

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна»

Лихванцева В.Г., Капкова С.Г.,
Геворкян А.С., Третьяк Е.Б.,
Плиева Х.М., Тихонова О.А.



ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Москва
2026

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна»
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИННОВАЦИЙ И НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**Лихванцева В.Г., Капкова С.Г., Геворкян А.С.,
Третьяк Е.Б., Плиева Х.М., Тихонова О.А.**

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Под редакцией В.Г. Лихванцевой

Москва 2026

УДК 617.7
ББК 56.756
Ф18

Лихванцева В.Г., Капкова С.Г., Геворкян А.С., Третьяк Е.Б., Плиева Х.М., Тихонова О.А. Факторы риска возрастной макулярной дегенерации. Под редакцией Лихванцевой В.Г. — М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026. — 292 с.

Авторы:

Лихванцева В.Г. — д.м.н., проф. кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Геворкян А.С. — к.м.н., врач-офтальмолог, офтальмохирург офтальмологической клиники «Спектр», член Европейского и Российского обществ катарактальных и рефракционных хирургов.

Капкова С.Г. — к.м.н., врач-офтальмолог центрального отделения микрохирургии глаза Центра офтальмологии ФМБА России, доцент кафедры офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА России.

Третьяк Е.Б. — к.м.н., врач-офтальмолог центрального отделения микрохирургии глаза Центра офтальмологии ФМБА России.

Плиева Х.М. — ассистент кафедры глазных болезней Медико-биологического Университета Инноваций и Непрерывного Образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Тихонова О.А. — к.м.н., заведующий лабораторией мультидисциплинарных клинических исследований ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Рецензенты:

Терещенко А.В. — д.м.н., профессор, директор Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, заслуженный врач РФ.

Апрелев А.Е. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Оренбургского Государственного медицинского Университета.

Володин П.Л. — заведующий отделом лазерной хирургии Московского филиала, ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, профессор.

Монография посвящена анализу ключевых факторов риска, ассоциированных с ВМД. Они имеют важное значение в патогенезе и определяют скорость клинического течения и вероятность перехода в поздние стадии, а значит и вероятность развития слепоты в исходе ВМД. Представлены доказательства важной роли 10 факторов риска. Раскрыты возможности управления и перспективы использования модифицируемых факторов риска для снижения скорости прогрессирования и торможения заболевания или повышения эффективности лечения.

ISBN 978-5-93064-449-4

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ РИСКА: ТЕРМИНОЛОГИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ГРУППЫ.	11
ГЛАВА 2. ВОЗРАСТ — НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР РИСКА ВМД	17
2.1. Фактор риска ВМД — возраст.	17
2.2. Физиологическое старение как фон для развития ВМД	20
2.3. От возрастных эффектов естественного старения к первым проявлениям ВМД	31
2.4. Топография частоты развития ВМД в макуле по данным клинических эпидемиологических исследований . .	34
ГЛАВА 3. СОЛНЕЧНЫЙ СВЕТ — ФАКТОР РИСКА ВМД	39
3.1. Патогенетические механизмы ВМД, ассоциированные с солнечным светом	39
3.2. Оценка роли солнечного света как фактора риска ВМД в клинических эпидемиологических исследованиях	41
3.3. Ареал обитания в аспекте солнечной инсоляции и риска ВМД.	49
3.4. Патофизиологические аспекты солнечного света при ВМД: гипотеза двойственной роли.	58
3.5. Цвет волос, кожи и радужки как маркеры чувствительности к солнцу и ВМД	62
ГЛАВА 4. СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ И ВМД	64
4.1. Социально-экономический статус человека и ВМД	64
4.2. Уровень образования и ВМД	68
4.3. Расходы на здравоохранение и ВМД	71
4.4. Статус занятости пациента и ВМД	72
4.5. Уровень дохода и ВМД.	74
4.6. Отсутствие продовольственной безопасности и ВМД	76
4.7. Отсутствие постоянного или собственного жилья	77

ГЛАВА 5. ЭТНИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА ВМД	78
5.1. Распространенность ВМД в зависимости от этнической принадлежности.	78
5.2. Особенности клинического течения и частоты разных фенотипов ВМД в зависимости от этнической принадлежности.	84
ГЛАВА 6. ГЕНДЕРНАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ И ВМД	99
ГЛАВА 7. ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВМД	101
7.1. Причины связи ожирения с ВМД	103
7.2. Связь между ожирением и ВМД в клинических исследованиях	107
7.3. Мероприятия, направленные на снижение ИМТ	114
ГЛАВА 8. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ ВМД	118
8.1. Последовательность развития заболеваний	118
8.2. Системная артериальная гипертензия и риск ВМД	123
8.3. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда в аспекте риска ВМД	129
8.4. Атеросклероз и риск развития ВМД	136
8.5. Общие механизмы патогенеза атеросклероза и ВМД	155
8.6. Связь ВМД с лечением атеросклероза статинами	163
ГЛАВА 9. ОШИБКИ РЕФРАКЦИИ КАК ФАКТОР РИСКА ВМД	169
9.1. Гиперметропия и ВМД	169
9.3. Гипотезы, объясняющие связь дальнозоркости с повышением риска ВМД	181
9.4. Миопия и ВМД	188
9.5. Гипотезы, объясняющие снижение риска ВМД при миопии ...	193
9.6. Патогенетические механизмы, объединяющие дальнозоркость и близорукость	195
ГЛАВА 10. КУРЕНИЕ — МОДИФИЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР РИСКА ВМД	196
10.1. Связь между курением и ВМД в клинических исследованиях	196
10.2. Эффект «доза — ответ» при курении	202
10.3. Эффект отказа от курения	203

10.4. Пассивное курение	203
10.5. Экспериментальные исследования на модели заболевания	204
10.6. Гистопатологические изменения при воздействии никотинсодержащих веществ	205
10.7. Механизмы токсического поражения сетчатки и сосудистой оболочки, вызванного курением	206
10.8. Рекомендации по лечению курящих пациентов с ВМД	212
ГЛАВА 11. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ	
КАК ФАКТОР РИСКА ВМД.	215
11.1. Риск СД при ВМД.	215
11.2. Риск ВМД при СД.	216
11.3. Связь диабета с ранней ВМД.	227
11.4. Связь диабета с поздней ВМД: нВМД и ГА.	227
11.5. Стаж диабета и риск ВМД	229
11.6. Лечение инсулином и риск ВМД.	230
11.7. Пероральные гипогликемические препараты в лечении диабета и риск развития ВМД	230
11.8. Наличие диабетической ретинопатии и риск ВМД.	231
11.9. Возраст больного СД в аспекте риска ПДР и ВМД	232
11.10. Возраст на этапе постановки диагноза «сахарный диабет» и риск ВМД.	233
11.11. Тип сахарного диабета и риск ВМД	238
11.12. Общие патогенетические механизмы ВМД и сахарного диабета.	238
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	242
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	243

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

ARM	age-related maculopathy
Ang II	ангиотензина II
BDES	Beaver Dam Eye Study
BMES	Blue Mountains Eye Study
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
GLP-1	Глюкагоноподобный пептид-1
RAO	Окклюзия артерии сетчатки
BOSS	Beaver Dam Offspring Study
F-DMLA	France-DMLA Study Group
POLA	Pathologies Oculaires Liées à l'Age Study
EDCCSG	Eye Disease Case-Control Study Group
BJES	Beijing eye study
WHISEAS	Women's Health Initiative Sight Exam Ancillary Study
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey.
Rotterdam study	Роттердамское клиническое исследование
HAWK	HAWK Study
HARRIER	HARRIER Study
RVO	окклюзия вен сетчатки
VIP	Visual Impairment Project
IRIS	(Intelligent Research in Sight Register
IRIS	(Intelligent Research in Sight Register
MP	Макулярные пигменты
L	лютеин
Z	зеаксантин
GHI	Глобальная горизонтальная солнечная радиация
MX	Макулярные ксантофиллы
GST	глутатион S-трансферазы
DNI	Прямая нормальная солнечная радиация
PCV	полипидальная хориоидальная васкулопатия
RCA	ретино-хориоидальная атрофия, сочетающаяся со склерозом, форма ВМД у гренландцев
NP	Ближняя периферия сетки sETDRS
EC	Этерифицированный холестерин
UC	Неэтерифицированный холестерин
SDD	Субретиальные друзеноидные депозиты
RR или ОР	от англ. «relative risk» относительный риск
VDR	Рецептор витамина Д в сетчатке
RVO	окклюзия вен сетчатки
GCC	комплекса ганглиозных клеток

IPL	внутреннего слоя плексиформных клеток
IS/OS	внутренний и внешний сегмент фоторецепторов вместе
GCL	слоя ганглиозных клеток
OPL	внешний плексиформный слой
OS	наружный сегмент
SCP	поверхностное капиллярное сплетение
DCP	глубокое капиллярное сплетение;
ICP	промежуточное капиллярное сплетение
ChC	хориокапилляры
ERG	электроретинография
CSE	экстракт сигаретного дыма
ICAM-1	молекула межклеточной адгезии-1
ICGS	Международная система классификации и оценки
WARMGS	Висконсинская система оценки возрастной макулопатии
ApoB	аполипопротеин В
RPE	Ретинальный пигментный эпителий
BrM	Мембрана Бруха
ИБВ	индекс талии с поправкой на вес
ОТ	окружность талии
ОТТ	соотношение окружностей талии и бедер
ДР	Диабетическая ретинопатия
ДИ	доверительный интервал
ФР	факторы риска
ОАС	Обструктивным Апноэ Сна
ПАУ	полициклические ароматические углеводороды
РАС	ренин-ангиотензиновая система
ХНВ	Хориоидальная неоваскуляризация
ИМ	Инфаркт миокарда
МНВ	Макулярная неоваскуляризация
ДР	Диабетическая ретинопатия
ГА	Географическая атрофия
КИ	Клинические исследования
ДЦПНЖК	длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты
ДГК	докозагексаеновая кислота
ДМФ	диметилфумарат
ЭПК	эйкозапентаеновая кислота
КоА	коэнзим А (КоА)
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
МХ	макулярные ксантофиллы
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания

ТГ	триглицериды
СОД	супероксиддисмутаза
ЭРГ	электроретинография
АД	артериальное давление
ОГТН	ортостатическая гипертензия
САД	систолическое давление
ДАД	диастолическое давление
ОХ	общий холестерин
ПРООН	Программы развития Организации Объединенных Наций
ИРЧП	Индекс Развития Человеческого Потенциала
АРМ	ранняя возрастная макулопатия
ГЖИ	количество лет, прожитых с инвалидностью
СДИ	социально-демографический индекс

ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных концепций 2024 года, раскрывающих ключевые этапы патогенеза ВМД была концепция С.А. Curcio и соавт., нашедшая отражение в многочисленных публикациях и дискуссиях ведущих экспертов-ретинологов. По существу, произошла смена парадигм. Согласно новой концепции, фоторецепторы и ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) в совокупности образуют «сенсорный чип для мозга, подобный тому, что находится в камере смартфона». Ретинальная топография (распределение всех подвидов ретинальных клеток по главному дну) оттачивалась эволюцией на протяжении тысячелетий в условиях естественной среды обитания человека. Таким образом, зрение каждого биологического вида, включая человека, соответствует его среде обитания (Hughes, A., 1977; Lamb, T., 2013). Эволюционная и онтогенетическая биология человеческой фовеа создала сингулярность, которая служит источником геометрической системы координат. Современная оптическая технология визуализации, именуемая ОКТ, с возможностями отслеживания морфометрического состояния сетчатки в динамике обеспечила четвертое измерение (время, t), добавив его к уже существующим анатомическим осям x , y , z . Благодаря ОКТ была собрана доказательная база для разработки новой концепции.

Главным фактором риска развития ВМД признан пожилой возраст, обуславливающий физиологическое старение сетчатки. Согласно представленной концепции С.А. Curcio, при переходе от нормы к патологии (от физиологического старения $\rightarrow$ к ВМД), благодаря крутым градиентам плотности (клеток/ мм^2) фоторецепторов, сосредоточенных в фовеа почти радиально-симметричным образом, ВМД представляется строго упорядоченным и поддающимся математическому объяснению заболеванием со своими закономерностями. Клиническими факторами высокого риска развития ВМД признано наличие мягких друз и субретинальных друзеноидных депозитов (SDD) (Curcio, C., 2013; Ueda-Arakawa, N., 2013; Voichanski, S., 2024). SDD, откладывающиеся между фоторецепторами и РПЭ, были названы третьим фактором риска развития и прогрессирования ВМД (Agron, E., 2022). Таким образом, мягкие друзы и друзеноидные депозиты перешли из категории клинического эпифеномена в признаки далеко зашедшего заболевания. При этом SDD и мягкие друзы стали рассматриваться в контексте двух частей единой системы

переноса липидов, обслуживающей палочки и колбочки в разных регионах глазного дна и разных компартментах сетчатки (Curcio, С.А., 2013; Zouache, М.А., 2022). И если мягкие друзы признаны прямым предшественником макулярной неоваскуляризации 1-го типа (МНВ), то SDD — маркером риска МНВ 3-го типа (синоним: ретинальная ангиоматозная пролиферация) (Freund, К.В., 2010; Spaide, R.F., 2020), как правило, развивающейся ближе к фовеа, чем сами SDD.

В зависимости от первоначального места повреждения заболевание ВМД может быть в равной степени признано как первичной нейродегенерацией, так и заболеванием сосудистой/метаболической недостаточности.

Масштабными популяционными исследованиями доказано, что риск, обусловленный старением, выше всех других факторов риска. На втором месте стоят фенотипические изменения клинической картины (маркеры: мягкие друзы; SDD), уступающие фактору ВОЗРАСТ, тем не менее, являющиеся более мощными предикторами прогрессирования с высокими отношениями шансов, чем любая комбинация факторов риска, именуемая образом жизни и генетическими вариациями (Klein, M.L., 2011; Ferris, F.L., 2013).

Однако высокий удельный вес (49–53 %) факторов риска, относящихся к образу жизни, снова и снова обращает взоры экспертов к этой сфере влияния в отношении здоровья глаз. Есть несколько причин для этого. Во-первых, каждый из таких факторов риска ассоциирован с несколькими патогенетическими механизмами. Во-вторых, некоторые из факторов риска, относящихся к образу жизни, могут быть устранены (2), что автоматически приведет к прерыванию воздействия нескольких механизмов патогенеза ВМД и замедлению скорости прогрессирования заболевания. Таким образом, по силе воздействия устранение одного фактора риска может быть приравнено к изменению целого арсенала фармакологических средств (3).

ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ РИСКА: ТЕРМИНОЛОГИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ГРУППЫ

Согласно официально принятому определению, «**факторы риска** (ФР) — это потенциально опасные для здоровья человека факторы экологического и социального характера, окружающей и производственной среды, среды обитания, а также поведенческие, биологические, генетические (индивидуальные) факторы, повышающие вероятность развития заболеваний, скорость их прогрессирования и шансы на неблагоприятный исход» (Алексеев С.Н., 2015)

Отнесение того или иного воздействия к факторам риска требует подтверждения причинно-следственной связи между ним и изучаемым заболеванием. Эта связь должна носить вполне конкретные черты, для которых **характерно следующее** (Алексеев С.Н., 2015; Шиган, Е.Е. 2016):

Постоянство (обнаруженная причинно-следственная связь подтверждена или может быть подтверждена несколькими исследованиями; искомую связь постоянно находят в различных подгруппах пациентов в рамках одного исследования).

Устойчивость (сила связи): влияние фактора велико (1), статистически доказано (2), риск заболеваемости увеличивается по возрастающей экспоненте с увеличением экспозиции (3).

Специфичность: доказана четкая связь между заявленным фактором риска и конкретным заболеванием.

Последовательность во времени: воздействие фактора риска предшествует манифестации заболевания.

Соответствие (согласованность): связь между заявленным фактором риска и заболеванием подтверждена экспериментальными данными.

Все известные факторы риска эксперты относят к определенным сферам влияния на здоровье человека. Они группируются следующим образом (Таблица 1).

Как следует из представленных в таблице 1 данных, большинство факторов риска относится к сфере «**образ жизни**». **ФР этой сферы имеют максимальный удельный вес — 53 %.** В эту группу относят курение, а также гиподинамию, диетические пристрастия (**фаст-фуд**) и др. (Burgett, L., 2024; Katsi, V.K., 2015; Klein, R., 1993).

Таблица 1.

Классификационные группы факторов риска, обуславливающие здоровье, и их удельный вес в развитии заболевания

Сферы влияния факторов на здоровье	Группы факторов риска	Удельный вес (%) факторов риска
Образ жизни	Курение , употребление алкоголя, несбалансированное питание, стрессовые ситуации (дистрессы), вредные условия труда, гиподинамия , плохие материально-бытовые условия, употребление наркотиков, злоупотребление лекарствами , непрочность семей, одиночество, низкий культурный уровень, высокий уровень урбанизации, низкий социо-экономический уровень.	49–53
Биология	Предрасположенность к наследственным болезням, наследственная предрасположенность к дегенеративным болезням	18–22
Внешняя среда (экология)	Загрязненность канцерогенами и другими вредными веществами воздуха, почвы, воды; резкие смены атмосферных явлений, повышенные гелиокосмические, радиационные, магнитные и другие виды излучений	17–20
Уровень здравоохранения	Неэффективность профилактических мероприятий, низкое качество и несвоевременность оказания медицинской помощи	8–10

Другая большая группа представлена **биологическими факторами**. В частности, сюда вошли **наследственная предрасположенность** к нейродегенеративным заболеваниям (Бойко, Э.В., 2013).

Наряду с наследственной предрасположенностью, к **биологическим факторам риска** относят генетические факторы и приобретенные в онтогенезе особенности организма человека. Причем удельный вес этой сферы намного меньше — 18–22 %. Например, существует наследственная предрасположенность к

гипертонической болезни, сахарному диабету; глаукоме. ВМД и ее клинический фенотип или поздняя стадия экссудативной формы заболевания — макулярная неоваскуляризация — также относится к заболеваниям с наследственной предрасположенностью (Бойко, Э.В., 2013; Kim, T.W., 2012; Roth, F., 2004)

Известно, что генетическая предрасположенность к определенным заболеваниям не всегда завершается развитием наследуемого заболевания. **Генетический прогноз в среднем совпадает на 20 % при определенных условиях обитания, образе жизни или воздействии факторов риска** (Алексеев, С.Н., 2015; Бойко, Э.В., 2013; Kiuchi, K., 2008)

Наряду с этим также известно, что некоторые болезни чаще встречаются в определенных **национальных или этнических группах** (Cai, J., 2000; Delcourt, C., 1999; Duan, Y., 2007; Kahn, H.A., 1977; Klein, B.E., 2001; 2003; Lee, J., 2014; Mitchell, P., 1995; 2002; Nolan, J., 2004).

Так, во многих исследованиях прослежена связь между частотой выявления и распределением сухой и экссудативной формы ВМД в различных этнических группах (Goldberg, J., 1988; Klaver, C.C., 2001; Klein, R., 1999; McKibbin, M., 2012; Polska, E., 2007).

Большой практический интерес представляет графа «**уровень здравоохранения**», вклад которого в формирование статуса болезни и ее прогрессирование достигает 10 %. Несвоевременное, ненадлежащее оказание медицинской помощи или ее оказание в неадекватном объеме могут существенно ухудшить течение и исход заболевания (Алексеев, С.Н., 2015; Шиган, Е.Е., 2016). Например, регулярные задержки, касающиеся закупок дорогостоящих импортных препаратов для государственных клиник, отсутствие замещающих ангиостатиков российского производства становятся серьезными препятствиями на пути к излечению пациента с ВМД.

В связи с этим особую актуальность приобретает изучение возможности управления модифицируемыми факторами риска, как инструментом для торможения прогрессирования заболевания или улучшения результата его лечения.

Факторы риска имеют большое практическое значение в аспекте управления ими. ФР подразделяют на 2 большие группы:

↓
**Модифицируемые
факторы риска**

↓
**Немодифицируемые
факторы риска**

Многие ФР поддаются коррекции, то есть являются модифицируемыми. Именно они представляют наибольший интерес для профилактического здравоохранения и находятся в сфере разработок врачебного сообщества.

Немодифицируемые ФР (возраст, пол и генетические особенности), хотя и не поддаются коррекции, но с успехом используются для **прогноза и оценки индивидуального, группового и популяционного риска развития, скорости прогрессирования заболевания и/или неблагоприятного исхода лечения**. Такая информация представляет огромную ценность, поскольку позволяет рассчитывать вероятность наступления слепоты, ее характер (монокулярная или бинокулярная), сроки наступления и, соответственно, продолжительность терапевтического «окна», во время которого еще можно изменить прогноз в отношении зрения в лучшую сторону при совместных усилиях врача и пациента (Rennie, С.А., 2012).

Методы статистического анализа факторов риска

Термин «риск» подразумевает вероятность появления определенного исхода, в нашем случае это манифестация ВМД. Риск может принимать значения от 0 (вероятность наступления исхода отсутствует) до 1 (во всех случаях ожидается неблагоприятный исход). В медицинской статистике, как правило, изучается связь вероятности наступления неблагоприятного исхода в зависимости от того или иного фактора риска. Пациенты условно разделяются на 2 группы, на одну из которых фактор влияет, на другую — не влияет (таблица 2).

Таблица 2.

Формула расчета

	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A+B+C+D

В исследованиях по оценке факторов риска используют специальные статистические приемы с расчетом определенных показателей, отражающих значение изучаемого фактора (см. ниже).

Относительный риск — это отношение частоты исходов среди исследуемых, на которых оказывал влияние изучаемый фактор,

к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора. В научной литературе часто используют сокращенное название этого показателя — ОР или RR (от англ. «relative risk»).

Значение относительного риска высчитывается по следующей формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C + D)}{C \cdot (A + B)}$$

Наряду с RR высчитывают значения границ 95 % доверительного интервала по специальной формуле расчета:

$$e^{\ln(RR)+1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

$$e^{\ln(RR)-1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

Показатель относительного риска сравнивают с 1 для того, чтобы определить характер связи фактора и исхода. Если RR равен 1, можно сделать вывод о том, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом). При значениях $RR > 1$ делается вывод о том, что этот фактор повышает частоту исходов, при этом имеет место прямая связь. При значениях $RR < 1$ выносят суждение о снижении вероятности исхода при воздействии фактора и указывают на обратную связь.

Обязательно оценивают значения границ 95 % доверительного интервала (ДИ). Если оба значения — и нижней, и верхней границы — находятся по одну сторону от 1, или, другими словами, доверительный интервал не включает 1, то делается вывод о статистической значимости связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Если нижняя граница 95 % ДИ меньше 1, а верхняя больше, то делается вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя RR ($p > 0,05$).

Из-за противоречивых данных, получаемых в различных исследованиях по оценке риска, все большую популярность в настоящее время приобретает так называемый мета-анализ.

Мета-анализ — это анализ объединенных результатов эпидемиологических исследований по оценке воздействия одного

и того же фактора, который предусматривает количественную оценку степени согласованности или расхождения результатов, полученных в разных исследованиях.

Международная эпидемиологическая ассоциация характеризует мета-анализ как методику «объединения результатов различных научных трудов, складывающихся из качественного компонента (например, использование таких заранее определенных критериев включения в анализ, как полнота данных, отсутствие явных недостатков в организации исследования и т.д.) и количественного компонента (статистическая обработка имеющихся данных)».

Поскольку в метаанализ, как правило, входят наиболее качественные исследования, то результатам таких работ можно доверять. Именно на основе таких метаанализов были доказаны ниже представленные факторы риска (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009619>; Conney, A.H., 1982; Goldberg, J., 1988; Katsi, V.K., 2015; Kim, T.W., 2012; Lee, J., 1984; Ross, R.J. 2007).

Еще одним инструментом для анализа связи между фактором риска и заболеванием является регрессионный и линейный анализ модели заболевания. Модель линейной регрессии — часто используемая и наиболее изученная модель в медицине. Регрессионная модель позволяет изучить зависимости одной (объясняемой, зависимой) переменной от другой или нескольких других переменных (факторов, независимых переменных).

Первоначальный поиск в базе данных Medline и Cochrane, PubMed предоставил **73 возможных фактора риска развития и прогрессирования ВМД**. После обзора экспертной группы (UC, AF, PM, TYW) и исключения генетических факторов для полного систематического обзора были отобраны только **16 факторов риска** (Eye Disease Case-Control Study Group, 1992; Rofagha, S., 2013).

ГЛАВА 2. ВОЗРАСТ — НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР РИСКА ВМД

2.1. Фактор риска ВМД — возраст

В современной концепции ВМД **самым сильным фактором риска считается возраст**. Этот вывод серьезно подкреплён многочисленными доказательствами. В качестве положительных аргументов были представлены статистически установленная сила связи между возрастом и частотой развития ВМД, а также морфометрически прослеженная по ОКТ и ОКТ-А динамика клеточных и сосудистых потерь структур сетчатки в разных возрастных коридорах, верифицированная современными гистологическими технологиями. На основе этих данных была разработана модель заболевания с ее закономерностями развития и прогрессирования, которая представлена далее.

Понятие: ВОЗРАСТ

При определении термина **возрастной макулопатии** и минимального возрастного критерия для поиска друз и других изменений, описанных в качестве экспертных признаков макулопатии (age-related maculopathy, сокращенно ARM), в Международной системе классификации ВМД в качестве начальной точки был принят **возраст 50 лет** (Bird, A.C, 1995). Друзы и другие возрастные повреждения сетчатки, ассоциированные с ВМД, не обнаруживались у кого-либо в любой из этнических групп населения в возрасте до 50 лет. Результаты нескольких международных исследований ВМД, проходивших в разных регионах земного шара (**Beaver Dam, Rotterdam и Blue Mountains**), подтвердили этот факт. Все эти клинические исследования (КИ) использовали Висконсинскую классификацию ВМД, что позволяло провести прямое сравнение между показателями распространенности в различных этнических группах. Популяционные исследования, выполненные в разных уголках земного шара, продемонстрировали повсеместный экспоненциальный рост распространенности заболевания с увеличением возраста (Klein, R. 1992; Kini, M. M, 1978; Vingerling, J. R, 1995; Mitchell, P., 1995; Vannewkirk, M. R, 2000).

Было установлено, что с возрастом заболеваемость ВМД возрастает с 0,21 % среди лиц 55–64 лет, до 0,85 % среди 60–74 летних,

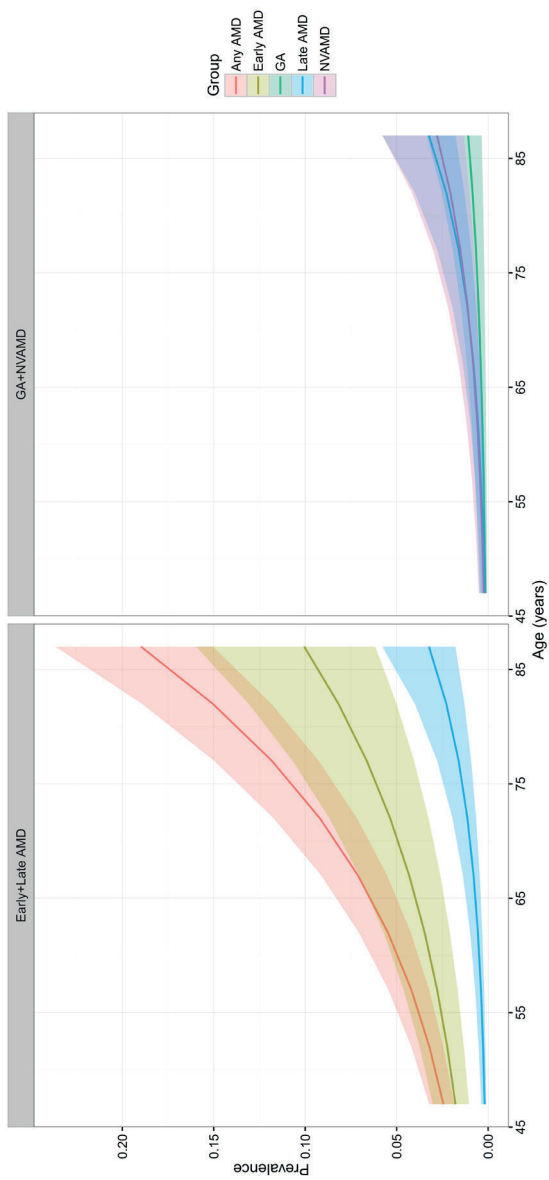


Рисунок 1. Распространенность ВМД и ее подтипов: географической атрофии (GA) и неоваскулярной формы ВМД (NVAMD) в Китае в зависимости от возраста с 95 % ДИ:

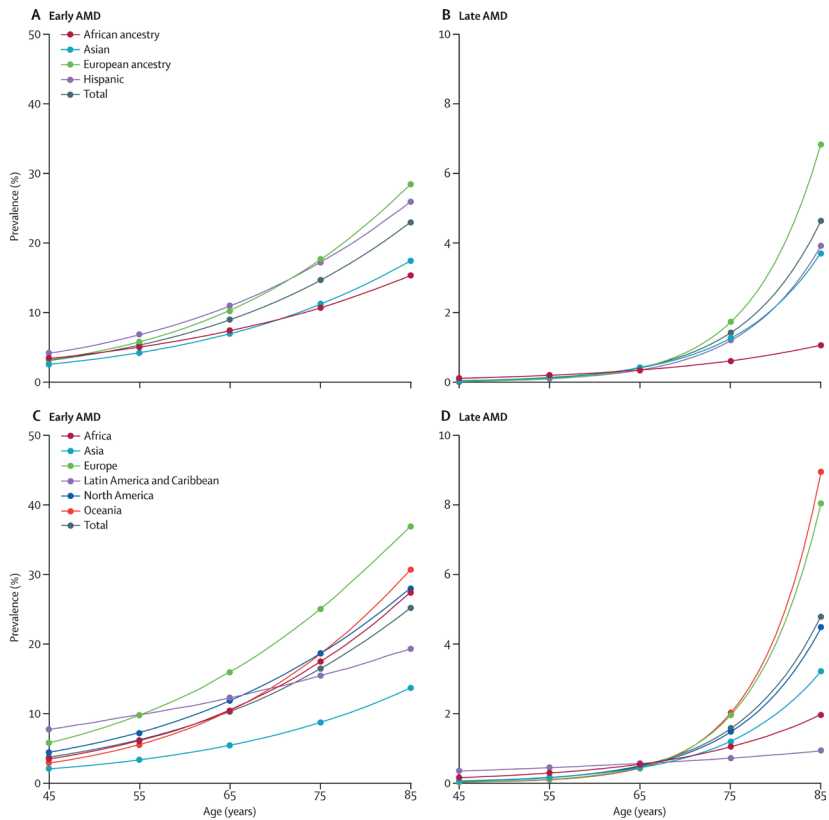


Рисунок 2. Распространенность ВМД и ее подтипов в различных регионах мира.

до 4,59 % — среди 75–84-летних, достигая 13,05 % среди лиц старше 85 лет (Van Leeuwen, R., 2003).

В возрастном коридоре 50–90 лет официально зарегистрировано 8–17-кратное повышение риска развития ВМД. Средний возраст, в котором развивается влажная ВМД, составляет 75 лет (Pauleikhoff, D., 2005).

Прослеживается практически идентичная траектория и 95 % ДИ ВМД среди разных этнических групп.

Метаанализ трех крупных демографических исследований подтвердил эту закономерность для ВМД (Smith, W., 2001; Chakravarthy, U.Y., 2010). Общая распространенность географической атрофии (ГА) или хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в популяциях возрастного диапазона 55–86 лет составила в среднем для трех выше перечисленных клинических исследований — 1,63 %.

2.2. Физиологическое старение как фон для развития ВМД

Что же происходит в глазах с возрастом? С чего начинается ВМД? Почему зрительный ресурс тратится быстрее, чем предусмотрено природой?

Эксперты международного класса провели фундаментальные исследования и нашли ответы на эти вопросы. Работы, выполненные в последние два десятилетия, раскрыли деградиционную нагрузку на каждую из популяций клеток, участвующих в заболевании, именуемом Возрастной Макулярной Дегенерацией. Изучение этого аспекта представлялось необходимым шагом на пути к выработке стратегии профилактики и лечения заболевания. При этом для обоснования подходов к ранней диагностике были внесены дополнения и уточнения в топографию ВМД. Фундаментальные исследования такого плана позволили выйти на патогенетические механизмы, точки их приложения, закономерности развития заболевания, а, следовательно, в перспективе это могло способствовать выработке превентивных мероприятий на каждом из этапов.

Топография ВМД ограничена желтым пятном или макулой.

Учебники по офтальмологии определяют **желтое пятно** (*macula lutea*) как **область, содержащую ксантофилловые каротиноидные пигменты**, характерные для сетчатки человека.

Медицинский словарь определяет макулу как «пятно, четко отличающееся от фонового окружения, ее обнаружение зависит от технологии визуализации».

Duke-Elder S. описал макулу в глазу (cadaver) как «видимое невооруженным глазом» пятно диаметром 3 мм с центром в фовеа (Duke-Elder, S., 1961). Автор указал, что «за пределами этой области присутствует слабая окраска в более широком круге, достигающем почти до височного края ДЗН и области сетчатки, снабженной крупными сосудами». **Соответственно, светлый фон описывается как область диаметром от 5 до 6 мм.** Современные методы визуализации ксантофиллов (двухволновая аутофлуоресценция) выявили их точное распределение (Kar, D., 2020) с индивидуальными и этническими различиями формы фовеа (Nolan, J.M., 2008; Obana, A., 2020).

