

УДК 617.736-008.63-053.9

## Фактори ризику прогресії вікової дегенерації макули у пацієнтів з української популяції

С. Ю. Могілевський, д-р мед. наук, професор; Т. С. Завгородня, канд мед. наук, доцент

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Київ (Україна)

**Актуальність.** На сьогодні є актуальним пошук інформативних критеріїв вікової дегенерації макули (ВДМ), які можна використовувати для побудови експертних систем прогнозу перебігу захворювання.

**Мета** – оцінити фактори ризику прогресії вікової дегенерації макули у пацієнтів з української популяції на підставі оцінки клініко-офтальмологічних показників.

**Матеріал та методи.** У дослідження було включено дані обстеження 302 очей (152 пацієнти), у яких згідно до рекомендації дослідження AREDS визначали стадію ВДМ. Вік пацієнтів склав 71,18 років (95% ВІ 69,47–72,89), переважали особи у віці 60–85 років (82,9%), жінки склали 59,9%, чоловіки – 40,1%. На початку дослідження, через 1 та 2 роки визначали гостроту зору, максимальну гостроту зору з корекцією (МГЗК), кількість друз різного калібру, наявність змін пігментного епітелію сітківки, субретинальної неоваскулярної мембрани (СНМ) та географічної атрофії.

**Результати.** Протягом 2 років спостереження у пацієнтів з ВДМ відмічалася повільне, але достеменно зниження МГЗК з 0,4 (0,1–0,85) до 0,325 (0,1–0,8) ( $p < 0,001$ ), збільшувалася частота змін пігментного епітелію сітківки (через 1 рік на 6,3%, через 2 роки ще на 10,9%;  $p < 0,001$ ), СНМ (на 13,3% протягом 1-го року і на 21,2% протягом 2-го;  $p < 0,001$ ) і географічної атрофії (на 5,7% протягом 1-го року і на 8,0% протягом 2-го;  $p < 0,001$ ). Шляхом побудови багатофакторної моделі логістичної регресії було виділено 4 фактори ризику прогресії ВДМ: чоловіча стать, МГЗК, кількість малих друз і категорія AREDS на початку дослідження. МГЗК мала від'ємний зв'язок з ризиком прогресії ВДМ ( $p = 0,026$ ; ВШ 0,12; 95% ВІ 0,03–0,60), тоді як кількість малих друз такий ризик збільшувала ( $p = 0,009$ ; ВШ 1,02 на кожному друзі; 95% ВІ 1,00–1,04). Ризик прогресії ВДМ для очей із різним початковим станом був більшим для 2-ї категорії AREDS – 63,0% (95% ВІ 48,7%–75,7%) і меншим для 3-ї – 41,2% (95% ВІ 29,4%–53,8%);  $p = 0,049$ .

**Висновки.** 1. Протягом 2 років спостереження у пацієнтів з ВДМ відмічалася повільне, але достеменно зниження гостроти зору, збільшувалася частота змін пігментного епітелію сітківки, виявлення СНМ і географічної атрофії. 2. Шляхом побудови багатофакторної моделі логістичної регресії було виділено 4 фактори ризику прогресії ВДМ: чоловіча стать, МГЗК, кількість малих друз і категорія AREDS на початку дослідження. МГЗК мала від'ємний зв'язок з ризиком прогресії ВДМ, тоді як кількість малих друз такий ризик збільшувала. 3. Ризик прогресії ВДМ для очей із різним початковим станом відрізнявся – він був більшим для 2-ї категорії і меншим – для 3-ї категорії AREDS.

### Ключові слова:

AREDS, гострота зору, друз, зміни пігментного епітелію сітківки, субретинальна неоваскулярна мембрана, географічна атрофія, модель прогресії, сітківка, ВМД

**Вступ.** Вікова макулярна дегенерація (ВМД) є найпоширенішою причиною прогресуючої втрати зору в розвинених країнах, що, ймовірно, зростатиме через старіння населення [1]. Загальна поширеність ВМД складає 8,69% серед осіб віком 45 років і старше, при цьому в країнах Європи вона збільшується до 12,3%, що перевищує показники країн Азії та Африки на 4,8% [1]. За прогнозами поширеність ВМД буде зростати й може досягти майже 300 мільйонів до 2040 року [1].

Є дані, що загальна поширеність ранньої та пізньої ВМД серед населення європейської раси становить 10,1% (95% СІ 5,7–17,2%) та 1,6% (95% СІ 1,0–2,4%), а серед китайського населення у віці 50 років і старше – 4,9% (95% СІ 3,1%–7,7%) та 0,7% (95% СІ 0,5%–1,1%), відповідно [2].

