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev.* 2008;66:S98–S112. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00093.x.
87. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, Butcher EC. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D₃ to “program” T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol.* 2007;8:285–293. doi: 10.1038/ni1433.
88. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension.* 2011;57:63–69. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160929.
89. Zhang Z, Zhao M, Li Q, Zhao H, Wang J, LI Y. Acetyl-L-carnitine inhibits TNF- α -induced insulin resistance via AMPK pathway in rat skeletal muscle cells. *FEBS Lett.* 2009;583(2):470–474. doi: 10.1016/j.febslet.2008.12.053.
90. Nabata A, Kuroki M, Ueba H, et al. C-reactive protein induces endothelial cell apoptosis and matrix metalloproteinase-9 production in human

- mononuclear cells: Implications for the destabilization of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):129-135. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.003.
91. Salamat KM, Azarbayjani MA, Yusof A, Dehghan F. The response of pre-inflammatory cytokines factors to different exercises (endurance, resistance, concurrent) in overweight men. *Alex J Med*. 2016;52:367–370. doi: 10.1016/j.ajme.2015.12.007.
92. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA*. 2006;295(12):1412–1419. doi: 10.1001/jama.295.12.1412.
93. Penninx BW, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(7):1105-1113. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52308.x.
94. Levinger I, Goodman C, Peake J, et al. Inflammation, hepatic enzymes and resistance training in individuals with metabolic risk factors. *Diabet Med*. 2009;26(3):220-227. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02679.x.
95. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta Diabetol*. 2011;48(3):183–189. doi: 10.1007/s00592-011-0278-9.
96. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(4):E824-E831. doi:10.1152/ajpendo.00574.2009.
97. Lagishetty V, Chun RF, Liu NQ, Lisse TS, Adams JS, Hewison M. 1 α -hydroxylase and innate immune responses to 25-hydroxyvitamin D in colonic cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2):228-233. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.02.004

98. Комарова ТМ. Роль вітаміну D у патогенезі вікової дегенерації макули. Науково-практичне видання «Український науково-медичний молодіжний журнал». 2021; 1 (122): 22-23.
99. Sowah D, Fan X, Dennett L et al. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC public health*. 2017; 17(1): 519. doi:10.1186/s12889-017-4436-z.
100. Gómez Alonso C, Naves Díaz M, Rodríguez García M et al. Revisión del concepto de “suficiencia e insuficiencia” de vitamina D [Review of the concept of vitamin D “sufficiency and insufficiency”]. *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2003; 23(2): 73–77.
101. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-327. doi:10.5603/ep.2013.0012.
102. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:246. Published 2018 May 31. doi:10.3389/fendo.2018.00246
103. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023;15(3):695. Published 2023 Jan 30. doi:10.3390/nu15030695
104. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes [published correction appears in *Am J Clin Nutr*. 2006 Nov;84(5):1253. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected] [published correction appears in *Am*

- J Clin Nutr. 2007 Sep;86(3):809. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected]. Am J Clin Nutr. 2006;84(1):18-28. doi:10.1093/ajcn/84.1.18.
105. Povoroznyuk VV, Grigorieva NV. Menopause and osteoporosis. *Reproductive endocrinology*. 2012; 2 (4): 40-47.
106. Wang H, Chen W, Li D et al. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging and disease*. 2017; 8(3): 346–353. doi:10.14336/AD.2016.1021.
107. Layana AG, Minnella AM, Garhöfer G et al. Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients*. 2017;9:1120-1135. [doi:10.3390/nu9101120].
108. Tohari AM, Zhou X, Shu X. Protection against oxidative stress by vitamin D in cone cells. *Cell Biochem Funct*. 2016;34(2):82-94. doi:10.1002/cbf.3167.
109. Alsalem JA, Patel D, Susarla R, et al. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(4):2140-2147. Published 2014 Apr 7. doi:10.1167/iovs.13-13019.
110. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-886. doi:10.2310/JIM.0b013e31821b8755.
111. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; December 31, 2021.
112. Stromnes IM, Goverman JM. Osteopontin-induced survival of T cells. *Nat Immunol*. 2007;8(1):19-20. doi:10.1038/ni0107-19
113. Cole N, Krockenberger M, Bao S, Beagley KW, Husband AJ, Willcox M. Effects of exogenous interleukin-6 during *Pseudomonas aeruginosa* corneal infection. *Infect Immun*. 2001;69(6):4116-4119. doi:10.1128/IAI.69.6.4116-4119.2001.
114. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1618. Published 2018 May 30. doi:10.3390/ijms19061618