Чтобы уточнить весь спектр патогенетических механизмов, принимающих участие в триггерном запуске патогенеза, первоначально эксперты определили желтое пятно как область сетчатки, уязвимую для ВМД, в виде круга диаметром 3 мм с центром в фовеа (Cursio, С.А. и соавт., 2024). Заметим, область диаметром 3 мм давно и успешно используется в ОКТ-диагностике ВМД (Lin, А.С., 2021). В настоящее время **эксперты расширили диаметр уязвимой для ВМД макулы до 6 мм** (вместо 5,5 мм по Поляку) и обновили алгоритм диагностики и мониторинга заболевания, предложив использовать модификацию сетки ETDRS, ранее широко используемую для диагностики диабетической ретинопатии (Cursio, С.А. и соавт., 2024). По мнению авторов, именно эта область в большей степени соответствует профилю риска ВМД, верифицированному в клинических эпидемиологических и фундаментальных морфологических и морфометрических исследованиях. В ходе этих исследований в плоскости внутренних сегментов фоторецепторов были очерчены области, имеющие отношение к началу ВМД.

Внутренняя **ямка** (ямка) расположена в центре, имеет диаметр ~0,8–1,5 мм и содержит полностью колбочковую фовеолу диаметром 350 мкм (табл. 3).

Парафовеа представляет собой кольцо шириной 1,0 мм (0,5–1,5 мм — внутренне-внешний радиус), окружающее фовеа, где палочки внедряются между колбочками.

Перифовеа представляет собой кольцо шириной 1,5 мм (внутренне/внешний радиус 1,5–3,0 мм), в котором колбочки окружены двумя кольцами палочек.

Таблица 3.
Плотность клеток и клеточные соотношения в подполях дополненной (s)EDTRS сетки

Подполе sEDTRS	Молодой возраст (от 16 до 50 лет)				В возрасте старше 50 лет			
	Центр Фовеа	Внутренний Парафовеа	Внешний Парафовеа	НП Ближняя периферия	Центр Фовеа	Внутренний Парафовеа	Внешний Парафовеа	НП Ближняя периферия
Анатомическая область								
Среднее кол-во колбочек/мм ²	55,979	18,768	10,128	7085	52,836	16,724	9621	7076
Среднее кол-во палочек/мм ²	20,585	78,024	130,234	140,168	16,822	59,392	99,554	115,228
Среднее кол-во RPE/мм ²	6435	5596	4896	4494	6335	5785	5107	4659
Среднее соотношение палочек и колбочек	0.4	4.2	12.9	19.8	0.3	3.6	10.3	16.3
Колбочки/RPE	8.7	3.4	2.1	1.6	8.3	2.9	1.9	1.5
Палочки /RPE	3.2	13.9	26.6	31.2	2.7	10.3	19.5	24.7
Фоторецепторы/РПЭ	11.9	17.3	28.7	32.8	11.0	13.2	21.4	26.2
Внутренний радиус (мм)	0.0	0.5	1.5	3.0	0.0	0.5	1.5	3.0
Внешний радиус (мм)	0.5	1.5	3.0	4.5	0.5	1.5	3.0	4.5
Внутренний радиус	0.00°	1.74°	5.21°	10.42°	0.00°	1.74°	5.21°	10.4°
Внешний радиус	1.74°	5.21°	10.42°	15.63°	1.74°	5.21°	10.42°	15.6°

Подсчет клеток производили на плоскостных препаратах глаз доноров белой расы разного возраста, фоторецепторы подсчитывали на глазах молодых доноров в возрасте от 27 до 37 лет, возраст пожилых доноров варьировал от 61 до 90 лет. Для подсчета RPE использовали доноров 16–50 лет, и старше 80 лет. У всех была нормальная макула при посмертном осмотре глазного дна. Носовой сектор кольца НП включал зрительный нерв; таким образом, плотности были экстраполированы из трех других секторов в носовой сектор. Анатомические области из Polyak (1965) и ETDRS.

Ближняя периферия представляет собой следующее кольцо с двумя-тремя кольцами палочек вокруг колбочек. Чем дальше от фовеа, тем выше плотность палочек (Quinn, N., 2018).

Сетка ETDRS диаметром 6 мм связывает важные для ВМД данные гистологии, результаты молекулярного анализа, все разновидности клинической картины и эпидемиологию. Авторы расширили сетку ETDRS, добавив в нее новую кольцевидную область, которую назвали ближней периферией (NP) с высокой плотностью палочковых фоторецепторов (sEDTRS), что сделало сетку ETDRS удобным инструментом для оценки функциональной нейросетчатки.

Из двух устройств ОКТ, широко используемых при диагностике ВМД, программное обеспечение прибора Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия) использует сетку диаметром 6 мм, а Cirrus (Zeiss, Германия) — сетку диаметром 5 мм. Оба прибора включают центральную зону диаметром 3 мм. Таким образом, возможность ОКТ-стандартизации на желтом пятне улучшилась.

Благодаря методам компьютерной цифровой микроскопии, а также сканирующей лазерной офтальмоскопии с адаптивной оптикой были составлены полные цифровые двумерные карты плотности палочек и колбочек, что позволило рассматривать обилие фоторецепторов как непрерывную морфофункциональную переменную (Curcio, C.A., 1993, 2003). Было установлено, что морфология фоторецепторов и ретинального пигментного эпителия (РПЭ) человека зависит от их местоположения в макуле.

Ткани получены от доноров в возрасте >80 лет. Масштабная линейка: 10 мкм применима ко всем панелям. Микроскопия человеческого РПЭ поддерживает аутофлюоресцентную визуализацию глазного дна, позволяя изучить статус «здоровье» и метаболизм РПЭ (Ach, T., 2014).

В отличие от колбочек и палочек, разделяющих горизонтальную плоскость изображения сетчатки, **РПЭ образует непрерывный монослой однотипных клеток**. Исследование плоскостных срезов препаратов донорских глаз человека продемонстрировало детальные изменения внешнего вида РПЭ в зависимости от локализации в сетчатке, возраста пациента и стадии заболевания (Ach, T., 2014). Самая высокая плотность клеток РПЭ приходится на фовеа, далее по мере продвижения к периферии количество клеток в перифовеа и около периферии

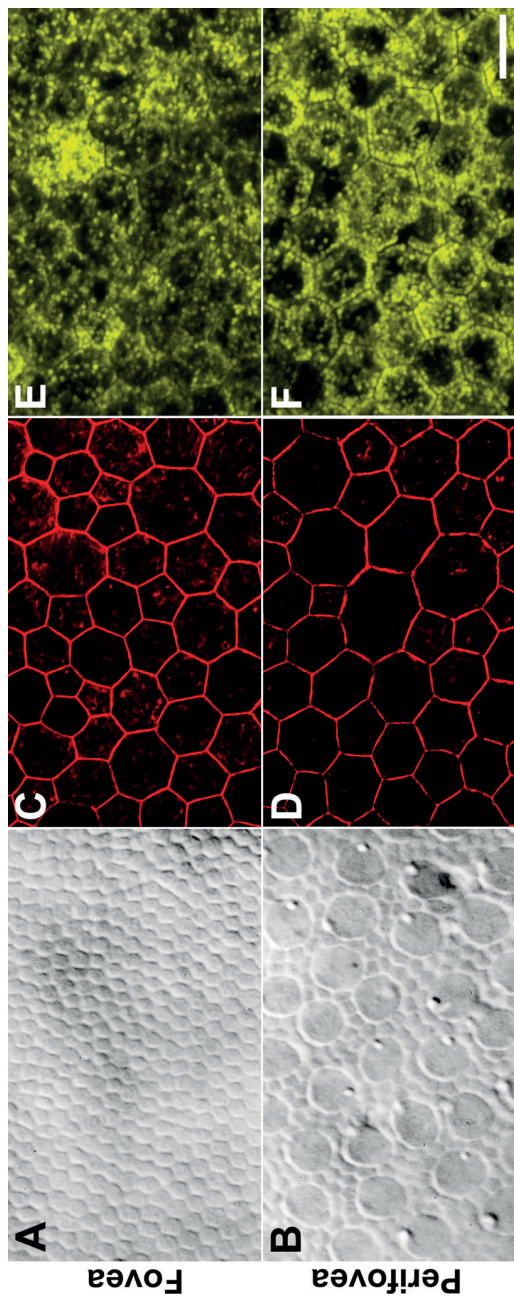


Рисунок 3. Представлена мозаика внутренних сегментов фоторецепторов на уровне эллипсоида, полученная с помощью интерференционной микроскопии. В фовеальной ямке (А) находятся только колбочки. В периферее размеры колбочек (В) в 3 раза больше, они окружены двумя полными кольцами палочек. Цитоскелет РПЭ (С, D), маркированный фаллоидином, получен с помощью эпифлюоресцентной микроскопии. Клетки РПЭ имеют полигональный цитоскелет с прямыми краями и острыми вершинами. Аутофлюоресценция (пик возбуждения 488 нм) в тех же клетках (Е, F), что и на панелях С и D. В ямке клетки крупнее, доля гексагональных клеток выше, а аутофлюоресценция на этой длине волны слабее (С, Е), чем в клетках периферее (D, F).

уменьшается (Ach T., 2014). В отличие от фоторецепторов, РПЭ демонстрирует меньшие различия в плотности на тех же расстояниях сетчатки. При передвижении от фовеа к периферии размеры клеток РПЭ также увеличиваются. Геометрическая форма клеток РПЭ в фовеа, в основном, гексагональная с шестью окружающими клетками-соседями. По мере приближения к ближней периферии, большинство клеток РПЭ имеют 5–7 примыкающих клеток. Региональные различия РПЭ хорошо изучены. Выделены и охарактеризованы пять различных субпопуляций РПЭ. Регионы их обитания ориентированы концентрически по отношению к фовеа, расширяясь до *ora serrata* (край сетчатки) с зоной P1, соответствующей желтому пятну (Ortolan, D., 2022). **Отличительной чертой РПЭ является способность формировать в ходе метаболического процесса аутофлюоресцентные включения (гранулы) в теле клетки. Количество этих гранул увеличивается с возрастом, начиная с подросткового и до 70 лет (Feeney-Burns, L., 2014; Salcedo-Villanueva, G., 2021).** Хотя весь спектр флюорофоров в гранулах пока не известен, большая часть аутофлюоресценции обеспечивается бисретиноидами.

Бисретиноиды представляют собой побочный продукт зрительного цикла (Sparrow, J.R., 2012). Фрагменты бисретиноидов находятся в липофусцине и меланолипофусцине. Оба типа представляют собой мембраносвязанные органеллы лизосомального происхождения, расположенные в теле клеток РПЭ. **Доминирующим типом гранул фовеолярного РПЭ является меланолипофусцин, тогда как гранул РПЭ перифовеа и околопериферии — липофусцин (Bermond, K., 2020).** Отличия в распределении гранул объясняют различия клинической картины аутофлюоресценции глазного дна в синем возбуждающем свете: слабый сигнал в фовеа (в дополнение к поглощению света пигментом ксантофиллом) и самый высокий сигнал во внешних кольцах sETDRS и NP, где РПЭ содержит максимум липофусцина (Delori, F., 2011). Аутофлюоресцентная характеристика для возбуждения флюорофоров липофусцина и меланолипофусцина коротковолновым светом сохраняется. Красный и ближний инфракрасный свет на другом конце спектра возбуждают другие пигменты РПЭ, а именно, меланин в меланосомах и меланолипофусцин (Ach, T., 2021; Taubitz, T., 2019; Bermond, K., 2020). Значение этих флюорофоров в метаболизме РПЭ еще предстоит изучить (Keilhauer, C.N., 2006).

Фоторецепторы и РПЭ в зонах sETDRS. На рисунке 4 показана пространственная плотность внешних клеток сетчатки (клетки/мм²) вдоль горизонтального среза по сетке sETDRS (глаз взрослого человека). Колбочки/мм² демонстрируют острый пик и примерно 5 кратный нисходящий градиент с эксцентриситетом по центральному под полю. Палочки/мм² изменяются от 0 до 130 000 непосредственно за сеткой на ближней периферии. Соотношение палочек к колбочкам неуклонно увеличивается от 0, где палочки впервые появляются (в 175 мкм от центра фовеолы), до 1:25 на краю сетки sETDRS. Самые высокие значения этого соотношения (~30) достигаются на расстоянии 8–10 мм от центра фовеолы из-за продолжающегося разрежения колбочек. В центральной области показатели плотности вдоль меридианов различаются, при этом на одном и том же эксцентриситете плотность на горизонтальном меридиане на 15 % выше показателей вертикального меридиана. Несмотря на асимметрию, включая «горячую» точку с высокой плотностью палочек, в височной части центральной ямки меридиональные эффекты невелики по сравнению с эффектами эксцентриситета ($5 \div 0,15 = \sim 33$).

Следует подчеркнуть, что соотношение фоторецепторов к РПЭ, как мера деградационной нагрузки на РПЭ, демонстрирует сложную связь с эксцентриситетом. Это отношение самое высокое (~29) в фовеоле, где много колбочек; самое низкое (10–12) — в пределах периметра зоны, свободной от палочек (где плотность палочек практически равна нулю, а плотность колбочек снижена до минимума). Индекс соотношения фоторецепторов к РПЭ неуклонно увеличивается до 30 в кольце NP, уменьшаясь по правилу эксцентриситета. Расчет деградационной нагрузки показал, что **каждая клетка РПЭ обслуживает только те фоторецепторы, которые находятся непосредственно над ней**. Вместе с тем объемная электронно-микроскопическая реконструкция демонстрирует разветвление апикальных отростков, это позволяет предположить, что **некоторые внешние сегменты могут контактировать с более чем одной клеткой РПЭ** (Lindell, M., 2023).

Фовеа является центральным подполем в схеме sETDRS, обогащенной колбочками, с соотношением палочек к колбочкам 0,3 (молодые глаза) и 0,4 (возрастные глаза). Соотношение не равно нулю из-за разбросанных палочек, которые появляются вбли-

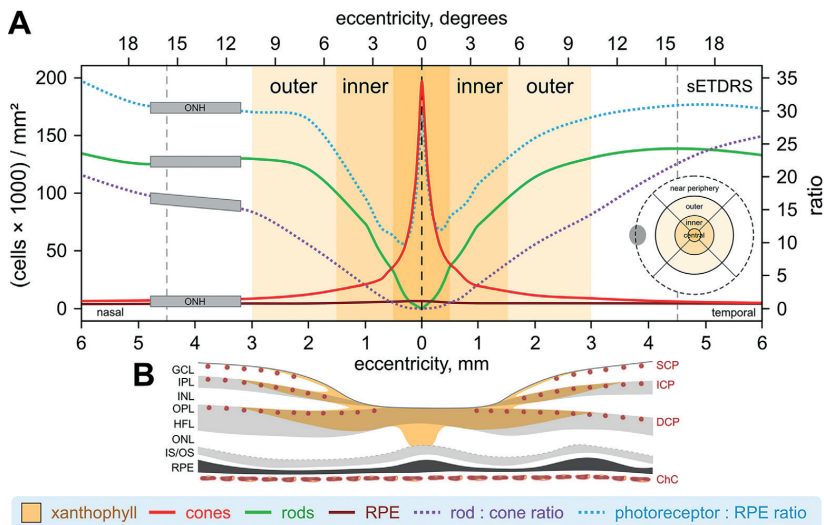


Рисунок 4. Плотность и соотношение клеток в центральной сетчатке человека.

(А) Пространственная плотность колбочек, палочек и клеток РПЭ вдоль горизонтального меридиана сетчатки молодого взрослого человека. Палочки и внутренние сегменты колбочек подсчитывались на тех же срезах, соотношения рассчитывались напрямую (Curcio, С.А., 1990), РПЭ подсчитывались в отдельных глазах с использованием аналогичных методов (Ach, Т., 2011). Соотношения фоторецептор/РПЭ вычислялись путем сопоставления эксцентриситетов и на основании предположения, что каждая клетка РПЭ стремится к фоторецепторам, расположенным непосредственно над ней (Lindell, М., 2023). Сетка оценок ETDRS (ETDRS, сообщение № 11, 1991) находится справа. Внешние диаметры внешнего кольца, внутреннего кольца и центрального подполя составляют 6, 3 и 1 мм, соответственно, и обозначены в том же пространственном масштабе, что и основной график. Предлагаемый sETDRS включает дополнительное кольцо с внутренним и внешним диаметром 6 и 9 мм, соответственно, охватывающее область около периферии. Эксцентриситеты на графике и кольца в сетке имеют цветовую кодировку, соответствующую концентрации пигмента ксантофилла-каротиноида, показанного в проекционном виде на панели А и поперечном сечении на панели В. Центральное подполе и внутреннее кольцо вместе составляют желтое пятно и демонстрируют самый высокий и следующий по величине риск ВМД на уровне популяции. (Wang, J.J., 2007) ONH, диск зрительного нерва.

(В) Схематическое поперечное сечение ямки человека с сосудистыми сплетениями и пигментом ксантофиллом. Пигмент ксантофилл (класс каротиноидов) (желтый) схематизирован (Kag, D., 2020) с помощью микроденситометрии сечений через ямку (Snodderly, D.M., 1984)

GCL, слой ганглиозных клеток; HFL, слой волокон Генле; INL, внутренний ядерный слой; IPL, внутренний плексиформный слой; IS/OS, внутренний и внешний сегмент фоторецепторов вместе; ONL, внешний ядерный слой; OPL, внешний плексиформный слой; OS — наружный сегмент; РПЭ — ретинальный пигментный эпителий; SCP — поверхностное капиллярное сплетение; DCP — глубокое капиллярное сплетение; ICP — промежуточное капиллярное сплетение; ChC — хориокапилляры. Используется коэффициент пересчета 0,288 мм/градус угла зрения.

зи периметра субполя. **Парафовеа** — это внутреннее кольцо sETDRS с соотношением палочек к колбочкам 4,2 (молодые) и 3,6 (возрастные), и, таким образом, парафовеа является палочкодминирующей. **Перифовеа** переводится во внешнее кольцо sETDRS с соотношением палочек к колбочкам 12,9 (молодые) и 10,9 (возрастные), таким образом, эта область также выглядит палочкодминирующей. Предлагаемое кольцо NP (вблизи периферии) с внутренним радиусом 3,0 мм, а внешним — 4,5 мм, соответственно, является сильно палочкодминирующим с соотношением 19,8 (молодые) и 16,3 (возрастные). Область максимального соотношения палочек к колбочкам (>30) находится при эксцентриситете 8–10 мм. Из четырех регионов sETDRS самая низкая деградационная нагрузка (фоторецепторы-к-РПЭ) в центральном подполе (молодой возраст); для центрального, внутреннего, внешнего и NP подполей составляет 11,9–11,0; 17,3–13,2; 28,7–21,4; 32,8–26,2, соответственно. Таким образом, пик плотности колбочек и высокая деградационная нагрузка в этом небольшом пятне (рис. 4) не улавливаются путем усреднения показателей по центральному подполю (табл. 4, 5).

Таблица 4 показывает совокупное число клеток и среднюю плотность в кругах увеличивающегося диаметра, центрированных на фовеа, для использования средней региональной чувствительности в тестах для проверки зрения и в молекулярных исследованиях. Каждое последующее кольцо больше предыдущего, находящегося внутри него. Область, ограниченная двумя кольцами, доминирует за счет популяции клеток в самом большом кольце. Таким образом, описательные термины для каждой области берутся из тех, которые применяются к самому большому кольцу. В таком контексте желтое пятно (центральное подполе + внутреннее кольцо) представляется палочкодминирующим (соотношение палочек к колбочкам 3,1 у молодых людей, 2,6 — у пожилых) (табл. 5).

Таблица 4.

Количество и плотность фоторецепторов и РПЭ в областях центральной ямки

Диаметр (мм)	Площадь (мм ²)	Общий (%)	Анатомический	Дополнительный ETDRS	Дескриптор	Кол-боочки/мм ²	Палочки/мм ²	РПЭ/мм ²	Палочки-к-РПЭ	PR: РПЭ	Всего кол-боочки ×1000	Всего палочек ×1000	Общий РПН ×1000	
Молодой														
9	63,62	6,4	Задний полюс	Центральный + Внутренний + Внешний + NP	Высокое доминирование палочек	8804	135660	4690	15,4	1,9	28,9	30,8	8630,3	298,4
6	28,27	2,8	Центральная зона	Центральный + Внутренний + Внешний	Сильное доминирование палочек	9806	131206	4780	13,4	2,1	27,4	29,5	3709,8	135,2
3	7,07	0,7	Желтое пятно	Центральный + Внутренний	Палочкодоминантный	22913	71626	5689	3,1	4,0	12,6	16,6	506,3	40,2
1	0,79	0,1	Фовеа	Центральный	Обилие колбочек	55979	20585	6435	0,4	8,7	3,2	11,9	16,2	5,1
В возрасте														
9	63,62	6,4	Задний полюс	Центральный + Внутренний + Внешний + NP	Высокое доминирование палочек	8552	110193	4868	12,9	1,8	22,6	24,4	544,1	309,7
6	28,27	2,8	Центральная зона	Центральный + Внутренний + Внешний	Сильное доминирование палочек	9406	104968	4962	11,2	1,9	21,2	23,1	266,0	140,3
3	7,07	0,7	Желтое пятно	Центральный + Внутренний	Палочкодоминантный	20746	54650	5846	2,6	3,5	9,3	12,9	146,6	41,3
1	0,79	0,1	Фовеа	Центральный	Обилие колбочек	52836	20585	6335	0,4	8,3	3,2	11,6	41,5	16,2

Таблица 5.

**Соотношение популяций внешних клеток сетчатки в нормальных
глазах у молодых и пожилых людей**

	Колбочки	Палочки	РПЭ
Подполя SETDRS (/мм ²)			
НР кольцо	1,00	0,82	1,04
Внешнее кольцо	0,95	0,76	1,04
Внутреннее кольцо	0,89	0,76	1,03
Центральный	0,94	— *	0,98
Круглые фовеоцентрические области (кол-во)			
Задний полюс	0,97	0,81	1,04
Центральная зона	0,96	0,80	1,04
Макула lutea	0,91	0,76	1,03
Фовеа	0,94	— *	0,98

Для дифференцирования **области максимальных эффектов старения** от области, где начинают проявляться первые клинические признаки ВМД, эксперты сравнили количество фоторецепторов и РПЭ на глазах молодых и пожилых лиц в норме, а затем сравнили их с глазами, в которых манифестировала ВМД. Результаты, представленные в таблице 5, сравнивают глаза молодых и пожилых через изменение соотношения плотности клеток в подполях sETDRS и в круговых областях этой сетки. Меньшие соотношения пожилых относительно молодых глаз указывают на физиологическую потерю, вызванную старением.

РЕЗЮМЕ

Приведенный анализ результатов фундаментальных исследований позволил экспертам прийти к **следующим выводам.**

- 1. Анатомической областью с самым сильным физиологическим эффектом старения является *macula lutea*, где в глазах пожилых лиц на 24 % меньше палочек, чем у молодых (соотношение палочек к колбочкам равно 0,76).**
- 2. Большее число палочек в процессе физиологического старения утрачивается в кольце НР, где имеется исходно наивысшая общая плотность клеток. При этом потеря клеток в кольце НР пропорционально меньше, чем во внутреннем кольце сетки sETDRS.**

(Примечание: Фокус на желтом пятне с выделением: ямка Поляка + парафовеа, центральное подполе sETDRS + внутреннее кольцо).

3. Огромные различия в популяциях фоторецепторов, зависящие от эксцентриситета, представляют собой большой динамический диапазон для независимой переменной в не-большом пространстве нейросети. Однако **уязвимая относительно ВМД желтая макула составляет всего 0,7 % от общей площади сетчатки человека площадью 1000 мм².**

2.3. От возрастных эффектов естественного старения к первым проявлениям ВМД

Идентификация наиболее уязвимой области макулы относительно патогенетических механизмов ВМД — не единственное достижение фундаментальных исследований последних лет. Концепция ВМД перешла на качественно новый уровень, равноценный смене парадигмы. Согласно последней концепции, вертикально организованная и тесно интегрированная физиологическая единица, состоящая из фоторецепторов, мюллеровской глии, РПЭ и хориокапилляров, образует наружную нейроваскулярную единицу сетчатки (Bhutto, I., 2012). Эта единица предназначена для адаптации кровотока к метаболическим потребностям нейронов.

Как справляется эта нейроваскулярная единица в процессе физиологического старения? И что происходит с ее структурами на фоне физиологического старения в условиях воздействия патогенетических механизмов?

Сравнивая нейронные (фоторецепторы и РПЭ) и сосудистые структуры (мембрана Бруха, хориокапилляры, хориоидея) центральной области сетчатки человека в ходе физиологического старения, исследователи полагали, что процесс возрастного старения идет монотонно, последовательно между 20 и 90 годами жизни. Линия, соединяющая данные этих двух возрастов, демонстрируется на рис.5. Авторы предположили, что структуры с наибольшими физиологическими изменениями, выявленными в ходе старения, с большей вероятностью преобразуются в явную патологию, чем с минимальными возрастными изменениями.

Старение в тканях, уязвимых к патогенетическим механизмам ВМД, предполагает большие и малые эффекты, ассоциированные с возрастными изменениями. В этом процессе мембрана

Бруха играет важную роль. Ниже представлены основные эффекты «здорового» старения сетчатки, изученные с помощью мультимодальной технологии визуализации (ОКТ, ОКТ-А). Сопоставлены и оценены количественно данные наружных отделов нейросетчатки (фоторецепторы), РПЭ, мембраны Бруха (БрМ) и сосудистой оболочки глаза (хориокапилляры, хориоидея) по материалам семи опубликованных исследований.

Морфологически и с помощью ОКТ доказано, что **старение сопровождается удвоением толщины BrM, (C), снижением на 35 % плотности хориокапилляров (ChC) и на 24 % толщины всей хориоидеи, включая хориокапиллярный слой (рис. 5).**

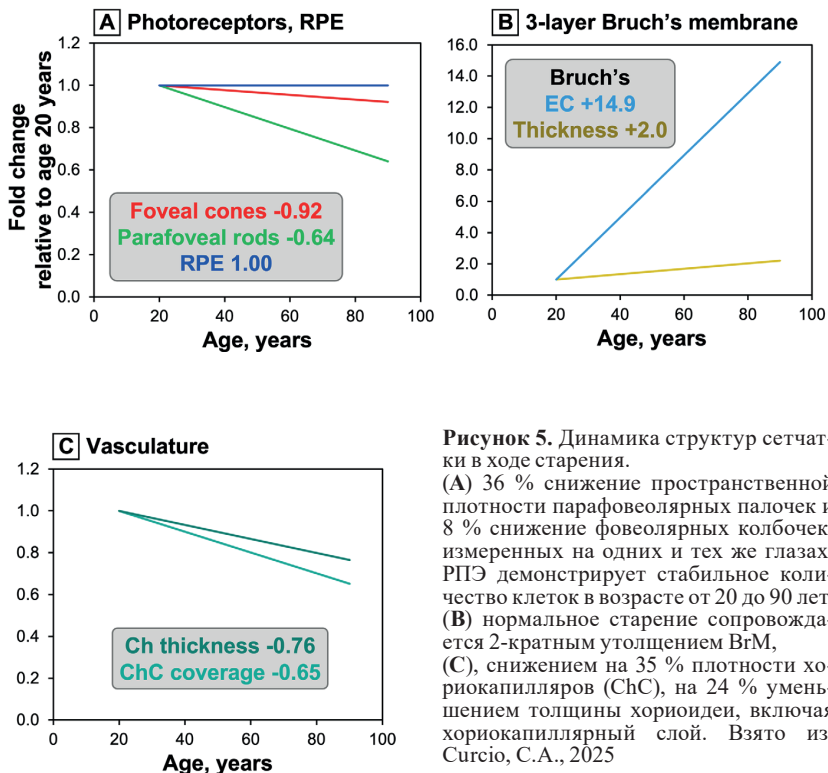


Рисунок 5. Динамика структур сетчатки в ходе старения.

(A) 36 % снижение пространственной плотности парафовеолярных палочек и 8 % снижение фовеолярных колбочек, измеренных на одних и тех же глазах. РПЭ демонстрирует стабильное количество клеток в возрасте от 20 до 90 лет. (B) нормальное старение сопровождается 2-кратным утолщением BrM, (C), снижением на 35 % плотности хориокапилляров (ChC), на 24 % уменьшением толщины хориоидеи, включая хориокапиллярный слой. Взято из: Curcio, C.A., 2025

Следует подчеркнуть, что плотность РПЭ в центральной области сетчатки остается стабильной на протяжении всей взрослой жизни. Это доказано масштабным популяционным ОКТ-исследованием, демонстрирующим постоянство толщины и клеточной плотности РПЭ по всей сетке ETDRS в популяции, охватывающей свыше 7000 участников в возрасте 30–95 лет (Mauschitz, M.M., 2019).

Рис. 5 демонстрирует два ключевых аспекта физиологии старения сосудистой оболочки глаза: изменение толщины макрососудистой сети (хориоидеи), покрытие микрососудистой сетью BrM (1), покрытие хориокапилляров эндотелием (2). Оба эти показателя изменяются с возрастом, при этом хориокапилляры изменяются сильнее и быстрее остальной части хориоидеи. Самым большим изменением нормального старения, зарегистрированным гистохимически на сегодняшний день, является **15 кратное увеличение этерифицированного холестерина (ЕС) в BrM** (рис. 5). **Этерифицированный холестерин — основной липид липопротеиновых частиц, происходящих из РПЭ, и главный компонент мягких друз — золотого маркера ВМД.** Таким образом, **аккумуляция этерифицированного холестерина в мембране Бруха — первый шаг к запуску патогенеза ВМД.**

Поскольку РПЭ выполняет двойную функцию, с одной стороны, поддерживает фоторецепторы, с другой стороны, хориокапилляры, то статус **РПЭ в физиологическом (здоровом) старении имеет первостепенное значение.** Известно, что на фоне возрастных или патологических изменений хориокапилляров палочковые фоторецепторы работают хуже РПЭ, поскольку митохондрии внутреннего сегмента палочек находятся дальше от хориокапилляров (~50 мкм), чем митохондрии в базальном РПЭ (2–4 мкм). Это объясняет, почему РПЭ способен поддерживать фоторецепторы даже в условиях неоваскуляризации, но при отсутствии экссудации и функциональной сохранности самого РПЭ (Corvi, F., 2023; Chen, L., 2020).

РЕЗЮМЕ

Таким образом, на основании представленных фундаментальных данных исследователи пришли к умозаключению, что область максимально высокого риска ВМД совпадает с желтым пятном.

В случае подтверждения этого вывода данными клинических исследований концепция двойного происхождения заболевания обретет жизнь и будет признано, что ВМД является одновременно и нейродегенеративным заболеванием, поскольку вовлечена нейросетчатка, и сосудистым заболеванием, поскольку вовлечена хориоидея как часть сосудистой системы глаза.

Этот факт объясняет тесную ассоциативную связь с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями (далее).

2.4. Топография частоты развития ВМД в макуле по данным клинических эпидемиологических исследований

Изучение естественного физиологического старения глаз в сравнительном аспекте с ранними клиническими проявлениями ВМД представляется важным и перспективным направлением, поскольку может раскрыть широкие возможности ранней клинической и инструментальной диагностики ВМД. Этому способствуют фундаментальные морфологические и морфометрические исследования, выполненные методом ОКТ, а также масштабные популяционные исследования. Достаточно в этом аспекте привести данные **Beaver Dam Eye Studies (BDES)**. Так, в 1996 году в отчетах Beaver Dam Eye Studies была проанализирована частота ВМД в подполях ETDRS для >4500 правых глаз (Wang, Q., 1996; Klein, R.E., 2023). Показатели частоты для центрального, внутреннего и внешнего кольца после поправки оказались следующими: 5,3 %, 0,9 % и 0,2 %, соответственно. Соотношение показателей центрального подполя и внутреннего кольца к внешнему кольцу составило **26,5 и 4,5**, соответственно. Таким образом, **на раннем этапе в центральном подполе сетки ETDRS признаки ВМД выявляли в 26,5 раз чаще, чем во внешнем кольце**. По существу, эмпирическим путем было выявлено перспективное место поиска самых ранних клинико-диагностических инструментальных маркеров ВМД.

Что же следует искать и какими методами?

Экспертная группа **BDES** в 2002 году сравнила фовеолярное распределение потерь фоторецепторов и нарушение зрения в процессе старении при ВМД с характеристикой здоровой маку-

лы (Jackson, G.R., 2005). Оказалось, что **больше всего вблизи фовеа происходит потеря палочек, тогда как колбочки фовеа остаются относительно сохранными** (рис. 6 В), (Curcio, С.А., 1993; 1996). Десятью годами ранее избирательная уязвимость палочек к механизмам старения и патогенетическим механизмам ВМД была убедительно продемонстрирована гистологически (Curcio, С.А., 1983).

Психофизиологические исследования выявили постепенное замедление темновой адаптации с возрастом при неизменной сохранности световой скорости восстановления колбочек на протяжении всей жизни. Эксперты исключили старческий миоз и подтвердили селективность эффекта (Dimitrov, P.N., 2008; Patryas, L., 2013).

Продemonстрирована повышенная чувствительность палочек вблизи фовеа к патогенетическим механизмам ВМД на фоне высокой сохранности колбочек этой области (рис. 6 А) (Owsley, С., 2000).

Этот факт эксперты объясняли протекторными свойствами ксантофилла. **Как известно, максимальная концентрация этого пигмента приходится на фовеолярный центр, уменьшаясь с эксцентриситетом.** Картина аутофлюоресценции глазного дна, полученная (Delori, F.C., 2001), наглядно отразила **распределение пигмента ксантофилла в здоровой макуле** (Snodderly, D.M., 1995). Флюоресценция позволила отследить минимальные нюансы изменений в топографии макулы при манифестации ВМД. При этом аутофлюоресценция синего света, приписываемого липофусцину, признанному повреждающим агентом, увеличивалась по мере удаления от фовеа (рис. 6 С). Эта парадоксальная пространственная диссоциация биологии сетчатки с риском ВМД обсуждается ниже.