ВМД можна розцінити як надмірну форму старіння сітківки в порівнянні з фізіологічним зниженням її функції, що спостерігається у літніх людей [3]. Рання ВМД характеризується наявністю м'яких друз, змінами в мембрані Бруха, хоріокапілярах, пігментному епітелію сітківки і фоторецепторах. Характерними ознаками пізньої ВМД є географічна атрофія, відшарування пігментного епітелію, субретинальна неоваскуляризація, крововиливи і фіброзні рубці. Цей тип вражає приблизно 10% пацієнтів із ВМД, але на нього припадає приблизно 90% випадків тяжкої втрати гостроти зору, пов'язаної із захворюванням [4].

Характерною особливістю ранньої, а інколи і пізньої ВМД є безсимптомний перебіг захворювання [5]. У зв'язку з пізньою діагностикою пацієнти мають більш виражені порушення гостроти зору та певні труднощі при лікуванні, в той час як своєчасно почата комплексна терапія здібна зупинити прогресування патології [6].

Отже, рання діагностика та пошук біологічних маркерів ВМД залишаються актуальними питаннями, вирішення яких дозволить використовувати більш раціональні підходи до її лікування [7].

У зв'язку з викладеним, актуальним є пошук інформативних критеріїв захворювання, у тому числі, при проведенні скринінгових досліджень [8]. Є дані, що факторами ризику ВМД є вік, стать, расова належність, куріння, алкоголь, колір райдужки, ожиріння, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет, видалення катаракти [6].

Останнім часом з'являються прогностичні експертні системи, які за допомогою оцінки біомаркерів пропонують моделі прогресування ВМД [9, 10]. Так, створена модель оцінки ризику прогресії ВМД протягом 5 років, яка включає вік та показники спектральної доменної оптичної когерентної томографії – характеристику друз і патології сітківки [9].

**Мета** – оцінити фактори ризику прогресії вікової дегенерації макули у пацієнтів з української популяції на підставі оцінки клініко-офтальмологічних показників.

#### Матеріал та методи

Дослідження було проспективним, клінічним, обсерваційним.

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісією з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії включення у дослідження:

- чоловіки та жінки з віковою дегенерацією макули (МКХ-10: Н 35.3);

- вік 40-89 років;

Критерії виключення:

- пацієнти з ВМД, які отримували анти-VEGF терапію;

- пацієнти з цукровим діабетом 1 та 2 типів та інших форм;

- пацієнти молодші 39 років та старші 90 років;

- пацієнти, які в анамнезі мали перенесені операції на оці та травму ока;

- пацієнти, які раніше перенесли судинні захворювання сітківки;

- пацієнти, які раніше перенесли запальні захворювання ока;

- пацієнти з центральною серозною хоріопатією;

- пацієнти з іншими макулодистрофіями;

- пацієнти з афакією чи артіфакією;

- пацієнти з глаукомами;

- пацієнти з хронічними інфекційними хворобами та інтоксикаціями різного генезу;

- пацієнти, які страждають на захворювання ЛОР органів та зубо-щелепної області;

- пацієнти з онкологічними захворюваннями;

- пацієнти із захворюваннями крові;

- пацієнти з захворюваннями нирок;

- пацієнти, які страждають на алкоголізм;

- пацієнти, які вживали наркотики;

- пацієнти, які зазнавали впливу радіації;

- вагітні.

У дослідження було включено дані обстеження 302 очей (152 пацієнти), у яких була діагностована ВМД. У нашому дослідженні ми застосували класифікацію ВМД AREDS. Відповідно до неї ми класифікували ВМД наступним чином: відсутність ВМД – категорія 1 AREDS: відсутність або наявність невеликої кількості дрібних друз (до 63 мікрон); рання стадія ВМД – категорія 2 AREDS: численна кількість дрібних друз, невелика кількість друз середнього розміру (від 63 до 124 мікрон), зміни пігментного епітелію сітківки; проміжна стадія ВМД – категорія 3 AREDS: безліч друз середнього розміру, одна велика друга (понад 124 мікрон) та/або географічна атрофія, яка не займає центральну ямку; пізня стадія ВМД – категорія 4 AREDS: географічна атрофія пігментного епітелію сітківки й хоріокапілярного шару в області центральної ямки сітківки [11].

Серед обстежених очей з 1-ю категорією за AREDS було виявлено 60 очей, з ранньою стадією (2-а категорія) – 54 ока; з проміжною стадією (3-я категорія) – 68 очей і з пізньою стадією (4-а категорія) – 120 очей.

Всі пацієнти отримували однаково загальноприйнятну медикаментозну терапію відповідно до протоколу AREDS II.