115. Choi JA, Han K, Park YM, La TY. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with myopia in Korean adolescents. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2041-2047. Published 2014 Apr 3. doi:10.1167/IOVS.13-12853
116. Choi HS, Oh HJ, Choi H, et al. Vitamin D insufficiency in Korea--a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):643-651. doi:10.1210/jc.2010-2133
117. Mutti DO, Marks AR. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia. *Optom Vis Sci.* 2011;88(3):377-382. doi:10.1097/OPX.0b013e31820b0385.
118. Mutti DO. Vitamin D may reduce the prevalence of myopia in Korean adolescents. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2048. Published 2014 Apr 3. doi:10.1167/iovs.14-14117.
119. Frampton RJ, Omond SA, Eisman JA. Inhibition of human cancer cell growth by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ metabolites. *Cancer Res.* 1983;43(9):4443-4447.
120. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):401-contents. doi:10.1016/j.ecl.2010.02.011.
121. Leyssens C, Verlinden L, Verstuyf A. Antineoplastic effects of 1,25(OH)₂D₃ and its analogs in breast, prostate and colorectal cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(2):R31-R47. Published 2013 Mar 22. doi:10.1530/ERC-12-0381.
122. Nagakura K, Abe E, Suda T, Hayakawa M, Nakamura H, Tazaki H. Inhibitory effect of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on the growth of the renal carcinoma cell line. *Kidney Int.* 1986;29(4):834-840. doi:10.1038/ki.1986.74.
123. Picotto G, Liaudat AC, Bohl L, Tolosa de Talamoni N. Molecular aspects of vitamin D anticancer activity. *Cancer Invest.* 2012;30(8):604-614. doi:10.3109/07357907.2012.721039.

124. Szyszka P, Zmijewski MA, Slominski AT. New vitamin D analogs as potential therapeutics in melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(5):585-599. doi:10.1586/era.12.40.
125. Reins RY, McDermott AM. Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential. *Exp Eye Res.* 2015;134:101-110. doi:10.1016/j.exer.2015.02.019
126. Audo I, Darjatmoko SR, Schlamp CL, et al. Vitamin D analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(10):4192-4199. doi:10.1167/iovs.02-1198.
127. Shokravi MT, Marcus DM, Alroy J, Egan K, Saornil MA, Albert DM. Vitamin D inhibits angiogenesis in transgenic murine retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(1):83-87.
128. Albert DM, Kumar A, Strugnell SA, et al. Effectiveness of 1alpha-hydroxyvitamin D2 in inhibiting tumor growth in a murine transgenic pigmented ocular tumor model. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(9):1365-1369. doi:10.1001/archopht.122.9.1365.
129. Kulkarni AD, van Ginkel PR, Darjatmoko SR, Lindstrom MJ, Albert DM. Use of combination therapy with cisplatin and calcitriol in the treatment of Y-79 human retinoblastoma xenograft model. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1105-1108. doi:10.1136/bjo.2008.152843.
130. Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, Baykal O, Avcı B. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem.* 2000;33(1):47-51. doi:10.1016/s0009-9120(99)00085-5.
131. Aksoy H, Keles S, Koçer I, Akçay F. Diabetic cataract and the total antioxidant status in aqueous humor. *Clin Chem Lab Med.* 2001;39(2):143-145. doi:10.1515/CCLM.2001.024.
132. Luo BA, Gao F, Qin LL. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of