Длительное время накопление гранул липофусцина в РПЭ считалось решающим фактором патогенеза ВМД, приводящим к гибели этих клеток. Рис. 6 демонстрирует, что аутофлюоресценция глазного дна, связанная с липофусцином, в реальных условиях является самой низкой в фовеоле и наиболее высокой на краю сетки EDTRS (Kennedy, С.Ј., 1995; Delori, F.C., 1998). Иначе говоря, топография распределения липофусцина в макуле противоречит топографии распределения частоты ВМД, выявленной с помощью популяционно-эпидемиологических исследований. Последующая гистологическая ревизия области клинической

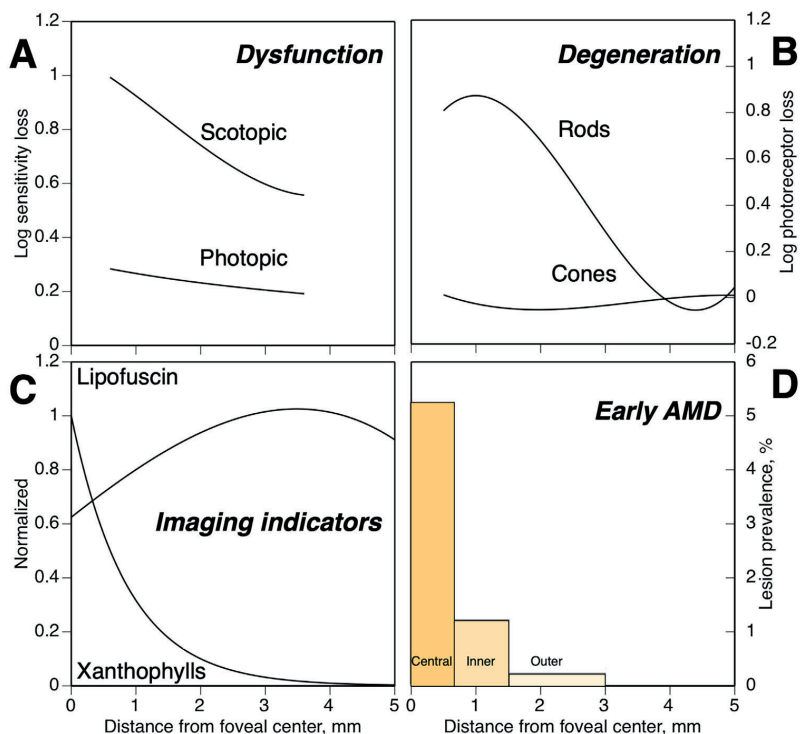


Рисунок 6. Пространственные связи между биологическим состоянием сетчатки, зрением и ВМД.

(А) Потеря зрительной чувствительности палочек при старении и ранней ВМД вблизи фовеа более выражена, чем в отдалении от нее, тогда как чувствительность колбочек относительно стабильна в том же диапазоне. (В) Количество палочек уменьшается в процессе старения и ВМД вблизи фовеа, тогда как количество колбочек относительно сохранно. (С) Ретинальные показатели здоровой сетчатки в центре включают аутофлюоресценцию, обусловленную наличием липофусцина, ранее считавшимся показателем риска прогрессирования ВМД; самая низкая аутофлюоресценция отмечена в фовеа; пигменты ксантофилла, обеспечивающие защиту от ВМД, наоборот, самые высокие в фовеа. (D) В исследовании Beaver Dam Eye Studies наиболее ранние признаки ВМД сосредоточены в центральном подполе сетки ETDRS.

Источники: зрительная дисфункция (Owsley, C., 2002), дегенерация фоторецепторов (Curcio, C.A., 1993), аутофлюоресценция (Curcio CA, 1996), информация по липофусцину (Delori, F.C., 2001); пигмент ксантофилл в макулярной зоне (Werner JS, 1987) и распределение признаков ВМД (Wang, Q., 1996; Jackson O, 2002).

аутофлюоресценции прояснила эту связь (Ach, T., 2015; Gambriel, J.A., 2019; Chen, L., 2021). Было обнаружено, что несмотря на более высокий уровень липофусцина и меланолипфусцина в глазах пожилых лиц по сравнению с молодыми, **плотность клеток РПЭ от фовеа до ближней периферии остается стабильной на протяжении всей жизни** (табл.1, 2, рис. 6) (Ach, T., 2012; Vermond, K., 2020; 2022). Несмотря на более высокую аутофлюоресценцию глазного дна, одновременное измерение плотности клеток РПЭ и аутофлюоресценции не выявило различий в плотности или морфологии клеток РПЭ в возрастных и молодых глазах (Ach, T., 2014). Соотношение фоторецепторов к РПЭ, как мера деградационной нагрузки на РПЭ, и вклад внешних сегментов фоторецепторов, способствующих образованию липофусцина и меланолипфусцина, имело двухфазную связь с расстоянием от фовеолы, это соотношение было минимальным на расстоянии $\sim 0,3$ мм от пиковой плотности колбочек. Для сравнения, в узком диапазоне эксцентриситета ($0-1,5$ мм, $0^\circ-5,2^\circ$), частота ранних поражений ВМД достигает пика в центре, а затем заметно и монотонно снижается (рис. 6D). Тремя разными методами было показано, что количество известных бисретиноидов в 5–9 раз выше на экваторе, чем в центральной сетчатке (т. е. за пределами сетки sETDRS) (Bhosale, P., 2009; Ablonczy, Z., 2013; Kotnala, A., 2022). Таким образом, топографические изменения при переходе от старения к ВМД не подтвердили наличие причинно-следственной связи источников аутофлюоресценции с развитием и прогрессированием ВМД. Вместе с тем при ВМД наблюдали явные изменения аутофлюоресценции в РПЭ (Ach, T., 2015). Несколько независимых исследований показали, что интенсивность аутофлюоресценции снижается по всему заднему полюсу, даже на ранних и промежуточных стадиях заболевания (Gliem, M., 2016; Orellana-Rios, J., 2018; Reiter, G.S., 2021; von der Emde, 2023). Эксперты предположили, что это снижение аутофлюоресценции может быть связано с изменением состава гранул в РПЭ и их перераспределением с вытеснением аутофлюоресцентных гранул и агрегацией гранул, характеризующихся потерей сигнала в спектре анализируемой аутофлюоресценции (Ach, T., 2015).

До недавнего времени «золотым маркером» ранней ВМД, наряду с диссоциацией пигментации, были признаны друзы. Размеры и характер распределения друз в макуле определяли прогноз заболевания. Уникальное по масштабности популяци-

онное австралийское исследование Blue Mountain Eye (BME) сообщило о стратифицированной по зонам ETDRS распространенности ВМД при 10-летнем наблюдении за 2474 глазами. Отношение шансов 10-летнего прогрессирования от ранней до поздней стадии ВМД при наличии друз на входе в исследование в центральном подполе ETDRS составило 26,5 (ДИ: 13,3–52,7).

Друзы — это именно тот «золотой» клинический маркер, который не встречался при естественном старении глаз, но выявлялся при ВМД. Эксперты Венского исследования изучили методом ОКТ топографию мягких друз, диагностированных по цветной фотографии глазного дна, дифференцируя тип друз с помощью ОКТ (Pollreisz, A., 2021) Крупные мягкие друзы были определены как куполообразные суб-РПЭ отложения с горизонтальным диаметром >125 мкм и нечеткими границами. В 62 глазах 44 пациентов в течение до 78 месяцев наблюдения объем друз в центральном подполе был в 24,6 раза больше, чем во внешнем кольце, притом с крутым спадом к внутреннему кольцу. Это совпадало с результатами предшествующих популяционных исследований (Delori, F.C., 2001; Wang, J.J., 2007). Топография друз соответствовала распределению макулярного ксантофиллового пигмента в 60 глазах 30 человек пожилого возраста, определенному с помощью двухволновой аутофлюоресценции в европейской популяции пациентов (Kar, D., 2020; Cursio, C.A., 1990).

РЕЗЮМЕ

Таким образом, с помощью методов исследования раскрыты закономерности естественного физиологического старения разных компартментов глаза и сетчатки, и было доказано, что фактор риска, обусловленный ВОЗРАСТОМ или старением, сильнее всех других факторов риска.

ГЛАВА 3. СОЛНЕЧНЫЙ СВЕТ — ФАКТОР РИСКА ВМД

Одним из потенциальных факторов риска ВМД, стоящих на втором месте после возраста, эксперты рассматривают воздействие солнечного света.

3.1. Патогенетические механизмы ВМД, ассоциированные с солнечным светом

Несмотря на то, что ультрафиолетовое (УФ) излучение солнечного света поглощается роговицей и хрусталиком, а также блокируется средами глаза (стекловидным телом), небольшое его количество достигает сетчатки (Yam, J.C., 2014). Роговица отсекает УФ излучение с длиной волны менее 300 нм, прерывая его путь к сетчатке (Boettner, E.A., 1962). Для волн света длиной от 300 до 400 нм блокирующим природным фильтром служит хрусталик (Boettner, E.A., 1962; Mellerio, J. 1987; Van Norren, D., 1974). С возрастом светопропускающая способность хрусталика для коротких длин волн уменьшается (Boettner, E.A.; 1962, Mellerio, J. 1987; Van Norren, D., 1974, Xu, J., 1997). Практически до сетчатки доходит только синий свет, интенсивное воздействие которого губительно для нее.

Свет может оказывать повреждающее воздействие на сетчатку разными способами: механическим, термическим и химическим (Darzins, P., 1997; Mainster, M.A., 1978, 1987, 1981, 2003).

Выделяют два классических типа фоторетинотоксичности: в синем и сине-зеленом спектре света (Gorgels, T.G., 1991; Kremers, J.J., 1988; Mainster, M.A., 2003; 2005; Mellerio, J., 2004). Фототоксичность синего света обнаружена и изучена в 1976 Nam W.T., который в ходе эксперимента при воздействии монохроматическим светом различных длин волн на сетчатку обезьян обнаружил быстрое увеличение степени повреждения сетчатки при уменьшении длины волны. Токсичность сине-зеленого спектра света была открыта в эксперименте на сетчатке крыс в 1966 году, пик воздействия фиксировался вблизи 500 нм и уменьшался на более высоких и более низких длинах волн (Noel, W. K., 1966). Спектр сине-зеленой фототоксичности совпадал со спектром чувствительности ночного зрения, поскольку медиатором обоих процессов являлся родопсин.

Многие исследования *in vitro* и *in vivo* были сосредоточены на изучении влияния солнечного света на клетки пигментного

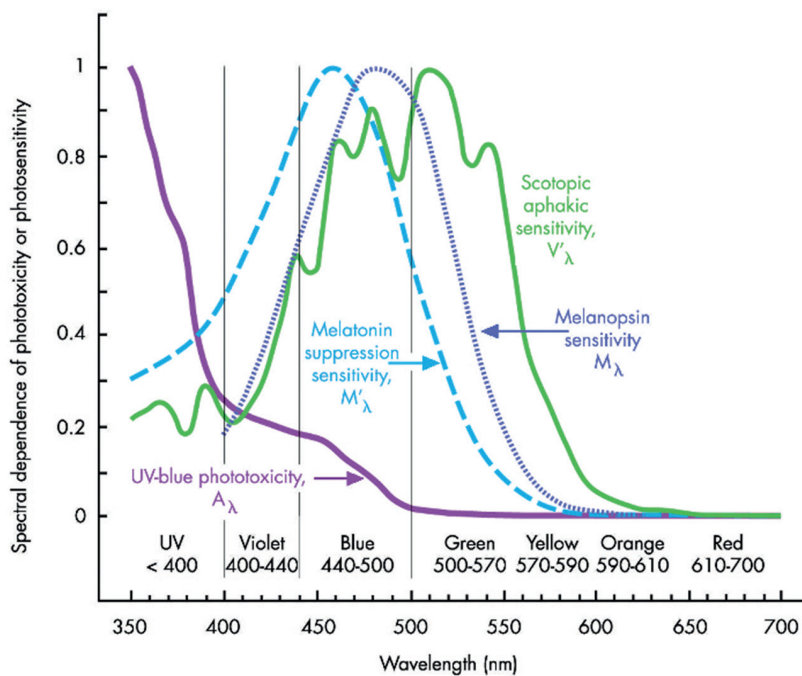


Рисунок 7. Острая афакическая фототоксичность синего света (A_λ), афакическая скотопическая световая эффективность (V'_λ), спектральная чувствительность меланопсина (M_λ , пиковая чувствительность, 479–483 нм), чувствительность подавления мелатонина (M'_λ , пиковая чувствительность, 459–464 нм). Показаны исходные данные афакической скотопической световой эффективности (V'_λ). Потенциальная опасность острой фототоксичности синего спектра света увеличивается с уменьшением длины волны. Острая сине-зеленая фототоксичность сетчатки имеет спектр действия, сходный с афакической скотопической чувствительностью, поскольку родопсин опосредует оба процесса. Подавление мелатонина и чувствительность к меланопсину в большей степени зависят от синего света, чем зрительные функции, опосредованные палочками (родопсином).

эпителия сетчатки (Margrain, T.H., 2004). В ряде экспериментов продемонстрировано как УФ-излучение (*in vitro*) и синий свет могут привести к повреждению клеток RPE или снизить их жизнеспособность (Hafezi, F., 1997; Grimm, C., 2001; Youn, H.Y., 2011; Oliva, M.S., 2005).

Сине-голубой свет в большей степени влияет на способность липофусцина образовывать активные формы кислорода — синглетный кислород и супероксидные радикалы (Wassel, J., 1999). Интенсивное освещение липофусцина светом способно вызвать экстрагранулярное перекисное окисление липидов, окислительное повреждение лизосомальной мембраны или активацию

лизосомальных ферментов с последующим окислением цитозольных белков (Wassell, J., 1999). Нагруженные липофусцином клетки RPE более чувствительны к видимому синему свету, чем ненагруженные клетки (контроль). Нагруженные клетки демонстрируют ускоренную дестабилизацию лизосомальной мембраны с последующей утечкой литических ферментов. В конечном счете процесс завершается гибелью RPE (Brunk, U.T., 1995).

Таким образом, выступая в роли сенсibilизатора фотоокисления, липофусциновые гранулы стимулируют окисление липидов и белков, повреждая при этом биологические мембраны (Cruickshanks, K.J., 2001; Wang, J.J., 2003). Ультрафиолетовое излучение ответственно за 67 % потенциального фототоксического действия на сетчатку афакичных глаз, тогда как на долю вредного влияния фиолетового и синего света приходится 18 % и 14 %, соответственно (Mainster, M.A., 2006).

Природа предусмотрела защиту глаз от солнечного света. Сетчатка обладает несколькими уровнями защитных механизмов от повреждения светом. Первый уровень защиты осуществляют макулярные пигменты сетчатки, такие как меланин, гемоглобин и флавопротеины, поглощающие свет и защищающие макулу от фототоксического повреждения (Armstrong, R.A., 2015). На клеточном уровне внутренней защитой от повреждения клетки служит система антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза.

Таким образом, экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* подтверждают, что солнечный свет является мощным фактором риска ВМД.

3.2. Оценка роли солнечного света как фактора риска ВМД в клинических эпидемиологических исследованиях

Результаты клинических исследований, в которых изучали причинно-следственную связь солнечного света с ВМД, оказались не столь однозначными. Выявленным противоречиям дано следующее объяснение. В эпидемиологических популяционных исследованиях доза инсоляции обычно основывалась на воспоминаниях пациентов, к чему следует относиться с осторожностью, учитывая их возраст. В соответствии с этим данные эпидемиологических исследований дали весьма противоречивые результаты, что нельзя сказать об экспериментальных и

фундаментальных исследованиях. В экспериментах фотоповреждение — классическая модель окислительного стресса.

Одним из первых клинических исследований, посвященных изучению взаимосвязи ВМД с воздействием солнца, была работа «случай-контроль», проведенная Нуман и соавт. в 1983 году на 228 пациентах. Связь с ВМД не была продемонстрирована (Numan, L.G., 1983). Шестью годами позднее West, S.K. и соавт. также показали, что даже при высоком уровне воздействия УФО-В или УФО-А риск ВМД не повышается (West, S.K., 1989). Однако в последующем отчете этого же автора было указано, что по сравнению с контролем пациенты с географической атрофией или рубцовой стадией ВМД имели более высокий уровень воздействия синего или видимого света в течение предшествующих 20 лет (OR 1,36; 95 % ДИ от 1,00 до 1,85).

Hirakawa MB, показал, что у больных с поздней ВМД разрежение пигментации сетчатки ассоциировалось с присутствием множества морщин на лице, что по мнению автора косвенно доказывало связь ВМД с воздействием солнечного света (Hirakawa, M.B., 2009). Приведенные факты подтверждали концепцию, согласно которой интенсивное воздействие света может повреждать сетчатку глаз пожилых людей, и доказывали причинно-следственную связь света с развитием ВМД (Taylor, H.R., 1992).

Kráľová J.Š. и соавт. в 2024 году провели исследование по типу случай-контроль. Значимая связь между дозой воздействия солнечного света и развитием ВМД обнаружена только для мужчин (OR: 2,98 95 % CI (1,0–8,5); $p = 0,041$). Мужчины, ежедневно подвергавшиеся воздействию солнечного света, в 3 раза чаще болели ВМД, чем те, кто редко пребывал на солнечном свету (Kráľová, J. Š., 2024).

Поперечное исследование глаз **BDES** (Beaver Dam Eye Study) показало, что суммарное количество времени, проведенного на солнце летом, в значительной степени ассоциируется с экссудативной и поздней ВМД (ОШ: 2,26; 95 % ДИ: 1,06 — 4,81; ОШ: 2,19; 95 % ДИ 1,12 — 4,25, соответственно).

Исследование **BMES** (Blue Mountains Eye Study, 1998) указало на **повышение риска поздней ВМД** для лиц с высокой (в 2,5 раза) и низкой (в 2,2 раза) чувствительностью кожи к солнцу. Полагали, что это объясняется повышенным от природы риском у людей с чувствительной кожей, а также повышенным воздей-

ствием солнца на темнокожих. Другое возможное объяснение заключалось в том, что лица, чувствительные к солнцу, просто избегают солнечных лучей (Mitchell, P., 1998).

Однако 10 летние продольные исследования **BMES**, а также исследования **EDCC**, **POLA** и **Visual Impairment Project** с участием 9 городских и 4 сельских кластеров (штат Виктория, Австралия; 3271 пациента) не подтвердили связь длительности воздействия солнечного света с ВМД (Pham, T.Q., 2009; Darzins, P., 1997; Khan, J. C., 2006; Mccarty, C.A., 2001; Delcourt, C., 2001; EDCC study, 1992; POLA study, 2001; Mccarty, C.A., 2001). В другом австралийском исследовании, проведенном в Ньюкасле, после стратификации типа загара, определения чувствительности к солнцу и поправки на возраст, среднегодовая инсоляция в группе контроля и вовсе превысила показатели когорты лиц с ВМД, что указывало на отрицательную связь с ВМД. Авторы пришли к заключению, что изучению связи ВМД — солнечный свет, мешает фактор «чувствительности к солнцу» (Darzins, P., 1997).

К противоположному мнению пришли исследователи, проводившие метаанализ данных 14 исследований с оценкой связи инсоляции с ВМД (Sui, G.Y., 2013). Обнаружена статистически значимая связь между солнечным светом и риском ВМД ($OR = 1,4$, 95 % CI: 1,091–1,745).

Hongjie Zhou в метаанализ включил также 14 исследований с участием 43 934 человек (Hongjie Zhou, 2018). Автор проанализировал 7 исследований «случай-контроль», 6 — поперечных исследований и одно когортное; восемь из них оценивали уровень воздействия солнечного света на основе продолжительности пребывания на открытом воздухе (Nano, M.E., 2013; Schick, T., 2016; Huang, E.J., 2014; Park, S.J., 2014; Taylor, H.R., 1992; Bai, Z.L., 2005; Butt, A.L., 2011; Tomany, S.C., 2004), 5 исследований касались профессионального воздействия солнечного света (Eye disease case-control study group, 1992; Ristau, T., 2014; Schick, T., 2016; Bai, Z.L., 2005; Tomany, S.C., 2004), 2 исследования — учитывали факт проживания в солнечном регионе (Khan, J.C., 2006; Schick, T., 2016), 3 исследования основывались на расчетных дозах солнечного света (Fletcher, A.E., 2008; Taylor, H.R., 1992; Delcourt, C., 2001), и 6 исследований — дополнительно учли такой критерий, как «избегание солнца» (Khan, J.C., 2006; Lazreg, S., 2016; Taylor, H.R., 1992; Bai, Z.L., 2005; Delcourt, C., 2001; Tomany, S.C., 2004).

В качестве меры воздействия солнечного света в метаанализе использовали свободное время пребывания на солнце, рабочее время на улице, рассчитанные дозы солнечного света в регионе обитания и проживание в солнечной местности или климате. Для классификации групп, подвергшихся и не подвергшихся воздействию, использовали различные подходы: проживание в солнечном климате/регионе, свободное время на открытом воздухе, рабочее время на открытом воздухе, средние дозы света и избегание солнца. Для определения широты каждого места исследования использовали систему Google Earth. Считали $<40^\circ$ низкой широтой, а $\geq 40^\circ$ — высокой. Согласно Протоколу, пользовались Международной системой классификации и оценки (ICGS и/или Висконсинской системой оценки возрастной макулопатии, WARMGS) (Bird, A.C., 1995; Bressler, N.M., 1995). Раннюю ВМД диагностировали на основании наличия мягких друз или пигментных аномалий при отсутствии признаков, характерных для поздней ВМД. Позднюю ВМД диагностировали по наличию неоваскулярной ВМД или географической атрофии.

Повышенный риск ВМД был обнаружен в исследованиях, выполненных по типу случай-контроль ($OR = 1,5$, 95 % ДИ = 1,01–2,23), но не в поперечных исследованиях ($OR = 1,01$, 95 % ДИ = 0,94–1,09), вошедших в метаанализ. При этом в подгруппах, классифицированных с учетом стадии ВМД, не было обнаружено значимого исхода для ранней ВМД ($OR = 1,02$, 95 % ДИ = 0,85–1,22) или поздней ВМД ($OR = 1,16$, 95 % ДИ = 0,66–2,04). Не обнаружено значимой связи в анализе подгрупп, классифицированном по методам оценки воздействия: время работы на открытом воздухе ($OR = 1,16$, 95 % ДИ = 0,97–1,40), количественные данные ($OR = 0,95$, 95 % ДИ = 0,77–1,19) или поведение (избегание солнца) ($OR = 1,12$, 95 % ДИ = 0,76–1,67). Как более низкая широта ($OR = 1,14$, 95 % ДИ = 0,85–1,53), так и более высокая широта ($OR = 1,3$, 95 % ДИ = 0,93–1,81) не влияли на конечные результаты, что свидетельствовало о том, что географическая широта в целом не влияет на силу связи между воздействием солнечного света и ВМД. Умеренная гетерогенность присутствовала в большинстве анализов.

Таким образом, метаанализ Hongjie Zhou показал, что воздействие солнечного света не ассоциируется с повышенным риском ВМД. Только в исследовании случай-контроль обнаружена уме-

ренно значимая связь, не подтвержденная в поперечных исследованиях (Hongjie Zhou, 2015).

Представляет интерес четко аргументированное исследование Hunt M.S. и соавт. 2018 года, изучавшее связь факторов окружающей среды с ВМД на основе реестра IRIS® (Intelligent Research in Sight Register).

Реестр IRIS® предоставляет масштабные данные на уровне населения по всем Соединенным Штатам, фиксируя диагнозы заболеваний, демографическую информацию о пациентах и многочисленные показатели состояния глаз. Информация об окружающей среде была извлечена из общедоступных правительственных источников, включая Геологическую службу США, Национальную лабораторию возобновляемой энергии, Национальное управление океанических и атмосферных исследований и Агентство по охране окружающей среды. Совокупность перечисленных источников предоставила практически всю информацию о необходимых природных факторах окружающей среды по всем Соединенным Штатам, включая высоту, солнечную радиацию, осадки и загрязнение среды. Объединение информации из реестра IRIS с данными об окружающей среде и персональными данными о глазах пациентов предоставило уникальную возможность проанализировать влияние факторов окружающей среды на развитие и прогрессирование ВМД.

Данные о солнечной радиации в форме глобальной горизонтальной радиации (**GHI**) и прямой нормальной радиации (**DNI**) были получены из Национальной базы данных солнечной радиации и Национальной лаборатории возобновляемой энергии (NSRDB Data Viewer). Глобальная горизонтальная радиация **GHI** представляет собой радиацию, падающую на горизонтальную (относительно земли) собирающую поверхность. Прямая нормальная радиация **DNI** представляет собой радиацию, непосредственно исходящую от солнечного диска, падающую на собирающую поверхность, всегда удерживаемую перпендикулярно солнцу (Vaisala Energy). Таким образом, прямая нормальная радиация исключала рассеянную радиацию из атмосферы или других источников рассеяния. Иллюстрации GHI и DNI показаны на рис. 8 (доступно на сайте www.ophtalmologyscience.org). Значения GHI и DNI были рассчитаны на основе многолетней Физической солнечной модели, разработанной NASA, которая учитывает свойства облаков и водяной пар. Разрешение

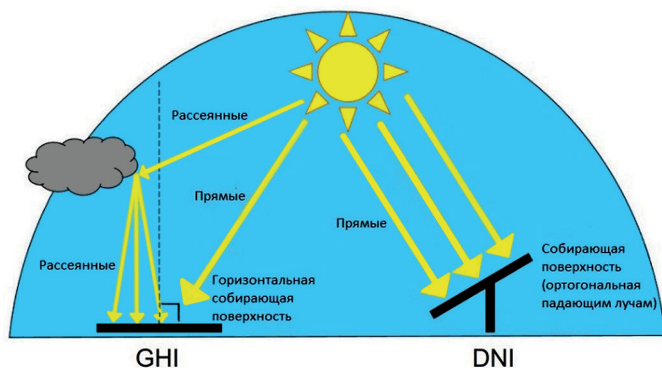


Рисунок 8. Диаграмма, иллюстрирующая разницу между солнечным светом при прямом нормальном излучении (DNI) и глобальном горизонтальном излучении (GHI). В расчет DNI окружающей среды включается только прямой солнечный свет, в то время как GHI включает в себя как солнечный свет, поступающий непосредственно, так и через отражение от объектов окружающей среды, таких как облака.

данных GHI и DNI составляло 0,038 градусов как по широте, так и по долготе ($\sim 4 \times 4$ км).

В исследование вошли лица в возрасте 55 лет и старше, активно наблюдаемые в регистре IRIS с 1.01.2016 по 31.12.2018 г. Всего в исследование вошли около 100 миллионов человек, из них число возрастных пациентов, отслеживаемых в указанный период составило 51 983 471, из них 48 394 167 не имели ВМД, 2 613 559 имели неэкссудативную ВМД, 389 403 — неактивную экссудативную ВМД и 586 342 — активную экссудативную ВМД. После применения всех критериев включения и исключения общее число пациентов без ВМД, лиц с неэкссудативной ВМД, неактивной экссудативной ВМД и активной экссудативной ВМД составило 8 599 964, 913 552, 124 562 и 246 449, соответственно (всего: 9 884 527 человек). В ходе исследования было обнаружено, что определенные типы солнечного излучения связаны с ВМД разными способами. Разделение солнечного излучения на GHI (прямое + рассеянное излучение, падающее на горизонтальную собирающую поверхность) и DNI (только прямое излучение, падающее на собирающую поверхность, перпендикулярную падающим лучам) показало, что эти различные классы солнечного света несут противоположные ассоциации с риском развития активной экссудативной ВМД. **Прямой солнечный свет (DNI) снижает риск развития активной экссуда-**

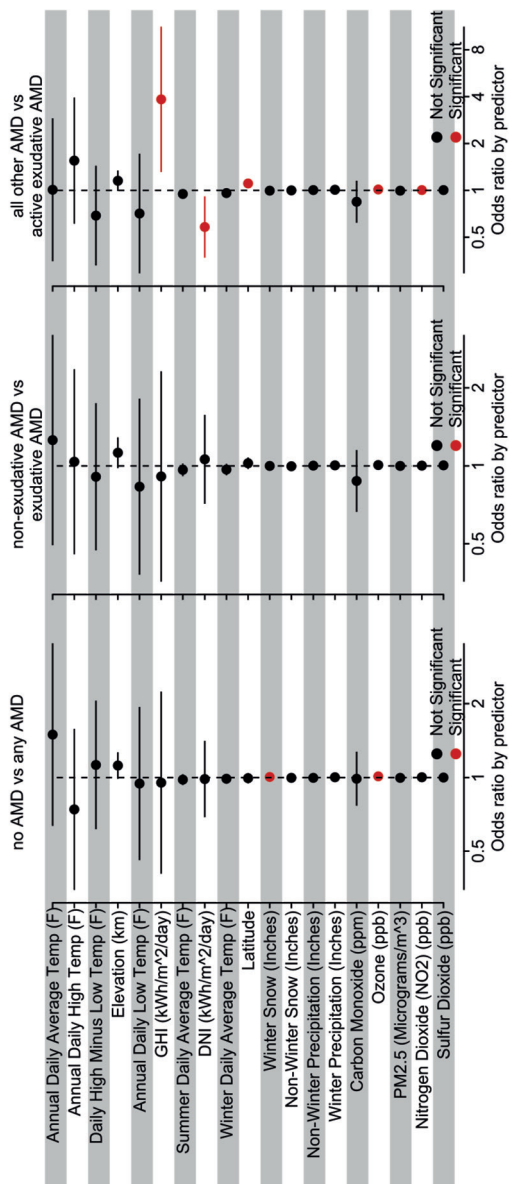


Рисунок 9. Отношения шансов и 95 % доверительные интервалы (ДИ) с поправкой Бонферрони для предикторных переменных для каждой многофакторной модели логистической регрессии **со смешанными эффектами**. **Пунктирные вертикальные линии:** значения нулевой гипотезы; **красные:** статистически значимые предикторы (глобальная горизонтальная освещенность [GHI], прямая нормальная освещенность [DNI], ширина, озон и диоксид азота для модели «Все другие ВМД против активной эксудативной ВМД»).

тивной ВМД, тогда как непрямой плюс прямой солнечный свет (GHI) повышает риск (рис. 9).

Ретроспективный характер этого исследования исключает причинно-следственные выводы, как и понимание механизма противоположных ассоциаций между GHI и DNI. В порядке объяснения авторы предложили несколько гипотетических спекулятивных механизмов, основанных на длине волны света, воздействующей на глаза, в сравнении с ее воздействием на кожу и формированием поведенческой модификации человека в ответ на свет.

Одна из гипотез расхождения эффектов GHI и DNI в отношении риска ВМД связана с углом падения солнечного света. Глобальная горизонтальная освещенность может быть рассчитана из DNI и диффузной горизонтальной освещенности (DHI), освещенности на горизонтальной собирающей поверхности, не исходящей от солнечного диска (рассеянная освещенность). Глобальная горизонтальная освещенность определяется как DNI, умноженное на косинус солнечного угла от вертикали, тета, плюс DHI (Zipp, K., 2013). Игнорируя компонент DHI, GHI напрямую связан с DNI косинусом тета. Таким образом, при заданном уровне GHI более высокий DNI может указывать на меньший солнечный угол падения (большая тета от вертикали). В этом случае свет будет проходить через больший объем атмосферы. «Рэлеевское рассеяние» света в атмосфере вызвано частицами, меньшими, чем длина волны света, и имеет тенденцию рассеивать более короткие длины волн сильнее, чем длинные (http://gsp.humboldt.edu/OLM/Courses/GSP_216_Online/lesson2-1/scatter.html)

Более низкое отношение GHI к DNI может означать, что более низкие частоты предпочтительно достигают сетчатки, что может защитить от риска ВМД. Авторская гипотеза о предполагаемом механизме влияния отношения GHI к DNI за счет выработки витамина D в коже (обсуждается в другой главе) контрастирует с этим объяснением, как и работа Delcourt, в которой предположена U-образная, немонотонная связь воздействия света с риском ВМД (Delcourt, C., 2014). Альтернативно, при заданном GHI, более высокий DNI может означать, что на кожу падает больше прямого света. Возможно, прямой свет более эффективно индуцирует синтез витамина D, чем рассеянное излучение (Turnbull, D.J., 2001).

Другие потенциальные механизмы зависят от взаимодействия человека с окружающей средой. Глобальная горизонтальная освещенность лучше отражает освещенность сетчатки человека, чем DNI. Человеческие глаза расположены так, чтобы естественным образом видеть горизонт. Обычно свет, падающий на сетчатку, является рассеянным излучением, а не светом, падающим непосредственно от солнца. Таким образом, более высокий GHI гипотетически может повышать риск ВМД, поскольку он указывает на количество света, падающего непосредственно на сетчатку. Напротив, более высокий DNI защищает от ВМД, изменяя поведение человека. Как правило, сильный прямой солнечный свет способствует формированию стереотипа поведения, направленного на избегание солнца, например, ношение солнцезащитных очков или шляпы для уменьшения силы входящих лучей и исключения попадания прямого солнечного света в глаз.

В целом эксперты пришли к выводу, что самые сильные экологические ассоциации различались между подгруппами ВМД. **Солнечные переменные GHI, DNI достоверно связаны с активной экссудативной ВМД. Статистически достоверна связь активной экссудативной ВМД с GHI (OR: 3,9; 95 % ДИ: 1,3–11,3), DNI (OR: 0,581; 95 % CI: 0,4–0,9).**

3.3. Ареал обитания в аспекте солнечной инсоляции и риска ВМД

Терминология

Под термином **география ареала обитания** подразумевают геолокацию (широту и долготу) области проживания популяции, в которой изучают показатели ВМД.

Отделить независимое и самостоятельное влияние фактора географии ареала обитания от фактора расовой или этнической принадлежности чрезвычайно сложно. Используют несколько приемов. Так, одни авторы анализируют распространенность ВМД раздельно среди иммигрантов и абorigенов региона. Одинаковые показатели распространенности ВМД среди иммигрантов и коренного населения указывают, что диета и образ жизни определяют фенотип или клинические проявления заболевания (Taba Oguido, 2008; Pagliarini, S., 1997). Однако, на наш взгляд, такие исследования не могут уточнить роль истинной геогра-

фии, поскольку отсутствует привязка к геолокации ареала обитания. Более надежные данные дают исследования с конкретной привязкой к широте и долготе в связи с распространенностью ВМД.