Усім пацієнтам було проведено загальноприйнятні офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи VolkSuper / Field (NC USA) і контактної трьохдзеркальної лінзи Гольдмана. Всім хворим виконували спектрально-доменну оптичну когерентну томографію (OCT), SOCT, і OCT в режимі «Ангіо». Також проводили дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням. Флуоресцентну ангіографію (ФАГ) виконували за показами (у разі підозри на скриту субретинальну неоваскуляризацію, яку не було ідентифіковано офтальмоскопічно і на фотографіях

очного дна, а також у разі невідповідності зорових функцій офтальмоскопічним змінам в області макули або даними OCT).

Вік пацієнтів у середньому склав 71,18 років (95% ВІ 69,47–72,89), переважали особи у віці 60–85 років (82,9%). Жінки склали 59,9%, чоловіки – 40,1%. Залежно від статі розподіл пацієнтів на різних стадіях ВМД та у різних вікових категоріях статистично не відрізнявся ( $p>0,1$ ).

Серед пацієнтів з ВМД 31,6% курили, серед курців було 79,2% чоловіків і 20,8% жінок.

Через 1 та 2 роки на всіх очах визначали гостроту зору, максимальну гостроту зору з корекцією (МГЗК), кількість друз різного калібру (маленьких, середніх та великих), наявність змін пігментного епітелію сітківки, субретинальної неоваскулярної мембрани (СНМ) та географічної атрофії пігментного епітелію сітківки.

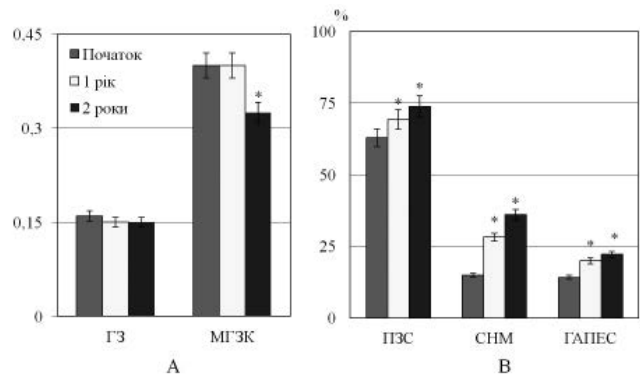
Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalcSoftwarebvba, Остенде, Бельгія) [12]. Статистичні вибірки оцінювали за характером розподілу даних (тест Колмогорова-Смирнова), нормальність розподілу підтверджували при  $p<0,05$ . Оскільки всі варіаційні ряди мали характер розподілу відмінний від нормального, для описової статистики використано медіану (Me) та перший і третій квартилі (Q1–Q3). Для оцінки значущості порівнянь статистичних показників використано критерій  $\chi^2$ -квадрат, постеріорні порівняння проводили за точним критерієм Фішера з урахуванням поправки Бонферроні та за критерієм Данна для множинних порівнянь; для безперервних даних – критерій Крускала-Уолліса.

Аналіз факторів ризику погіршення стану ока проведено на 182 очах, у яких на початку дослідження були визначені 1-а, 2-а або 3-я категорії AREDS. Для аналізу використано метод побудови моделей логістичної регресії. При проведенні аналізу за погіршення стану (змінна  $Y=1$ ) вважали збільшення показника AREDS. за 2 роки (95 очей), при незмінному показнику стан вважали стабільним (змінна  $Y=0$ , 87 очей). Для побудови багатофакторних моделей логістичної регресії і відбору сукупності значущих ознак було використано метод покрокового відкидання/включення (поріг включення  $p<0,1$ , поріг виключення  $p>0,2$ ). Застосоване статистичне програмне забезпечення EZR v.1.64 (графічний інтерфейс користувача для статистичного програмного забезпечення R версії 4.3.1, RFoundationforStatisticalComputing, Відень, Австрія) [13]. Розраховували b-коефіцієнти моделі, рівень значимості відмінності відношення шансів (ВШ) від 1, ВШ та його вірогідний інтервал (ВІ).

Термін спостереження – 2 роки.

### Результати дослідження

Протягом спостереження у пацієнтів з ВМД відмічалося повільне, але статистично значуще зниження гостроти зору та МГЗК, які або не мінялися або погіршувалися (рис. 1А). На початку дослідження та через



**Рис. 1.** Динаміка гостроти зору (ГЗ), максимальної гостроти зору з корекцією (МГЗК) (А), частоти змін пігментного епітелію сітківки (ПЗС), субретинальних неоваскулярних мембран (СНМ) та географічної атрофії пігментного епітелію сітківки (ГАПЕС) (В) у пацієнтів з ВМД; \* –  $p<0,05$  при порівнянні з початковими даними. По осі ординат на А – гострота зору, на В – частота змін (%); по осі абсцис – відповідні показники.

