

Денисюк О.Ю.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Деякі імунологічні маркери як прогностичні чинники розвитку вікової макулярної дегенерації після факоемульсифікації катаракти

Резюме. *Актуальність.* Вікова макулярна дегенерація (ВМД) є однією з поширених причин сліпоти серед осіб похилого віку. Залишається невирішеним питання, як впливає факоемульсифікація катаракти (ФЕК) на розвиток та прогресування ВМД. До імунологічних маркерів, які мають безпосереднє відношення до хронічного імунного запалення при ВМД, відносять IFN- γ (активатор специфічної і неспецифічної імунної відповіді), IP-9 (один з основних інтерфероніндукованих хемокінів, який має доведене відношення до розвитку ВМД) і IL-1 β (маркер прозапального пошкодження). **Мета дослідження:** установити роль деяких імунологічних маркерів як прогностичних чинників розвитку вікової макулярної дегенерації після факоемульсифікації катаракти. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 86 пацієнтів (93 ока) віком від 60 до 82 років, яким була виконана ФЕК шляхом імплантації м'якої інтраокулярної лінзи на апараті Infiniti фірми Alcon (США). ВМД оцінювали за класифікацією Американської академії офтальмологів (AREDS, 2001). Пацієнтів обстежували протягом 18 місяців після операції. Визначення вмісту IFN- γ (нг/мл), IP-9 (нг/мл) та IL-1 β (нг/мл) проводили імуноферментним методом у внутрішньоочній рідині, яку забирали під час операції ФЕК. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) та MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Бельгія). **Результати.** Вміст маркерів був суттєво вищим за наявності ВМД, ніж за її відсутності (контроль), із максимальними значеннями в 4-й та 5-й групах (при ВМД у пізній стадії — категорія 4 AREDS): вміст IFN- γ — у 4,8–5,4 рази; вміст IP-9 — у 5,5–5,9 рази; вміст IL-1 β — у 5,1–5,6 рази ($p < 0,001$). При стратифікації за прогресуванням ВМД було відзначено, що вміст IFN- γ і IP-9 був вищим за наявності прогресування, ніж без нього (відповідно у 2,0 та 1,2 рази; $p < 0,05$), тоді як за рівнем IL-1 β різниці не виявлено ($p = 0,514$). При розвитку ВМД уперше після операції ФЕК суттєво збільшенням виявився вміст IFN- γ і IP-9 за відсутності реакції IL-1 β . Побудована прогностична модель ймовірності прогресування ВМД за вмістом IFN- γ у внутрішньоочній рідині з точністю 79,6 % ($p < 0,001$). **Висновки.** Активність імунного запалення, що відбиває вміст у внутрішньоочній рідині імунологічних маркерів, має прогностичну значущість для прогресування ВМД після операції ФЕК.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація; факоемульсифікація катаракти; IFN- γ ; IP-9; IL-1 β

Вступ

За даними літератури, основними причинами погіршення або тяжких порушень зору у світі є катаракта та вікова макулярна дегенерація (ВМД), перше місце серед причин сліпоти посідає катаракта — 12,6 млн осіб з 36,0 млн сліпих у всьому світі, тоді як ВМД становить

більше 14 % із найбільшими показниками в країнах із високим рівнем доходу [1]. Фактичне число сліпих або осіб зі слабким зором продовжує збільшуватися, що вказує на необхідність подальшого вдосконалення операцій із видалення катаракти, профілактики та лікування ВМД [2].

Після хірургічного лікування катаракти зір у пацієнтів із ВМД покращується, але остання може прогресувати, що потребує застосування анти-VEGF-терапії протягом 6 місяців. Це особливо необхідно при неоваскулярній ВМД [3]. На більшу схильність до прогресування після хірургічного лікування катаракти саме неоваскулярної ВМД вказують дані літератури: її частота становила 1,60 на 1000 людино-років серед пацієнтів, які перенесли катаракту, і 0,64 — серед пацієнтів групи порівняння ($p < 0,001$), а скоригований коефіцієнт ризику для неоваскулярної ВМД протягом 5-річного спостереження становив 2,68 (95% ДІ 1,55–4,66) для пацієнтів, які перенесли операцію з видалення катаракти [4]. За іншими даними, екстракція катаракти в пацієнтів із ВМД супроводжується покращенням гостроти зору, відсутністю прогресування захворювання і поліпшенням якості життя [5]. Прогностичним фактором ризику розвитку ВМД порівняно з іншими факторами було збільшення віку [6]. Екстракція катаракти була пов'язана з розвитком ВМД на пізніх термінах (виконана за 5 або більше років) [7].

Отже, можна вважати, що видалення катаракти може по-різному впливати на ВМД різних стадій в осіб різного віку та у віддалених термінах після операції. На наш погляд, ці дані обґрунтовують необхідність досліджень особливостей патогенезу ВМД та з'ясування конкретних важелів впливу реактивності організму на її прогресування.

Останні дослідження переконливо показують, що порушення імунної реактивності визначає індукцію і розвиток ВМД. Протеомний аналіз внутрішньоочної рідини, взятої під час операції з видалення катаракти у пацієнтів із сухою ВМД, показав високий рівень прозапальних й імунних маркерів, що також підтвердило імунний характер цієї патології [8, 9]. Протеїнові компоненти друз, що на початкових стадіях ВМД накопичуються в сітківці, здатні активувати експресію внутрішньоклітинних прозапальних білків (NACHT, LRR- і PYD-домен-3, які формують NLRP3 — NOD-подібний рецептор) [10]. NLRP3 активує подальшу експресію прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) і IL-18. Це є важливим фактором патогенезу географічної атрофії, оскільки активація NLRP3 у пігментному епітелії сітківки (ПЕС) призводить до дестабілізації лізосом, вивільнення IL-1 β й активації каспази-1 із наступною індукцією загибелі клітин через механізм піроптозу [11].

Інтерферон гамма (IFN- γ) — активний прозапальний фактор, що пов'язаний як із вродженим, так і з адаптивним імунітетом. При ВМД він діє разом з іншими прозапальними чинниками (такими як IL-1 β і TNF- α) на клітини ПЕС, які через активацію експресії хемокінового каскаду залучають до запальної реакції мікроглію, Т-лімфоцити і моноцити [12]. Останні, зі свого боку, можуть викликати пряме пошкодження фоторецепторів, що може призвести до втрати зору [13].