Справедливости ради, следует отметить, что не во всех работах была обнаружена связь между ВМД и широтой или долготой ареала обитания. Есть публикации, опровергающие эту связь (Xiaoyan Xu, 2020). Эти авторы проанализировали распространенность ВМД по разным регионам мира. В исследование были включены 189 стран, включая 47 африканских стран, 35 американских, 10 стран Юго-Восточной Азии, 50 европейских, 21 страну Восточного Средиземноморья и 24 — Западной части Тихого океана. Результаты выявили значительную разницу в стандартизированных по возрасту показателях DALY на 100 000 населения среди шести регионов ВОЗ ($p < 0,0001$). Бремя ВМД в регионах Африки и Восточного Средиземноморья было значительно выше, чем в регионах Америки, Юго-Восточной Азии, Европы и Западной части Тихого океана ($P = 0,0004$, $P = 0,0421$, $P = 0,0002$, $P < 0,0001$, соответственно, в африканских сравнениях; $P < 0,0001$, $P = 0,0003$, $P < 0,0001$, рис. 10).

На рис. 10 продемонстрировано глобальное бремя ВМД с точки зрения стандартизированных по возрасту и национальной широте в 2017 году в странах с разным уровнем широты. Линии представляют собой 95 % интервалы неопределенности

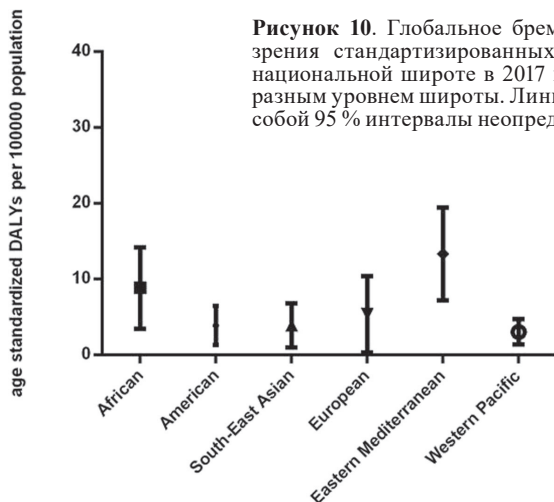


Рисунок 10. Глобальное бремя ВМД с точки зрения стандартизированных по возрасту и национальной широте в 2017 году в странах с разным уровнем широты. Линии представляют собой 95 % интервалы неопределенности

со средними широтами и 118 стран с низкими широтами. Стандартизированные по возрасту показатели DALY не показали существенных различий между странами, сгруппированными по широте ($P = 0,0896$) (Xiaoyan Xu; 2020).

Наибольшую ясность о роли света при ВМД внесло глобальное многоцентровое популяционное исследование, выполненное в разных регионах мира и направленное на изучение ареала обитания в качестве фактора риска ВМД. Именно это исследование представило реально доказательную базу для уточнения роли инсоляции в развитии ВМД (см. ниже) (Reibaldi, M., 2016). Все страны-участники этого исследования предоставляли сведения о своем регионе. Ареалу обитания каждой страны присваивали соответствующие координаты (геолокация по «долготе» и «широте»), которые были дополнены сведениями о среднегодовых количественных показателях инсоляции, отражающих интенсивность воздействия солнечного света в конкретном анализируемом регионе. Этот показатель изучали на предмет связи УФО с заболеваемостью ВМД.

Корреляции между долготой и широтой, с одной стороны, и распространенностью ранней и поздней ВМД, с другой стороны, были проанализированы путем полиномиальной регрессии. Гетерогенность между исследованиями нивелировали с помощью иерархического байесовского подхода с учетом различий по возрасту, расе и географическому ареалу (Fowkes, F.G., 2013). Выявлены значимые обратные корреляции между широтой ($R^2 = 0.41$, $p < 0.001$), долготой ($R^2 = 0.48$, $p < 0.001$) и грубыми или стандартизированными по возрасту показателями распространенности ранней ВМД ($p < 0.001$). В частности, были **обнаружены значительные корреляции между широтой и распространенностью поздней ВМД** ($R^2 = 0.54$, $p < 0.001$), а также, между долготой и **распространенностью поздней ВМД** ($R^2 = 0.34$, $p < 0.001$). По результатам анализа авторы разработали 2 статистические модели (первая для ранней ВМД и вторая для поздней ВМД) на основе 35 точек данных из 30 демографических исследований, установивших связь между возрастом и распространенностью ВМД.

Все включенные переменные (т.е. инсоляция, широта, долгота, возраст и раса) оказывали значительное влияние на уровень распространенности заболевания ($p < 0.001$). Объединенная

оценка средней распространенности поздней ВМД среди различных исследований составила 0,01 % (95 % CI, 0,01 %–0,02 %).

Возраст был первой переменной в анализе дерева решений для прогнозирования распространенности ранней ВМД. Второе место после возраста заняла раса с более высокими значениями для белокожей расы, чем всех других ($p < 0.005$)

Возраст был также первой переменной в прогнозировании **поздней ВМД**, затем следовала инсоляция.

Более высокие значения распространенности поздней ВМД выявлены в местах с низкой инсоляцией $< 3 \text{ kWh/m}^2/\text{day}$ по сравнению с регионами с высокой инсоляцией $> 3 \text{ kWh/m}^2/\text{day}$ ($p < 0.001$). В местах с более высокой инсоляцией были также обнаружены значительные межрасовые различия в распространенности ВМД. **Частота ВМД была выше среди белой расы**, чем в других этнических группах ($p = 0.028$) (рис. 11).

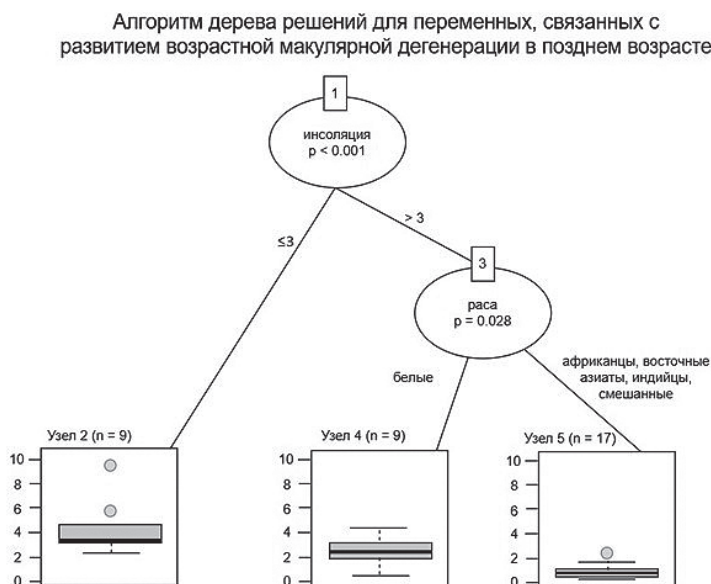


Рисунок 11. Мета-регрессионный анализ показал, что инсоляция, широта, долгота, возраст и раса оказывают значимое влияние на показатели распространенности ранней и поздней ВМД ($p < 0.001$). Анализ дерева решений выявил, что для ранней ВМД наиболее важной прогностической переменной была раса ($P = 0.002$), а для поздней ВМД — инсоляция ($P = 0.001$). В целом авторы пришли к заключению, что географическое положение и инсоляция являются ключевыми факторами распространенности ВМД (Fowkes, F.G., 2013).

Была показана значительная связь между распространенностью ВМД и географическим местоположением или ареалом обитания. Показано, что близость к экватору и более высокая солнечная инсоляция ассоциируются со снижением распространенности ВМД.

Работы Fowkes F.G. и соавт. с географическим корреляционным подходом, анализирующим во всем мире локальные колебания распространенности ВМД по отношению к геолокации как возможному причинному фактору, объясняющему различия между заболеваемостью ВМД в различных регионах мира, позволили продвинуться еще на один шаг вперед. Выявлена ранее не установленная **сильная корреляция между ВМД и геолокацией**. Сохранение корреляции после корректировки по возрасту в значительной мере подкрепляет вывод о роли экологических факторов, которые варьируют в зависимости от широты и долготы, хотя этнические различия или иная генетическая предрасположенность также могут влиять на этот результат. Чтобы пролить свет на иные возможные факторы, объясняющие этот результат, авторы включили другие переменные, такие как солнечная инсоляция, раса и возраст, и взаимодействие между географическим местоположением и этими другими переменными риск-факторами, используя мета-регрессионный анализ и подход к интеллектуальному анализу данных. Эксперты обнаружили, что все переменные, включенные в модель заболевания, оказали значительное влияние на показатели распространенности ранней и поздней ВМД. **Подтверждена роль расы и возраста, важность широты, долготы и солнечной инсоляции в качестве независимых и самостоятельных факторов риска.** Анализ взаимодействия между этими переменными выявил разную связь с ранней и поздней ВМД. Для ранней ВМД наиболее важным фактором после возраста была раса с более высоким риском заболеваемости для белой расы. Это объясняет более высокую распространенность ВМД на долготе, населенной населением белой расы, а также подтверждает, что распространенность ранних стадий ВМД среди людей европейского происхождения выше по сравнению с испанской, азиатской и афро-американской популяцией (Wong, W.L., 2014; Kawasaki, R., 2010; Klein, R., Klein, B.E., 2006).

Примечательно, что **инсоляция оказалась самым сильным предиктором заболевания для поздней ВМД, при этом по-**

вышенный риск ВМД имели регионы мира с более низкими показателями инсоляции. Это выдвинуло инсоляцию в категорию важного патогенетического фактора риска ВМД. Раса обретает значение только при более низкой инсоляции, с повышенным риском для белой расы. Выявленные факты предполагают связь между этим экологическим фактором и генетической предрасположенностью.

Reibaldi M. и соавт. представили метаанализ для оценки демографических, географических и расовых переменных, которые могли бы объяснить географическую изменчивость показателей распространенности ВМД (Reibaldi, M., 2016). В это исследование вошли публикации из баз данных PubMed, Medline, Web of Science и Embase, причем только популяционные исследования, проводившиеся до 2014 года в географической области, которая могла быть геолокализована, и которые при оценке стадии заболевания использовали фотографии сетчатки и стандартизированные международные классификационные схемы. Страны-участники исследования предоставляли сведения о себе. Ареалу обитания каждой страны присваивали соответствующие координаты (геолокацию: «долготу» и «широту»). Связь между анализируемыми факторами оценивали методом байесовской мета-регрессии; изучали связь между местоположением и факторами, влияющими на распространенность ВМД. Из 64 потенциально подходящих статей авторы отобрали и проанализировали 30 пригодных публикаций, содержащих 35 оценок ВМД во взаимосвязи с географической локализацией. Четырнадцать были из Европы, 1 из Африки, 14 из Азии, 3 из Северной Америки, 1 из Латинской Америки и Карибского бассейна, и 2 из Океании. Данные включали 17 227 ранних случаев ВМД и 1485 случаев поздней ВМД, в общей сложности было обследовано 120 932 пациентов. Ниже представлена таблица с корреляционными коэффициентами, указывающими силу связи между ВМД и широтой, ВМД и долготой области проживания (табл. 6).

Как следует из представленных данных, имеются значимые обратные корреляции между широтой или долготой и стандартизированными по возрасту показателями распространенности ВМД ($p < 0.001$). Мета-регрессионный анализ подтвердил, что широта, долгота (занимают вторую и третью строку в таблице 6), оказывают значительное влияние на распространенность ранней и поздней ВМД ($p < 0.001$) и поэтому вошли в модель

Таблица 6.

Параметрические коэффициенты в модели ранней ВМД

Анализируемый показатель	Оценка	Станд. ошибка	Z-объем	P (>Z)
		0,014	-108,5	<2e-16
	Коэфф. корреляции		χ^2	P-достоверность
f1 (возраст)	2,942	2,995	397,3	<0,001
f2 (широта)	2,728	2,924	572,0	<0,001
f3 (долгота)	2,775	2,932	442,7	<0,001
f4 (раса)	2,640	2,875	470,4	<0,001
f5 (инсоляция)	2,901	2,984	1034,0	<0,001

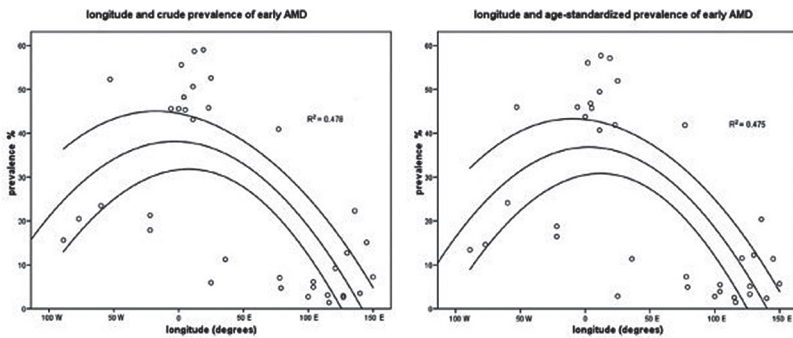


Рисунок 12. Долгота ареала обитания в аспекте распространенности ранней ВМД

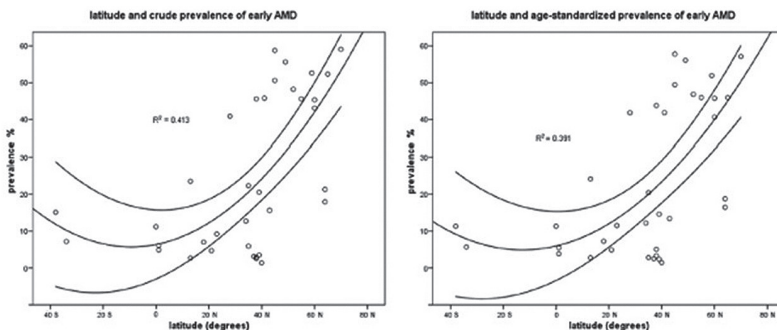


Рисунок 13. Широта ареала обитания в аспекте распространенности ранней ВМД

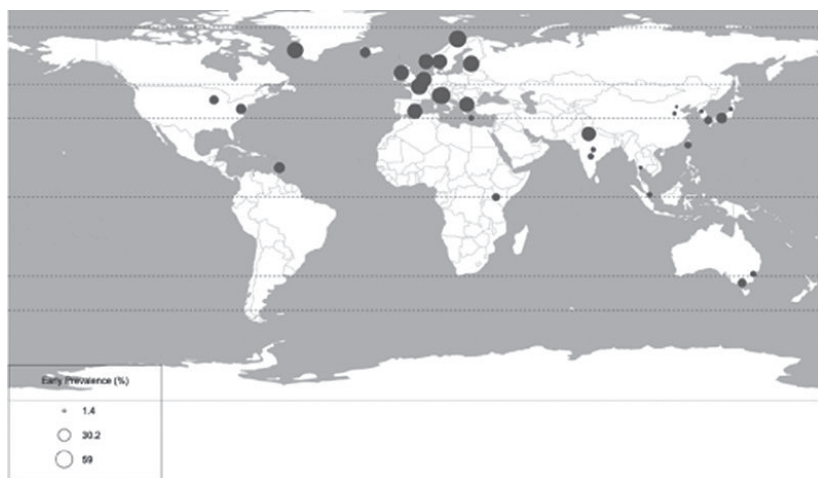


Рисунок 14. Показатели распространенности ранней ВМД на карте мира

заболевания (ранняя ВМД) наряду с возрастом, инсоляцией и расой. Согласно дереву решений, наиболее важной прогностической переменной для ранней ВМД была раса ($p = 0.002$), для поздней ВМД — инсоляция ($p = 0.001$). Авторы пришли к выводу, что географическое положение и инсоляция являются ключевыми факторами распространенности ВМД (Reibaldi, M. 2016).

Сила корреляционной связи широта/долгота для ранней и поздней ВМД различалась (рис. 12 и 13).

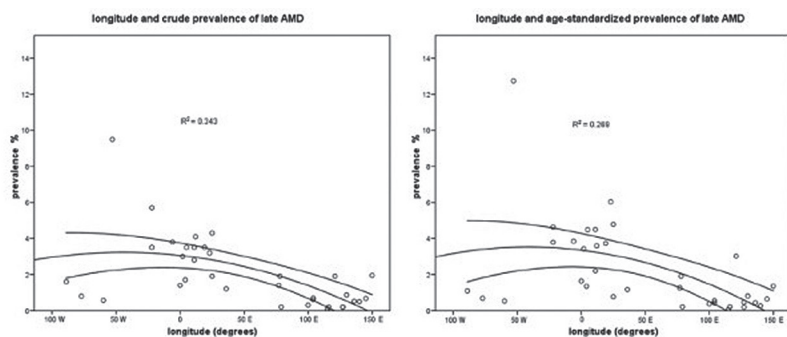


Рисунок 15. Широта ареала обитания в аспекте распространенности поздней ВМД

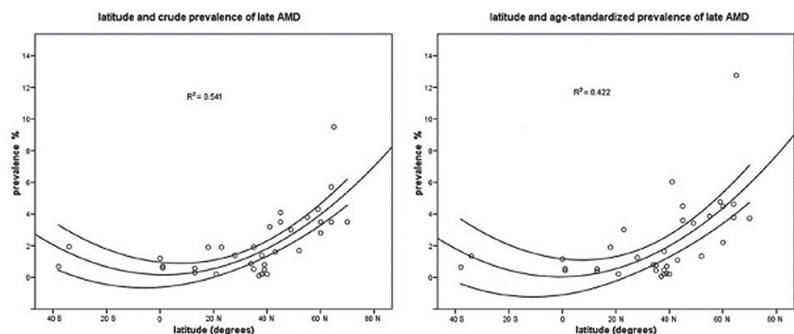


Рисунок 16. Долгота ареала обитания в аспекте распространенности поздней ВМД

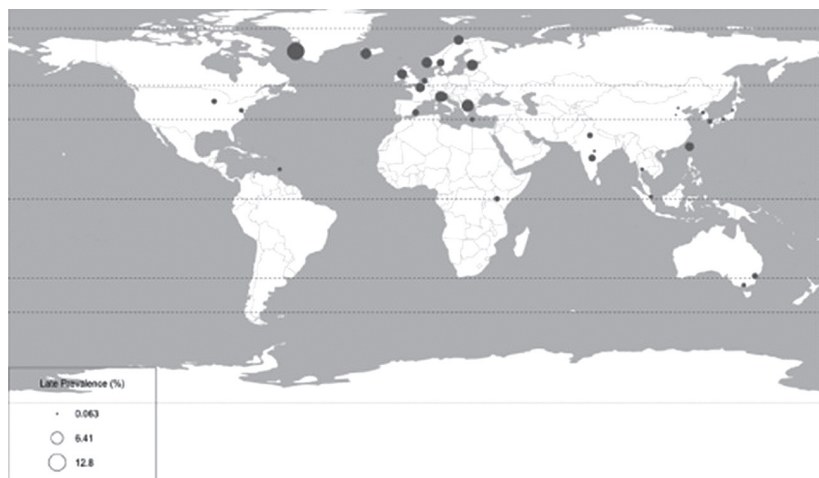


Рисунок 17. Распространенность поздней стадии ВМД на карте мира

Аналогичные графики для поздней ВМД выглядят иначе (рис. 15, 16).

Следует отметить, что связь между широтой и бременем ВМД до сих пор изучали редко. В предыдущих публикациях с бременем ВМД была связана солнечная инсоляция, которая, как известно, зависит от географической широты. В исследовании Хиауан Хи было показано, что бремя ВМД сопоставимо среди групп, проживающих в местах с разной широтой. И хотя авторы в целом не отрицали роль широты в бремени ВМД, но высказы-

ли мнение о необходимости дополнительной проверки гипотезы связи после исключения сопутствующих факторов.

Таким образом, представленные данные позволяют считать доказанной связь между распространенностью ВМД и географическим местоположением ареала обитания популяции. Показано, что близость к экватору (более высокая солнечная инсоляция) ассоциируется со снижением распространенности ВМД.

3.4. Патофизиологические аспекты солнечного света при ВМД: гипотеза двойственной роли

Роль солнечного света в патофизиологии ВМД оспаривается из-за противоречивых эпидемиологических данных об ассоциации воздействия света с риском развития ВМД. Несколько исследований продемонстрировали повышенный риск для ВМД в субъектах регионов мира, подверженных интенсивному воздействию солнечного света (Taylor, H.R., 1990; Cruickshanks, K.J., 1993; 2001; 2004; Tomany, S.C., Sui, G.Y., 2013). Другие публикации опровергли эту связь (EDC-C Study Group, 1992; Khan, J.C., 2006; Pham, T.Q., 2009). Третьи публикации показали снижение риска развития ВМД в регионах с высокой инсоляцией (Darzins, P., 1997; Delcourt, C., 2001).

Расхождения в выводах разных исследований могут быть объяснены различными методами исследования и анализа, а также трудностями при учете силы солнечного воздействия. Действительно, воздействие солнца зависит от **дистальных факторов** (широта, облачность, сезон, уровень стратосферного озона и степень загрязнения атмосферы, кондиционирование окружающего УФО) и **проксимальных факторов** (профессиональные и досуговые воздействия солнечного света, использование головных уборов и солнцезащитных очков, чувствительность к солнцу и тип пигментации кожи), что в совокупности затрудняет достоверность оценок и сопоставимость результатов оценки разными исследованиями (Cantorna, M.T., 2006).

Другой важной причиной различий в результатах, представленных разными исследованиями, является дифференцирование эффекта влияния солнечного света на кожу и/или глаза. Воздействие на человека естественного солнечного света может быть как полезным, так и вредным, и, следовательно, длительные се-

ансы пребывания на солнце способны приводить к различным биологическим последствиям.

Различают **общее воздействие солнца на организм человека** и **локальное влияние солнца на глаза. Полагают, что оба биологических эффекта имеют значение в патогенезе ВМД.**

Систематический обзор литературы по оценке географической изменчивости распространенности ВМД показал, что близость к экватору и более высокая солнечная инсоляция достоверно связаны с более низкой распространенностью ВМД (Pham, T.Q., 2009). Это открытие подтверждает гипотезу о роли витамина D в патогенезе ВМД. Многие исследования указали на значительную корреляцию между сниженными уровнями витамина D в плазме и более высокой распространенностью заболевания (Parekh, N., 2007; Graffe, A., 2012; Itty, S., 2014). Поскольку воздействие УФ-излучения является наиболее важным источником синтеза витамина D, жители в более низких широтах, несомненно, имеют более высокий уровень витамина D, что помогает им противостоять заболеванию (Itty, S., 2014).

Исследование 2018 года, проведенное Kim, S.P. и Park K.L. (2018), продемонстрировало тот факт, что **дефицит витамина D в сыворотке коррелирует с риском поздней стадии ВМД.** Авторы выдвинули гипотезу, согласно которой низкий уровень витамина D может повышать риск экссудативной ВМД. Падающие солнечные лучи в более высоких широтах должны проходить большее расстояние в атмосфере, чем на экваторе. Кроме того, атмосфера в более высоких широтах имеет и более высокую концентрацию поглощающего УФ-излучение озона, чем атмосфера в тропиках. В совокупности эти эффекты могут привести к тому, что места с более высокими широтами будут получать меньше УФ-излучения, а это может оказывать эффект, проявляющийся увеличением риска ВМД на более высоких широтах.

Отсутствие корреляции между GHI, DNI и широтой не означает, что наблюдаемые ассоциации GHI и DNI с активной экссудативной ВМД обусловлены их корреляцией с широтой. Поскольку авторы не использовали какую-либо регуляризацию в своих моделях, их многомерный регрессионный анализ выявил индивидуальные, «условные» вклады каждой из переменных.

Как правило, изучение механизма воздействия света на риск ВМД особенно сложно, поскольку солнечный свет, падающий на кожу, может проявлять иные эффекты, чем просто солнечный

свет, падающий на сетчатку (<https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/uvradiation.pdf>)

Защитная роль общей системной инсоляции предопределена для нескольких заболеваний, таких как рак, аутоиммунные и инфекционные заболевания (Shapira, Y., 2010). Полезные протекторные эффекты УФО объясняются усилением синтеза витамина D кожей под воздействием УФО (Shapira, Y., 2010).

Витамин D может быть получен из пищи, но наиболее важным его источником является синтез кожей при воздействии УФО. Лучший маркер уровня витамина D в организме — сывороточный уровень 25-гидроксивитамина D (Arabi, A., 2010).

Наблюдательные исследования определили, что этот показатель ниже в популяциях, проживающих в удаленных от экватора широтах, где меньше инсоляция. Доказано, что недостаточность витамина D присутствует повсеместно, и что риск развития многих хронических заболеваний пожилого возраста обратно коррелирует со статусом витамина D (Holick, M.F., 2007).

Что касается роли витамина D в патогенезе ВМД, то убедительных доказательств к настоящему дню не представлено. Имеющаяся информация противоречива. Некоторые исследования опровергают связь между уровнем витамина D и ВМД (Day, S., 2012; Golan, S., 2011). Другие авторы, напротив, выявляют значимую корреляцию между снижением уровня витамина D в плазме крови и повышением распространенности ВМД (Mullin, G.E., 2007). Подавляющее большинство исследований демонстрируют значимую корреляцию между риском развития ВМД и уровнем витамина D. Биологически правдоподобное объяснение было представлено авторами, доказавшими иммуномодулирующие и антиангиогенные свойства витамина D (Mullin, G.E., 2007).

Экспериментально доказано, что активная форма витамина D ($1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол) является мощным ингибитором ангиогенеза в мышинной модели кислородно-индуцированной ишемической ретинопатии (OIR) (Nasim Jamali, 2017). Многие из эффектов витамина D опосредованы рецептором витамина D (VDR) в сетчатке. Экспрессия VDR играет важную роль в развитии сосудов сетчатки, особенно в процессе созревания сосудистой сети, способствуя покою перицитов и выживанию эндотелиальных клеток, а также ингибируя ишемически-опо-

средованную ретинальную неоваскуляризацию посредством 1, 25(OH)₂D₃. В глазу VDR обнаруживается в слое ганглиозных клеток сетчатки, внутреннем ядерном слое, пигментном эпителии сетчатки и эпителии роговицы, хрусталика, цилиарного тела и в фоторецепторах (Reins, R.Y, 2015; Johnson, J.A., 1995). Экспрессия VDR в тканях, которые традиционно не участвуют в метаболизме кальция, подчеркивает потенциально важную роль витамина D и его рецептора в функционировании этих тканей. Mullin GE показал защитную роль УФО против развития неоваскулярной ВМД. Morrison, M.A. выявил связь между генетическими вариациями в основном катаболическом гене витамина D и риском развития всех форм ВМД (Morrison, M.A., 2011).

Как можно снизить риск вредного воздействия солнца?

Доказано, что риск ВМД с УФО воздействием возрастает у пациентов с низким уровнем антиоксидантов и зеаксантина в плазме, то есть на фоне отсутствия защиты от вырабатываемых активных форм кислорода. Уменьшить повреждение сетчатки, вызванное светом, могут макулярные пигменты — лютеин и зеаксантин благодаря своей способности фильтровать свет и прямым антиоксидантным свойствам. Эти вещества являются наиболее эффективным защитным фактором макулы и своеобразными «природными солнцезащитными очками». Установлено, что с возрастом уровень макулярного пигмента снижается, а концентрация на глазах с ВМД аномально низкая. Эксперты пришли к заключению, что низкие концентрации макулярного пигмента повышают риск развития ВМД. В этом аспекте они рассматриваются в качестве модифицируемого фактора риска ВМД.

Доказано, что регулярность использования солнцезащитных очков и ношение при этом головных уборов снижает риск возникновения мягких друз (ОШ = 0,81; 95 % ДИ, 0,66–1,00), клинических признаков ВМД (Delcourt, C., 2001) и развития нарушений пигментации макулы (Cruickshanks, K.J., 1993).

Чувствительность сетчатки к солнечному свету можно снизить путем повышения количества макулярных пигментов (МП) в сетчатке. Концентрация МП может быть восстановлена приемом биологически активных добавок или определенных продуктов питания, содержащих лютеин и зеаксантин (Fekrat, S., 1996).

Снижение интенсивности фотоокислительных процессов в сетчатке достигается путем усиления потребления антиоксидантов.

3.5. Цвет волос, кожи и радужки как маркеры чувствительности к солнцу и ВМД

В исследовании, проведенном по типу «случай-контроль», Darzins и соавт. продемонстрировали у больных ВМД худшую способность к загару по сравнению с здоровыми возрастными лицами (Darzins, P., 1997). Ранжировали кожу пациентов с ВМД на I и II тип. Исследование Blue mountains (Mitchell, P., 1998) выявило гиперчувствительность кожи к солнцу у пациентов с ВМД, но этот факт перекрывается информацией об уклонения от солнца людьми со средним типом кожного загара и повышенным воздействием солнца в когорте людей с более темной кожей. Khan J. C. и соавт. не обнаружили связь между чувствительностью кожи к солнцу и поздней ВМД (Khan, J.C., 2006).

Цвет волос был постулирован как возможный идентифицируемый фактор риска ВМД, однако связь не подтверждена исследованием Blue Mountains Eye, а также, исследованием «случай-контроль», проведенным Khan J. C. и соавт. (Mitchell, P., 1998; Darzins, P., 1997; Khan, J.C., 2006).

Цвет радужной оболочки и ВМД

Четыре исследования, выполненные по типу «случай-контроль», показали связь между светлой радужкой и распространенностью ВМД. В трех из них рассматривали случаи с широким определением термина ВМД, включая случаи ARM, а также манифестной ВМД (Hyman, L.G., 1983; Weiter, J.J., 1985; Frank, R.N., 2000; Khan, J.C., 2006). Все исследования отразили связь ВМД с более светлой пигментацией радужной оболочки. Тем не менее, эти работы имели некоторые ограничения. Так, в двух протоколах были нечетко определены контрольные группы (Weiter, J.J., 1985; Frank, R.N., 2000), и отсутствовал алгоритм конкретного протокола оценки цвета радужной оболочки, а также не были прописаны потенциальные мешающие факторы, такие как курение и возраст. Khan J.C. в исследовании с четко определенными ГА и ХНВ показал, что хотя более светлая ра-

дужная оболочка ассоциируется с нВМД, для ГА статистически и клинически это не подтверждено. Sandberg M. A. и соавт. предположили, что светлая радужка ассоциируется с более тяжелой нВМД и более обширной площадью дегенерации сетчатки (Sandberg, M. A, 1994), чем темная радужка. Holz высказал предположение, что цвет радужной оболочки, возможно, не связан с возрастной макулопатией (ARM), но изменение цвета радужки за счет потери пигмента мезодермального листка может ассоциироваться с повышенным риском развития ранней ВМД. (Holz, F. G, 1994). Цвет радужки изучали в контексте риска развития ВМД в популяционных исследованиях (The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992). Однако число случаев поздней ВМД в анализируемой популяции оказалось недостаточным для выявления какой-либо связи. В исследовании Blue Mountains по данным логистической регрессии с учетом корректирующих факторов (курение, возраст, пол и семейная история ВМД), ассоциация с поздней и ранней ВМД обнаружена только для радужки синего цвета (Mitchell, P., 1998).

В исследовании Latinos Los-Angeles была прослежена связь более светлой радужки с ГА (ОШ, 5,0; 95 % ДИ, 1,0, 25,3) (Fraserbell, S., 2010). Полагаем, что хотя небольшая связь между светлой радужкой и ВМД присутствует, эффект, по-видимому, невелик, и другие факторы риска могут перевесить влияние пигментации радужной оболочки.

Рекомендации по контролю воздействия солнечного света

Основываясь на выводах ведущих экспертов, для профилактики и снижения риска развития ВМД предложено поощрять умеренное общее воздействие солнечного света одновременно со снижением УФО воздействия на глаза с помощью солнцезащитных очков и головных уборов, как рекомендовано в исследовании European Eye Study (Fletcher, A.E., 2008; Day, S., 2012; Golan, S., 2011). Кроме того, уместно и необходимо насыщение сетчатки макулярными пигментами при повышении чувствительности к УФО.

ГЛАВА 4. СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ И ВМД

Социоэкономика отражает уровень развития социального общества, в котором обитает пациент. Чем выше этот показатель, тем большим потенциалом обладает государство в сфере экономического роста. В рамках социоэкономики рассматривают создание благоприятных условий для жизни населения страны, уровень дохода, особенности качественного национального состава, поведение социальных групп, факторы различного уровня воздействия на систему в целом, и отдельных этнических групп, проживающих на территории страны. В частности, это касается уровня образования и качества медицинского обеспечения, а главное, доступности того и другого для всех прослоек населения. Живя в обществе, человек постоянно находится под влиянием неконтролируемых им сил, например, в прямой зависимости от приоритетов конкретного общества, уровня его воспитания и образования, культурного уровня развития и т. д.

4.1. Социально-экономический статус человека и ВМД

Полагают, что социально-экономические факторы влияют на способность человека заниматься своим здоровьем, медицинским обслуживанием, жильем, справляться определенным образом со стрессом. Например, занятость обуславливает доход, который обеспечивает доступ к жилью, образованию, хорошему уходу за детьми, питанию, медицинскому обслуживанию и другим потребностям.

Социально-экономический статус относится к абсолютным или относительным уровням экономических ресурсов, власти и престижа, тесно связанным с богатством отдельного человека, сообщества или страны (Braveman, P.A., 2006). Социально-экономический статус — это многомерная конструкция, включающая множество факторов, таких как доход, образование, статус занятости и другие (Navranek, E.P., 2015).

Низкий социально-экономический статус связан с более высоким риском развития различных заболеваний, например, сердечно-сосудистых (ССЗ). Так, Американская кардиологическая ассоциация отмечает, что уровень дохода, уровень образования и статус занятости на индивидуальном и местном уровне постоянно связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями в странах

с высоким уровнем дохода. Социально-экономические факторы могут напрямую влиять на состояние здоровья на индивидуальном уровне, а также на более широкие характеристики на уровне домохозяйства, района или сообщества, которые затем опосредованно могут воздействовать на здоровье.