1 рік спостереження МГЗК суттєво не розрізнялася, склавши 0,4 (0,1–0,85) Од і 0,4 (0,1–0,8) Од, відповідно, а через 2 роки знизилася, склавши 0,325 (0,1–0,8) Од ( $p<0,001$ ).

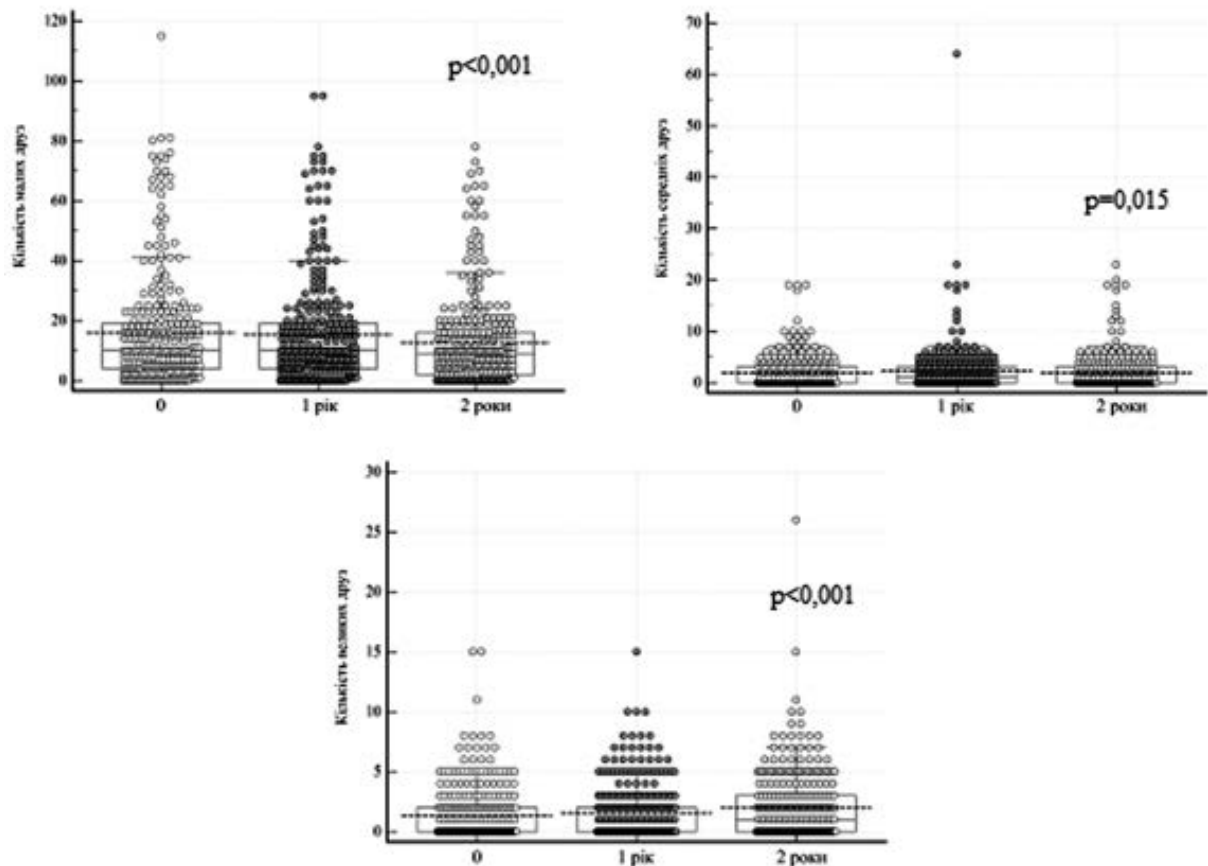
У динаміці спостереження погіршувалися і офтальмологічні показники, що відображає рис. 1В. Діаметально збільшувалася частота змін пігментного епітелію сітківки порівняно з початковими даними (через 1 рік на 6,3%, а через 2 роки ще на 10,9%;  $p<0,001$ ). Також збільшувалась частота виявлення СНМ (на 13,3% протягом 1-го року і на 21,2% протягом 2-го;  $p<0,001$ ) і географічної атрофії пігментного епітелію (на 5,7% протягом 1-го року і на 8,0% протягом 2-го;  $p<0,001$ ).

Протягом спостереження змінювалася кількість друз різного калібру в очах з ВМД (рис. 2). При цьому кількість малих друз мала чітку тенденцію до зниження, склавши на початку дослідження та через 1 рік 10 (4–19) і 10 (4–19), відповідно, а через 2 роки – 9 (2–16);  $p<0,001$ . Кількість середніх друз значно не змінювалася, тоді як кількість великих друз – збільшувалася (див. рис. 2).