- Observational Studies. *Nutrients*. 2017;9(3):307. Published 2017 Mar 20. doi:10.3390/nu9030307.
133. Payne JF, Ray R, Watson DG, et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract*. 2012;18(2):185-193. doi:10.4158/EP11147.OR.
134. Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1400-1402. doi:10.2337/dc11-0103.
135. Poon M, Craig ME, Kaur H, et al. Vitamin D deficiency is not associated with changes in retinal geometric parameters in young people with type 1 diabetes. *J Diabetes Res*. 2013;2013:280691. doi:10.1155/2013/280691.
136. Антоненко МЮ, Комісаренко ЮІ, Зелінська НА, та ін. Обґрунтування включення вітаміну D3 в комплексне лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з цукровим діабетом I та II типу. *Сучасна стоматологія*. 2018;1:45-49.
137. Комісаренко ЮІ. Дефіцит вітаміну D і його роль у розвитку порушень обміну речовин за цукрового діабету. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2013;3:69-74.
138. Комісаренко ЮІ. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів при цукровому діабеті. *Ліки України*. 2013;4:51-54.
139. Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C, et al. Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:546786. doi:10.1155/2012/546786.
140. Penn J, Mihai DM, Washington I. Morphological and physiological retinal degeneration induced by intravenous delivery of vitamin A dimers in rabbits. *Dis Model Mech*. 2015;8(2):131-138. doi:10.1242/dmm.017194.
141. Khandhadia S, Cipriani V, Yates JR, Lotery AJ. Age-related macular degeneration and the complement system. *Immunobiology*. 2012;217(2):127-146. doi:10.1016/j.imbio.2011.07.019.

142. Layana AG, Minnella AM, Garhöfer G, et al. Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients*. 2017;9(10):1120. Published 2017 Oct 13. doi:10.3390/nu9101120.
143. Chen M, Muckersie E, Forrester JV, Xu H. Immune activation in retinal aging: a gene expression study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5888-5896. doi:10.1167/iovs.09-5103.
144. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS. Age-related macular degeneration--emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med*. 2006;38(7):450-471. doi:10.1080/07853890600946724.
145. Hewison M. Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2010;39:365–379. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.010.
146. Helming L, Böse J, Ehrchen J, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*. 2005;106(13):4351-4358. doi:10.1182/blood-2005-03-1029
147. Lee V, Rekhi E, Hoh Kam J, Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging*. 2012;33(10):2382-2389. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.002.
148. Wang J, Ohno-Matsui K, Yoshida T, et al. Amyloid-beta up-regulates complement factor B in retinal pigment epithelial cells through cytokines released from recruited macrophages/microglia: Another mechanism of complement activation in age-related macular degeneration. *J Cell Physiol*. 2009;220(1):119-128. doi:10.1002/jcp.21742
149. Devarajan G, Niven J, Forrester JV, Crane IJ. Retinal Pigment Epithelial Cell Apoptosis is Influenced by a Combination of Macrophages and Soluble Mediators Present in Age-Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res*. 2016;41(9):1235-1244. doi:10.3109/02713683.2015.1109129

150. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502-2521. Published 2013 Jul 5. doi:10.3390/nu5072502.
151. Annweiler C, Drouot M, Duval GT, et al. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2016;88:101-112. doi:10.1016/j.maturitas.2016.04.002.
152. Wu W, Weng Y, Guo X, et al. The Association Between Serum Vitamin D Levels and Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Meta-Analytic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(4):2168-2177. doi:10.1167/iovs.15-18218.
153. Tang J, Zhou R, Luger D, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*. 2009;182(8):4624-4632. doi:10.4049/jimmunol.0801543.
154. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(12):1701-1708. doi:10.1001/archopht.1992.01080240041025
155. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group [published correction appears in *Arch Ophthalmol* 1993 Nov;111(11):1499] [published correction appears in *Arch Ophthalmol* 1993 Sep;111(9):1228, 1993 Oct;111(10):1366]. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(1):104-109. doi:10.1001/archopht.1993.01090010108035
156. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1988;128:700-710.
157. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease*