Трудность установления связи ВМД с социально-экономическим статусом государства заключается в том, что термин сам по себе включает многие аспекты жизнедеятельности. Это затрудняет изучение закономерностей и анализ силы связи. Используют разные подходы и способы оценки. Например, анализируют Индекс Развития Человеческого Потенциала (ИРЧП), как составной показатель здоровья, образования и дохода страны. ИРЧП варьирует от 0 до 1, при этом более высокое значение соответствует более высокому уровню социально-экономического статуса. В исследовании из базы данных Программы развития Организации Объединенных Наций (ПРООН) были извлечены и проанализированы следующие показатели: (1) данные ИРЧП в 2017 году, (2) среднее количество лет обучения по стране в 2017 году и (3) национальные расходы на здравоохранение в 2015 году. Согласно классификации ПРООН, страны, вошедшие в исследование, были разделены на 4 группы: с очень высоким, высоким, средним и низким социально-экономическим уровнем.

Данные по ИРЧП в 2017 году оказались доступны по 189 странам, включая 59 стран с очень высоким ИРЧП, 53 страны с высоким, 39 стран со средним и 38 стран с низким ИРЧП. Тесты Краскела-Уоллиса показали, что стандартизированные по возрасту показатели DALY значительно различались среди стран с разным уровнем социально-экономического развития ($p < 0,0001$). Множественные сравнения с использованием теста Данна показали, что страны с очень высоким, высоким и средним ИРЧП имели более высокие стандартизированные по возрасту показатели DALY, чем страны с низким ИРЧП (рис. 18 а). Линейный регрессионный анализ определил, что ИРЧП оказывал значительное влияние на стандартизированные по возрасту показатели DALY (скорректированный $R^2 = 0,024$; $p = 0,019$). Как следует из рис. 18 б, стандартизированные по возрасту показатели DALY были обратно пропорциональны ИРЧП (стандартизированный $\beta = -0,173$, $p = 0,019$).

Что касается системы регионов ВОЗ, то ИРЧП значительно различался в разных регионах ВОЗ ($p < 0,0001$). Страны

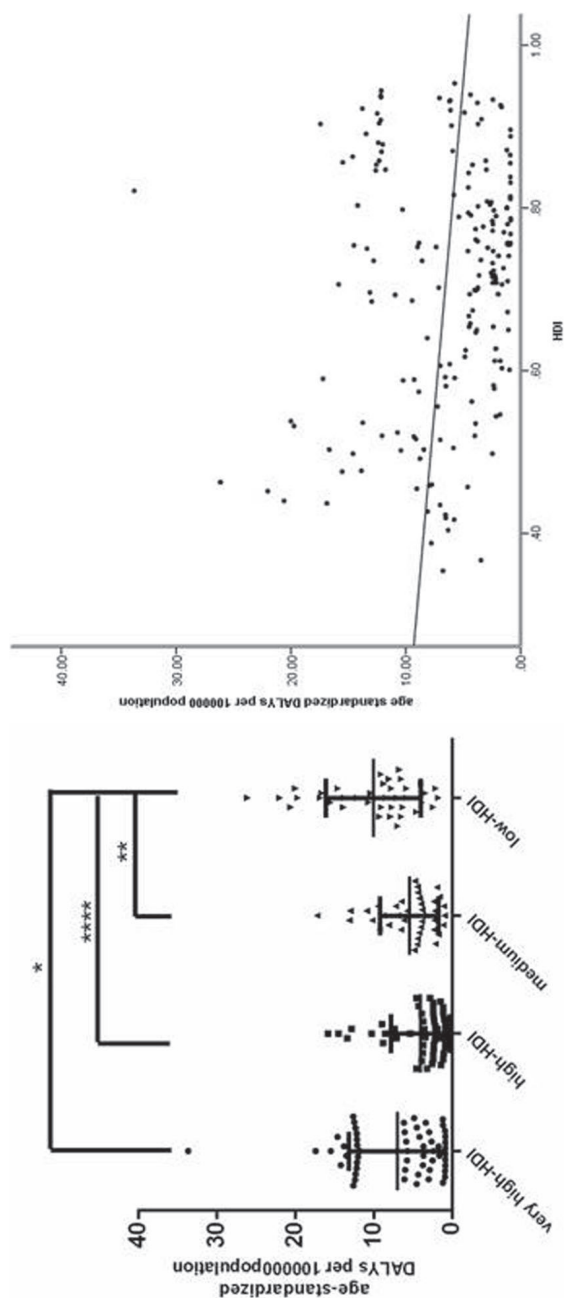


Рисунок 18. Глобальное бремя ВМД с точки зрения стандартизированных по возрасту лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) по национальному социально-экономическому развитию в 2017 году. (а: слева) Бремя ВМД различалось в странах с разным уровнем социально-экономического развития. Линии представляют собой медианное бремя. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$. (б-справа). Бремя ВМД было обратно пропорционально связано с уровнем социально-экономического развития. Линия представляет собой линейную аппроксимацию. Взято из Xiaopan Xu, 2020.

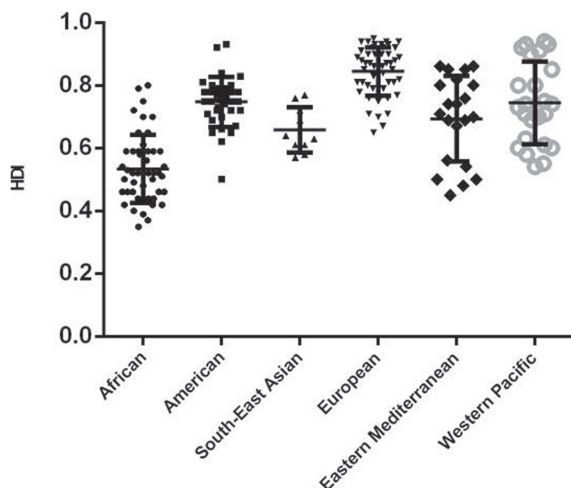


Рисунок 19. Индекс развития человеческого потенциала по регионам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году. Линии представляют собой 95 % интервалы неопределенности. Взято из: Xiayan Xu, 2020.

Европейского региона, чье бремя ВМД было низким, имели самый высокий ИРЧП; в то время как африканские страны с высоким бременем ВМД имели самый низкий показатель, а в остальных четырех регионах не было значительной разницы в ИРЧП (рис. 19).

Неудивительно, что высокий социально-экономический уровень страны способствует снижению бремени болезней, поскольку вполне логично ожидать, что более развитые страны оснащены лучшими системами здравоохранения и инновационными лечебными технологиями и, соответственно, вполне логично, что они предоставят большему количеству людей регулярные медицинские осмотры для раннего выявления, диагностики и лечения заболеваний. В нашем исследовании бремя ВМД значительно различалось среди регионов с разным социально-экономическим статусом. Между этими двумя параметрами существует отрицательная связь (рис. 19).

В нескольких исследованиях было показано, что социально-экономический статус государства отражается на качестве зрения (Tielsch, J. M., 1991). В китайском исследовании продемонстрировано развитие 6355 случаев ВМД при сроках наблю-

дения в 12,2 года. Риск возникновения ВМД был выше среди участников со средним социоэкономическим уровнем риска SES (коэффициент риска 1,10) и низким SES (коэффициент риска 1,22) по сравнению с участниками с высоким SES. На эту связь существенное влияние оказала физическая активность. Курение также значительно опосредовало связь между низким SES и ВМД (11,3 %). Употребление алкоголя подавляло (9,6 %) связь между высоким SES и ВМД. Было обнаружено значительное совместное влияние SES и показателя здорового образа жизни.

4.2. Уровень образования и ВМД

Почему показатель уровня образования актуален?

Уровень образования связан сразу с несколькими показателями — ожидаемой продолжительностью жизни и заболеваемостью. Установлено, что выпускник колледжа, как ожидается, проживет на десять лет дольше, чем бросивший школу.

Метаанализ связи образования с разными заболеваниями показал, что более низкий уровень образования связан с бóльшим риском ССЗ, чем высокий уровень. Например, одно исследование продемонстрировало, что для мужчин, окончивших аспирантуру, вероятность развития сердечных заболеваний составляла 42 % по сравнению с 59 % у мужчин, окончивших только начальную школу (разница статистически значима). Среди женщин вероятность развития ССЗ составляла 28 % для тех, кто закончил аспирантуру, по сравнению с 50 % женщин, окончивших только начальную школу (Dégano, I.R., 2017; Loucks, E.B., 2012; Leng, B., 2015).

Аналогичным образом, низкий уровень образования является независимым предиктором неблагоприятных исходов для пациентов с ИБС. Заметим, все перечисленные заболевания являются коморбидными ВМД с общими факторами риска и общим фоном, и повышают риск развития ВМД и вероятность и скорость прогрессирования из сухой в экссудативную ВМД (Kubota, Y., 2014; Kelli, H.M., 2015; Williams, D.R., 2016).

Образование играет важную роль в здоровье, поскольку влияет на множество социально-экономических факторов, таких как занятость, доход и другие экономические возможности. Люди с более низким уровнем образования, как правило, лишены социально-политической власти и экономических ресурсов, что

приводит к неблагоприятным профессиональным, жилищным и рекреационным условиям, связанным с негативными последствиями для здоровья. Эти неблагоприятные условия приводят к дифференциальной подверженности стрессовым факторам (например, безработице, преступности, насилию) и меньшим физическим ресурсам (например, отдыху, физической активности) для того, чтобы справиться с накоплением стрессовых факторов, способствующих заболеваемости (Williams, D.R., 2018).

Школьная политика и практика исключаящей дисциплины, такая как отстранение и исключение, иногда применяемые педагогами, оказывают непропорционально негативное влияние на успеваемость детей (Ryan, T.G., 2019). Она также служит своеобразным барьером и препятствует получению образования, усугубляет социально-экономическое и медицинское неравенство. Помимо этого, она ассоциируется с употреблением психоактивных веществ и ухудшением психического здоровья, что является факторами риска неблагоприятного для здоровья поведения подростков, приводя к раннему употреблению алкоголя, табака и наркотиков; агрессивному поведению. Эти неблагоприятные для здоровья формы поведения, в свою очередь, увеличивают риск неблагоприятных последствий для здоровья, включая ВМД (Prins, S.J., 2022; González, T., 2017).

В литературе представлены работы, конкретно связывающие социальную демографию общества с ВМД. Так, Klein R. и соавт. обнаружили, что вероятность заболеть ранней ВМД более высокая среди тех, кто работал в сфере услуг и у «синих воротничков», то есть лиц с менее формальным образованием (Klein, R., 2001). Связь ранней и поздней ВМД с низким уровнем образованности продемонстрирована в исследовании AREDS. Исследование EDCCS показало связь более низкого уровня образования с нВМД (ХНВ) (AREDS Research Group, report 2000; EDCC Study Group, report 1992).

Пекинское исследование представило противоречивые данные. В своем раннем сообщении авторы писали о связи ранней возрастной макулопатии (ARM) с проживанием в сельском регионе ($p < 0.001$; 95 % ДИ: 0,17 до 0,49) и с более низким уровнем образования ($p < 0,01$; 95 % ДИ: 1,07 до 1,65) (Ху, L., 2006). Однако последующий отчет не подтвердил эти выводы (Ху, L., 2010).

В другом китайском исследовании высокий уровень образования был представлен как защитный фактор ВМД (OR: 0,76, 95 %

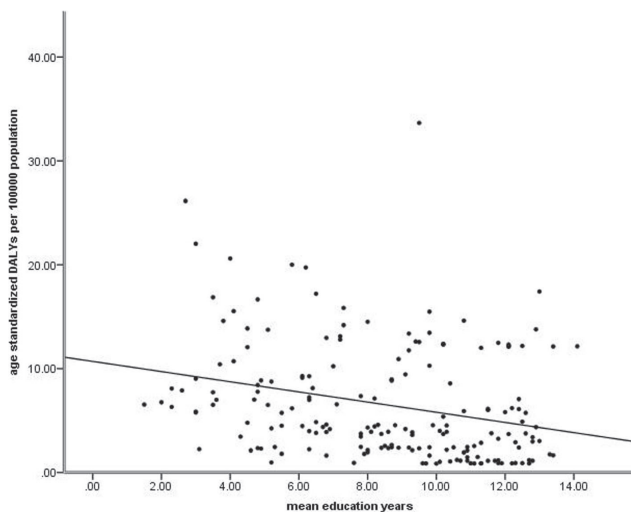


Рисунок 20. Глобальное бремя ВМД с точки зрения стандартизированных по возрасту показателей лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) по среднему количеству лет обучения в 2017 г. Взято из: Xiaoyan Xu, 2020.

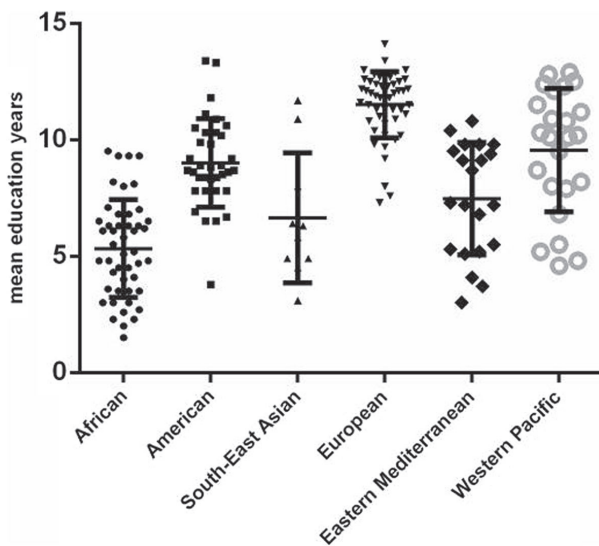


Рисунок 21. Среднее количество лет обучения по регионам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году. Линии представляют собой 95 % интервалы неопределенности. Взято из: Xiaoyan Xu, 2020.

ДИ: 0,51–0,98) (Jia, L., 2011). Некоторые авторы опровергли эту версию (Klein, R., 1999; 1994; Kahn, H. A., 1977; Deangelis, M. M., 2004; Attebo, K., 1996).

Большинство перекрестных исследований подтверждают связь ВМД с более низким уровнем образования. В этом аспекте привлекает внимание работа 2017 года (Zhang, X., 2018). Авторы методом линейного регрессионного анализа показали, что среднее количество лет обучения оказывало значительное влияние на стандартизированные по возрасту показатели DALY ($R^2 = 0,07$; $p < 0,001$). Как следует из рис.20, показатели DALY были обратно пропорциональны среднему количеству лет обучения (станд. $\beta = -0,28$, $p < 0,001$).

Неудивительно, что бремя ВМД было легче там, где среднее количество лет обучения было больше. Низкое образование связано с неосведомленностью об уровне здравоохранения, что приводит к низким показателям посещений и низкой приверженности лечению. Предыдущие исследования также показали, что люди с низким образованием реже посещали офтальмолога (Deandrea, S., 2010; Zhang, X., 2013; Krishnaiah, S., 2005).

Дальнейшая интерпретация результатов на основе региональной системы ВОЗ показала, что среднее количество лет обучения различалось в разных регионах. Например, Европейский регион обеспечил наибольшее количество лет обучения, несомненно, имея сравнительно низкое бремя ВМД. Напротив, Африканский регион со сравнительно высоким бременем ВМД характеризовался наименьшим количеством лет обучения (рис. 21).

Несколько исследований не смогли обнаружить связь между ВМД и образованием, включая работы из Индии (Cackett, P., 2008) и США (Chetty, R., 2017).

4.3. Расходы на здравоохранение и ВМД

Чтобы глубже изучить основные факторы, которые повлияли на региональные различия, касающиеся бремени ВМД, эксперты проанализировали связь между расходами на общественное здравоохранение и бременем ВМД. Роль расходов на общественное здравоохранение в бремени ВМД не была очевидна в этом исследовании. Отсутствие данных о конкретных расходах государственного здравоохранения на ВМД сделало этот результат

не столь убедительным, поскольку разные правительства лечили ВМД по-разному в зависимости от ее распространенности в конкретной стране.

В работе представлен показатель DALYs (DALY: Годы жизни с поправкой на инвалидность), который характеризуется собственным уникальным методом вычисления, отличным от универсальных эпидемиологических показателей (распространенность, заболеваемость и др.) (Lane, M., 2018). Показатель представляет собой общее количество лет, прожитых с инвалидностью (YLDs) и потерянных лет жизни (YLLs) из-за преждевременной смерти. Таким образом, применение DALYs может дать новое представление о глобальном бремени болезней. Owen, C.G. и соавт. показали в 2012 году, что предполагаемая распространенность поздней ВМД составляла 2,4 % (95 % ДИ 1,7 — 3,3 %) среди населения Великобритании в 2007–2009 гг. (Owen, C.G., 2012), в то время как Isao Nakata и соавт.(2024) указали, что общая распространенность ранней и поздней ВМД среди населения Японии в 2008–2010 гг. составила 22,8 % (95 % ДИ: 21,7–24,0 %) и 0,58 % (95 % ДИ 0,36–0,80 %), соответственно. Этот результат согласуется с предыдущей публикацией о том, что у белой расы распространенность выше. Разумно предположить, что на DALY сильно влияют социально-экономический статус, уровень образования и расходы на здравоохранение, как указано выше. Белая раса, представители которой имеют передовое социально-экономическое развитие, отличную образовательную среду и высокие расходы на здравоохранение, имеют низкий DALY.

4.4. Статус занятости пациента и ВМД

Статус занятости подразумевает, работает ли человек, чтобы получать заработную плату, и является показателем их социально-экономического статуса. Статус занятости влияет на здоровье как физическим, так и психосоциальным путем. Сотрудники разных предприятий могут подвергаться воздействию опасных физических, химических или биологических агентов в профессиональной среде. Нестабильная занятость может привести к потере компенсации и льгот для сотрудников (например, медицинской страховки), создавая психосоциальный стресс (WHO; 2008).

В Российской Федерации, как и во многих странах, включая США, доступ к медицинской помощи осуществляется, преимущественно, через спонсируемые работодателем формы медицинского страхования (Keisler-Starkley, K., 2020). Потеря работы приводит к потере покрытия медицинской страховкой. Потерявшие работу, как правило, сталкиваются с наибольшими препятствиями для доступа к медицинской помощи, поскольку они утрачивают возможность воспользоваться государственными льготами (Silver, S.R., 2022). Даже в случаях, когда люди могут претендовать на гарантированную государственную страховую помощь или другие государственные программы, доплаты часто оказываются непосильным бременем для многих из них. Самозанятые также сталкиваются с препятствиями к медицинскому обслуживанию, поскольку индивидуальные страховые планы часто не столь всеобъемлющи, как планы, спонсируемые работодателем (Silver, S.R., 2022). Препятствия к доступу медицинского обслуживания из-за потери спонсируемого работодателем медицинского страхования связаны с сокращением использования медицинской помощи и неблагоприятными последствиями для здоровья, включая ВМД (Schultz, W.M., 2018; Driscoll, A.K., 2012).

Помимо влияния статуса занятости на доступ к медицинскому страхованию, тип занятости может напрямую влиять на риск ВМД. Например, сменная работа, включая ротационную и ночную смену, связана с 26 %-ным повышением риска заболеваемости ИБС и риском ВМД (Torquati, L., 2018). Повышенный риск развивается после 5 лет сменной работы и увеличивается на 7,1 % за каждые 5 дополнительных лет сменной работы. Эта связь, по-видимому, сильнее всего проявляется при ротационных графиках смен (т. е. когда люди работают нерегулярно в дневные и ночные часы), а не при фиксированных дневных или ночных сменах. Причинные факторы включают нарушение циркадных ритмов и нездоровое поведение, связанное со сменной работой (Strohmaier, S. 2018).

Таким образом, статус занятости служит показателем социально-экономического статуса, тесно связанным со статусом физического здоровья человека и здоровья его глаз.

4.5. Уровень дохода и ВМД

В большом когортном исследовании показано, что после корректировки по возрасту, полу, образованию, занятости и курению у людей, живущих в самых обеспеченных домохозяйствах, шансы развиться ВМД на 24 % ниже, чем у людей, живущих в бедных домохозяйствах. Zhang X. и соавт., изучавшие результаты Национального обследования здоровья и питания (NHANES III и NHANES 2005–2008) обнаружили более высокую стандартизированную по возрасту и полу распространенность ВМД у людей с самым низким уровнем дохода по сравнению с людьми с самым высоким уровнем дохода в NHANES III (17,9 % против 11,5 %, $p = 0,03$), но не в NHANES 2005–2008 (10,4 % против 6,8 %, $p = 0,06$) (Zhang, X., 2013)

Наряду с этим продемонстрирована связь с квалификацией: люди с более высокой академической квалификацией или имеющие профессиональную квалификацию имели повышенный риск ВМД. Это открытие контрастирует с публикациями, в которых сообщают о повышенном риске ВМД при более низком уровне образовательной подготовки.

В одном из исследований авторы использовали в качестве референтной группы тех, кто указал: «ничего из вышеперечисленного». Эта группа имела более низкий доход домохозяйства, была преимущественно в самых старших возрастных группах (41,9 % против 23,5 % в высшей академической и 25,6 % в более низкой академической квалификации) и с большей вероятностью была на пенсии. Это может указывать на смещение отбора с относительно здоровой пожилой группой, которая имеет более низкий уровень образовательной подготовки и живет в более бедных домохозяйствах, но достаточно заинтересована, чтобы принять участие в исследовании. Другим объяснением может быть предвзятость данных, учитывая самоотчетный характер результата, поскольку люди с более высоким уровнем образования могут быть более осведомлены о наличии раннего заболевания, возможно, выявленного во время плановых осмотров.

Связь между доходом и здоровьем хорошо известна. Установлено, что домохозяйки с доходом ниже федерального уровня бедности (<https://www.healthcare.gov/glossary/federal-poverty-level-fpl/>) имеют высокий уровень заболеваемости (WHO, 2008;

Braveman, P.A., 2010; 2014). Лица с более низким доходом не имеют экономических ресурсов, что приводит к социальному неблагополучию, плохому образованию, плохим условиям труда, ненадлежащим жилищным условиям и проживанию в небезопасных районах. Эти негативные экологические и психосоциальные факторы влияют на поведенческие и физиологические пути, прямо влияющие на здоровье, включая рост заболеваемости и смертности (Boylan, J.M., 2018). В США наблюдается рост неравенства доходов с расширением расовых разрывов (Williams, D.R., 2016; Abdalla, S.M., 2021). На каждый доллар дохода домохозяйки белой расы, азиатские, испаноязычные/латиноамериканские и афроамериканские домохозяйки имеют 83, 7 и 6 центов, соответственно (Williams, D.R., 2016). По оценкам, в США разрыв в продолжительности жизни между 1 % самых богатых и 1 % самых бедных составляет 14,6 лет для мужчин и 10,1 лет для женщин (Chetty, R., 2016). Более того, за последние десятилетия продолжительность жизни среди 20 % самых богатых увеличилась, а среди остальных 80 % не изменилась. Рост доказательной базы указывает на прямую связь дохода с заболеваемостью ССЗ и ВМД (Abdalla, S.M., 2021; Cuevas, A.G., 2017; Leng, B.; 2015). Показано, что у самых богатых (20 %) лиц более здоровые уровни биомаркеров ССЗ, включая индекс массы тела, САД и ЛПВП (липопротеины высокой плотности) — маркеры ВМД, по сравнению с 80 % бедных участников (Abdalla, S.M., 2021).

Таким образом, вполне очевидно, что люди с более низкими доходами с большей вероятностью испытывают неблагоприятные психосоциальные факторы, развивающиеся в ответ на стресс, что приводит к более высоким уровням циркулирующих катехоламинов, кортизола и АД, что в совокупности является факторами риска ССЗ и причинами нарушения перфузии хориоидеи и, следовательно, повышает риск развития ВМД. (Cuevas, A.G., 2017; Spruill, T.M., 2010; Everson-Rose, S.A., 2005). Доля лиц без ВМД среди тех, кто имел низкий доход, на 20 % меньше доли больных с ВМД, может быть объяснена ограниченным доступом к услугам здравоохранения (Wonyoung Jung, 2022).

4.6. Отсутствие продовольственной безопасности и ВМД

Под термином «отсутствие продовольственной безопасности», понимают нарушение потребления пищи или моделей питания из-за нехватки финансовых ресурсов. Это также тесно связано с доходом и безработицей и широко признано фактором риска хронических заболеваний, таких как гипертония, ишемическая болезнь сердца, гепатит, инсульт, рак, астма, диабет, артрит, хроническая обструктивная болезнь легких и болезнь почек. ВМД не является исключением из правил (Gregory, С.А., 2017; Te Vazquez, J., 2021; Vercammen, К.А., 2019). В 2020 году было подсчитано, что 10,5 % домохозяйек США испытывали нехватку продовольствия. Продовольственная безопасность была ниже в семьях с одним родителем, среди афроамериканцев, испаноязычных/латиноамериканских семей (<https://www.ers.usda.gov/data-products/ag-and-food-statistics-charting-the-essentials/food-security-and-nutrition-assistance/#:~:text=Food%20insecurity%20was%20lower%20in,2011%20and%20has%20declined%20since>)

Отсутствие продовольственной безопасности негативно влияет на здоровье и повышает риск ССЗ тремя путями: нездоровое питание, денежные компромиссы, и психологический стресс (Te Vazquez, J., 2021). Во-первых, отсутствие продовольственной безопасности связано с низким качеством рациона, что может привести к нарушению регуляции обмена веществ, накоплению жира или резистентности к инсулину, развитию сахарного диабета, ожирения и других коморбидных ВМД заболеваний (Orr, С.Ј., 2019; Hanson, К.Л., 2014; Laraia, В.А., 2013).

Во-вторых, отсутствие продовольственной безопасности подразумевает частые денежные компромиссы между покупкой продуктов питания или лекарств, что может серьезно ограничить способность людей правильно справляться с хроническими заболеваниями (Arenas, D.J., 2019; Berkowitz, S.A., 2014; Wilder, M.E. 2021)

В-третьих, отсутствие продовольственной безопасности тесно связано с хроническим психологическим стрессом и симптомами депрессии с соответствующей реакцией на стресс в виде повышения уровня кортизола, а также в виде нездорового поведения, помогающего справляться со стрессом, например, употребления алкоголя и наркотиков, курения (Laraia, В.А., 2013; Silverman, J., 2015; Arenas, D.J., 2019).

4.7. Отсутствие постоянного или собственного жилья

Термин «неуверенность в жилье» используется для обобщения множества жилищных проблем, таких как плохое качество жилья, нестабильное заселение, перенаселенность и небезопасные районы (Sims, M., 2020; Taylor, LA., 2018; Virgile, M., 2022; <https://www.huduser.gov/portal/pdredge/pdr-edge-frm-asst-sec-111918.html>). Лица, неуверенные в жилье, чаще откладывают получение медицинской помощи и используют неотложную помощь, имеют худший доступ к медицинскому обслуживанию, испытывают неблагоприятные последствия для психического и физического здоровья, что связано с частым употреблением психоактивных веществ, чем люди со стабильным жильем (Sims, M., 2020; Taylor, LA., 2018; D'Alessandro, D., 2020).

Выселение, лишение прав собственности, имущества в связи с передачей его в залог связаны с депрессией, тревожностью, повышенным употреблением алкоголя, психологическими расстройствами и самоубийствами. Ненадежность жилья может обусловить риск ССЗ и связанную с этим смертность из-за нисходящих последствий психологического расстройства и конкурирующих факторов стресса (например, перераспределение расходов на выкуп жилья, а не на медицинское обслуживание) (Sims, M., 2020; Taylor, LA., 2018; D'Alessandro, D., 2020)

Владение жильем обеспечивает стабильность и безопасность условий проживания и является защитным фактором для психического здоровья. Владельцы жилья сообщают о более высокой самооценке и счастье, чем арендаторы и люди, испытывающие неуверенность в жилье, результаты, которые могут снизить стресс, распространенный фактор риска для сердечно-сосудистого здоровья и ВМД (<http://www.rchfh.org/wp-content/uploads/2019/01/Healthy-Homes.pdf>). Владение жильем также связано с лучшим психосоциальным здоровьем, таким как снижение бремени депрессии (Ettman, S.K., 2021).

ГЛАВА 5. ЭТНИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА ВМД

Терминология

Раса — система популяций человека, характеризующаяся сходством по комплексу физических или социальных признаков в соответствии с восприятием их обществом. Французский анатом Жорж Кювье еще в 18 веке на основании цвета кожи выделил три расы — «белая» («кавказская»), «чёрная» («эфиопская») и «жёлтая» («монгольская»). Этот подход и сегодня остается актуальным.

Этническая группа — это группа людей, которые объединены общими традициями, происхождением, языком, историей и религией (Kanchan, C., 2012)

5.1. Распространенность ВМД в зависимости от этнической принадлежности

В зависимости от принадлежности к этнической группе варьируют показатели распространенности двух основных поздних подтипов ВМД (ГА и ХНВ). В исследованиях **Beaver Dam** (Klein, R., 1992), **Rotterdam** (Vingerling, J.R., 1995), и **Blue Mountains** (Mitchell, P., 1995), соотношение ГА к ХНВ составило 1:2. В исследовании, проведенном в Рейкьявике (Исландия), этот же показатель составил 4,5:1 (3:1 для тех, кому 70+), при этом было отмечено, что общий американский предок с ГА был найден только 6 поколений назад по сравнению с 12 поколениями в исландской популяции (Jonasson, F., 2003). В какой-то мере это свидетельствовало об особенностях генетического фона. Предоставив доказательства драматического роста ВМД, японцы опровергли идею расового фактора при ВМД. Они пришли к умозаключению, что **образ жизни более важен при этом заболевании**. В 1993 году общая заболеваемость экссудативной формой ВМД во всех офтальмологических отделениях Японии составила 14 400. За шестилетний период, прошедший с момента проведения первоначального обследования в 1987 году, это число почти удвоилось (Tamakoshi, A., 1997).

Miao Zhou и соавт. в 2021 году выполнили метаанализ баз данных PubMed, Embase и Web of Science, проанализировав все публикации о ранней и поздней ВМД. Исследования включали

в анализ, если они применяли стандартизированную систему цифровой фотографической оценки и классификацию заболевания. Доля участников, имевших ВМД, в каждом подходящем исследовании была объединена для получения объединенной заболеваемости из всех исследований с использованием модели случайных эффектов. Авторы также оценили источники потенциальной гетерогенности в заболеваемости ВМД с использованием мета-регрессионного анализа (Miao Zhou, 2021).

Из 24 исследований, изучавших глобальную заболеваемость ВМД во взаимосвязи с этнической принадлежностью, 5 были проведены в Азии (Kashiwagi, K., 2005; Yasuda, M., 2009; You, Q.S., 2012; Cheung, C.M.G., 2017; Foo, V.H.X., 2018), 6 — в Северной Америке (Bressler, N.M., 1995; Chang, M.A., 2008; Coleman, A.L., 2010; Choudhury, F., 2011; Klein, R., 2013; Fisher, D.E., 2016), 9 — в Европе (Sparrow, J.M., 1997; van Leeuwen, R., 2003; Delcourt, C., 2005; Jonasson, F., 2005; 2014; Buch, H., 2005; Founti, P., 2016; Saunier, V., 2018), 2 — в Океании (Mukesh, B.N., 2004; Joachim, N., 2015) и по одному исследованию — в Латинской Америке, Карибском бассейне (Leske, M.C., 2016) и Африке (Bastawrous, A., 2017). Исследователи оценили заболеваемость как ранней, так и поздней ВМД среди четырех основных этнических групп, а именно, белых, чернокожих, латиноамериканцев и азиатов. Средний исходный возраст участников в каждом из 24 когортных исследований составлял более 55 лет. Размеры выборки варьировали от 359 (исследование Копенгагена) (Buch, H., 2005) до 4926 (исследование **BDES**) (Klein, R., 2013), при этом все показатели последующего наблюдения составляли более 50 %. В то время как ежегодная заболеваемость ранней ВМД варьировала от 0,45 % в многоэтническом исследовании атеросклероза (**MESA**) (Farinha, C.V.L., 2019) до 5,52 % в исследовании остеопоротических переломов (**SOF**) (Coleman, A.L., 2010). Ежегодная заболеваемость поздней ВМД в исследовании, проведенном в Салониках (**TES**) (Founti, P., 2016), варьировала от 0 до 1,70 % при определении антиоксидантов, липидов, анализе питания и глазных болезней (**ALENMOS**) (Coleman, A.L., 2010), при этом была изучена заболеваемость только чернокожих женщин в Северной Америке. Все исследования были высокого качества (оценка 0–2).

Ежегодная заболеваемость ВМД, стратифицированная по периодам исследования, показана на рис. 22.

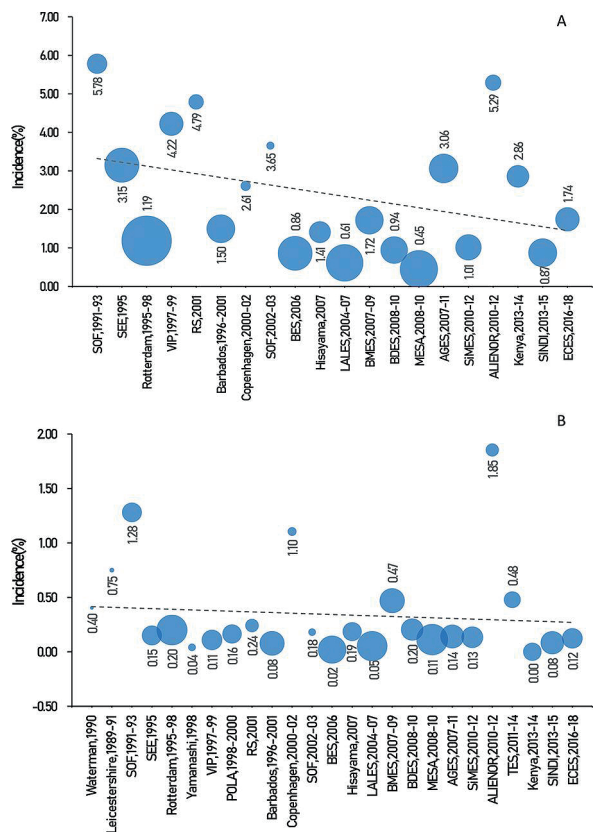


Рисунок 22. Ежегодная заболеваемость ВМД, стратифицированная по году контрольного обследования (%). А — ранняя ВМД; Б — поздняя ВМД.