Хемокіни (CXCL9, CXCL10, CXCL11) є високо-специфічними лігандами рецептора CXCR3, що лока-

лізований на активованих Т-лімфоцитах й викликає їх активний хемотаксис [14]. Експресія гена CXCL11 (IP-9) сильно індукується IFN- γ . Вивчення ролі цитокінів та факторів росту в патогенезі ексудативної ВМД показало, що серед низки цитокінів і прозапальних білків підвищений вміст відмічено для С-реактивного протеїну й інтерферон- γ -індукованих білків, причому рівні останніх були тісно пов'язані з розміром ураження [15]. За даними літератури, основними причинами паразапалення в сітківці були інтерфероніндукована імунна відповідь й активація каспаз. Також була надекспресована мРНК хемокіну CXCL11 (IP-9), що відіграє роль у стимулюванні запальної відповіді через шляхи NF- κ B і JAK-STAT. Експресія IP-9 була асоційована з розміром друз. Дослідники вважають хемокін IP-9 новим ймовірним агентом, пов'язаним із патогенезом ВМД [16, 17].

Отже, наведені дані переконливо показують значення хронічного імунного паразапалення в прогресуванні ВМД. Серед імунних маркерів, які мають безпосереднє відношення до цього процесу та віддзеркалюють його ключові етапи, важливе місце посідають IFN- γ (активатор специфічної і неспецифічної імунної відповіді), IP-9 (один з основних інтерфероніндукованих хемокінів, що має доведене відношення до розвитку ВМД) і IL-1 β (маркер прозапального пошкодження клітин ПЕС).

Мета дослідження: установити роль деяких імунологічних маркерів як прогностичних чинників розвитку вікової макулярної дегенерації після факоемультсифікації катаракти.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 86 пацієнтів (93 ока) віком від 60 до 82 років, які були прооперовані з приводу катаракти. Усім пацієнтам була виконана ФЕК з імплантацією м'якої інтраокулярної лінзи на апараті Infinity фірми Alcon (США). Пацієнтам у динаміці спостереження (до операції та через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців після операції) виконували офтальмологічні обстеження та встановлювали стадію ВМД згідно з протоколом AREDS (2001) [18]. Випадки з категорією 1 AREDS (ВМД немає; $n = 28$) були розподілені на дві групи: контрольну ($n = 16$; 17,2 %), де розвитку ВМД протягом спостереження не було, і 1-ша група ($n = 12$; 12,9 %), де ВМД розвивалася. Другу групу становили 5 очей (5,4 %) із категорією 2 AREDS (початкова стадія), 3-тю групу — 10 очей (10,7 %) із категорією 3 AREDS (проміжна стадія), 4-ту групу — 24 ока (25,8 %) із категорією 4.1 AREDS (пізня стадія), і 26 очей (28,0 %) із категорією 4.2 AREDS (неоваскулярна макулопатія) становили 5-ту групу.

Інтраопераційні фактори, що визначали пошкодження ока під час операції ФЕК (щільність ядра кришталика за Vuratto, тривалість операції, обсяг іригаційної рідини, показник кумулятивної розсіяної енергії — середня потужність й експозиція лінійного ультразвуку, середня торсіонна амплітуда і торсіонний час, а також вираженість запальної реакції), оцінювали

за оригінальною шкалою прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти від 1 (низький ризик прогресування ВМД) до 5 (дуже високий ризик) [19, 20].

Прогресування ВМД у післяопераційному періоді оцінювали за величиною відповідного індексу — $IP_{\text{ВМД}}$, що розраховували за формулою:

$$IP_{\text{ВМД}} = ((\text{ВМД}_1 - \text{ВМД}_0)/t_1) + (\text{ВМД}_3 - \text{ВМД}_1)/t_2 + (\text{ВМД}_6 - \text{ВМД}_3)/t_3 + (\text{ВМД}_{12} - \text{ВМД}_6)/t_4 + (\text{ВМД}_{18} - \text{ВМД}_{12})/t_5/n, \quad (1)$$

де $\text{ВМД}_0, \text{ВМД}_1, \text{ВМД}_3, \text{ВМД}_6, \text{ВМД}_{12}, \text{ВМД}_{18}$ — стадії ВМД за шкалою AREDS (у нашому дослідженні відповідали номеру групи — від 1 до 5) до операції ФЕК та через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців відповідно; t_1, t_2, t_3, t_4, t_5 — тривалість періодів часу в місяцях між визначенням ВМД: $t_1 = 1, t_2 = 2, t_3 = 3, t_4 = 6, t_5 = 6$; n — кількість часових періодів, залучених до розрахунку: $n = 5$.

Визначення вмісту IFN- γ (пг/мл), IP-9 (нг/мл) та IL-1 β (пг/мл) проводили імуноферментним методом у внутрішньоочній рідині, яку забирали під час операції ФЕК. Використовували набори реактивів Bender Medsystems (Австрія) та ELH-ITAC-1 (RayBiotech, США). Лабораторні дослідження проведені на базі НДІ експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (директор — д.м.н., проф. Натрус Л.В.).

Аналіз за статистичними тестами Колмогорова — Смірнова і χ^2 -квдрат показав, що всі змінні мали відмінний від нормального характер розподілу варіаційних рядів ($p < 0,05$), тому для їх описової статистики обрали медіану (Me), перший та третій квартилі (Q1, Q3). Порівняння двох незалежних вибірок проводили за критерієм Манна — Уїтні (U), міжгрупові порівняння трьох і більше вибірок проводили із застосуванням рангового дисперсійного аналізу Крускала — Уолліса (H). Для порівняння міжгрупових розподілів частотних характеристик категоріальних змінних використовували непараметричний критерій χ^2 -квдрат Пірсона (χ^2) у модифікації Єйтса. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) та MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Бельгія).

Побудову моделі прогнозу ймовірності прогресування ВМД здійснювали з використанням множинної логістичної регресії (пакет GLZ програми Statistica 10; StatSoft, Inc., США). Як залежну змінну використовували $IP_{\text{ВМД}}$, як незалежні — вміст вивчених імунологічних маркерів. Відбір оптимальних предикторів здійснювали методом максимальної правдоподібності з покроковим виключенням неефективних предикторів. Ефективність предикторів оцінювали інтервальним методом на основі статистики Вальда (Wald), а загальну адекватність моделі — з використанням діаграми операційної характеристики (ROC), за якою розраховували площу під ROC-кривою — AUC, її помилку і 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Крім цього, для моделі обчислювали коефіцієнт максимальної правдоподібності (Log-Likelihood) і χ^2 .

Результати та обговорення

Вміст усіх маркерів у внутрішньоочній рідині порівняно з контрольною групою був суттєво збільшений (табл. 1). Так, вміст IFN- γ за наявності ВМД був збільшений у 2,5–5,4 раза ($p < 0,001$). Максимальний приріст було відзначено в 1-й та 5-й групах (у 5,4 та 4,8 раза відповідно). У 2–4-й групах вміст IFN- γ був приблизно однаковим та у 2,5–3,1 перевищував контрольний.