- Case-Control Study Group [published correction appears in JAMA 1995 Feb 22;273(8):622]. JAMA. 1994;272(18):1413-1420.
158. VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol.* 1998;148(2):204-214. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009625
159. Ambati J, Ambati BK. Age-related eye disease study caveats. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(7):997-999.
160. Ferris FL, Lindblad AS, Milton RC. Age-related eye disease study caveats. *Arch Ophthalmol.* 2002;120: 997–999.
161. Jampol LM. Antioxidants, zinc, and age-related macular degeneration: results and recommendations. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1533-1534. doi:10.1001/archopht.119.10.1533.
162. Seigel D. AREDS investigators distort findings. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(1):100-101. doi:10.1001/archopht.120.1.100.
163. AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology.* 2012;119(11):2282-2289. doi:10.1016/j.optha.2012.05.027
164. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial [published correction appears in JAMA. 2013 Jul 10;310(2):208]. JAMA. 2013;309(19):2005-2015. doi:10.1001/jama.2013.4997.
165. Keenan TD, Agrón E, Domalpally A, et al. Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology.* 2018;125(12):1913-1928. doi:10.1016/j.optha.2018.05.028
166. Евсюкова ОА. Оптимизация медикаментозной терапии больных сухой формой возрастной макулярной дегенерации. Диссертация на

- соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Луганск. 2015; 165 стр.
167. Дзюба НО. Ефективність низькоенергетичної світлодіодної терапії в комплексному лікуванні вікової дегенерації макули. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Київ-Одеса. 2017; 192 ст.
168. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern® [published correction appears in *Ophthalmology*. 2020 Sep;127(9):1279]. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P1-P65. doi:10.1016/j.opthta.2019.09.024.
169. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, Albert DM, Mares JA. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(5):661-669. doi:10.1001/archopht.125.5.661.
170. Ferreira A, Silva N, Furtado MJ, Carneiro Â, Lume M, Andrade JP. Serum vitamin D and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(2):183-197. doi:10.1016/j.survophthal.2020.07.003
171. Golan S, Shalev V, Treister G, Chodick G, Loewenstein A. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2011;25(9):1122-1129. doi:10.1038/eye.2011.174
172. Seddon JM, Reynolds R, Shah HR, Rosner B. Smoking, dietary betaine, methionine, and vitamin D in monozygotic twins with discordant macular degeneration: epigenetic implications. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1386-1394. doi:10.1016/j.opthta.2010.12.020
173. Singh A, Falk M, Subhi Y, Sørensen T. Vitamin D Status and Subretinal Fibrosis in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54(15):4590.

174. Golan S, Shalev V, Treister G, Chodick G, Loewenstein A. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2011;25(9):1122-1129. doi:10.1038/eye.2011.174.
175. Christen WG, Cook NR, Manson JE, et al. Effect of Vitamin D and ω -3 Fatty Acid Supplementation on Risk of Age-Related Macular Degeneration: An Ancillary Study of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(12):1280-1289. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.4409
176. Millen AE, Volland R, Sondel SA, et al. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(4):481-489. doi:10.1001/archophthalmol.2011.48
177. Fu Y, Chen X, Luo S, Jiang S, Mao Y, Xiao W. Serum 25-Hydroxyvitamin D Is Differentially Associated with Early and Late Age-Related Macular Degeneration in the United States Population. *Nutrients*. 2023;15(5):1216. Published 2023 Feb 28. doi:10.3390/nu15051216
178. Комарова ТМ, Вітовська ОП, Комісаренко ЮІ. Сучасні методи профілактики вікової дегенерації макули. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021» Матеріали.; 2021 Травень 20-21; Одеса; 2021, с 308-310.
179. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(5):367-374. doi:10.1016/s0039-6257(05)80092-x
180. Пасечнікова НВ, Линник ЛА, Король АР, та ін. Новітні принципи діагностики та лікування вікової дегенерації макули. Газета "Новини медицини та фармації" Офтальмологія (324). 2010 (тематический номер).
181. The Mars Numeral Contrast Sensitivity Test. <https://www.marsperceptrix.com/sites/default/files/downloads/MarsNumeralCSTestUserManualEnglish.pdf>. [date access 22.01.2023]

182. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):831-836. doi:10.1001/archophth.1993.01090060119035
183. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387-395. doi:10.1097/gme.0b013e31824d8f40
184. Komarova TM, Vitovska OP, Komisarenko JI, Scholtz SK. Vitamin D level and its link with visual acuity and contrast sensitivity in patients with age-related macular degeneration. *Wiadomości Lekarskie.* 2023; LXXVI, 5 (2): 1173-1178.
185. Komarova TM, Vitovska OP. Contrast sensitivity test in dry age-related macula degeneration. Tbilisi international ophthalmology conference TIOC 2021. Abstract Book; 2021 December 25; Tbilisi, Georgia; 2021, p 27-28.
186. Комарова ТМ. Визначення ранніх змін функціональних показників при віковій дегенерації макули. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2022; 2 (130): 44.
187. Комарова ТМ. Вплив забезпеченості організму вітаміном D на функціональні показники при віковій дегенерації макули. *Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск).* 2023; 1 (137): 100
188. Комарова ТМ, Вітовська ОП, Комісаренко ЮІ. Визначення забезпеченості організму вітаміном D при віковій дегенерації макули. *Всеукраїнська науково-практична конференції «Актуальні питання офтальмології» Матеріали. Збірник тез; 2022 Вересень 21-22; Одеса; 2022, с 73-75.*
189. Комарова ТМ. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. *Імунологія та алергологія: Наука і практика.* 2023; 1-2: 20-28.

190. Sources for Macular Degeneration: Facts & Figures [<http://www.brightfocus.org/sources-macular-degeneration-facts-figures>]. Accessed Oct 2023.
191. Cost of Vision Problems — Medical Costs by Disorder [<http://costofvision.preventblindness.org/costs/direct-costs/medical-costs-by-disorder>]. Accessed Nov 2023.
192. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschwitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1077-1084. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
193. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The Five-year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104:7–21.
194. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:34. Published 2016 Dec 22. doi:10.1186/s40662-016-0063-5.
195. Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1049-1055. doi:10.1016/S0161-6420(99)90267-1
196. 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. doi:10.1001/archophthalmol.2010.318
197. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704. doi:10.1016/s0161-6420(00)00580-7.
198. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(5):921-927. doi:10.1016/j.ophtha.2009.10.007.

199. https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2018/zb/06/zb_zoz_17.pdf
200. Kaarniranta K, Seitsonen S, Paimela T, Meri S, Immonen I. Silmämpöhjan ikärappeuman patogeneesi [Pathogenesis of age-related macular degeneration]. *Duodecim*. 2009;125(2):145-153.
201. de Jong PT. A Historical Analysis of the Quest for the Origins of Aging Macula Disorder, the Tissues Involved, and Its Terminology. *Ophthalmol Eye Dis*. 2016;8(Suppl 1):5-14. Published 2016 Nov 1. doi:10.4137/OED.S40523.
202. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol*. 1967;63(3):1-139.
203. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1972;70:409-436.
204. Gass JD. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: A Funduscopy and Angiographic Presentation*. Mosby, St. Louis. 1970; 232 p.
205. Blair CJ. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. A manifestation of senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1975;93(1):19-25. doi:10.1001/archopht.1975.01010020023003.
206. Knickelbein JE, Chan CC, Sen HN, Ferris FL, Nussenblatt RB. Inflammatory Mechanisms of Age-related Macular Degeneration. *Int Ophthalmol Clin*. 2015;55(3):63-78. doi:10.1097/IIO.000000000000073.
207. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group [published correction appears in *Arch Ophthalmol* 1993 Nov;111(11):1499] [published correction appears in *Arch Ophthalmol* 1993 Sep;111(9):1228, 1993 Oct;111(10):1366]. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(1):104-109. doi:10.1001/archopht.1993.01090010108035.
208. Tan W, Zou J, Yoshida S, Jiang B, Zhou Y. The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Biol Sci*. 2020;16(15):2989-3001. Published 2020 Sep 23. doi:10.7150/ijbs.49890.