Заболеваемость ВМД по этнической принадлежности

На рис. 23 суммирована этническая-специфическая и объединенная глобальная заболеваемость ВМД. Объединенная глобальная заболеваемость ранней и поздней ВМД составила 1,59 % (95 % ДИ: 1,12 % — 2,10 %; $p < 0,001$) и 0,19 % (95 % ДИ: 0,13 % — 0,28 %, $p < 0,001$), соответственно. Самая высокая заболеваемость ранней ВМД была у белогокожих пациентов (2,36 %, 95 % ДИ 1,61 % — 3,46 %), за ними следовали чернокожие (1,73 %, 95 % ДИ 0,93 % — 3,21 %), азиаты (0,93 %, 95 % ДИ 0,72 % — 1,19 %) и замыкали ряд латиноамериканцы (0,50 %, 95 % ДИ 0,31 % — 0,79 %). Между тем ежегодная за-

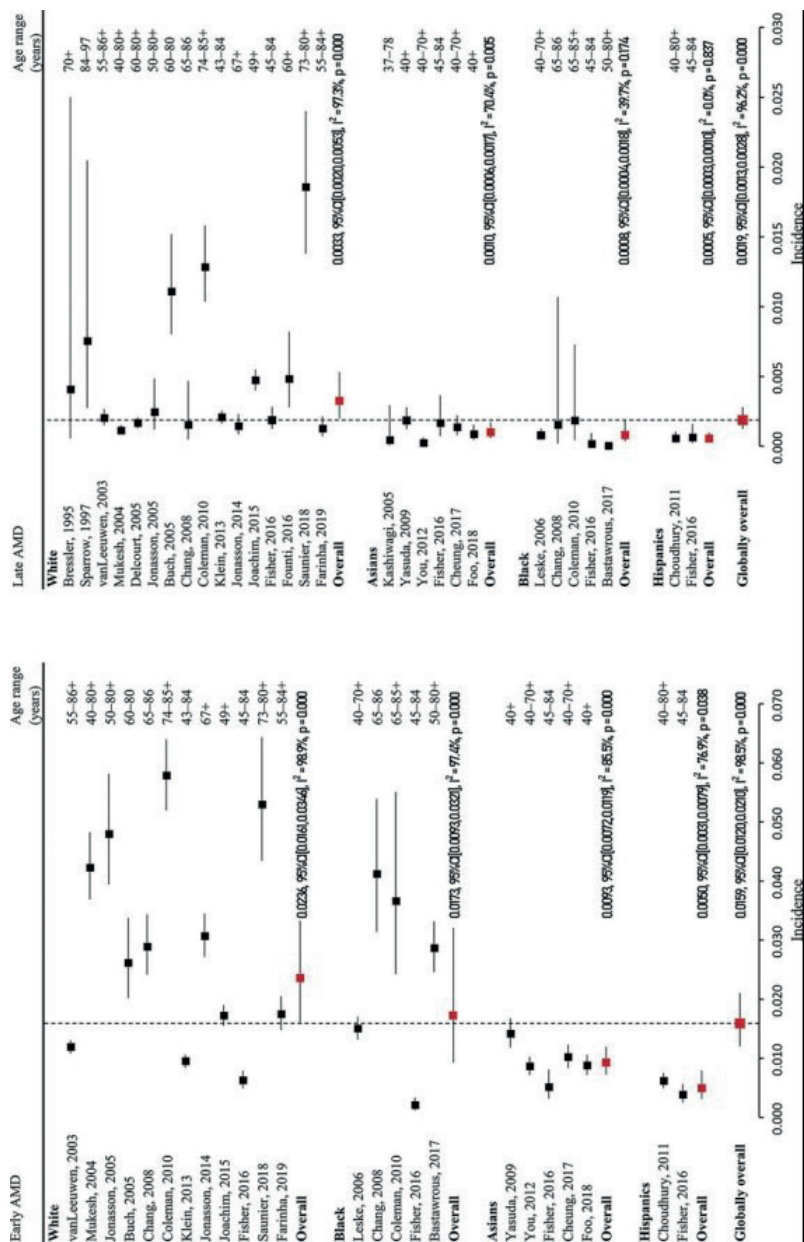


Рисунок 23. Распространенность ВМД в разных этнических группах и в разных регионах мира.

болеваемость поздней формой ВМД в исследованиях составила 0,33 % (95 % ДИ 0,20 %–0,53 %) у представителей европеоидной расы, 0,10 % (95 % ДИ 0,06 %–0,17 %) у азиатской расы, 0,08 % (95 % ДИ 0,04 %–0,18 %) у чернокожей расы и 0,05 % (95 % ДИ 0,03 %–0,10 %) у латиноамериканцев.

В приведенном систематическом обзоре и метаанализе авторы сообщили, что объединенные мировые годовые показатели заболеваемости ранней и поздней ВМД составили 1,59 % и 0,19 %, соответственно. Ежегодный показатель заболеваемости как ранней, так и поздней ВМД оказался самым высоким у европейцев. **Предикторами перехода в позднюю ВМД были возраст, этническая, гендерная принадлежность, регион проживания**, тогда как на этапе манифестации ранней ВМД только возраст на исходном уровне и этническая принадлежность были связаны с заболеваемостью ВМД. Эти результаты могут быть полезным руководством для точного прогнозирования глобального бремени ВМД.

Анализ дерева решений также подтвердил, что для ранней ВМД наиболее важной прогностической переменной была раса ($p = 0.004$) (Fowkes, F.G., 2013). Как уже упоминалось, наблюдаются различия в распространенности ВМД и вероятности ее

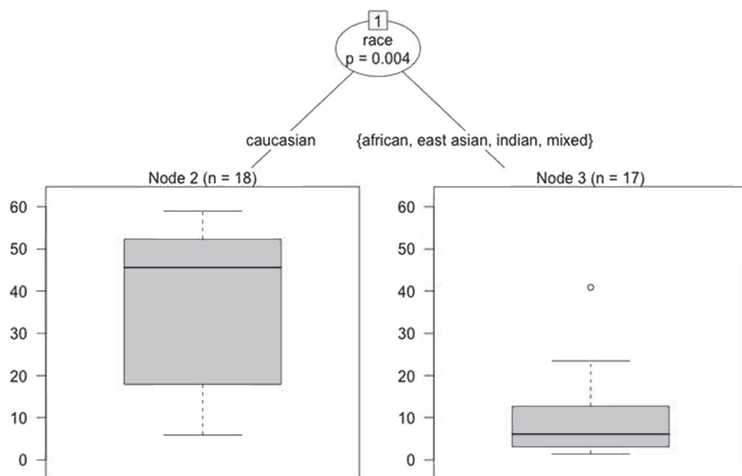


Рисунок 24. Мета-регрессионный анализ показал, что раса оказывает значимое влияние на показатели распространенности ранней и поздней ВМД ($p < 0.001$). Взято из Fowkes, F.G., 2013.

перехода в позднюю стадию в разных регионах земного шара. В Европе, например, распространенность поздней ВМД выше (ОР: 0,26 %, 95 % ДИ 0,17 %–0,45 %), чем в других регионах мира. В Азии наблюдается самая низкая частота ранней ВМД (ОР: 1,02 %, 95 % ДИ 0,81 %–1,29 %), на Африканском континенте — самая высокая частота ранней ВМД (ОР: 2,85 %, 95 % ДИ 2,46 %–3,32 %) и самая низкая частота поздней ВМД.

Однако, учитывая масштабность миграции населения из одной точки земного шара в другую, более важным представляется анализ роли этнического фактора без привязки к месту проживания или к показателям инсоляции. В этом аспекте несколько эпидемиологических исследований анализировали распространенность разных форм ВМД, дифференцируя больных по этническому признаку. Сравнительный анализ результатов 3 крупных демографических исследований, проведенных в Голландии, США и Австралии, показал более низкую распространенность неоваскулярной ВМД среди голландского населения (Smith, W., 2001). Среди китайского населения, напротив, чаще развивалась экссудативная форма ВМД по сравнению с белой расой. С поправкой на возраст и гендерную принадлежность отношение рисков составило 4,3 (95 % ДИ: 1,30–14,27) (Klein, R., 2006).

В целом все поздние формы ВМД чаще развиваются у белокожего населения по сравнению с чернокожими и латиноамериканцами. По-видимому, это связано с более высоким уровнем синтеза пигмента меланина в организме у чернокожего населения и желтой расы. Меланин определяет цвет кожи и радужки (Klein, R., 1999; Cruickshanks, K.J., 1997). Гипотетически хориоидальный меланин оказывает защитное воздействие на RPE, фоторецепторы и мембрану Бруха благодаря антиоксидантному эффекту или способности поглощать световые лучи, вызывающие фотостресс и повреждающие сетчатку (Hageman, G.S., 2001). К сожалению, в большинстве эпидемиологических исследований, включающих как белокожих, так и чернокожих пациентов, оказалось слишком мало чернокожих лиц с нВМД для изучения расовых различий. Возможно, в связи с этим заболеваемость нВМД среди чернокожих оказалась ниже. Так, согласно исследованию, проведенному в Солсбери, распространенность нВМД составила 1,1 % у чернокожих, по сравнению с 1,7 % у белых (Chang, M.A., 2008).

5.2. Особенности клинического течения и частоты разных фенотипов ВМД в зависимости от этнической принадлежности

Кроме этнических различий в показателях распространенности ранней и поздней ВМД, выявлены этнические особенности в клиническом течении заболевания и в особенности фенотипов ВМД. Так, при изучении особенностей возрастных макулярных изменений в Балтиморском исследовании было обнаружено, что большие друзы (>125 мкм), пигментные аномалии и другие признаки ВМД в большей степени распространены среди пожилых белокожих по сравнению с пожилыми чернокожими пациентами. Распространенность ВМД составила 2,1 % среди белых пациентов старше 70 лет, среди 243 чернокожих пациентов этой же возрастной группы не выявлено ни одного случая ВМД (Friedman, D.S, 1999).

Кроме того, неоваскулярная форма ВМД у чернокожих американцев, отличается от той, что обычно наблюдается среди белокожего населения, как клинически, так и демографически. Ретроспективный обзор более 100 000 ангиограмм при ВМД показал, что у чернокожих ХНВ чаще располагается юкстапапиллярно и развивается в отсутствие друз или других известных маркеров или предрасполагающих факторов (Carone, A. 1994). В связи с этим возникает вопрос касательно терминологии, можно ли отнести юкстапапиллярную ХНВ к макулярной форме неоваскуляризации, как это сделал Carone A. Дисциформная стадия ХНВ в макуле у чернокожих чаще ассоциировалась с выраженной гиперпигментацией, отсутствующей у белокожих. В когорте чернокожих пациентов с ХНВ доминировали женщины, они составили 87 % (Carone, A. 1994)

Этнические особенности развития ВМД у чернокожих популяций выявили и другие авторы. В качестве таких особенностей указано на **перицентральное распределение друз в макуле**, в отличие от центральной локализации ВМД у европеоидов; **уменьшение толщины фоторецепторного слоя над друзами и утолщение слоя ONL(+) в некоторых макулярных областях**, что может быть ранним фенотипическим маркером стресса фоторецепторов (Sam Sadigh, 2015). Вместе с тем некоторые авторы указывают на природные особенности морфологии макулы у европейцев и афроамериканцев. По данным ОКТ, фовеолярная ямка у африканцев значительно шире и объемнее, чем у пред-

ставителей европеоидной расы ($p < 0,001$) (Moussa A. Zouache, 2020; Melissa Wagner-Schuman, 2011). При этом у африканцев и афроамериканцев наблюдали истончение толщины центрального подполя (Melissa Wagner-Schuman, 2011). С целью изучения расовых различий в микроциркуляторном русле сетчатки Wagner-Schuman и соавт. проанализировали плотность сосудов в поверхностном (SCP), промежуточном (ICP) и глубоком капиллярных сплетениях (DCP), параметры фовеолярной аваскулярной зоны (FAZ) и площадь кровотока (BFA) в хориокапиллярном слое (рис. 25).

У чернокожих субъектов была снижена плотность сосудов фовеолярной зоны в SCP и ICP, при этом отсутствовали различия любого капиллярного слоя в парафовеолярной и макулярной области (размер скана 3×3 мм). Наряду с этим у чернокожих субъектов была шире площадь FAZ, периметр и FD-300, плотность сосудов в кольце шириной 300 мкм вокруг FAZ., а также более низкий BFA в хориокапиллярном слое. В когорте пациентов без гипертонии эти различия оставались статистически значимыми, за исключением плотности сосудов фовеолы (SCP) и фовеолярной поверхности хориокапилляров (BFA). Эти результаты свидетельствуют о том, что нормативные базы данных параметров ОКТА должны адекватно отражать различия между популяциями пациентов.

Картина заболевания ВМД у афроамериканцев и азиатов также различается от той, что присутствует у белокожего населения. Более распространенной формой ХНВ в азиатской этнической группе признана полипоидная хориоидальная васкулопатия (PCV) (Ciardella, A. P., 2004). В Ванкувере было выявлено 88 этнических китайцев с ВМД, верифицированной с помощью ангиограмм и фотографий глазного дна. По сравнению с пациентами европейского происхождения среди китайцев в 2 раза чаще в клинической картине ВМД встречалась отслойка РПЭ (OR 2.6, 95 % CI 0.7–10.1) (Ciardella, A. P., 2004).

Распространенность ГА среди азиатов оказалась, напротив, ниже, чем среди европейцев (Rim, T.H., 2020). У светложких людей европейского происхождения в возрасте >70 лет распространенность ГА в 5 раз превышала (1,1 %) показатели темнокожих людей африканского (0,14 %), азиатского (0,21 %) или латиноамериканского (0,16 %) происхождения и аналогичного возраста. По результатам популяционных эпидемиологических

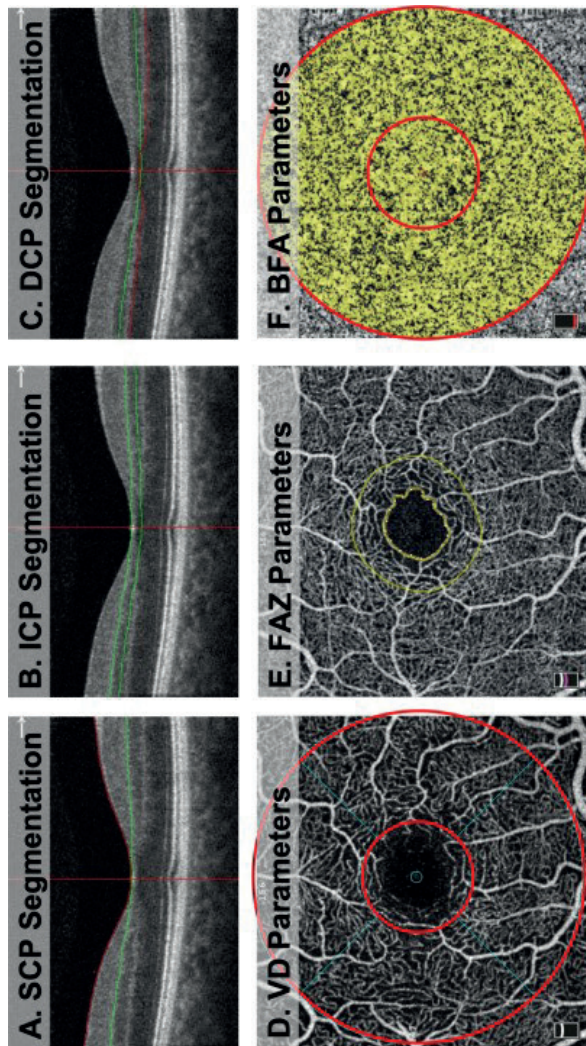


Рисунок 25. (АС) Границы сегментации поверхностного (SCP), промежуточного (ICP) и глубокого капиллярного сплетения (DCP), отображенные на В-скане. Красные и зеленые линии на В-скане представляют границы сегментации каждого сплетения. (D) Изображение ОКТА анфас с расчетом плотности сосудов (VD). Внутреннее кольцо (диаметром 1 мм) представляет фовеа, а внешнее кольцо (диаметром 3 мм) представляет макулярную область размером 3×3 мм. Область между внутренним и внешним кольцами представляет площадь фовеолярной аваскулярной зоны (FAZ) с помощью встроенного программного обеспечения AngioAnalytics. Внешний круг представляет FD-300 VD, измерение VD в кольце 300 мкм вокруг FAZ для полной толщины сетчатки. (E) Изображение анфас, полученное с помощью ОКТА-ангиографии, области кровотока хориокапилляров (ПХК) с внутренним кольцом (диаметром 1 мм), представляющим фовеа, и внешним кольцом (диаметром 3 мм), представляющим макулярную область размером 3×3 мм. Область между внутренним и внешним кольцами представляет ПХК парафовеа. Взято из: Wagner-Schuman, 2011

исследований распространенность ГА у лиц южноазиатского происхождения выше, чем у лиц восточноазиатского происхождения (0,38 % против 0,08 %) (Rim, Т.Н., 2020). Эти различия в частоте ГА между этническими группами предполагают, что существуют фенотипические и этиологические различия в развитии ГА среди популяций. Возможная причина этого может быть связана с различиями в друзовом и хориоидальном фоне у восточноазиатских пациентов (Takahashi, A., 2018). Хотя наличие друз долгие годы считали одним из золотых маркеров ВМД, в настоящее время все чаще признается, что как неоваскуляризация, так и ГА могут развиваться и в отсутствие друз (Cheung, C.M.G. 2018; Rim, Т.Н., 2020, Jeong, Y.J., 2014; Ou, J.I., 2021). Остается неясным, имеют ли эти случаи общий патогенетический механизм типичной ВМД с друзами или они представляют собой неродственные заболевания сетчатки. Кроме того, независимо от этнической принадлежности, необходимо выяснить разницу в естественном течении ГА между глазами с типичным фоном друз и глазами без него. В этом аспекте представляет интерес мультиэтническое когортное исследование 2023 года. Teo Kelvin Y.C. и соавт. поставили перед собой цель выяснить разницу в естественном течении ГА у азиатов и не азиатов, а также разницу между глазами с типичным друзовым фоном и глазами без друз. Базовые характеристики пациентов и глаз обобщены в табл. 7.

Средний возраст в группах был схожим; статистически недовосторное преобладание мужчин наблюдали в азиатской группе по сравнению с неазиатской группой (52,1 % против 41,3 %; $p = 0,24$). У азиатов реже наблюдали двустороннюю ГА, чем у не азиатов (26,8 % против 60,3 %; $p < 0,01$). У азиатов на парном глазу отмечали чаще нВМД, чем у не азиатов (49,3 % против 17,8 %; $p < 0,01$) (Kelvin Y.C. Teo, 2023).

Различия выявлены не только в частоте того или иного клинического фенотипа ВМД (ГА / нВМД), но и в особенностях клинических проявлений этих фенотипов, скорости роста очагов и прогрессирования заболевания. Так, на этапе манифестации площадь ГА у азиатов была меньше, чем у не азиатов (NIR, $3,7 \pm 4,6$ против $6,3 \pm 6,8$ мм²; $p = 0,01$; FAF, $2,4 \pm 3,4$ против $8,4 \pm 9,6$ мм²; $p < 0,01$); у азиатов также было меньшее количество очагов ГА ($1,7 \pm 1,3$ против $2,7 \pm 2,2$; $p < 0,01$). Доля пациентов с диффузным или полосчатым рисунком зоны соединения

Таблица 7.

Характеристика больных и глаз с ГА на исходном визите

Показатель	Среднее (SD)	Азиаты	Неазиаты	Р-значение
		(n = 71)	(n = 73)	
Возраст, лет		77,2 (10,1)	79,7 (8,4)	0,11
Пол, женский	н (%)	34 (47,9)	43 (58,7)	0,24
Промежуточная ВМД	н (%)	17 (23,9)	16 (21,9)	
ГА	н (%)	19 (26,8)	44 (60,3)	< 0,01*
нВМД	н (%)	35 (49,3)	13 (17,8)	
Глазные особенности		(n = 86 глаз)	(n = 83 глаза)	
SFCT, мкм	Среднее (SD)	167,0 (74,0)	134,1 (56,1)	< 0,01*
Друзы	н (%)	35 (40,7)	55 (66,3)	< 0,01*
Мягкие друзы	н (%)	17 (19,8)	40 (48,2)	
Пахидрузы	н (%)	14 (16,3)	2 (2,4)	< 0,01*
SDD	н (%)	1 (1,2)	6 (7,2)	
Мягкие друзы+ SDD	н (%)	0 (0)	3 (3,5)	
Отслойка РПЭ (PED)	н (%)	15 (17,4)	13 (15,7)	0,91
Базовые характеристики поражения ГА (ближний инфракрасный диапазон)				
	Среднее (SD)	86 глаз	83 глаза	
Общая площадь ГА, мм ²		3.7 (4.6)	6.3 (6.8)	< 0,01*
Площадь наибольшего фокуса ГА, мм ²		3.3 (4.4)	5.7 (6.9)	< 0,01*
Число очагов ГА, n, н (%)		1.7 (1.3)	2.7 (2.2)	< 0,01*
Фовеола вовлечена		52 (60,5)	41 (49,4)	0,19
Базовые характеристики поражения ГА (аутофлюоресценция)				
	Среднее (SD)	68 глаз	72 глаза	
Общая площадь ГА, мм ²		2.4 (3.4)	8.4 (9.6)	< 0,01*
Площадь наибольшего фокуса ГА, мм ²		2.2 (3.4)	7.7 (9.9)	0,02*
Тип соединительной зоны				
Диффузный/полосатый		38 (44,2)	50 (60,2)	0,20
Не рассеянный/полосатый		11 (12,8)	7 (8,4)	
Не поддается оценке		19 (22,1)	15 (18,1)	
Не оценены		18 (20,9)	11 (13,3)	

Примечание: ВМД — возрастная макулярная дегенерация; ГА — географическая атрофия; PED — отслойка пигментного эпителия; SDD — друзеноидные депозиты; СД — стандартное отклонение; СТХТ — субфовеолярная толщина хориоидеи. Попарное сравнение показало значимые различия между всеми подтипами друз, включая их наличие, которое указывает на признаки, которые статистически значимо ($p < 0,05$) различаются между азиатами и не азиатами.

Таблица 8.

Анализ чувствительности скорости роста зон поражения ГА (мм²/год) у азиатов и не азиатов по сравнению с общей группой

Показатель	Азиаты	Не азиаты	p
Общий	n = 86 0,7 ± 0,7	n = 83 1,9 ± 1,3	<0,01 †
I. Наличие друз	n = 35 1,8 ± 1,7	n = 55 2,5 ± 1,9	0,01 †
II. Соответствие критериям включения/исключения OAKS и DERBY*	n = 29 2,3 ± 1,6	n = 42 3,2 ± 1,8	0,03 †
III. Базовая площадь ГА ≥ 5 мм ²	n = 20 2,6 ± 1,8	n = 37 3,3 ± 2,0	0,14

Примечание: ГА — географическая атрофия.

* — Общая площадь поражения ГА ≥ 2,5 мм² и ≤ 17,5 мм²; фовеолярная и экстрафовеолярная ГА; ≥ 1 очаговая область поражения ≥ 1,25 мм² при мультифокальности; наличие периферической гиперавтофлюоресценции.

† — Указывает на признаки, которые статистически значимо (p < 0,05) различаются между азиатами и не азиатами.

Таблица 9.

Факторы, связанные со скоростью роста поражений ГА

Показатель	Одномерный анализ			Многомерный анализ		
	Коэффициент β	95 % ДИ	p	Коэффициент β	95 % ДИ	p
Возраст, лет	0,18	−0,02 до 0,37	0,08		—	
Пол, женский	−0,03	−0,40 до 0,35	0,89		—	
Этническая принадлежность	1,28	0,96–1,60	<0,01*	0,88	−0,54 до 1,23	<0,01*
Базовая площадь ГА	0,35	0,21–0,50	<0,01*	0,19	0,04–0,34	<0,01*
Самая большая площадь ГА	0	0–0,01	0,57		—	
Количество очагов ГА	0,19	0,09–0,29	<0,01*	0,09	−0,01 до 0,18	0,04*
PED, настоящее время	0,45	−0,20 до 1,25	0,42		—	
SFCT, на 100 мкм	−0,48	−0,75 до 0,21	<0,01*	−0,17	−0,42 до 0,08	0,18
Градации соединительной зоны, диффузная / полосчатая	1,03	0,44–1,62	<0,01*	0,54	0,01–1,08	0,03*
Друзы	0,32	−0,05 до 0,69	0,09		—	

(FAF) у азиатов и не азиатов была схожей (44,2 % против 60,2 %; $p = 0,20$). При этом у азиатов наблюдали более медленную скорость роста очагов ГА, чем у не азиатов (NIR, 0,7 мм против 1,9 мм² /год; $p < 0,01$: FAF, 0,3 против 2,0 мм² /год; $p < 0,01$: NIR, 0,2 против 0,4 мм² /год, $p < 0,01$). Факторами, связанными со скоростью роста поражений ГА, были признаны этническая принадлежность, паттерн FAF в соединительной зоне, исходная площадь ГА и количество фокусов ГА. Более высокая скорость роста поражений ГА в обеих группах ассоциировалась с размером друз или очагов поражений и паттерном FAF. Глаза с исходным поражением ≥ 5 мм² показали самую высокую скорость роста, и разница между этническими группами при таких суммарных размерах поражения больше не была значимой и достоверной (2,6 против 3,3 мм² /год; $p = 0,14$) (Kelvin Y.C. Тео, 2023).

Различие в скорости роста поражений ГА было дополнительно оценено в 3 анализах чувствительности (табл. 8). Скорость роста как у азиатов, так и у не азиатов в этих подгруппах была выше, чем в общей группе.

При этом авторы публикации отметили факт более толстой сосудистой оболочки (167 ± 74 против 134 ± 56 мкм; $p < 0,01$) и меньшую распространенность друз (40,7 % против 66,3 %; $p < 0,01$) у азиатов. Надежные и достоверные факторы, ассоциированные с прогрессированием ГА, представлены ниже (Kelvin Y.C., Тео, 2023) (табл. 9).

Ниже представлена диаграмма, из которой вполне очевидны различия в клинической картине азиатов и не азиатов (рис.28).

Таким образом, авторы пришли к заключению, что между азиатами и не азиатами существуют различия в клинических проявлениях фенотипа ГА, ассоциированных с ними признаках и темпах роста.

В японской популяции также выявлены свои особенности. В 22 % (38 глаз) была диагностирована пахихориоидальная ГА. Ретикулярные псевдодрузы наблюдали у 42,2 % пациентов, что совпадало с предыдущими публикациями о японских (38,3–50,0 %) (Tsujikawa, A., 2022, Ueda-Arakawa, N., 2013) и европейских больных (36–37,8 %) (Tsujikawa, A. 2022; Domalpally, A 2019; Gabrielle, P.H., 2019). Средняя субфовеолярная толщина сосудистой оболочки составила $194,7 \pm 105,5$ мкм и достоверно превышала средние показатели толщины хориоида европеои-

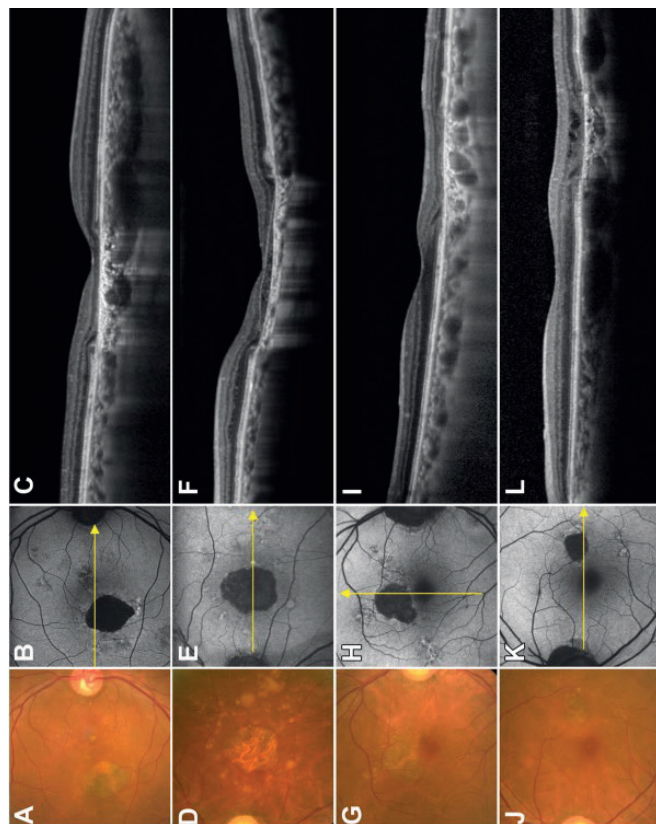


Рисунок 26. Мультимодалная визуализация пахихориоидной ГА у 63 летнего мужчины японца (А–С); обычной ГА у 74 летнего мужчины (D–F) и двустороннего пахихориоидной ГА у 81 летнего мужчины (G–L). А, D, G, J Цветная фотография глазного дна. В, Е, Н, К. Изображения аутофлуоресценции глазного дна. С, I. Увеличенная глубина визуализации OCT. F, L. Спектральная область OCT. Желтые стрелки указывают линии сканирования изображений OCT, которые показывают полный ретинальный пигментный эпителий и наружную атрофию сегчатки. Расширенные наружные хориоидальные сосуды видны в случаях пахихориоидной ГА (С, I и L). Суфовеолярная толщина хориоидеи составляет 370 (С), 84 (F), 259 (I) и 287 мкм (L), соответственно. ГА = географическая атрофия. Взято из: Yukiko Sato, 2024.

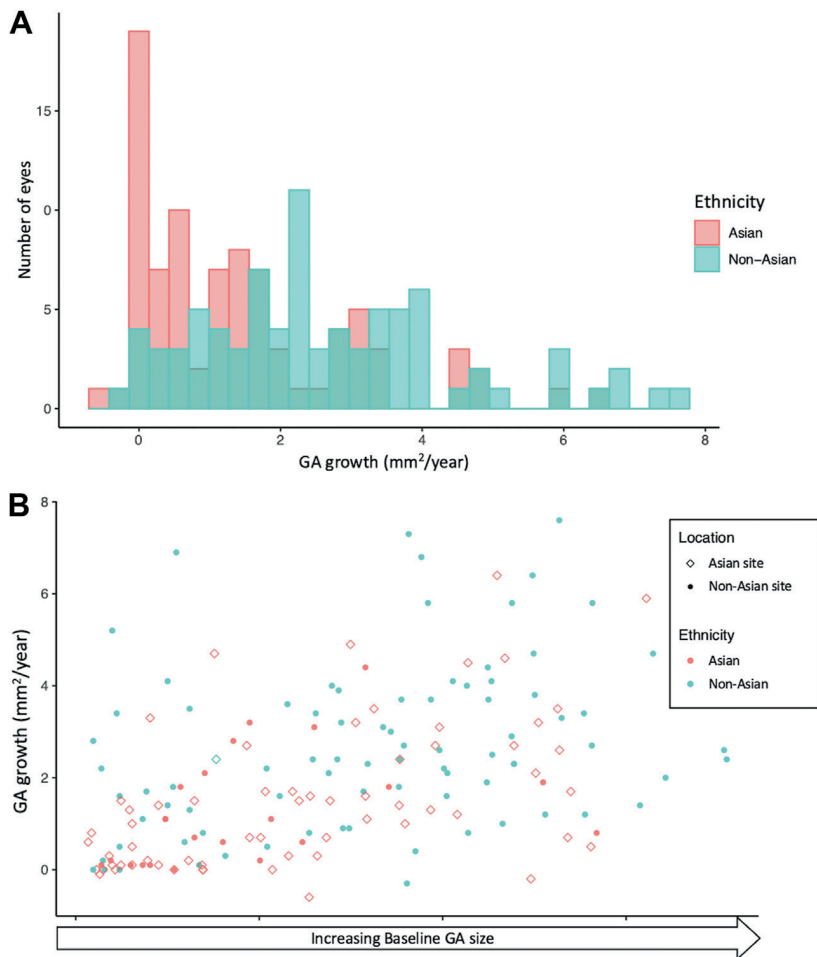


Рисунок 27А,Б. А. Диаграмма иллюстрирует различия изменений географической атрофии (ГА) мм²/год между азиатами (красные столбцы) и не азиатами (синие столбцы). Изменение у азиатов было смещено влево (более медленная скорость роста); однако наблюдали перекрытие между азиатами и не азиатами на глазах со скоростью роста до 6 мм²/год; **В.** Кластерный график, иллюстрирующий скорость роста ГА по отношению к исходному размеру поражения у азиатов (красный), не азиатов (синий) (азиатский участок, пустой круг и неазиатский участок, заполненный круг). Большее количество азиатов показало меньший исходный очаг, который также имел более медленную скорость роста. Однако у ряда азиатов было обнаружено большое исходное поражение, которое показало быстрый темп роста, сопоставимый с неазиатскими глазами с аналогичной исходной площадью поражения;

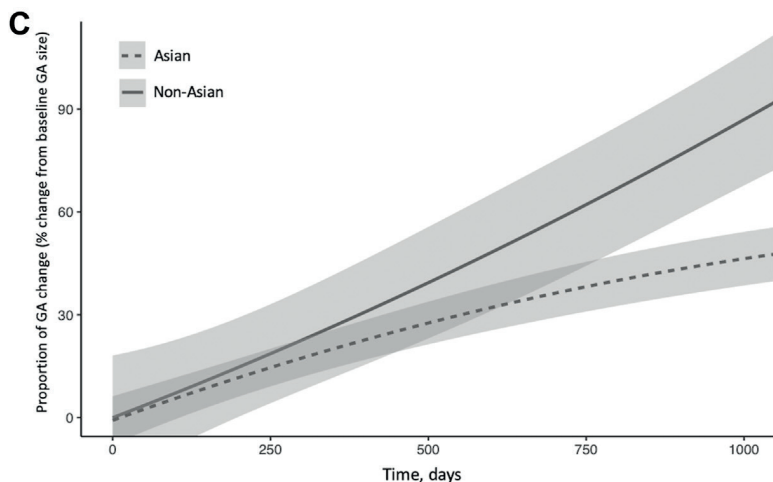


Рисунок 27 С. Две кривые иллюстрируют изменение площади ГА с течением времени, выраженное в % от исходной площади, по этнической принадлежности. Затененные области представляют одно стандартное отклонение.