Дещо інша ситуація була з IP-9, вміст якого перевищував контрольний у 3,9–5,9 раза ($p < 0,001$). Максимальний рівень відмічено в 4-й та 5-й групах, де він перевищував контрольний у 5,5–5,9 раза ($p < 0,001$). Вміст IL-1 β наростав по групах поступово: був збільшений у 1,75 раза порівняно з контролем у 1-й групі, у 4,2–4,7 раза — у 2-й та 3-й групах і в 5,1–5,6 раза — у 4-й і 5-й групах ($p < 0,001$).

Отже, за умов наявності ВМД рівень усіх маркерів був вищим, ніж у контролі, а максимальні значення були відзначені в 4-й та 5-й групах, тобто при ВМД у пізній стадії (категорія 4 AREDS).

Розрахунки $IP_{\text{ВМД}}$ показали, що в 62 очах (66,7 %) прогресування ВМД не було ($IP_{\text{ВМД}} = 0$), тобто стадія ВМД протягом спостереження не змінювалася. У решти 31 випадку (33,3 %) $IP_{\text{ВМД}}$ був більше 0. Ці випадки за величиною індексу розподілили так: у 8 випад-

Таблиця 1. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині по групах

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

Примітки: формат відображення даних — Me (Q1; Q3); H — критерій Крускала — Уолліса; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p < 0,05$).

ках (8,6 %) $IP_{\text{ВМД}} = 0,100$ — прогресія була відмічена в ранній термін (через 3 місяці), у 11 випадках (11,8 %) $IP_{\text{ВМД}} = 0,033$ — у пізній термін (після 12 місяців). У 12 випадках (12,9 %) було відмічено розвиток ВМД вперше ($IP_{\text{ВМД}} = 0,067$), а всі ці випадки належали 1-й групі (де ВМД до операції ФЕК не було).

При стратифікації випадків за наявністю прогресування ВМД (табл. 2) було відзначено, що при $IP_{\text{ВМД}} > 0$

вміст $IFN-\gamma$ і $IP-9$ був більшим від контрольного у 2,0 раза ($p < 0,001$) та у 1,2 раза ($p = 0,026$) відповідно. За рівнем $IL-1\beta$ вірогідної різниці виявлено не було ($p = 0,514$).

Аналіз, проведений у групах (рис. 1), показав, що у випадках без прогресування ВМД рівень $IFN-\gamma$ був максимальним у 5-й групі, а за наявності прогресування — у 1-й та 4-й. Вміст маркера між рештою груп

Таблиця 2. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині залежно від прогресування ВМД

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

Примітки: формат відображення даних — $Me (Q1; Q3)$; U — критерій Манна — Уїтні для парних порівнянь; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p < 0,05$).

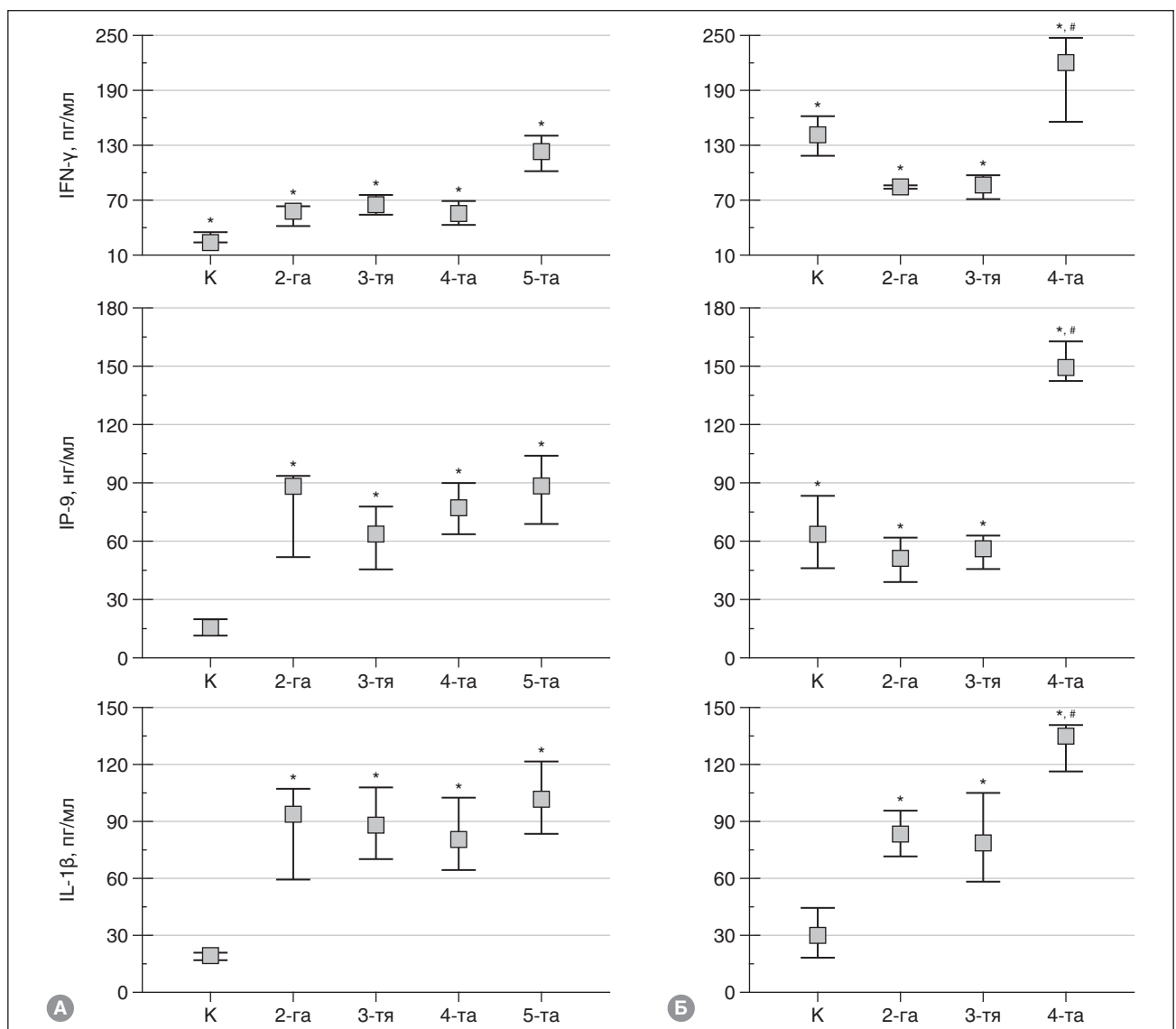


Рисунок 1. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині по групах залежно від прогресування ВМД: А — клінічні випадки з відсутністю прогресування ВМД ($IP_{\text{ВМД}} = 0$), Б — клінічні випадки з наявністю прогресування ВМД ($IP_{\text{ВМД}} > 0$)

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з контролем, # — $p < 0,05$ при порівнянні відповідних груп (між А і Б) за критерієм Манна — Уїтні

суттєво не відрізнявся. Рівні IP-9 та IL-1 β були найбільшими при прогресуванні ВМД у 4-й групі. Цікаво, що за умов прогресування ВМД у 1-й групі рівень IL-1 β майже не відрізнявся від контролю. Вміст маркерів при порівнянні решти груп суттєво не відрізнявся.