З урахуванням всіх отриманих у ході спостереження даних був проведений однофакторний регресійний аналіз ризику прогресії ВМД (табл. 1). За показник прогресії ( $Y=1$ ) приймали збільшення категорії AREDS протягом спостереження, а за відсутність прогресії ( $Y=0$ ) – відсутність таких змін.

При проведенні однофакторного аналізу не було виявлено значущого зв'язку для всіх факторних ознак з ризиком погіршення стану ока ( $p>0,05$ ). Відповідно, у цьому випадку розрахунок ВШ моделі, та 95% ВІ не проводили.

На наступному етапі аналізу для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком погіршення стану ока, використано метод побудови багатофакторних моделей логістичної регресії (табл. 2). При проведенні



**Рис. 2.** Кількість друзів різного калібру у пацієнтів з ВДМ протягом спостереження (через 1 і 2 роки); 0 – на початку дослідження; для порівняння використано критерій Фрідмана для пов'язаних вибірок.

**Таблиця 1.** Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику прогресії ВДМ

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)
Стать	Жін.	Референтний		
	Чол.	0,48±0,30	0,114	–
Куріння	Ні	Референтний		
	Так	0,42±0,35	0,229	–
Вік		0,004±0,014	0,799	–
Гострота зору		-0,08±0,47	0,861	–
МГЗК		-0,39±0,50	0,432	–
Малі друзи, на 1		0,015±0,092	0,092	–
Середні друзи, на 1		-0,049±0,047	0,300	–
Великі друзи, на 1		-0,10±0,08	0,203	–
Пігментні зміни	Ні	Референтний		
	Так	-0,33±0,31	0,266	–
Географічна атрофія	Ні	Референтний		
	Так	0,62±0,88	0,477	–
Категорія AREDS		-0,29±0,18	0,105	–

Примітка: ВШ – відношення шансів; ВІ – вірогідний інтервал; МГЗК – максимальна гострота зору з корекцією.

**Таблиця 2.** Аналіз чотирьохфакторної моделі логістичної регресії прогнозу ризику прогресії ВДМ

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)
Стать	Жін.	Референтний		
	Чол.	0,58±0,32	0,073	1,78 (0,95 – 3,44)
МГЗК		-2,05±0,78	0,026	0,12 (0,03 – 0,60)
Малі друз, на 1		0,022±0,010	0,009	1,02 (1,00 – 1,04)
Категорія AREDS	1	Референтний		
	2	-0,19±0,43	0,661	–
	3	-1,89±0,57	0,001	0,15 (0,05 – 0,46)

Примітка: ВШ – відношення шансів; ВІ – вірогідний інтервал; МГЗК – максимальна гострота зору з корекцією.

відбору було виділено 4 фактори ризику: стать, МГЗК, кількість малих друз і категорія AREDS.

Моделю ризику прогресії ВДМ, що була побудована на виділених ознаках адекватна ( $\chi^2$ -квадрат=22,3,  $p=0,001$  при 5-ти ступенях свободи) та мала наступний вигляд:

$$\ln(Y/(1-Y)) = 1,61 + 0,58 \times X1 - 2,05 \times X2 + 0,022 \times X3 - b4 \times X4,$$

де  $X1$  – стать (жіноча = 0, чоловіча = 1),

$X2$  – МГЗК (Од),

$X3$  – кількість малих друз (Од),

$X4$  – категорія AREDS (1, 2 або 3),

$b4 = 0$  для 1-ї категорії AREDS;  $b4 = -0,19$  для 2-ї категорії ADRES,

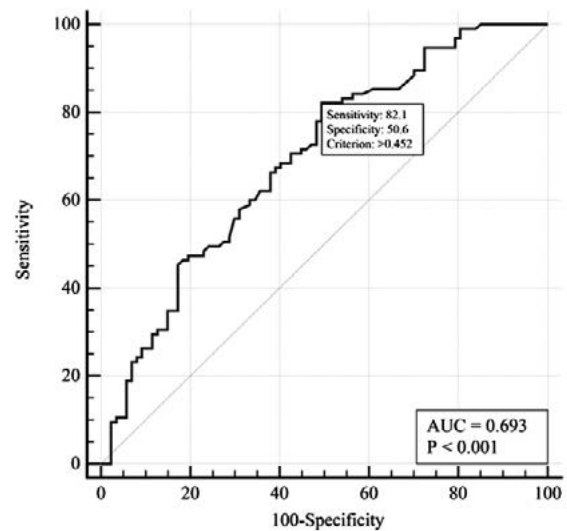
$b4 = -1,89$  для 3-ї категорії ADRES.