дов (151–173,0 мкм) (Adhi, M., 2014; Lindner, M., 2015). Предыдущее корейское исследование ГА также показало относительно больший SFCT (188,3 мкм) (Lee, J.Y., 2019) У азиатов МНВ (полипидная хориоидальная васкулопатия и пахихориоидальная неоваскуляризация) часто ассоциируется с толстой сосудистой оболочкой (Koizumi, H., 2011). Этнические различия выявлены в толщине хориоидеи как при ГА, так и при МНВ. Средняя скорость прогрессирования ГА в период наблюдения (ср: $46,2 \pm 28,9$ месяцев) составила $1,01 \pm 1,09$ мм²/год ($0,23 \pm 0,18$ мм/год, SQRT). В итоге авторы пришли к заключению, что некоторые клинические характеристики ГА в азиатской популяции могут отличаться от таковых в европейской популяции. У азиатов с ГА преобладают мужчины, и наблюдается относительно более толстая хориоидея, встречается ГА без друз, но с признаками пахихориоида; а скорость прогрессирования ГА относительно ниже, чем у европейцев. Маркерами высокой скорости прогрессирования ГА (SQRT) признаны исходная площадь ГА (SQRT; $P = 0,002$) и наличие ретикулярных псевдодруз ($p < 0,001$) (Yukiko Sato, 2023).

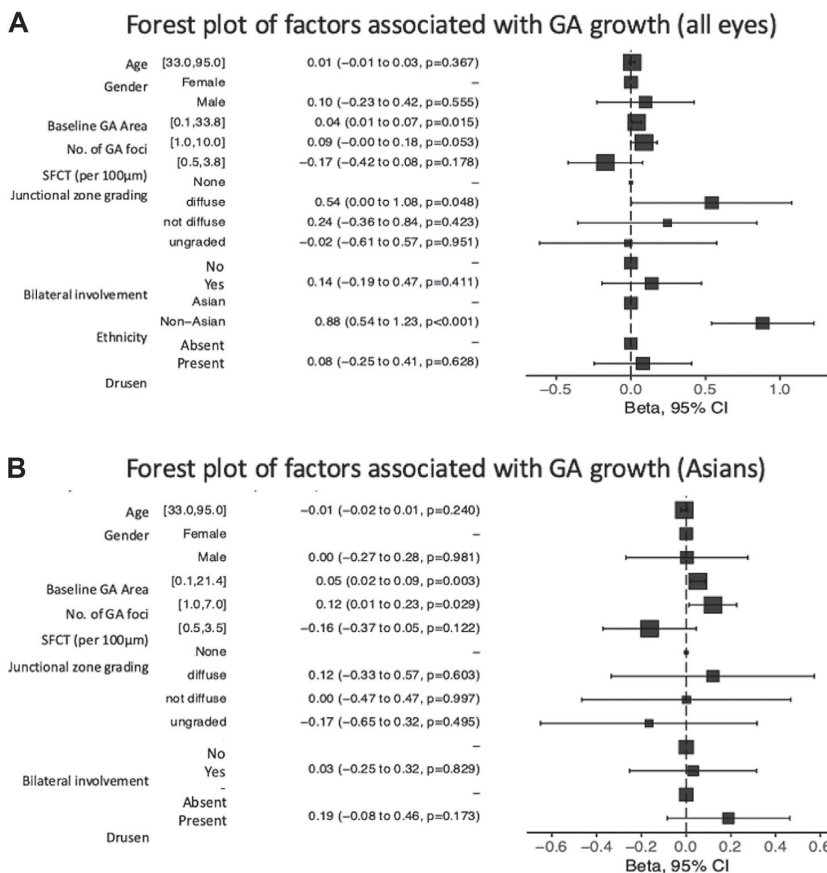


Рисунок 28 А, В. Диаграммы факторов, связанных со скоростью роста географической атрофии (ГА). А — Во всей когорте факторами, связанными с ростом, были этническая принадлежность, паттерн аутофлюоресценции глазного дна, исходная площадь ГА и количество очагов ГА; В — У азиатов значимой была только исходная площадь ГА; С — У не азиатов значимой была только картина аутофлюоресценции соединительной зоны глазного дна. CI — доверительный интервал; SFCT — субфовеолярная толщина хориоидеи. Взято из: Yukiko Sato, 2023.

C Forest plot of factors associated with GA growth (Non-Asians)

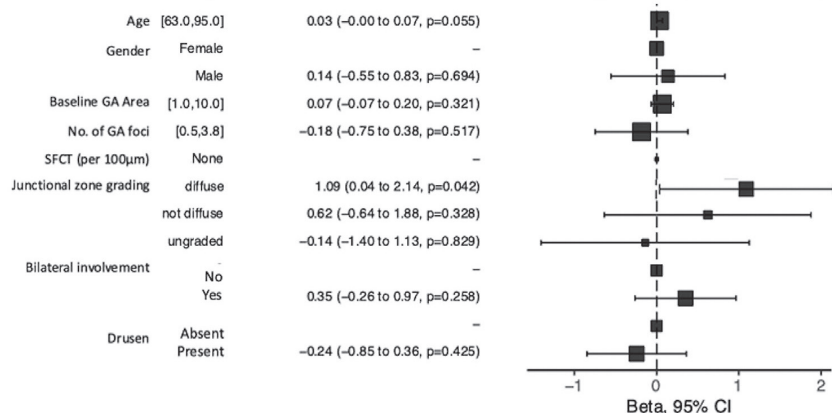
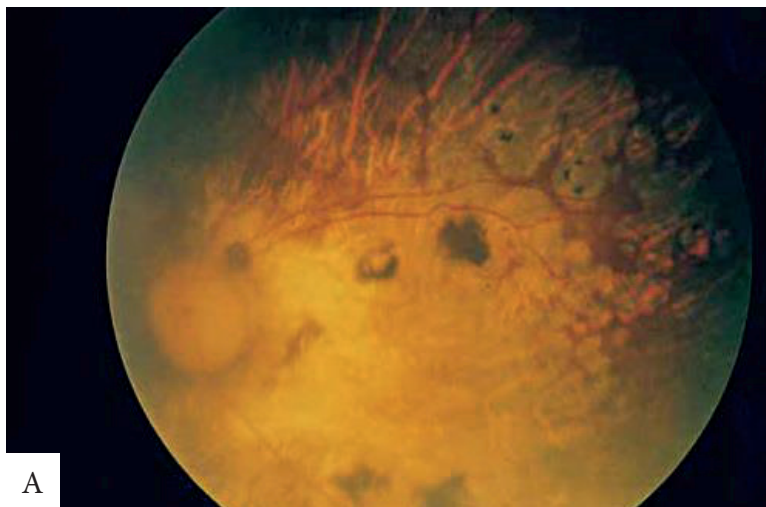


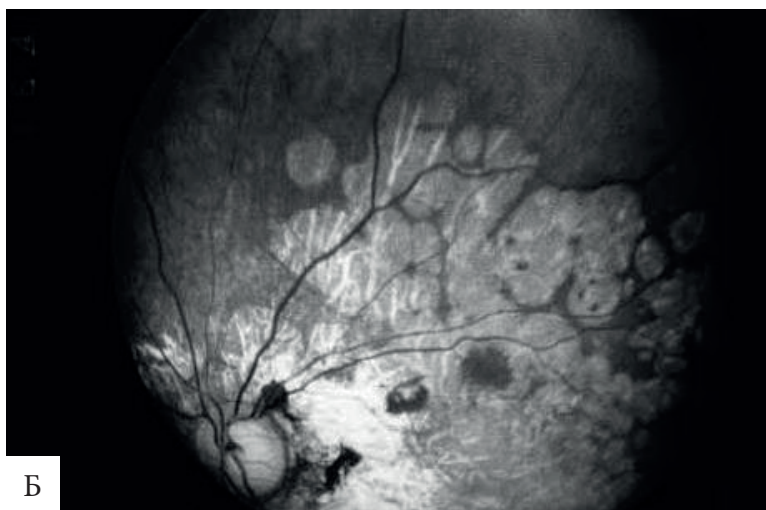
Рисунок 28 С. Диаграммы факторов, связанных со скоростью роста географической атрофии (ГА). С — у не азиатов значимой была только картина аутофлюоресценции соединительной зоны глазного дна. CI — доверительный интервал; SFCT — субфовеолярная толщина хориоидеи. Взято из: Yukiko Sato, 2023.

В Гренландии описана необычная форма ВМД, названная ретино-хориоидальной атрофией (RCA) (рис. 29.) Клиническая картина RCA — перипапиллярная и центральная ретино-хориоидальная атрофия сочетается со склерозом, ее впервые описал в 1997 году Ostensfeld-Akerblom, обследуя 22 пациента с ВМД, из них у 12 (54,5 %) пациентов был RCA. Все пациенты были инвалидами по зрению с остротой зрения менее или равной 6/60 по Snellen. В связи с этим эта форма заболевания была признана наиболее распространенным типом ВМД в этом гренландском исследовании (рис. 29) (Ostensfeld-akerblom, A., 1999)

Картина заболевания ВМД у афроамериканцев и азиатов также отличается от той, что присутствует у белого населения.



А



Б

Рисунок 29 А и Б. Ретино-хориоидальная форма ВМД у жителей Гренландии.
Пояснение в тексте.

Более распространенной формой ХНВ в азиатской этнической группе признана полипозидная хориоидальная васкулопатия (PCV) (Ciardella, A. P., 2004). В Ванкувере было выявлено 88 этнических китайцев с ВМД, верифицированной с помощью ангиограмм и фотографий глазного дна. По сравнению с пациентами европейского происхождения среди китайцев в 2 раза чаще встречалась отслойка РПЭ (OR 2.6, 95 % CI 0.7–10.1) (Ciardella, A. P., 2004).

Понимание географического распределения заболеваемости по регионам земного шара имеет решающее значение для разработки глобальных стратегий профилактики заболеваний. С практической точки зрения представляет интерес более высокая заболеваемость ранней ВМД с более низкой заболеваемостью поздней ВМД в Африке. Высокая заболеваемость ранней ВМД у африканцев может быть результатом более значительного воздействия УФ-излучения (Chalam, K.V., 2011; McCubrey, J.A., 2006; Roduit, R.S., 2008; Tratsk, K.S., 2009) и генетической предрасположенности (Woo, J.H., 2009) или большей восприимчивости (Kaarniranta, K., 2013) к воспалению. Однако из-за ограниченного количества исследований, проведенных в Африке, вывод далек от окончательного. По сравнению с Азией, совокупная заболеваемость ранней и поздней ВМД остается выше в Европе и Океании, где основная популяция жителей принадлежит к белой расе. Среди четырех основных этнических групп ежегодная заболеваемость ВМД является самой высокой среди белокожих, что соответствует результатам предыдущих исследований (Bikbov, M.M., 2020; Brandl, C., 2016; Bressler, S.B., 2017). Причины, которые могли бы объяснить этнические различия, остаются неясными. Одним из возможных объяснений является то, что в ретинальном пигментном эпителии и сосудистой оболочке у лиц с белой кожей меньше защитного меланина, чем в других этнических группах (Gorgels, T.G., 1998; Dunn, K.C., 1996; Gambril, J.A., 2019). Меланин может действовать как поглотитель свободных радикалов и ингибитор миграции и пролиферации эндотелиальных клеток. Другие возможные объяснения включают различия в частоте генетических маркеров ВМД, например, CHF (1q25-31) и ARMS2/HTRA1 (10q26)) (Fett, A.L., 1996; Francis, P.J., 2007; Gibson J., 2012; Fisher, D.E., 2015) и воздействие факторов окружающей среды, образа жизни и характера питания, или уровень здравоохранения и др. Таким образом,

ежегодная заболеваемость ВМД в разных регионах мира среди представителей белой, желтой и черной расы может значительно различаться.

Систематические обзоры и метаанализы, касающиеся этого аспекта ВМД, постоянно обновляются. В ранних публикациях ежегодная заболеваемость поздней ВМД составляла 0,35 % у белых американцев и 0,14 % у европейцев, что согласуется с результатами исследования Miao Zhou по поздней ВМД. Однако, помимо возраста, также обнаружено, что регион и этническая принадлежность связаны с заболеваемостью поздней ВМД (Miao Zhou, 2016).

ГЛАВА 6. ГЕНДЕРНАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ И ВМД

Гендерный признак показал себя противоречиво в качестве фактора риска ВМД. Большинство исследований не смогли продемонстрировать явную гендерную предрасположенность к ВМД, в частности до 75 лет. Однако различия появились к концу восьмой декады жизни. Так, исследование Beaver Dam указало на более высокую частоту клинических признаков ранней ВМД среди женщин старше 75 лет (коэффициент соотношения женщины/мужчины = 2,2:1) (Klein, R., 1997) и более высокую частоту экссудативной формы ВМД (Klein, R, 1992). Эти различия необъяснимы одним только фактом более ранней смертности мужчин по сравнению с женщинами. При этом относительный риск гендерного фактора был рассчитан как 1,27, что не позволило достичь разницы в показателях мужчин и женщин.

Mitchell и соавт. в исследовании Blue Mountains, разбив пациентов по возрастным группам с разницей в 10 лет, установили постоянное небольшое превышение распространенности ВМД среди женщин, но при корректировке данных по возрасту методом логистической регрессии эта разница была признана незначимой.

Smith и соавт. также не выявили гендерной разницы в показателях распространенности ВМД в исследованиях Beaver Dam, Rotterdam и Blue Mountains (Smith, W, 2001). Evans пришел к заключению, что хотя отдельные публикации продемонстрировали повышенный риск в старших возрастных группах у женщин, нет подтверждения, что все возрастные эффекты были приняты во внимание (Evans, J. R., 2001).

Метаанализ, проведенный Chakratharty и соавт., также не выявил существенной связи между женским полом и поздней стадией ВМД (Chakravarthy, U, 2010). В его метаанализ были включены 2 исследования случай-контроль (AREDS, Report Number 3. Ophthalmology. 2000, Blumenkranz MS, 1986), 2 поперечных исследования (Smith, W., 2001; Kawasaki, R, 2008) и два проспективных исследования (Buch H, 2005, van Leeuwen, R., 2005). В проспективных исследованиях относительный риск составлял 1,01 (95 % ДИ 0,89–1,16) (Vinding T, 1992). В исследованиях случай-контроль общий ОШ для женского пола составлял 1,00 (95 % ДИ 0,83–1,21), в поперечных исследованиях — 1,06 (95 % ДИ 0,78–1,44) (рис. 30).

Gender

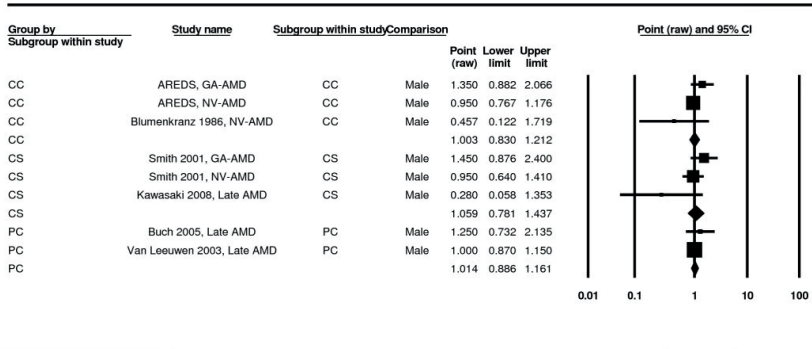


Рисунок 30. Объединенное отношение шансов для поздней стадии ВМД по полу (женщины и мужчины). Взято из: Chakravarthy, U., 2010

В другом метаанализе были получены данные, указывающие на более высокий риск нВМД у женщин (ОШ: 1,2; 95 % ДИ: 1,0–1,5). По сравнению с исследованиями, в которых использовали фоторегистрацию глазного дна и международные системы классификаций, работы, в которых прибегли к альтернативным классификациям, чаще диагностировали позднюю стадию ВМД у женщин (ОШ: 2,7; 95 % ДИ: 1,1–2,8). И показатели были еще выше в исследованиях, в которых применяли альтернативные классификации без фоторегистрации глазного дна (ОШ, 2,9; 95 % ДИ, 1,3–7,8). Расчетная распространенность поздней стадии ВМД в этом исследовании составила 1,4 % (95 % ДИ: 1,0 %–2,0 %) в возрасте 70 лет, возрастала до 5,6 % (95 % ДИ: 3,9 %–7,7 %) в возрасте 80 лет и до 20 % (95 % ДИ: 14 %–27 %) в возрасте 90 лет (Rudnicka Alicja R., 2012).

Таким образом, поздние стадии ВМД превалируют в более пожилом возрасте среди женщин.

ГЛАВА 7. ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВМД

Ожирение является серьезной проблемой общественного здравоохранения, увеличивающейся из года в год во всех регионах мира. Ожирение является признанным фактором риска инфаркта и инсульта. С избыточным весом тесно связаны диабет, гипертония и дислипидемия, которые играют ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний (Tang, N., 2022; Anari, R., 2017; Delpino, F.M., 2023; Guh, D.P., 2009). Перечисленная патология является причинами ранней смерти. По данным Всемирной организации здравоохранения, ожирение — одна из десяти главных угроз здоровью человека.

Наряду с этим появляется все больше доказательств, связывающих ожирение с развитием ряда глазных заболеваний, таких как диабетическая ретинопатия, катаракта, глаукома и **ВМД**. Ассоциация ожирения с ВМД может быть прямой и опосредованной через связь с диабетом, гипертонией, дислипидемией или через нарушение метаболических процессов в тканях глаза и в организме человека в целом (Ahmed Bilal, 2024). Таким образом, связь между ожирением и плохим здоровьем давно доказана.

Причины ожирения известны, прежде всего это плохие привычки, включая малоподвижный образ жизни и характер питания, в частности, высокое потребление жиров, сахара и других углеводов.

Прогнозируется, что к 2035 году более четырех миллиардов (51 %) от общей численности населения мира будут иметь избыточный вес или ожирение. Согласно расчетам это приведет к глобальному экономическому бремени в размере 4,32 триллиона долларов в год (World Obesity Federation: 2025).

Ожирение — крайняя форма избыточного веса, определяемая как индекс массы тела (**ИМТ**) более 30 кг/м². Индекс массы тела (**ИМТ**) человека обычно используется для оценки степени ожирения. Формула для расчета **ИМТ** заключается в делении веса (кг) на рост (см) в квадрате. На основе значения **ИМТ** людей можно классифицировать по четырем уровням:

- недостаточный вес,
- нормальный вес,
- избыточный вес,
- ожирение.

ИМТ обеспечивает грубый количественный стандарт для оценки уровня ожирения, но накопление жира в разных частях тела не может быть оценено точно.

Установлено, что накопления жира в разных участках тела может оказывать разные эффекты на здоровье. Новой метрикой для измерения веса тела является индекс талии с поправкой на вес (**ИБВ**; англ.WWI), который рассчитывается путем деления окружности талии на квадратный корень из значения роста (см), а также окружность талии (**ОТ**) и соотношение окружностей талии и бедер (**ОТТ**) (Knowler, W.C., 2002). По сравнению с ИМТ, ИБВ более точно отражает степень абдоминального ожирения (Shariq, O.A. 2020; Cheung, N., 2007). ИБВ — новый индикатор ожирения. По сравнению с ИМТ он больше ориентирован на отражение центрального ожирения. Центральное ожирение характеризуется большим количеством жира в туловище и животе, чем в конечностях (Shang, X., 2012). Предыдущие исследования показали, что ИБВ тесно связан с кальцификацией артерий, минеральной плотностью костей и заболеванием почек.

Ожирение является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонической болезни и липидных нарушений и, следовательно, предрасполагает к атеросклерозу (Arnarsson, A., 2006; Defay, R., 2001; Hyman, L., 1983; 2000; Katsi, V.K., 2015; Klein, R., 1993; 2010) и образованию друз (Arnarsson, A., 2006; Athyros, V.G., 2008)

В офтальмологии проблему ожирения стали изучать в рамках научной гипотезы, согласно которой этот фактор является общим предшественником как сердечно-сосудистых заболеваний, так и ВМД. Было проведено несколько полноценных поперечных (однократных) и продольных (продолжительных обсервационных, многократных) клинических исследований (КИ), результаты которых оказались неоднозначными.

Большинство людей с избыточным весом или ожирением уже больны диабетом 2 типа (СД2), при этом увеличение жира в области живота является основным фактором, способствующим формированию резистентности к инсулину (Klein, S., 2022). Потеря веса на 7 % может снизить/отсрочить/замедлить риск/начало СД2 на 58 % (Knowler, W.C., 2002). Инсулинорезистентность, вызванная ожирением, способствует перепроизводству триглицеридов (Howard, B.V., 1999). Гипертония, будь то в сочетании с диабетом или отдельно, также связана с ожирением

(Shariq, O.A., 2020). Часто упускаемые из виду последствия ожирения заключаются в его глубоком влиянии на здоровье глаз. Новые исследования выявили убедительные связи между избыточным весом тела и широким спектром офтальмопатологии (Cheung, N., 2007).

7.1. Причины связи ожирения с ВМД

Установлены несколько патогенетических механизмов ожирения, ухудшающих здоровье человека и здоровье его глаз.

Во-первых, люди с ожирением имеют **аномальный липидный обмен веществ**, из-за этого нарушаются многие физиологические процессы (Waspodo, N., 2023). Установлено, что уровень адипонектина в сыворотке пациентов с избыточным весом или ожирением ниже возрастной нормы, а низкий уровень адипонектина способствует возникновению и развитию ДР, а также глаукомы и ВМД (Zhao, X., 2023; Ng Yin Ling, C., 2021; Klein, R., 2003).

Адипонектин — биологически активный белок, секретируемый адипоцитами, который поддерживает стабильный уровень сахара в крови и предотвращает миграцию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудов (Liu, W., 2017). Нарушения обмена глюкозы в сетчатке — ключевой механизм патогенеза многих заболеваний, включая нейродегенеративные — ПОУГ и ВМД. В арсенале ретинальных клеток предусмотрены уникальные и высоко специализированные ферменты, контролирующие обмен глюкозы, это: энлаза и нейронспецифическая энлаза. Последняя присутствует только (!!!) в сетчатке, что подчеркивает ее значение в процессах жизнедеятельности ретинальных клеток. Соответственно, нарушения обмена глюкозы могут привести к дефициту энергетических запасов нейронов и способствовать их гибели. **Во-вторых**, ожирение считается одной из основных причин, по которой организм человека может **пребывать в состоянии хронического воспаления**, приводящего к резистентности к инсулину, дисфункции эндотелиальных клеток (один из факторов риска ПОУГ и нВМД) и нарушениям метаболических процессов в организме человека. Они особенно значительны в висцеральном жире (Hata, M., 2023), поэтому **тип ожирения у человека имеет значение для здоровья его глаз**.

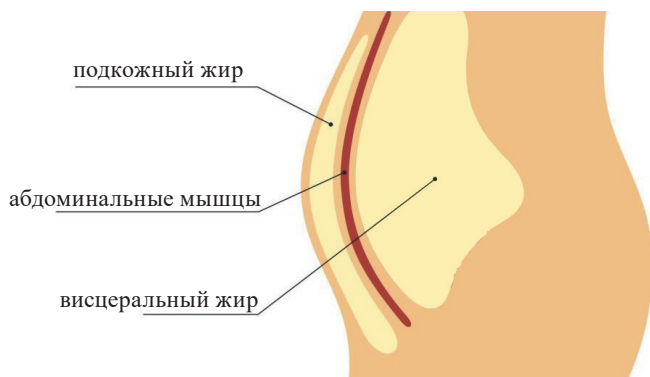


Рисунок 31. Места скопления жира при ожирении

Ожирение делится на 2 типа: висцеральное и подкожное (рис. 31).

При висцеральном типе жир накапливается в брюшной полости (вокруг внутренних органов); при подкожном типе ожирения, соответственно, он аккумулируется в подкожной клетчатке. Полагают, что именно висцеральный тип ожирения наиболее вреден для здоровья человека и здоровья глаз. Висцеральный жир секретирует различные биологически активные вещества, например, фактор некроза опухоли альфа, ростовые факторы и др. При висцеральном типе ожирения их секреция становится аномально высокой.

Ng Yin Ling и соавт. изучали провоспалительные адипокины водянистой влаги передней камеры глаза (лептин, резистин, ФНО- α , липопротеины, MCP-1, липокалин-2) в когортах больных с ожирением, определяемым по ИМТ и окружности талии, и с ДР и без ДР (маркеры: серпин E1, ИЛ-1 β и ИЛ-8). Авторы обнаружили, что ИМТ был связан только с лептином. Напротив, концентрация провоспалительных адипокинов в камерной влаге у пациентов с ДР и ожирением, определяемым по окружности талии, была выше, чем у лиц без ДР, что предполагает тесную корреляцию между абдоминальным ожирением и заболеваниями сетчатки в виде ДР (Ng Yin Ling, С., 2021).

Во-вторых, в аспекте объяснения возможных причин связи ожирения с ВМД предложена и другая гипотеза, согласно ко-

торой у лиц с ожирением повышен уровень иных провоспалительных факторов, таких как компоненты комплемента (Defay, R., 2001). Эти провоспалительные молекулы поддерживают воспаление в тканях глаза и нарушают функции РПЭ, способствуя развитию и прогрессированию ВМД.

В-третьих, в результате гиперсекреции факторов роста при висцеральном ожирении **повышается не только уровень сахара в крови, но и артериальное давление, уровень «плохого холестерина»** (липопротеиды низкой плотности) и т.д. Соответственно, чем больше нарушается липидный обмен, тем быстрее прогрессирует атеросклероз и возрастает риск развития инфаркта миокарда или инсульта, которые являются заболеваниями, высоко коррелирующими с ВМД (Mitchell, P., 2002; Polska, E., 2007).

Четвертой причиной связи ожирения с ВМД является **снижение протекторного эффекта каротиноидов**. У людей с ожирением всегда присутствует дефицит этих веществ в сетчатке, обладающих протекторными свойствами в отношении ВМД (Nolan, J., 2004; 2007). Известно, что жировая ткань является главным местом хранения каротиноидов, которые по мере увеличения массы тела все больше поглощаются адипоцитами. Как следствие, меньшее количество этих каротиноидов будет поступать в макулу (Nolan, J., 2004; 2007).

Пятой причиной повышения риска развития ВМД при ожирении является **повышение частоты ночного апноэ у лиц с ожирением**. Известно, что от 40 до 90 % людей с ожирением страдают Обструктивным Апноэ Сна (ОАС) (Patial, K., 2023). Это расстройство классифицируется как полный или частичный коллапс дыхательных путей во время сна и связано со снижением уровня насыщения крови кислородом. ОАС может ускорить прогрессирование ВМД, особенно при плохом гликемическом контроле (Dhiman, P., 2024). ОАС также ассоциируется с неартериитной передней ишемической оптической нейропатией. Полагают, что отек и ишемия зрительного нерва возникают из-за быстрых колебаний артериального давления и внутричерепного давления вместе с ночной гипоксемией во время эпизодов апноэ, что нарушает перфузию головки зрительного нерва, приводя к ускоренному прогрессированию потери слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) при умеренном и тяжелом ОАС (Cheong, A.J., 2023).

Шестой причиной и механизмом развития ассоциации между ожирением и ВМД признано **появление резистентности к**

лептину при ожирении. Лептин — гормон, вырабатываемый адипоцитами, играющий центральную роль в регуляции энергетического баланса и метаболических процессов. Развитие резистентности к лептину при ожирении приводит к нарушению сигнализации, сохранению чувства голода, избыточному поглощению пищи и увеличению веса, а также к поддержанию системного воспаления, гиперсекреции воспалительных цитокинов и окислительного стресса, что в совокупности способствует запуску патогенеза сразу нескольких заболеваний глаз, включая ВМД, катаракту, глаукому и ДР (Vilariño-García, T., 2024).

Высокий ИМТ связан с изменениями в липидном обмене сетчатки на клеточном уровне, приводя к ускоренному накоплению друз, богатых липидами, что характерно для ранней ВМД (Hata, M., 2023).

Другой потенциальный путь включает в себя более высокую секрецию провоспалительных цитокинов у людей с ожирением, что может негативно влиять на клетки пигментного эпителия сетчатки (RPE), приводя к их дисфункции и, как следствие, развитию ВМД (Naas, P., 2015). Когда клетки RPE умирают, возникает географическая атрофия, прогрессирующая форма сухой ВМД, при этом фоторецепторные клетки, покрывающие области географической атрофии, утрачивают свои функции, а затем гибнут. Другая связь между ожирением и ВМД осуществляется через окислительный стресс (Zhang, Q.Y., 2016).

Седьмая причина. И наконец, ожирение связано с так называемой фоновой сосудистой ретинопатией и с замедлением скорости кровотока через сосудистую сеть сетчатки. Это приводит к хронической ишемии (пусковой механизм ВМД) и прогрессирующему повреждению сетчатки. Системные эффекты ожирения, включая воспаление и сосудистую дисфункцию, также способствуют развитию и прогрессированию хронической ишемии (Rogers, S., 2010).

Сочетание указанных факторов подчеркивает широкое влияние ожирения на здоровье ретинальных сосудов и самой сетчатки (Rogers, S., 2010). Так, с ожирением тесно связана окклюзия вен сетчатки (RVO). У людей с ожирением вероятность развития RVO в четыре раза выше, чем у людей с нормальным ИМТ (Kim, Y., 2024). Имеющийся повышенный риск особенно возрастает при наличии сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, диабет и дислипидемия, которые чаще встречаются в

когорте у людей с ожирением. Кроме того, повышенный ИМТ также связан с измененной динамикой кровотока, что может способствовать венозному застою, критически важному фактору развития RVO (McIntosh, R.L., 2010). Эти сосудистые изменения предрасполагают как к окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС), так и ее ветвей.

Окклюзия артерии сетчатки (RAO) также связана с ожирением, хотя встречается реже, чем RVO. Люди с ожирением подвержены более высокому риску эмболических событий из-за повышенной распространенности атеросклероза, заболеваний сонных артерий и сердечных аномалий. Все перечисленное способствует развитию RAO (Dagra, A., 2023), инсультов, транзиторных ишемических атак и ишемического синдрома глаза, при котором снижение перфузии приводит к гипоксии сетчатки и неоваскуляризации, включая нВМД.

7.2. Связь между ожирением и ВМД в клинических исследованиях

Несколько крупных популяционных исследований продемонстрировали значительную достоверную связь между ожирением и риском развития поздней ВМД, хотя не доказали ее для ранней ВМД (Ng Yin Ling, C., 2021). Несоответствия, связанные с ранней ВМД и ожирением, могли быть обусловлены сложностями в выявлении заболеваний макулы на самых ранних, бессимптомных стадиях (Klein, R., 2003). Большое когортное КИ, проведенное в 2003 году, показало, что более высокий ИМТ в значительной степени повышает риск прогрессирования ВМД от ранней к поздней стадии (Klein, R., 2003).

В нескольких последовательно проводимых КИ **Beaver Dam Eye Study** ИМТ был заявлен фактором высокого риска для распространенных пигментных аномалий сетчатки (ранняя стадия ВМД) у женщин, но не для поздней стадии ВМД (Klein, B.E.K., 1994; 2003). Проспективное КИ **Beaver Dam** подтвердило, что через пять лет случайные пигментные изменения сетчатки (но не другие признаки ВМД) чаще встречались у лиц с ожирением, чем среди людей с нормальным весом (Klein, B.E.K., 2003).

В поперечном КИ **POLA** у лиц с ИМТ >30 риск ранней стадии ВМД в виде пигментных изменений макулы и риск поздней стадии ВМД в 2 раза превышал риск для лиц с ИМТ <25 (Delcourt,

С., 1999; 2005). Аналогичные данные предоставило проспективное КИ **Physicians'Health Study**, проведенное в США (Clemons, T.E., 2005).

В поперечном КИ **Blue Mountains Eye Study** повышенный и сниженный ИМТ ассоциировались с повышенным риском распространенности ранней стадии ВМД (Mitchell, P., 2002; 2005). В этом же исследовании было установлено, что худые мужчины (ИМТ <22) также испытывают повышенный риск ранней ВМД, независимо от других потенциальных смешанных переменных. Установленный факт выявил обратную связь ИМТ с риском ВМД.

Проспективное продольное японское исследование **Hisayama** (Miyazaki, M., 2005), а также объединенные данные КИ **Beaver Dam** (Klein, B.E.K., 1994; 2000; 2003), **Blue Mountains** (Mitchell, P., 2002; 2005) и **Rotterdam**, напротив, не подтвердили связь между повышенным ИМТ и развитием ВМД (van Leeuwen, R., 2003).

Обсервационные (продольные, многократно повторяющиеся) КИ предоставили доказательства связи ВМД с ИМТ, при этом выявлена положительная связь между развитием ранней стадии ВМД и высоким ИМТ (Klein, R., 1995; Smith, W., 1998).

В исследовании **AREDS** было обнаружено, что увеличение массы тела ассоциируется с повышением риска возникновения ГЛК в среднем через **6,3 года наблюдения**, также как и с развитием нВМД (Clemons, T.E., 2005; AREDS report no. 8; 2001, report no 3, 2000).

Seddon J.M., оценивая прогрессирование от ранней или промежуточной до поздней стадии ВМД, продемонстрировал повышенный риск прогрессирования для лиц с более высоким ИМТ (Seddon, J.M., 2001). Было замечено, что при ИМТ в диапазоне 25–29 относительный риск ВМД составляет 2,28, а при ИМТ ≥ 30 этот же показатель составляет 2,4 ($P = 0,07$).