Отже, особливістю, що була встановлена за стадіями ВМД при її прогресуванні після операції ФЕК, був вірогідно більший вміст всіх маркерів у 4-й групі, тобто при пізній ВМД, що, вочевидь, є умовою для розвитку в цих випадках неоваскулярної макулопатії. До розвитку ВМД вперше після операції ФЕК (1-ша група) мали відношення приріст IFN- γ і IP-9 за відсутності реакції з боку IL-1 β .

Необхідно зазначити, що на рис. 1А не наведені дані по 1-й групі, оскільки всі випадки, що становили цю групу, мали прогресію ВМД. На рис. 1Б не наведено даних по 5-й групі, оскільки всі ці випадки належали до категорії 4.2 AREDS і прогресувати їм вже не було куди.

Стратифікація випадків із прогресією ВМД за величиною IP_{ВМД} (табл. 3) уточнила роль окремих маркерів. Так, вміст IFN- γ був суттєво підвищений порівняно з контролем (у 5,1–6,1 раза; $p < 0,001$), але фактично не відрізнявся при різних варіантах прогресування ВМД ($p = 0,961$). Вміст IP-9 і IL-1 β був максималь-

ним при розвитку пізніх та ранніх рецидивів (перевищував контроль у 7,9–8,9 та 5,7–6,1 раза відповідно; $p < 0,001$), але порівняно з ними фактично не відрізнявся. Необхідно відзначити, що в разі прогресування ВМД вперше (IP_{ВМД} = 0,067) вміст IP-9 і IL-1 β був збільшений меншою мірою (порівняно з контролем відповідно в 4,0 раза, $p > 0,05$, та 1,5 раза, $p < 0,001$). Відсутність статистичної значущості для IP-9, не зважаючи на таку велику різницю, могла пояснюватися широким розкидом отриманих даних та перекриттям їх діапазонів.

На наступному етапі було проведено порівняння вмісту маркерів залежно від балу, що характеризував ризик післяопераційного прогресування ВМД [10]. Такий бал збільшувався в групах (рис. 2), що відображало чіткий зв'язок початкового стану ока з рівнем інтраопераційного пошкодження. Так, у контрольній групі бал ризику в половині випадків дорівнював 1, у другій половині — 2, у решти груп зростав відповідно до ступеня ВМД та в 5-й групі дорівнював 4 (38,5 % випадків) або 5 (61,5 %).

Порівняння бала ризику розвитку ВМД та вмісту у внутрішньоочній рідині імунологічних маркерів наведено на рис. 3. Вміст IFN- γ за відсутності прогресу-

Таблиця 3. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині за IP_{ВМД}

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

Примітки: формат відображення даних — Me (Q1; Q3); H — критерій Крускала — Уолліса; p — вірогідність відмінностей між групами (приймається при $p < 0,05$); різниця при парних порівняннях за критерієм Манна — Уїтні між підгрупами за вмістом IFN- γ і IP-9 незначуща ($p > 0,05$); за вмістом IL-1 β — значуща для підгруп: 0,033 проти 0,067 і 0,067 проти 0,100 ($p < 0,001$).

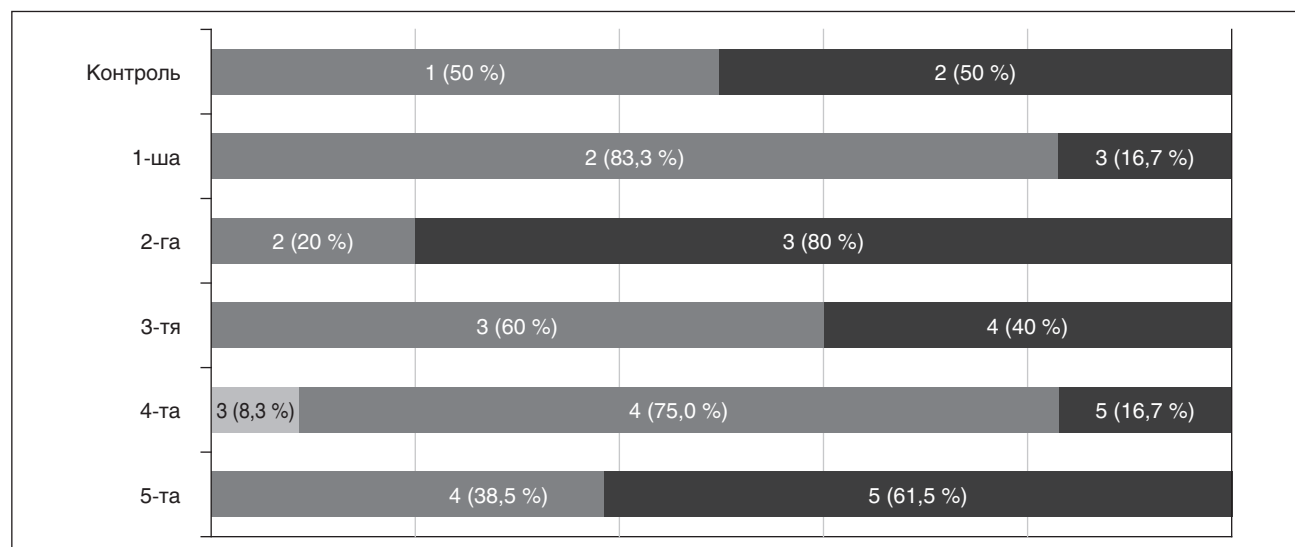


Рисунок 2. Розподіл балів ризику розвитку ВМД, установлених під час операції, по групах. Для кожної групи вказані бали ризику та їх розподіл у відсотках. При порівнянні частот балів за групами $\chi^2 = 167,29$, $p < 0,001$

вання ВМД мав тенденцію до поступового збільшення: він майже не відрізнявся від контролю за наявності 1 бала і перевищував контроль у 6,2 раза ($p < 0,001$) за наявності 5 балів. При прогресуванні ВМД вміст маркера був значуще більшим за всіма балами (максимальним при 5 балах — вище від контролю у 8,6 раза; $p < 0,001$).

Та ж сама ситуація загалом була характерна і для ІР-9, вміст якого за відсутності прогресування ВМД був максимальним при 3, 4 і, особливо, 5 балах (у 4,8–5,6 раза порівняно з контролем; $p < 0,001$). За умов прогресування ВМД рівень маркера перевищував контроль більш суттєво (крім 3-ї групи) із максимумом при 4 і 5 балах (у 8,9 і 10,5 раза; $p < 0,001$).