209. <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/overview.aspx?BeginYear=2007>
210. Lim SK, Kung AW, Sompongse S, Soontrapa S, Tsai KS. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):99-106. doi:10.1185/030079908x253429

ДОДАТКИ

Додаток №1. Акти впровадження в наукову і практичну діяльність
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти

Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

Науменко О.М.

30 березня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищити ефективність лікування вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.
2. **Установа-розробник, автор:** кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (вул. Шовковична, 39/1, м. Київ).
3. **Джерело інформації:** Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І. Сучасні методи профілактики вікової дегенерації макули. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021», ст. 308-310.
Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І., Шольц С.К.. Рівень вітаміну D та його зв'язок із гостротою зору та контрастною чутливістю у пацієнтів із віковою дегенерацією макули. Wiadomości Lekarskie, Volume LXXVI, Issue 5 Part II, May 2023; 1173-1178
Комарова Т.М. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 1-2'2023; ст. 20-28.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Національний медичний університет імені О.О.Богомольця.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються у клінічній практиці закладу.
6. **Термін впровадження:** з 2021 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Отримані результати дозволили покращити лікування сухої форми вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку. Рекомендовано для застосування у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри офтальмології,
д.мед.н.

Жабоедов Д.Г.

Продовження додатку №1

КНП "Олександрівська клінічна лікарня м. Києва", м. Київ.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора
з хірургічної допомоги
КНП "Олександрівська клінічна
лікарня м. Києва"
Криворчук І.Г.

«04» вересня 2021 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** Підвищити ефективність лікування вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.
- Установа-розробник, автор:** кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (вул. Шовковична, 39/1, м. Київ).
- Джерело інформації:** Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І. Сучасні метода профілактики вікової дегенерації макули. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021», ст. 308-310.
Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І., Шольц С.К.. Рівень вітаміну D та його зв'язок із гостротою зору та контрастною чутливістю у пацієнтів із віковою дегенерацією макули. Wiadomości Lekarskie, Volume LXXVI, Issue 5 Part II, May 2023; 1173-1178
Комарова Т.М. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 1-2'2023; ст. 20-28.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП "Олександрівська клінічна лікарня м. Києва"
- Форми впровадження:** матеріали використовуються у клінічній практиці закладу.
- Термін впровадження:** з 2021 року.
- Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Отримані результати дозволили покращити лікування сухої форми вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку. Рекомендовано для застосування у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

в.о. Завідувача офтальмологічним відділенням  Півнева Т.М.

Продовження додатку №1

ТОВ «Центр лазерної хірургії ока «Візіум»», м. Київ.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

ТОВ «Центр лазерної хірургії ока

«Візіум»»

Коваленко Л.М.



2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищити ефективність лікування вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.
2. **Установа-розробник, автор:** кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (вул. Шовковична, 39/1, м. Київ).
3. **Джерело інформації:** Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І. Сучасні методи профілактики вікової дегенерації макули. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021», ст. 308-310.
Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І., Шольц С.К.. Рівень вітаміну D та його зв'язок із гостротою зору та контрастною чутливістю у пацієнтів із віковою дегенерацією макули. Wiadomości Lekarskie, Volume LXXVI, Issue 5 Part II, May 2023; 1173-1178
Комарова Т.М. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 1-2'2023; ст. 20-28.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «Центр лазерної хірургії ока «Візіум»»
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються у клінічній практиці закладу.
6. **Термін впровадження:** з 2021 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Отримані результати дозволили покращити лікування сухої форми вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку. Рекомендовано для застосування у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар

ТОВ «Центр лазерної хірургії ока «Візіум»»

Коваленко Л.М.