Чоловіча стать збільшувала ризик прогресії ВДМ (ВШ 1,78; 95% ВІ 0,95-3,44). Відповідно хоча частіше ВДМ мали жінки (жінки склали 59,9%, чоловіки – 40,1% зі співвідношенням 3:2), прогресія ВДМ була більшою у чоловіків.

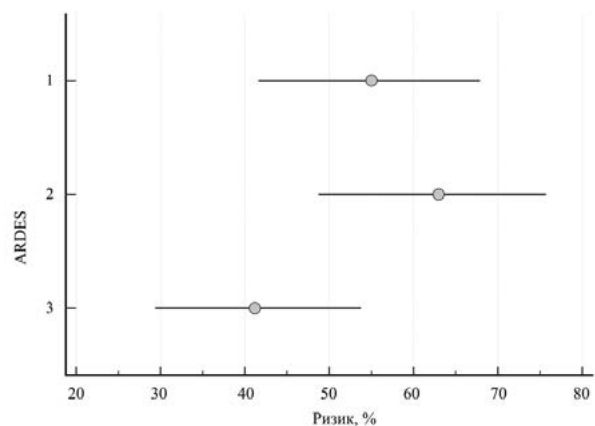
МГЗК мала від'ємний зв'язок з ризиком прогресії ВДМ ( $p=0,026$ ; ВШ 0,12; 95% ВІ 0,03-0,60), тоді як кількість малих друз такий ризик збільшувала ( $p=0,009$ ; ВШ 1,02 на кожну друзу; 95% ВІ 1,00-1,04).

На рис. 3 наведено криву операційних характеристик моделі (ROC). Площа під кривою операційних характеристик моделі  $AUC=0,69$  (95% ВІ 0,62 – 0,76), що свідчило про наявність зв'язку ризику погіршення стану ока зі статтю, МГЗК, кількістю малих друз та категорією AREDS. Чутливість моделі складала 82,1%, специфічність – 50,6%.

Різна швидкість прогресії ВДМ при різних категоріях AREDS обумовила проведення окремого аналізу кількості випадків прогресії (рис. 4). При 1-й категорії AREDS частка очей з прогресією ВДМ складала 55,0% (95% ВІ 41,6% – 67,9%), при 2-й категорії – 63,0% (95% ВІ 48,7% – 75,7%), при 3-й категорії – 41,2% (95% ВІ 29,4% – 53,8%). Ці дані відображали ризик прогресії ВДМ при різних стадіях, різниця була статистично значима при  $p=0,049$ .



**Рис. 3.** ROC-крива чотирьохфакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику погіршення стану ока; чутливість та специфічність моделі вказані при виборі порогу за Youden Index( $Y_{crit}=0,452$ ).



**Рис. 4.** Ризик погіршення оцінки за категоріями AREDS для очей із різним початковим станом, вказаний ризик (%) та його 95 % ДІ; відмінність статистично значуща,  $p=0,049$  за критерієм  $\chi^2$ -квадрат.

Таким чином, протягом спостереження у пацієнтів з ВМД відмічено повільне погіршення гостроти зору та наростання патологічних змін сітківки. Багатофакторний регресійний аналіз виявив 4 фактори ризику, які мали значення для прогресування ВМД протягом 2-х років: чоловіча стать, МГЗК, кількість малих друз і категорія AREDS.

### Обговорення

Встановлено, що чоловіки мали більший ризик прогресії ВМД у порівнянні з жінками. Натомість, на сьогодні обґрунтованим можна вважати положення, що ВМД частіше розвивається у жінок [14, 15]. Також і за нашими даними співвідношення жінки:чоловіки склало 3:2. Отже співставлення отриманих нами результатів з відомими показало, що ВМД частіше розвивається у жінок, але прогресує більшою мірою у чоловіків.

Більша схильність до прогресії ВМД у чоловіків могла бути пов'язаною з курінням [16]. Пацієнти з сухою ВМД мали вищий ризик смерті, пов'язаної з курінням, ніж пацієнти без сухої ВМД [17]. За нашими даними, 31,6% пацієнтів з ВМД курили, але серед курців більшість була чоловіками (79,2%). Отже, можна вважати, що однією з причин більшої прогресії ВМД у чоловіків є куріння.

Крім куріння також і вік є фактором ризику ВМД, але наші результати показали відсутність зв'язку віку з прогресією ВМД [17].