Аналогічно до ІР-9 виглядала ситуація для ІЛ-1 β , вміст якого за відсутності прогресування ВМД перевищував контроль при 3–5 балах (у 4,4–5,1 раза; $p < 0,001$). Але все ж таки вміст цього маркера був більшим від відповідного бала при прогресуванні ВМД (наприклад, при 4 і 5 балах перевищував контроль у 6,1–6,8 раза; $p < 0,001$).

Таким чином, по-перше, вміст всіх маркерів у внутрішньоочній рідині збільшувався при збільшенні ступеня інтраопераційного пошкодження (особливо при 4 та 5 балах). По-друге, таке збільшення було більш виражене при прогресуванні ВМД. На наш погляд, це вказувало на залежність реакції маркерів від ступеня пошкодження при операції ФЕК, а також на більш ви-

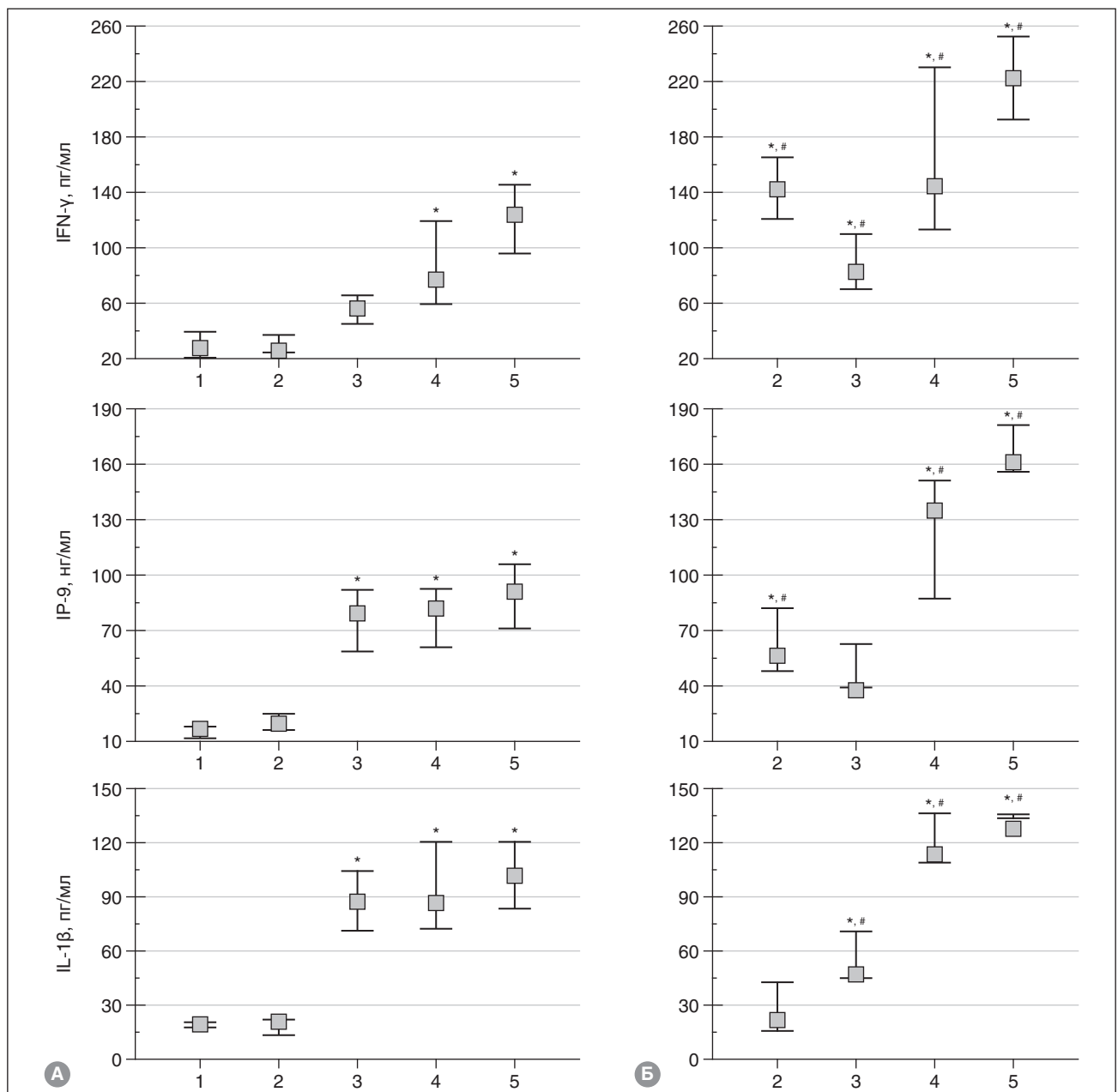


Рисунок 3. Вміст маркерів у внутрішньоочній рідині по балах операційного ризику: А — клінічні випадки з відсутністю прогресування ВМД ($IP_{VMD} = 0$), Б — клінічні випадки з наявністю прогресування ВМД ($IP_{VMD} > 0$)
 Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з контролем, # — $p < 0,05$ при порівнянні відповідних груп (між А і Б) за критерієм Манна — Уїтні.

ражену реактивність маркерів при прогресуванні ВМД. Із цього витікає і ще один, на нашу думку, дуже важливий висновок: при однаковому пошкодженні (однаковий бал) випадки з наступним прогресуванням ВМД відрізнялися вірогідно більшим початковим рівнем маркерів, особливо при максимальних значеннях бала. Це безпосередньо вказувало на патогенетичний вплив реактивності імунних маркерів на прогресування ВМД, що більшою мірою проявлялося при максимальному інтраопераційному пошкодженні.

Отримані результати обґрунтували необхідність проведення регресійного аналізу впливу вмісту імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині на прогресування ВМД після операції ФЕК. Результати побудови такої прогностичної моделі наведені в табл. 4.

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

$$P_{\text{ВМД}} = 1/(1 + e^{-(3,775 + 0,028 \cdot \text{IFg})}), \quad (2)$$

де IFg — вміст IFN- γ у внутрішньоочній рідині (пг/мл).

Параметри, які демонструють загальну адекватність розробленої моделі, мали задовільні характеристики: AUC = $0,839 \pm 0,040$ (95% ВІ = $0,749-0,907$); Log-Likelihood = $-118,39$; $\chi^2 = 34,39$; $p < 0,001$; точність моделі — 79,6 %.

Також було розраховано критичне значення вмісту IFN- γ у внутрішньоочній рідині за формулою, оберненою від (2), при якому розвиток ВМД був ймовірним ($IP_{\text{ВМД}} > 0$). Це значення становило 134,8 пг/мл.