Продовження додатку №1

ТОВ «Візіум Львів», м. Львів.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 ТОВ «Візіум Львів»
 Музальова С.М.
 20 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищити ефективність лікування вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.
2. **Установа-розробник, автор:** кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (вул. Шовковична, 39/1, м. Київ).
3. **Джерело інформації:** Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І. Сучасні метода профілактики вікової дегенерації макули. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021», ст. 308-310.
 Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І., Шольц С.К.. Рівень вітаміну D та його зв'язок із гостротою зору та контрастною чутливістю у пацієнтів із віковою дегенерацією макули. Wiadomości Lekarskie, Volume LXXVI, Issue 5 Part II, May 2023; 1173-1178
 Комарова Т.М. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 1-2'2023; ст. 20-28.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «Візіум Львів»
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються у клінічній практиці закладу.
6. **Термін впровадження:** з 2022 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Отримані результати дозволили покращити лікування сухої форми вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку. Рекомендовано для застосування у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
 Головний лікар

 Музальова С.М.

Продовження додатку №1

КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

в.о. Генерального директора
КНП ЛОР ЛОКЛ

Гичка М.М.


«01» вересня 2023 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищити ефективність лікування вікової дегенерації макули, сухі форми, у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.
2. **Установа-розробник, автор:** кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (вул. Шовковична, 39/1, м. Київ).
3. **Джерело інформації:** Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І. Сучасні методи профілактики вікової дегенерації макули. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021», ст. 308-310.
Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І., Шольц С.К. Рівень вітаміну D та його зв'язок із гостротою зору та контрастною чутливістю у пацієнтів із віковою дегенерацією макули. Wiadomości Lekarskie, Volume LXXVI, Issue 5 Part II, May 2023; 1173-1178
Комарова Т.М. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 1-2'2023; ст. 20-28.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ЛОР ЛОКЛ
5. **Форми впровадження:** матеріали викриваються у клінічній практиці закладу.
6. **Термін впровадження:** з 2021 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Отримані результати дозволили покращити лікування сухої форми вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку. Рекомендовано для застосування у клінічній практиці.

Відповідальна за впровадження:
Завідувачка офтальмологічним відділенням
к.мед.н.

 Павлів О.Б.

Продовження додатку №1

«Клініка зору Павлів», м. Львів.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
ФОП Павлів О.Б.

«01» вересня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвишити ефективність лікування вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.
2. **Установа-розробник, автор:** кафедра онтальмології Національного медичного університету імені О.О.Богдана (вул. Шовковична, 39/1, м. Київ).
3. **Джерело інформації:** Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І. Сучасні методи профілактики вікової дегенерації макули. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021», ст. 308-310.
Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І., Шольц С.К.. Рівень вітаміну D та його зв'язок із гостротою зору та контрастною чутливістю у пацієнтів із віковою дегенерацією макули. Wiadomości Lekarskie, Volume LXXVI, Issue 5 Part II, May 2023; 1173-1178
Комарова Т.М. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 1-2'2023; ст. 20-28.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ФОП Павлів О.Б.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються у клінічній практиці закладу.
6. **Термін впровадження:** з 2021 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Отримані результати дозволили покращити лікування сухої форми вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку. Рекомендовано для застосування у клінічній практиці.

Відповідальна за впровадження:
Лікар-офтальмолог
к.мед.н.



Павлів О.Б.