Старіння ока супроводжується накопиченням клітинного дедриту та продуктів метаболізму, яке походить з пігментного епітелію сітківки і накопичується там, де він взаємодіє з мембраною Бруха та нейросенсорною сітківкою [18]. Ці відкладення, відомі як друз, є першою ознакою ВМД і з'являються до того, як зорова функція помітно постраждає. Друзи є складними структурами, що містять ліпіди, а також білки і вуглеводи, які можна візуалізувати у вигляді невеликих білих або жовтих відкладень на макулі [18, 19].

Відкладення друз призводять до активації каскаду комплементу, запаленню та потовщенню мембрани Бруха із зниженням її проникності та транспорту поживних речовин до сітківки [20]. Це супроводжується витонченням хоріоїдальної судинної мережі. Ці етапи у поєднанні з нейродегенеративними змінами в комплексі фоторецептор-пігментний епітелій призводять до появи пігментних аномалій, включаючи гіпо-або гіперпігментацію, що характерно для ранніх або проміжних стадій ВМД.

Друзи агрегують та зазнають морфологічних змін під час прогресування ВМД. Маленькі, чітко виражені частинки, які називають твердими друзами, часто зустрічаються у молодих людей і не є ознакою ВМД [21]. М'які друзи менш розмежовані і згодом розростаються, зливаючись у великі друзи та дозріваючи до кристалічної форми, що є пре диктором географічної атрофії.

У наших дослідженнях саме малі друзи були визначені як фактор ризику прогресії ВМД з ВШ=1,02 на кожному друзу. Як було описано вище, їх утворення починається ще до клінічного зниження гостроти зору та запускає патологічний каскад подій, що закінчується загибеллю клітин пігментного епітелію та фоторецепторів.

Цікавим результатом дослідження стало встановлення факту, що прогресія ВМД протягом 2 років залежала від категорії AREDS на початку дослідження. Найбільший ризик був відзначений для очей з 2-ю категорією (50%), найменший (45%) – для очей з 3-ю категорією AREDS. Встановлено, що у пацієнтів віком старше 75 років ризик ранньої ВМД становить 25%, ризик пізньої ВМД – 8% [22]. Ці результати підтверджують різну швидкість прогресування стадій ВМД. За нашими даними, швидше відбувався розвиток ранніх стадій, а згодом прогресія уповільнювалась. На наш погляд, це могло бути обумовлено морфогенезом малих друз, кількість яких на ранніх стадіях швидко збільшується, обумовлюючи перехід у проміжну стадію, тоді як залучення багатьох патологічних каскадів у сітківці, що в кінцевому варіанті призводить до географічної атрофії, відбувається повільніше.

В цьому плані, на нашу думку, перспективним є дослідження нових біомаркерів, ідентифікованих за допомогою мультимодальної візуалізації, які відомі як фактори ризику прогресування до пізньої стадії ВМД – ретикулярні псевдодрузи, гіперрефлексивні фокуси та субфенотипи друз [23]. Визначення їх значущості могло би покращити якість прогнозу прогресії ВМД.

Розробка моделі прогнозування ризику прогресування ВМД у корейців включила такі фактори, як чоловіча стать, статус куріння, локалізація, розмір та кількість друз, гіпо- або гіперпігментація, що збігалося з нашими результатами [24].

Перспективність складання індивідуалізованого прогнозу на підставі визначення певних біомаркерів підтверджена можливістю оцінки ризику неефективності лікування пізньої ВМД інтравітреальними ін'єкціями інгібітору фактора росту судинного ендотелію (VEGF) [10]. Експрес-оцінка проводиться із застосуванням смартфона та оригінальної програми розрахунку гостроти зору та товщини макули через 8 і 12 місяців після лікування на підставі цих показників через 4 місяці. Модель має високу точність (>92%) і працює в режимі реального часу. Використання розробленої нами моделі (формула 1) також дозволяє на підставі невеликої кількості ознак спрогнозувати прогресію ВМД при різних початкових стадіях [10].

**Заключення.** Протягом 2 років спостереження у пацієнтів з ВМД відмічалася повільне, але достеменно зниження гостроти зору, збільшувалася частота змін пігментного епітелію сітківки, виявлення СНМ і географічної атрофії.

Шляхом побудови багатофакторної моделі логістичної регресії було виділено 4 фактори ризику про-

гресії ВМД: чоловіча стать, МГЗК, кількість малих друз і категорія AREDS на початку дослідження. МГЗК мала від'ємний зв'язок з ризиком прогресії ВМД, тоді як кількість малих друз такий ризик збільшувала.

Ризик прогресії ВМД для очей із різним початковим станом відрізнявся – він був більшим для 2-ї категорії і меншим – для 3-ї категорії AREDS.