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

У плані обговорення отриманих результатів можна зазначити таке. Одним з основних набутків даного дослідження є встановлення факту збільшення вмісту у внутрішньоочній рідині, зібраній під час операції ФЕК, імунологічних прозапальних маркерів — IFN- γ , IP-9 та IL-1 β . Цей факт узгоджується з результатами інших досліджень [12, 15, 16, 21]. Особливістю цього дослідження було встановлення чіткої залежності вмісту маркерів від стадії ВМД: при її прогресуванні вони збільшувалися та сягали максимуму при ВМД категорії 4 AREDS. За даними [21], саме при ексудативній ВМД вміст численних прозапальних імун-

них маркерів був найбільшим, що мало позитивний зв'язок із товщиною макули.

Дані [16] висвітлюють надекспресію прозапальних цитокінів, включаючи IFN- γ , при дії компонентів друз на ПЕС в експерименті на тлі зниженої експресії протизапальних маркерів. Також це дослідження встановило диференційовану експресію генів ПЕС: загалом для 41 гена вона була підвищеною і для 18 — зниженою. Серед перших основними категоріями були гени інтерфероніндукованої запальної імунної відповіді і деградації протеасом із подальшою передачею сигналів каспазам.

Убіквітинпротеасомна система (UPS), що є універсальним мультикаталітичним комплексом, що відповідає за нелізосомний протеоліз і підтримує нормальний білковий гомеостаз у клітині, при нейродегенеративних захворюваннях, у тому числі при ВМД, суттєво пригнічена [22, 23]. Прозапальні цитокіни, особливо IFN- γ , викликають заміну конститутивних каталітичних субодиниць (β_1 , β_2 і β_3) в ядрі протеасоми 20S на індукційбельні субодиниці (β_{1i} , β_{2i} і β_{3i}), що сприяє утворенню імунопротеасоми, яка генерує імуногенні пептиди [24]. Висока активність імунопротеасоми на пізній стадії ВМД може пояснювати отриманий у нашому дослідженні тісний зв'язок між імунними маркерами — IFN- γ і IL-1 β , що віддзеркалює значення та взаємозв'язок компонентів паразапалення в сітківці при прогресуванні ВМД.

Результати вивчення транскриптому надали нове розуміння відмінностей регуляції генів при ВМД [25]. Аналіз онтології генів, функціональних шляхів і мереж регуляції транскрипції диференційно експресованих генів показав, що розвиток ВМД пов'язаний із більш високою експресією генів сигнальних шляхів хемокінів, каскаду комплементу і цитокінів. Із цих фундаментальних досліджень витікає обґрунтування отриманих нами даних із зв'язку високого вмісту маркерів із прогресією ВМД після операції ФЕК: навіть за умов однакового ступеня інтраопераційного пошкодження та початкової стадії ВМД саме активність запального процесу в сітківці визначає ймовірність прогресування патологічного процесу. Цей висновок підтверджено нами побудовою логістичної регресійної моделі, яка доказово підтвердила наявність такої залежності для IFN- γ як одного з пускових факторів запалення при ВМД.

Таблиця 4. Незалежні змінні рівняння логістичної регресії для прогнозу ймовірності прогресування ВМД

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

Примітки: $\beta \pm SE$ — регресійні коефіцієнти і їх помилка; Wald — статистика Вальда; 95% ВІ — 95% відсотковий вірогідний інтервал; p — вірогідність відмінності від нульової гіпотези (приймається при $p < 0,05$).

У прогресуванні загибелі ПЕС при ВМД важливе значення належить дефіциту гена *DICER1* (кодує білок Dicer, який розщепляє РНК з утворенням miRNA), що призводить до накопичення ендегенної Alu-ретроелементної РНК та активації NLRP3-запалення [26]. Крім того, в ПЕС активуються каспази 4 і 1 через залежну від циклічної GMP-AMP-синтази (сGAS) продукцію інтерферону та каскадну секрецію інтерлейкінів у специфічному субстраті запальних каспаз GSDMD (ефекторна молекула для літичної й прозапальної форми загибелі клітин — піроптозу) [26, 27]. Гальмування експресії *DICER1* з накопиченням Alu-РНК запускає цитозольний вихід із мітохондрій ДНК, яка залучає сGAS. Підвищення рівнів каспази-4, GSDMD, інтерферону та сGAS відмічено в ПЕС при географічній атрофії сітківки [26]. Ці дані дозволяють припустити, що саме інтерферони є первинними маркерами, які активують утворення хемокінів, які, зі свого боку, активують рекрутування в сітківку Т-лімфоцитів та моноцитів. За участю IFN- γ відбуваються численні механізми паразапалення, притаманного ВМД: утворення інфламасоми, деградація протеасом, активація піроптозу та інших, що загалом може відзеркалювати активація секреції прозапальних хемокінів та цитокінів (у нашому дослідженні підтверджено збільшенням вмісту IP-9 та IL-1 β). Це ще раз підкреслює прогностичну значущість збільшення вмісту у внутрішньоочній рідині IFN- γ , що в наших дослідженнях визначало прогресування ВМД. Крім того, це певною мірою пояснює цікавий факт, виявлений у даному дослідженні: при вперше виявленій ВМД після операції ФЕК (1-ша група) саме рівень IFN- γ сягав максимуму порівняно з іншими групами (табл. 1).

На закінчення можна навести експериментальні дані, які показують, що прозапальні цитокіни, у тому числі IFN- γ і IL-1 β , значно посилювали експресію хемокінів та цитокінів у культивованих клітинах ПЕС ARPE-19 на тлі зниження експресії ключових генів, що беруть участь у зоровому циклі, морфології епітелію та фагоцитозі [28]. На думку авторів, цей несприятливий вплив прозапальних цитокінів на експресію генів, необхідних для функції ПЕС, сприяє їх пошкодженню та пов'язаний із розвитком ВМД.

Висновки

1. Вміст імунологічних маркерів у внутрішньоочній рідині, отриманій під час операції ФЕК, був суттєво вищим за наявності ВМД порівняно з її відсутністю (контроль) із максимальними значеннями у 4-й та 5-й групах (при ВМД у пізній стадії — категорія 4 AREDS): вміст IFN- γ — у 4,8–5,4 раза; вміст IP-9 — у 5,5–5,9 раза; вміст IL-1 β — у 5,1–5,6 раза ($p < 0,001$).

2. При стратифікації за прогресуванням ВМД було відзначено, що вміст IFN- γ і IP-9 вищий за наявності прогресування, ніж без нього (відповідно у 2,0 та 1,2 раза; $p < 0,05$), тоді як за рівнем IL-1 β різниці не виявлено ($p = 0,514$). Максимальним рівнем всіх маркерів був при пізній ВМД, що могло зумовлювати в цих випадках прогресію до неоваскулярної макулопатії.