Продовження додатку №1

КП «Рівненська обласна клінічна лікарня ім. Юрія Семенюка» РОР, м.
Рівне.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КП «Рівненська обласна клінічна
лікарня ім. Юрія Семенюка» РОР

Виктор ТКАЧ

« 20 08 2023 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищити ефективність лікування вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку шляхом визначення рівня сироваткового вітаміну D та корекції його недостатності.
2. **Установа-розробник, автор:** кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (вул. Шовковична, 39/1, м. Київ).
3. **Джерело інформації:** Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І. Сучасні метода профілактики вікової дегенерації макули. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання - 2021», ст. 308-310.
Комарова Т.М., Вітовська О.П., Комісаренко Ю.І., Шольц С.К.. Рівень вітаміну D та його зв'язок із гостротою зору та контрастною чутливістю у пацієнтів із віковою дегенерацією макули. Wiadomości Lekarskie, Volume LXXVI, Issue 5 Part II, May 2023; 1173-1178
Комарова Т.М. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 1-2'2023; ст. 20-28.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Центр мікрохірургії ока та екстреної офтальмологічної допомоги
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються у клінічній практиці закладу.
6. **Термін впровадження:** з 2021 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Отримані результати дозволили покращити лікування сухої форми вікової дегенерації макули, сухої форми, у жінок постменопаузального віку. Рекомендовано для застосування у клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач Центру мікрохірургії ока
та екстреної офтальмологічної допомоги

Роман ПАВЛІВ

Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Komarova TM, Vitovska OP, Komisarenko II, Konakh VM. Age-related macular degeneration – current state of the problem and prophylaxis methods. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV, 3 (2): 767-772.
2. Komarova TM, Vitovska OP, Komisarenko II, Scholtz SK. Vitamin D level and its link with visual acuity and contrast sensitivity in patients with age-related macular degeneration. *Wiadomości Lekarskie*. 2023; LXXVI, 5 (2): 1173-1178.
3. Комарова ТМ. Рівень про- і протизапальних цитокінів у хворих на вікову дегенерацію макули за умов застосування вітаміну D. *Імунологія та алергологія: Наука і практика*. 2023; 1-2: 20-28.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Komarova TM, Vitovska OP. Contrast sensitivity test in dry age-related macula degeneration. *Tbilisi international ophthalmology conference ТІОС 2021. Abstract Book; 2021 December 25; Tbilisi, Georgia; 2021, p 27-28.* (Форма участі: публікація тез).
5. Комарова ТМ. Визначення ранніх змін функціональних показників при віковій дегенерації макули. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2022; 2 (130): 44. (Форма участі: усна доповідь, публікація тез).
6. Комарова ТМ, Вітовська ОП, Комісаренко ЮІ. Визначення забезпеченості організму вітаміном D при віковій дегенерації макули. *Всеукраїнська науково-практична конференції «Актуальні питання офтальмології» Матеріали. Збірник тез; 2022 Вересень 21-22; Одеса; 2022, с 73-75.* (Форма участі: усна доповідь, публікація тез).
7. Комарова ТМ. Вплив забезпеченості організму вітаміном D на функціональні показники при віковій дегенерації макули. *Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск)*. 2023; 1 (137): 100. (Форма участі: усна доповідь, публікація тез).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Куц ЮВ, Комарова ТМ. Вікова дегенерація макули: сучасний стан проблеми. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2020; 4 (120): 32-33. (Форма участі: усна доповідь, публікація тез).
9. Комарова ТМ. Роль вітаміну D у патогенезі вікової дегенерації макули. Науково-практичне видання «Український науково-медичний молодіжний журнал». 2021; 1 (122): 22-23. (Форма участі: усна доповідь, публікація тез).
10. Комарова ТМ, Вітовська ОП, Комісаренко ЮІ. Сучасні методи профілактики вікової дегенерації макули. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Філатовські читання – 2021» Матеріали. 2021 Травень 20-21; Одеса; 2021, с 308-310. (Форма участі: усна доповідь, публікація тез).