### Література

1. **Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY.** 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 Feb;2(2):e106-16.
2. **Jin G, Zou M, Chen A, Zhang Y, Young CA, Wang SB, Zheng D.** Prevalence of age-related macular degeneration in Chinese populations worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Nov;47(8):1019-1027.
3. **Forshaw TRJ, Kjaer TW, Andréasson S, Sørensen TL.** Full-field electroretinography in age-related macular degeneration: an overall retinal response. *Acta Ophthalmol.* 2021 Mar;99(2):e253-e259.
4. **Dimopoulos IS, Tennant M, Johnson A, Fisher S, Freund PR, Sauvé Y.** Subjects with unilateral neovascular AMD have bilateral delays in rod-mediated photo transduction activation kinetic sand in dark adaptation recovery. *Invest Ophthalmol VisSci.* 2013 Aug 5;54(8):5186-95.
5. **Новицький ІЯ, Томків УМ.** Вікова макулярна дегенерація: сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування. *Здоров'я України 21 сторіччя.* 2021;6(499). Доступно на: <https://health-ua.com/article/64703-vkova-makulyarna-degeneratcyu-suchasn-aspekti-patogenezu-dagnostikalkuvan>.
6. **Різасв ЖА, Янгієва НР, Локес КП.** Розробка методу прогнозування ризику виникнення та раннього виявлення вікової макулярної дегенерації сітківки. *Вісник проле біології і медицини.* 2020; 1(155):260-264.
7. **Луценко НС, Рудичева ОА, Ісакова ОА, Кирилова ТС.** Оцінка змін морфології та стану мікросудинного русла сітківки у пацієнтів з ексудативною формою макулярної дегенерації за допомогою оптичної когерентної тонографії-ангіографії. *Офтальмол. журн.* 2019;2:7-13.
8. **Lambert NG, El Shelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al.** Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016 Sep;54:64-102.
9. **Sleiman K, Veerappan M, Winter KP, McCall MN, Yiu G, Farsiu S, et al.** Age-Related Eye Disease Study 2 Ancillary Spectral Domain Optical Coherence Tomography Study Group. Optical Coherence Tomography Predictors of Risk for Progression to Non-Neovascular Atrophic Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2017 Dec;124(12):1764-1777.
10. **Qidwai U, Qidwai U, Raja M, Burton B.** Smart AMD prognosis through cellphone: an innovative localized AI-based prediction system for anti-VEGF treatment prognosis in nonagenarian and centenarians. *Int Ophthalmol.* 2022 Jun;42(6):1749-1762.
11. **Age-Related Eye Disease Study Research Group.** The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. *AREDS report no. 1. Control Clin Trials.* 1999 Dec;20(6):573-600.
12. **Гур'янов ВГ, Лях ЮС, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ.** Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка. 2018:208.
13. **Kanda Y.** Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Mar;48(3):452-8.
14. **Lin X, Lou L, Miao Q, Wang Y, Jin K, Shan P, Xu Y.** The pattern and gender disparity in global burden of age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.* 2021 May;31(3):1161-1170.
15. **Zou M, Zhang Y, Chen A, Young CA, Li Y, Zheng D, Jin G.** Variations and trends in global disease burden of age-related macular degeneration: 1990-2017. *Acta Ophthalmol.* 2021 May;99(3):e330-e335.
16. **Безкоровайна ІМ.** Фактори ризику виникнення вікової макулярної дегенерації. *Тавричеський медико-біологічний вестник.* 2013;16,3,2(63):29-31.
17. **Schultz NM, Bhardwaj S, Barclay C, Gaspar L, Schwartz J.** Global Burden of Dry Age-Related Macular Degeneration: A Targeted Literature Review. *Clin Ther.* 2021 Oct;43(10):1792-1818.
18. **Al-Zamil WM, Yassin SA.** Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging.* 2017 Aug 22;12:1313-1330.
19. **Flores R, Carneiro Â, Vieira M, Tenreiro S, Seabra MC.** Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica.* 2021;244(6):495-511.
20. **Bhutto I, Luttj G.** Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med.* 2012 Aug;33(4):295-317.
21. **Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY.** Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012 May 5;379(9827):1728-38.
22. **Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK.** Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am.* 2021 May;105(3):473-491.
23. **Lad EM, Finger RP, Guymer R.** Biomarkers for the Progression of Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther.* 2023 Dec;12(6):2917-2941.
24. **Shin KU, Song SJ, Bae JH, Lee MY.** Risk Prediction Model for Progression of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res.* 2017;57(1):32-36.

### Відомості про авторів та розкриття інформації

**Відмови від відповідальності:** висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

**Джерела підтримки:** відсутні.

**Конфлікт інтересів:** Автори засвідчують про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Надійшла 10.10.2023