3. Вміст маркерів суттєво не відрізнявся при ранньому (3 місяці після операції ФЕК) і пізньому (12–18 місяців) прогресуванні ВМД. При розвитку ВМД уперше після операції ФЕК суттєво збільшеним виявився вміст IFN- γ і IP-9 за відсутності реакції IL-1 β .

4. Бали за оригінальною шкалою прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти, інтраопераційного ризику ВМД мали зв'язок з її стадією і вмістом маркерів, який був вищим при прогресуванні з ризиком у 4 і 5 балів.

5. Побудована прогностична модель ймовірності прогресування ВМД після ФЕК за вмістом IFN- γ у внутрішньоочній рідині з точністю прогнозу 79,6 % ($p < 0,001$). Критичне значення вмісту IFN- γ , при якому розвиток ВМД був ймовірним, становило 134,8 пг/мл.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P., Braithwaite T., Cicinelli M.V., Das A. et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2017 Dec; 5(12). P. 1221–1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5. Epub, 2017 Oct 11.
2. Taylor H.R. Global Blindness: The Progress We Are Making and Still Need to Make. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila).* 2019 Nov-Dec; 8(6). P. 424–428. doi: 10.1097/APO.0000000000000264.
3. Rappoport D., Goldberg M., Bukelman A., Katz H., Goldberg L., Pollack A. Phacoemulsification in eyes with neovascular age-related macular degeneration (AMD). *Harefuah.* 2017 Feb. 156(2). P. 79–83.
4. Ho J.D., Xirasagar S., Kao L.T., Lin H.C. Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. *Acta Ophthalmol.* 2018 Mar. 96(2). P. 213–217. doi: 10.1111/aos.13511.
5. Ehmman D.S., Ho A.C. Cataract surgery and age-related macular degeneration. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2017 Jan. 28(1). P. 58–62.
6. Rim T.H., Lee C.S., Lee S.C., Kim S., Kim S.S. Epidemiologic Survey Committee Of The Korean Ophthalmological Society. Association between Previous Cataract Surgery and Age-Related Macular Degeneration. *Semin. Ophthalmol.* 2017. 32(4). P. 466–473. doi: 10.3109/08820538.2015.1119861.
7. Klein B.E., Howard K.P., Lee K.E., Iyengar S.K., Sivakumar T.A., Klein R. The relationship of cataract and cataract extraction to age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2012 Aug. 119(8). P. 1628–33. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.050.
8. Ambati J., Atkinson J.P., Gelfand B.D. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat. Rev. Immunol.* 2013 Jun. 13(6). P. 438–451. doi: 10.1038/nri3459.
9. Qu S.C., Xu D., Li T.T., Zhang J.F., Liu F. iTRAQ-based proteomics analysis of aqueous humor in patients with dry age-related macular degeneration. *Int. J. Ophthalmol.* 2019, Nov 18. 12(11). P. 1758–1766. doi: 10.18240/ijo.2019.11.15.
10. Doyle S.L., Campbell M., Ozaki E., Salomon R.G., Mori A., Kenna P.F., Farrar G.J., Kiang A.S. et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of

IL-18 by drusen components. *Nat. Med.* 2012 May. 18(5). P. 791-8. doi: 10.1038/nm.2717.

11. Tseng W.A., Thein T., Kinnunen K., Lashkari K., Gregory M.S., D'Amore P.A., Ksander B.R. NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells by lysosomal destabilization: implications for age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013, Jan 7. 54(1). P. 110-20. doi: 10.1167/iovs.12-10655.

12. Juel H.B., Faber C., Udsen M.S., Folkersen L., Nissen M.H. Chemokine expression in retinal pigment epithelial ARPE-19 cells in response to coculture with activated T cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012, Dec 19. 53(13). P. 8472-80. doi: 10.1167/iovs.12-9963.

13. Ding X., Patel M., Chana C.-C. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 2009 Jan. 28(1). P. 1-18. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.10.001.

14. Loetscher P., Pellegrino A., Gong J.-H., Mattioli I., Loetscher M., Bardi G., Baggiolini M., Clark-Lewis I. The Ligands of CXC Chemokine Receptor 3, I-TAC, Mig, and IP10, Are Natural Antagonists for CCR3. *The Journal of Biological Chemistry.* 2001. 276. 2986-91. doi: 10.1074/jbc.M005652200.

15. Sakurada Y., Nakamura Y., Yoneyama S., Mabuchi F., Gotoh T., Tateno Y., Sugiyama A., Kubota T., Iijima H. Aqueous humor cytokine levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic. Res.* 2015. 53(1). P. 2-7. doi: 10.1159/000365487.

16. Lin T., Walker G.B., Kurji K., Fang E., Law G., Prasad S.S., Kojic L., Cao S., White V., Cui J.Z., Matsubara J.A. Parainflammation associated with advanced glycation endproduct stimulation of RPE in vitro: implications for age-related degenerative diseases of the eye. *Cytokine.* 2013 Jun. 62(3). P. 369-81. doi: 10.1016/j.cyt.2013.03.027.

17. Jiang K., Cao S., Cui J.Z., Matsubara J.A. Immuno-modulatory effect of IFN-gamma in AMD and its role as a possible target for therapy. *J. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013, Feb 26. Suppl 2. P. 0071-0076. doi: 10.4172/2155-9570-S2-007.

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

19. Денисюк О.Ю. Спосіб оцінювання впливу хірургічного лікування катаракти на прогресування вікової макулярної дегенерації. *Архів офтальмології України.* 2018. 6(2). С. 58-61.

20. Денисюк О.Ю., Риков С.А., Могілевський С.Ю. Спосіб прогнозування розвитку макулярної дегенерації після хірургічного лікування катаракти. Патент на корисну модель 130989 Україна. Заявл. 06.04.2018. Опубл. 10.01.2019. Бюл. № 1.

21. Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M., Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humour of eyes with exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2012 Aug. 90(5). P. 381-8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02414.x.

22. Ramos de Carvalho J.E., Verwoert M.T., Vogels I.M.C., Reits E.A., Van Noorden C.J.F., Klaassen I., Schlingemann R.O. Involvement of the ubiquitin-proteasome system in the expression of extracellular matrix genes in retinal pigment epithelial cells. *Biochem. Biophys. Rep.* 2018, Jan 28. 13. P. 83-92. doi: 10.1016/j.bbrep.2018.01.005.

23. Ethen C.M., Hussong S.A., Reilly C., Feng X., Olsen T.W., Ferrington D.A. Transformation of the proteasome with age-related macular degeneration. *FEBS Lett.* 2007, Mar 6. 581(5). P. 885-90. doi: 10.1016/j.febslet.2007.01.061.

24. Rivett A.J., Hearn A.R. Proteasome function in antigen presentation: immunoproteasome complexes, peptide production, and interactions with viral proteins. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2004 Jun. 5(3). P. 153-61.

25. Saddala M.S., Lennikov A., Mukwaya A., Fan L., Hu Z., Huang H. Transcriptome-wide analysis of differentially expressed chemokine receptors, SNPs, and SSRs in the age-related macular degeneration. *Hum. Genomics.* 2019, Mar 20. 13(1). P. 15. doi: 10.1186/s40246-019-0199-1.

26. Kerur N., Fukuda S., Banerjee D., Kim Y., Fu D., Apicella I., Varshney A. et al. cGAS drives noncanonical-inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Nat. Med.* 2018 Jan. 24(1). P. 50-61. doi: 10.1038/nm.4450.

27. Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V.G., Wu H., Lieberman J. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature.* 2016, Jul 7. 535(7610). P. 153-8. doi: 10.1038/nature18629.

28. Kutty R.K., Samuel W., Boyce K., Cherukuri A., Duncan T., Jaworski C., Nagineni C.N., Redmond T.M. Proinflammatory cytokines decrease the expression of genes critical for RPE function. *Mol. Vis.* 2016, Oct 8. 22. P. 1156-1168.

Отримано/Received 26.01.2020

Рецензовано/Revised 02.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.02.2020 ■

Денисюк О.Ю.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Некоторые иммунологические маркеры как прогностические факторы развития возрастной макулярной дегенерации после факоемульсификации катаракты

Резюме. Актуальность. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из распространенных причин слепоты среди пожилых людей. Остается нерешенным вопрос, как влияет факоемульсификация катаракты (ФЭК) на развитие и прогрессирование ВМД. К иммунным маркерам, которые имеют непосредственное отношение к хроническому иммунному паравоспалению при ВМД, относят IFN- γ (активатор специфического и неспецифического иммунного ответа), IP-9 (один из основных интерферониндуцированных хемокинов, имеющих доказанное отношение к развитию ВМД) и IL-1 β (маркер провоспалительного повреждения).

Цель исследования: установить роль некоторых иммунологических маркеров как прогностических факторов развития возрастной макулярной дегенерации после факоемульсификации катаракты. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 86 пациентов (93 глаза) в возрасте от 60 до 82 лет, которым была выполнена ФЭК путем имплантации мягкой интраокулярной линзы на аппарате Infinity фирмы Alcon (США). ВМД оценивали по классификации Американской академии офтальмологов (AREDS, 2001). Пациентов обследовали в течение 18 месяцев после операции. Определенные содержания IFN- γ (пг/мл), IP-9 (нг/мл) и IL-1 β (пг/мл) про-

водили иммуноферментным методом во внутриглазной жидкости, которую забирали во время операции ФЭК. Для статистической обработки полученных данных использовали программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Бельгия). **Результаты.** Содержание маркеров было существенно выше при наличии ВМД, чем при ее отсутствии (контроль), с максимальными значениями в 4-й и 5-й группах (при ВМД в поздней стадии — категория 4 AREDS): содержание IFN- γ — в 4,8–5,4 раза; содержание IP-9 — в 5,5–5,9 раза; содержание IL-1 β — в 5,1–5,6 раза ($p < 0,001$). При стратификации по прогрессированию ВМД было отмечено, что содержание IFN- γ и IP-9 было выше при наличии прогрессирования, чем без него (со-

ответственно в 2,0 и 1,2 раза; $p < 0,05$), тогда как по уровню IL-1 β разницы не обнаружено ($p = 0,514$). При развитии ВМД впервые после операции ФЭК существенно увеличенным оказалось содержание IFN- γ и IP-9 при отсутствии реакции IL-1 β . Построена прогностическая модель вероятности прогрессирования ВМД по содержанию IFN- γ во внутриглазной жидкости с точностью 79,6 % ($p < 0,001$). **Выводы.** Активность иммунного воспаления, которое отражает содержание во внутриглазной жидкости иммунных маркеров, имеет прогностическую значимость для прогрессирования ВМД после операции ФЭК.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; фактоэмульсификация катаракты; IFN- γ ; IP-9; IL-1 β

O.Yu. Denisiyk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Some immunological markers as prognostic factors for the development of age-related macular degeneration after cataract phacoemulsification

Abstract. Background. Age-related macular degeneration (AMD) is one of the common causes of blindness in the elderly population. The question remains unsolved how cataract phacoemulsification influences the development and progression of AMD. Immune markers directly related to chronic immune parainflammation in AMD include interferon- γ (IFN- γ) (activator of a specific and nonspecific immune response), inducible protein-9 (IP-9) (one of the major interferon-induced chemokines, which is related to the development of AMD) and interleukin-1 β (IL-1 β) (marker of proinflammatory damage). The purpose of the study: to establish the role of some immunological markers as prognostic factors for the development of age-related macular degeneration after cataract phacoemulsification. **Materials and methods.** We have examined 86 patients (93 eyes) between the ages of 60 and 82 years who underwent cataract phacoemulsification by implanting a soft intraocular lens on Infiniti Alcon system (USA). AMD was evaluated by the American Academy of Ophthalmology (AREDS, 2001) classification. Patients were examined within 18 months after surgery. IFN- γ (pg/ml), IP-9 (ng/ml) and IL-1 β (pg/ml) levels were determined by enzyme immunoassay in an intraocular fluid collected during cataract phacoemulsification. Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA)

and MedCalc Statistical Software 18 (MedCalc Software bvba, Belgium) were used for statistical processing of the obtained data.

Results. Marker content was significantly higher in the presence of AMD than in its absence (control), with maximum values in groups 4 and 5 (in late-stage AMD — category 4 AREDS): IFN- γ content — 4.8–5.4 times; IP-9 level — 5.5–5.9 times; IL-1 β content — 5.1–5.6 times ($p < 0.001$ higher. When stratifying by progression of AMD, it was noted that the content of IFN- γ and IP-9 was higher in the presence of progression than without it (2.0 and 1.2 times, respectively; $p < 0.05$), whereas in terms of IL-1 β level, the difference was not detected ($p = 0.514$). With the development of AMD, for the first time after cataract phacoemulsification, the content of IFN- γ and IP-9 was significantly increased in the absence of IL-1 β reaction. A prognostic model was created for the risk of AMD progression in terms of IFN- γ level in the intraocular fluid with an accuracy of 79.6 % ($p < 0.001$). **Conclusions.** The activity of immune inflammation, which reflects the content of immune markers in the intraocular fluid, has a prognostic significance for the progression of AMD after cataract phacoemulsification.

Keywords: age-related macular degeneration; cataract phacoemulsification; IFN- γ ; IP-9; IL-1 β