Таким образом, были определены положительные корреляционные связи между высоким ИМТ и развитием ранней стадии ВМД (Dugel, P.U., 2020; Klein, R., 2007; Schaumberg, D.A., 2001; Seddon, J.M., 2003), а также поздних ее форм — географической атрофии и нВМД (Klein, R., 2001). Доказана связь ВМД с ИМТ обсервационными и крупными популяционными исследованиями (Varma, R., 2004; Arnarsson, A., 2006; Jonasson, F., 2005).

Высчитаны средние показатели ИМТ для каждой из стадий и форм ВМД. Так, средний ИМТ в случаях нВМД составил $27,74 \pm 4,93$ кг/м², средний ИМТ в случаях любой ВМД —

25,58 ± 2,90 кг/м², а средний ИМТ в контрольной группе без ВМД — 23,85 ± 3,31 кг/м². Различия с контролем и ВМД статистически достоверны (p < 0,001). Регрессионный анализ показал, что **увеличение ИМТ на единицу приводит к увеличению вероятности развития ВМД в 4,3 раза** (p < 0,001).

Форма ожирения также имела значение в оценке степени риска. В частности, в развитии ранней стадии ВМД у женщин было учтено соотношение талии и бедер. Выявлены достоверные различия показателей ОТ в группах ВМД и контроле (p < 0,001). (Jonasson, F., 2003). J.M. Seddon подтвердил, что более высокий ОТ двукратно увеличивает риск прогрессирования ВМД (p = 0,02). Средний ОТ в случаях нВМД составил 104,6 ± 5,7 см, при общей ВМД — 102,6 ± 6,1 см, а в контрольной группе без ВМД — 91,7 ± 6,7 см; разница была между контролем и двумя группами ВМД достоверна (ANOVA; p < 0,001). Линейный регрессионный анализ показал, что **увеличение ОТ на 1 единицу повышает вероятность развития ВМД в 7,9 раза** (p < 0,001) (Seddon, J.M., 2003).

Adams M.K. и соавт. показали, что вероятность развития ранней ВМД = 0,9 (p = 0,7), а поздней ВМД = 1,83 (p = 0,02) (Adams, M.K., 2011).

Qian-Yu Zhang и соавт. (2016) выполнили метаанализ и оценили силу взаимосвязи между категориями индекса массы тела (ИМТ) и риском (OR и 95 % CI) ВМД на разных стадиях. **Авторы** в метаанализ включили семь проспективных когортных исследований с 1613 случаями ВМД, выявленными среди 31151 субъектов. Все 7 включенных исследований были посвящены анализу связи ожирения с риском ВМД; при этом пять из них (Mares, J.A., 2011; Buch, H., 2005; Klein, R., 2003; Seddon, J.M., 2003; 2011) обнаружили эту связь, а три исследования доказали ее статистически (Seddon, J.M., 2003; 2011).

Четыре исследования (Mares, J.A., 2011; Schaumberg, D.A., 2001; Tan, J.S., 2007; Klein, R., 2003) изучали связь между недостаточным весом и заболеваемостью ВМД. Не выявлено значимой связи между сниженным весом и любой ВМД (RR = 0,96, 95 % ДИ 0,74–1,18, p = 0,74) или ранней стадии (RR = 0,83, 95 % ДИ: 0,54–1,13, p = 0,30) и поздней стадии ВМД (RR = 1,13, 95 % ДИ: 0,79–1,48, p = 0,19). Продолжительность наблюдения в исследованиях варьировала от 4 до 14,6 лет.

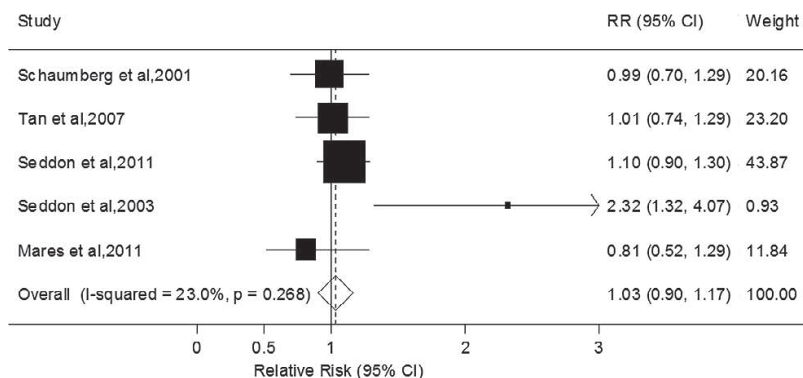


Рисунок 32. График с демонстрацией связи избыточной массы тела с ВМД. Квадраты и линии указывают относительные риски (ОР) и их ДИ по логарифмической шкале для каждого исследования. Объединенный относительный риск представлен внизу. Размер черных квадратов указывает на относительный вес каждой оценки. Взято из: Qian-Yu Zhang, 2016

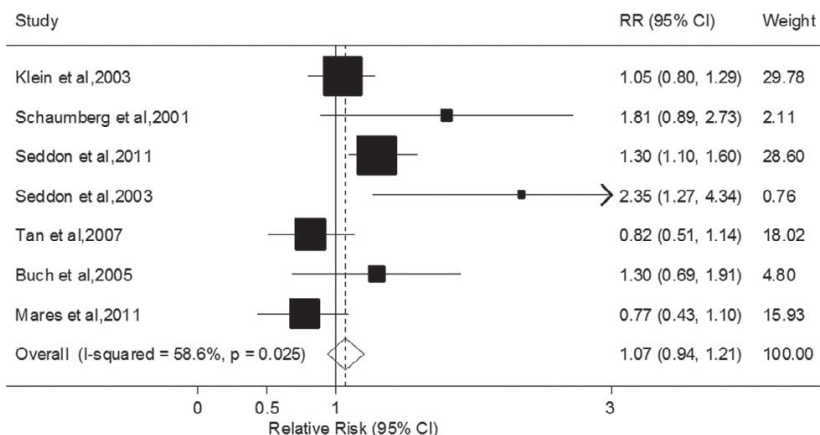


Рисунок 33. График демонстрирует связь между ожирением и ВМД. Прямоугольники и линии обозначают относительные риски (ОР) и их доверительные интервалы (ДИ) в логарифмической шкале для каждого исследования. Объединенный относительный риск представлен ромбом. Размер чёрных квадратов указывает на относительный вес каждой оценки. Взято из: Qian-Yu Zhang, 2016

По данным Qian-Yu Zhang, связь просто «избыточного веса» оставалась незначимой для ранней ($RR = 0,92$, 95 % ДИ: 0,68–1,15; $p = 0,54$) и поздней ВМД ($RR = 1,09$, 95 % ДИ: 0,93–1,25; $p = 0,18$). Зато среди лиц с явным ожирением имело место 32 % увеличение риска развития поздней ВМД ($RR = 1,32$, 95 % ДИ: 1,11–1,53, $p < 0,01$), хотя связи с ранней ВМД не установлено ($RR = 0,91$, 95 % ДИ: 0,74–1,08; $p = 0,67$). Повышенный ИМТ продемонстрировал линейную зависимость «доза-реакция» для риска ВМД, который увеличивался на 2 % ($RR = 1,02$, 95 % ДИ: 1,01–1,04) на каждый 1 кг/м² прироста ИМТ у лиц с избыточным весом и ожирением. Авторы пришли к выводу, что ИМТ связан с увеличением риска ВМД, что указывает на то, что поддержание нормальной массы тела и предотвращение ожирения может обеспечить замедление или даже потенциальную профилактику перехода в позднюю стадию заболевания (рис. 32–33).

В когорте клинического исследования AGES (Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik) из 2868 участников больший ИМТ был статистически значимым, независимым фактором риска, связанным с развитием ВМД после поправки на возраст и пол (Jonasson, F., 2014) Этот результат согласуется с выводами исследования POLA, которое показало 2,29 и 1,54 кратное увеличение риска поздней ВМД и пигментных аномалий макулы у тучных людей в возрасте 60 лет и старше (Delcourt, C. 2001).

Однако эти корреляции не были подтверждены в поперечном исследовании Munch, I.C. (Munch, I.C., 2013) и группой BOSS (Beaver Dam Offspring Study), показавшей, что ожирение, напротив, защищает от ранней ВМД (Klein, R., 2010). Такие несоответствия отчасти объяснены различиями в дизайне исследования.

В отличие от исследований случай-контроль и поперечных исследований, проспективные когортные исследования предоставляют более весомые доказательства для выяснения направления взаимосвязи. Более того, выявляемые эффекты для разных дизайнов исследования зависят от источников смещения. Сочетание разных дизайнов исследования, обеспечивающих разную силу доказательств, приводят к существенной гетерогенности, поэтому ниже мы приводим метаанализ только когортных исследований.

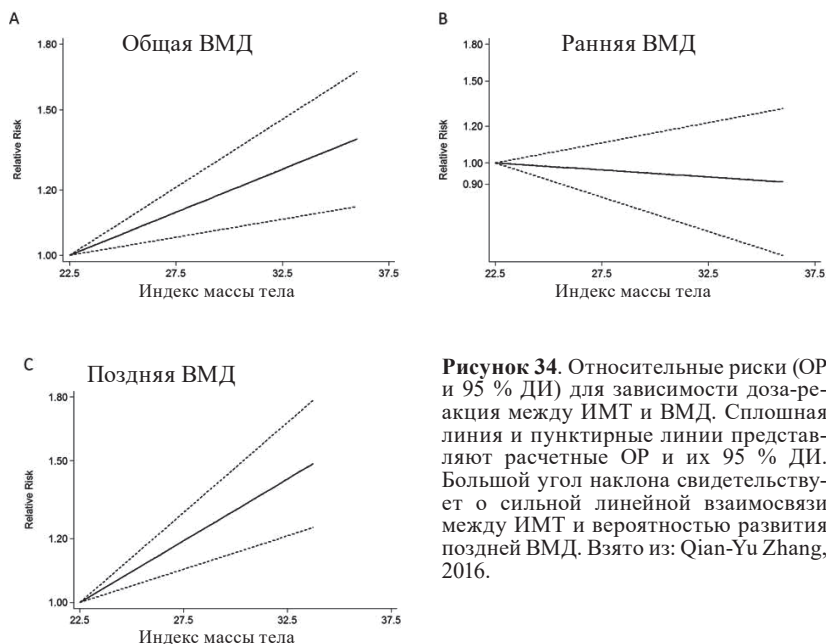


Рисунок 34. Относительные риски (ОР и 95 % ДИ) для зависимости доза-реакция между ИМТ и ВМД. Сплошная линия и пунктирные линии представляют расчетные ОР и их 95 % ДИ. Большой угол наклона свидетельствует о сильной линейной взаимосвязи между ИМТ и вероятностью развития поздней ВМД. Взято из: Qian-Yu Zhang, 2016.

Метаанализ Qian-Yu Zhang показал, что избыточная масса тела, в частности, ожирение, связаны с повышенным риском поздней (но не ранней!) ВМД. Более слабое влияние избыточного веса/ожирения на раннюю стадию ВМД авторы объяснили отсутствием нарушения зрения и сложностями ранней диагностики ВМД. Таким образом, истинная связь ИМТ с ранней ВМД с большей вероятностью еще недооценена.

Qian-Yu Zhang и соавт. в метаанализе показали большую связь среди лиц с ожирением, чем среди лиц с избыточным весом. Результат был подтвержден дополнительным анализом «доза-реакция», который выявил линейную зависимость между ИМТ и риском ВМД (рис. 34).

Полагают, что в патогенезе ранних и поздних стадий ВМД участвуют разные механизмы патогенеза, и избыточный вес может оказывать разное влияние на эти две стадии заболевания (Boddu, S., 2014; Buch, H., 2005). Принадлежность к ожирению отражает высокий индекс массы тела. Между высо-

ким индексом массы тела (ожирение) и нВМД, в частности, ее поздними стадиями, прослеживается связь во многих работах. Авторы объясняют этот факт влиянием общих для ожирения и ВМД системных факторов риска (например, гипертонии) и характером питания (Zarbin, M.A., 2004; Zhu, B-Q, 1995). Хотя основные механизмы, связанные с метаболическим синдромом, до конца не изучены, измененная при этом синдроме клеточная передача сигналов в общих путях воспаления и оксидативный стресс внутри клетки ускоряют старение сетчатки и повышают ее восприимчивость к повреждению различными пусковыми патогенетическими механизмами.

Hirvelä Н. и соавт. предположили, что чрезмерное потребление калорий увеличивает риск окислительного повреждения, приводя к развитию ВМД (Hirvelä, Н., 2013).

Подобно ИМТ, ОТ признан информативным показателем ожирения, описывает различные модели абдоминального ожирения, которые имеют разные метаболические особенности по сравнению с моделью равномерного общего распределения жира. ОТ является важным фактором в прогнозировании возникновения метаболического синдрома, который, в свою очередь, предрасполагает к сосудистому стрессу и ВМД. Следовательно, контроль массы тела можно считать одним из эффективных методов предотвращения или задержки прогрессирования ВМД.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, доказана связь ожирения с повышением риска развития ВМД практически в половине исследований (Klein, R., 1993; Dugel, P.U., 2020, Schaumberg, D.A., 2001). По сравнению с лицами с нормальным весом (ИМТ 20–25) у лиц с ожирением (ИМТ > 30) риск развития поздней стадии ВМД возрастает в 2 раза (ОШ 1,2–2,2). Хотя есть исследования, не подтвердившие такую связь (Smith, W., 1996; Arnarsson, A., 2006).

Анализировали показатели окружность талии (ОТ) и соотношение окружностей талии и бедер (ОТТ), отражавшие тип ожирения. Снижение ОТТ продемонстрировало связь ожирения с риском развития ранней стадии ВМД у женщин (Kahn, H.A., 1977) и подтвердило связь между ИМТ и прогрессированием ВМД (Kahn, H.A., 1977; Kai, J.Y., 2023).



Рисунок 35. Патогенетические механизмы ожирения и ВМД

Таким образом, эксперты пришли к заключению, что ожирение может поддерживать несколько патогенетических механизмов, способствующих развитию и прогрессированию ВМД, и неблагоприятному исходу антиангиогенной терапии больных с нВМД, за счет хронического воспаления (повышение уровня комплемента, ФНОα, провоспалительных цитокинов) (Athtyros, V.G., 2008; Defay, R., 2001; Klein, R., 2013; Nolan, J.M., 1999); снижения антиоксидантной защиты, перераспределения каротиноидов (депонирование в адипоцитах и снижение в макуле) (Omenn, G.S., 1996; Seddon, J.M., 2003); повышения системного АД (Beatty, S., 2001; Fujihara, M., 2008; Katz, M.L., 2002); повышения чувствительности к окислительному стрессу и фотострессу (Delcourt, C., 1999; Hoffman, E.C., 2001; Jia, L., 2011); нарушения гемодинамики в хориоидее и сетчатке.

7.3. Мероприятия, направленные на снижение ИМТ

Соответственно, нормализация ИМТ теоретически, может способствовать устранению этих патогенетических механизмов, общих с ВМД, и улучшать исход заболевания. По результативности работа с этим модулируемым фактором риска может заменить собой целый арсенал фармакологических препаратов.

Подтверждением служит популяционное КИ, продемонстрировавшее, что **снижение веса тела сопровождается и снижением заболеваемости любой формой ВМД** (на 3 % снижения WHR, ОШ 0,71). Эффект проявляется значительнее у лиц с исходным ожирением (на 3 % снижения WHR, ОШ 0,41) (McIntosh, R.L., 2010).

Снижение веса можно достичь разными способами.... Существуют инновационные медицинские и хирургические методы лечения, доступные для борьбы с избыточным весом. Однако они приводят к серьезным последствиям для здоровья. Одним из таких радикальных способов является бариатрическая хирургия, которая хотя и эффективна для снижения веса и улучшения сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, тем не менее, сопряжена с определенными глазными рисками. Быстрая потеря веса и изменения метаболического статуса после бариатрических процедур приводят к дефициту питательных веществ, вторичному по отношению к мальабсорбции, особенно витаминов А, В12 и D, которые имеют решающее значение для поддержания здоровья глаз (Kim, J.C., 2023). Дефицит витамина А, болезнь Рейтера, распространенная после мальабсорбционных операций, таких как желудочное шунтирование, способствуют развитию **ночной слепоты, сухости глаз и, в тяжелых случаях, язвы роговицы** (Çalapkorur, S., 2020). Кроме того, бариатрическая хирургия увеличивает **риск оптической нейропатии**, вероятно, из-за дефицита витамина В12 и меди, что может привести к прогрессирующей потере зрения (Moss, H.E., 2016). Другие глазные осложнения включают повышенный риск развития катаракты и возможные изменения сетчатки из-за измененного метаболизма (Karimzad, S., 2022). Тщательный мониторинг пищевых пристрастий и прием добавок имеют решающее значение для снижения глазных рисков, связанных с бариатрической хирургией.

Резкое и внезапное снижение уровня триглицеридов в результате бариатрических операций, таких как резекция желудка, может спровоцировать внезапное избыточное отложение триглицеридов в сетчатке и, следовательно, является еще одной причиной липемии сетчатки.

Вторым способом снижения веса являются инъекции разных препаратов для снижения веса, например, агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), которые приобрели

популярность благодаря своей эффективности в отношении сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением. Однако эти методы лечения могут нести глазные риски, особенно связанные с быстрой потерей веса и метаболическими изменениями. Одной из потенциальных проблем является прогрессирование диабетической ретинопатии при уже существующем диабете, поскольку быстрое улучшение контроля уровня глюкозы в крови может привести к временному ухудшению микрососудистых осложнений сетчатки (Bain, S.C., 2019). Внезапное снижение веса с помощью инъекций препаратов для снижения веса также может привести к дефициту витаминов А и В12 (Tak, Y.J., 2021). Существует также опасение, что изменения метаболизма из-за быстрой потери веса, вызванные инъекциями препаратов для снижения веса, такими как агонисты рецептора GLP-1, влияют на регуляцию офтальмотонуса, создавая риск глаукомы у восприимчивых людей за счет повышения ВГД, ключевого фактора в развитии глаукомы (Nathaway, J.T., 2024).

Растущая распространенность ожирения и связанных с ним вторичных осложнений способствует заболеваемости ВМД, повышая риски. Ожирение усиливает глазной риск через такие механизмы, как системное воспаление, окислительный стресс и сосудистая дисрегуляция, а также усугубляет последствия сопутствующих заболеваний, таких как диабет, гипертония и дислипидемия. Связь между ожирением и ИИГ, диабетической ретинопатией и прогрессированием катаракты сильна, в то время как связь с глаукомой и ВМД демонстрирует большую изменчивость и требуют дальнейших исследований для выяснения основных механизмов и возможных причин.

Заболевания глаз, связанные с ожирением, можно предотвратить

Борьба с ожирением путем снижения веса и управления метаболическими процессами может значительно снизить риск заболеваний глаз. Однако способы, с помощью которых достигается снижение веса и скорость этого процесса, являются не менее важными факторами риска. Дополнение диетических потерь, возникающих в результате определенных процедур снижения веса, имеет важное значение для сохранения здоровья глаз.

Борьба с ожирением может помочь в профилактике прогрессирования ВМД и снижения глобального бремени потери зрения. Ожирение обратимо, но **потеря зрения при радикальном устранении проблемы ожирения часто необратима.**

Доказано, что пищевые добавки играют ключевую роль в замедлении прогрессирования ВМД. Высокодозные добавки с антиоксидантами, цинком и витаминами С и Е, наряду с диетой, богатой омега-3 жирными кислотами и лютеином, могут значительно снизить риск прогрессирования ВМД (Lee, Y., 2024). Эти добавки помогают защитить сетчатку от окислительного повреждения, обеспечивая дополнительный уровень защиты (Carneiro, Â., 2017).

Пропаганда здорового образа жизни и пищевых привычек, очевидно, является лучшей профилактической мерой и, вероятно, наиболее экономичной.

ГЛАВА 8. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ ВМД

Анализировать сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в качестве фактора риска ВМД эксперты начали в конце прошлого века. Проведено несколько исследований в разных регионах мира. Длительность наблюдения, конечные точки и дизайн исследований, способы диагностики и классификации ВМД, а также формы ССЗ (ишемическая болезнь миокарда, артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, инсульт, атеросклероз) в представленных работах существенно различались. Это вносило гетерогенность и обусловило различия в трактовке полученных результатов.

Так, во французском исследовании «случай-контроль» была выявлена статистически значимая связь между ИБС и ВМД (Chaine, G, 1998). Большое популяционное исследование NHANES III, выявило связь сухой ВМД с инфарктом миокарда среди не испаноязычной белокожей популяции (Klein, R 1999).

Другие популяционные исследования (**Blue Mountains Eye Study**, **POLA**, **Beijing eye study**, **AREDS** со сроком наблюдения 6,3 года), напротив, не выявили увеличения случаев ВМД среди лиц со стенокардией (Clemons, T. E.; 2005; Smith, W., 1998; 2001; Vinding, T., 1992; Klein, R., 1999; 2003; 2007; Delcourt, C., 1998; Tomany, S., 2004; Xu, L.; 2006).

Ретроспективное исследование **Medicare** изучало взаимосвязь между ВМД и инфарктом миокарда, стенокардией, гипертонией (Duan, Y., 2007). Авторы использовали 5 % случайную выборку из числа участников программы Medicare с 2000 по 2003 год, в которую вошли 134 246 человек с сухой ВМД и 32 788 человек с влажной ВМД. Все три заболевания были связаны с ВМД, особенно ее влажная форма. Изначально ВМД была достоверно связана с развитием инфаркта миокарда, из-за чего авторы предположили возможность существования единых предшественников между инфарктом миокарда и ВМД.

8.1. Последовательность развития заболеваний

Гипотеза о взаимосвязи ВМД с ССЗ базировалась на общих звеньях патогенеза этих заболеваний. Анализировали эту связь по-разному. В одних работах изучали распространенность ССЗ в популяции с ВМД, в других — распространенность ВМД сре-

ди больных ССЗ. Последовательность возникновения коморбидных заболеваний существенно влияла на результат.

Зарегистрировано 19 квалифицированных исследований в базах данных PubMed, Embase и Cochrane Library до 2021 г., анализирующих эту связь. При этом 9 исследований оценивали риск развития ВМД при ССЗ и 10 исследований — риск развития ССЗ при ВМД. В целом, доказательства риска ССЗ при ВМД выглядят более убедительными. Как ранняя, так и поздняя ВМД чаще предшествовали ССЗ, более существенная связь имела место при поздней ВМД. Более тесно с ВМД был связан инсульт, чем ишемическая болезнь сердца (Jungmin, L.E.E., 2021).

Исследования, опубликованные в период с 2003 по 2018 гг., включали семь исследований случай-контроль и 12 проспективных исследований. Большинство из них проведены в западных странах ($n = 16$), три из пяти, касающихся оценки риска любого ССЗ в когорте ВМД, сообщили о значительной положительной ассоциации (Liao, D., 2008; Duan, Y., 2007; Wieberdink, R.G., 2011), одно сообщило о значительной отрицательной ассоциации (Nguyen-Khoa, B.A., 2008), и еще в одном указано на незначимую положительную ассоциацию (Lee, W.A., 2017). Все исследования, кроме одного (Nguyen-Khoa, B.A., 2008), изучавшего риск инсульта при ВМД, указывают на положительную ассоциацию с нВМД (Lee, W.A., 2017; Liao, D., 2008; Wieberdink, R.G., 2011). Наконец, из исследований, касающихся ССЗ, в одном сообщалось о значительной положительной ассоциации (Duan, Y., 2007), еще одном — о значительной отрицательной ассоциации (Nguyen-Khoa, B.A., 2008) и в одном — о слабо положительной ассоциации (Lee, W.A.; 2017). В таблице представлена характеристика проведенных исследований (табл. 10.)

Авторы мета-анализа 2021 года пришли к заключению, что **ВМД является потенциальным фактором риска ССЗ**. Заданный вектор исследований доказал, что прогрессирование субклинических форм ССЗ среди больных ВМД происходит чаще по сравнению с контролем (Fernandez, A.B.; 2018), а не наоборот (Klein, R., 2013). Установлено также, что (1) поздняя ВМД является более мощным предиктором ССЗ, чем ранняя ВМД, а (2) инсульт более тесно связан с ВМД, чем с ИБС (Jungmin, L.E.E., 2021).

На рис. 34 продемонстрирован характер связи между типом ВМД и риском развития ССЗ. Пациенты с ССЗ подвержены по-

Таблица 10.

Характеристика исследований, изучавших взаимосвязь между ВМД и ССЗ

Автор, год публикации	Страна	Дизайн (срок наблюдения, годы)	Тип ВМД	ССЗ	NOS
Риск развития ВМД при ССЗ					
Foo, V.H.X., 2018	Сингапур	Проспективное (6 лет)	Ранняя	Все ССЗ	7
Vassilev, Z.P., 2015	Великобритания	Случай-контроль (6 лет)	Все типы ВМД	ССЗ (ИМ)	7
Thomas, J., 2015	США	Случай-контроль (не известно)	Все типы ВМД	ССЗ	6
Klein, R., 2013	США	Проспективное (10 лет)	Ранняя	ИМ, стенокардия	8
			Поздняя (нВМД/не-нВМД)	Все типы ишемии	
				Все ССЗ	
Tan, J.S., 2007	Австралия	Проспективное (4,9 лет)	Ранняя /поздняя	ИМ, ишемия	6
				Вся ишемия	
				Все ССЗ	
Leske, M.C., 2006	Барбадос	Проспективное (9 лет)	Ранняя /поздняя	Все ССЗ	5
Buch, H., 2009	Денмарк	Проспективное (14 лет)	Ранняя /Поздняя	Все ССЗ	5
Tomany, SC, 2004	США	Проспективное (5–6 лет)	Поздняя (нВМД/не-нВМД)	ИМ	6
	Австралия			Вся ишемия	
	Нидерланды				
Klein, R., 2003	США	Проспективное (10 лет)	Ранняя	ИМ	7
			Поздняя (нВМД)	Все типы ишемии	
Риск развития ССЗ при ВМД					
Lee, W.A., 2017	Тайвань	Случай-контроль (4,7 лет)	нВМД	ИМ	8
				Все типы ишемии	
				Все ССЗ	
Ikram, M.K., 2016	США	Проспективное (13 лет)	Вся ВМД (ранняя)	Все типы ишемии	9

Таблица 10. (Продолжение)

Автор, год публикации	Страна	Дизайн (срок наблюдения, годы)	Тип ВМД	ССЗ	NOS
Fernandez, A.B., 2012	США	Проспективное (5,4 года)	Вся ВМД (ранняя/поздняя)	ССЗ	8
Wieberdink, R.G., 2011	Нидерланды	Проспективное (13,6 лет)	нВМД/не нВМД	Все ССЗ	
Golan, S., 2011	Израиль	Случай-контроль (11 лет)	Вся ВМД	ИМ	9
Sun, C., 2009	США	Проспективное (6–7 лет)	Ранняя /поздняя	ССЗ	7
Nguyen-Khoa, B.A., 2008	США	Случай контроль (3,5 года)	нВМД	Все типы ишемии	8
				ИМ	
				Все типы ишемии	7
Liao, D., 2008	США	Случай-контроль (2 года)	Вся ВМД (ранняя/нВМД)	Все типы ишемии	7
Wong, T.Y., 2007	США	Проспективное (8 лет)	Ранняя	ССЗ	8
Duan, Y., 2008	США	Случай-контроль (2 года)	Вся ВМД (ранняя/нВМД)	ИМ	7

Примечание 1. ВМД — возрастная макулярная дегенерация; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; срок наблюдения в годах; NR — не известно; нВМД — неоваскулярная ВМД; ИМ — инфаркт миокарда; NOS — шкала оценки Newcastle-Ottawa Scale, количество звезд

Примечание 2. В статистике шкала Ньюкасла-Оттавы — это инструмент, используемый для оценки качества не рандомизированных исследований, включенных в систематический обзор и/или метаанализ. С помощью этого инструмента каждое исследование оценивается по восьми пунктам, которые делятся на три группы: выбор групп исследования; сопоставимость групп; установление либо воздействия, либо результата, представляющего интерес для исследователей случай-контроль или когортных, соответственно. Звезды, присуждаемые за каждый пункт качества, служат для быстрой визуальной оценки и присуждаются таким образом, что исследованиям самого высокого качества присуждается до девяти звезд.

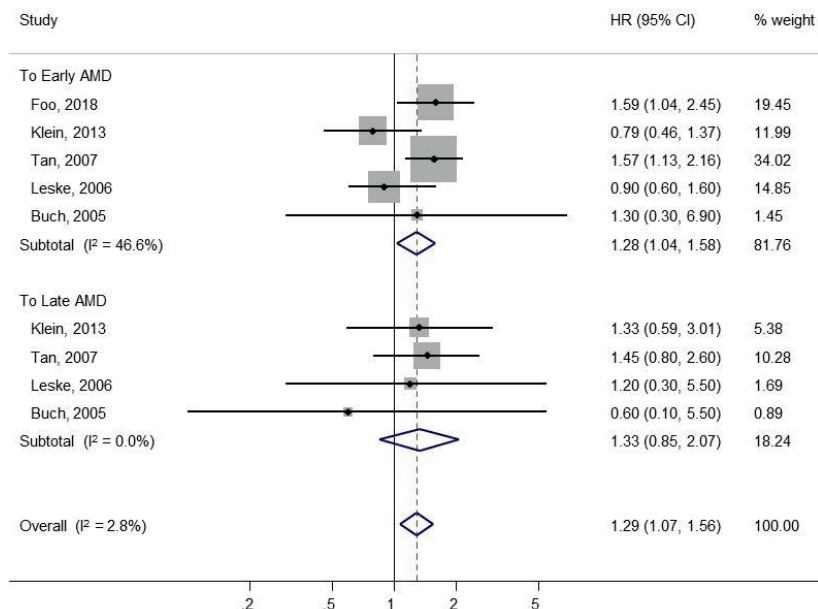


Рисунок 36. Диаграмма связи форм ВМД с ССЗ. HR — отношение рисков; CI — ДИ (исследования риска ВМД при ССЗ) Взято из Jungmin, L.E.E., 2021.

вышенному риску ранней ВМД (ОШ: 1,28; 95 % ДИ: 1,04–1,58), тогда как случайные формы ССЗ возникали примерно с одинаковой частотой у лиц с ранней ВМД (ОШ: 1,20; 95 % ДИ: 1,03–1,40), и поздней ВМД (ОШ: 1,20; 95 % ДИ: 1,18–1,22).

РЕЗЮМЕ

В целом, метаанализ показал, что риск ССЗ при ВМД является более значимым, чем риск ВМД при ССЗ.

Выявлены общие факторы риска ВМД и ССЗ.

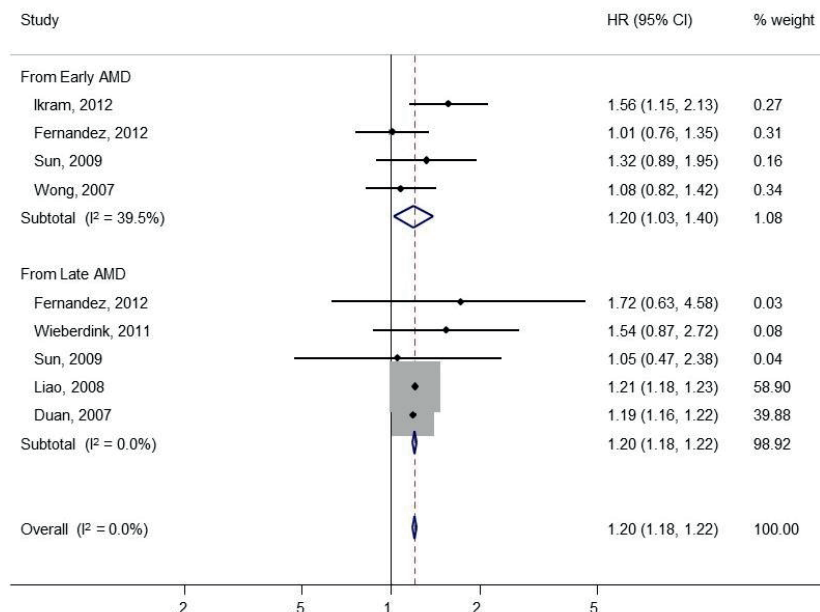


Рисунок 37. Диаграмма влияния риска развития ССЗ при ВМД. HR — отношение рисков; CI — доверительный интервал. Взято из Jungmin, L.E.E., 2021

8.2. Системная артериальная гипертензия и риск ВМД

Влияние гипертензии на заболеваемость ВМД изучали с конца прошлого столетия. Установлено, что системная артериальная гипертензия и ВМД — коморбидные заболевания и часто сопутствуют друг другу. Эти заболевания объединены общими системными сосудистыми факторами риска. Нарушение регуляции артериального давления (АД), включая ортостатическую гипертензию (ОГТН), гипотонию (ОГ) и вариабельность АД (ВАД), связано с повреждением таких органов, как мозг и глаза.

Таблица 11.
Характеристика связи (ОШ, 95 % ДИ) между ВМД и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Переменная	Автор публикации, год	No	Сводка ОШ, (95 % ДИ)	Неодно-родность (%), I ²	Модель
Риск ВМД при сердечно-сосудистых заболеваниях (общий)					
Риск ВМД при ССЗ	Klein, R., 2013; Tan, J.S., 2007; Leske, M.C., 2006; Buch, H., 2005	4	1,23 (0,99–1,52)	1.4	Зафиксированный
Ранний риск ВМД при ССЗ	Klein, R., 2013; Foo, V.H.X., 2018; Tan, J.S., 2007; Leske, M.C., 2006; Buch, H., 2005	5	1,28 (1,04–1,58)	46.6	Зафиксированный
Поздний риск ВМД при ССЗ	Klein, R., 2013; Tan, J.S., 2007; Leske, M.C., 2006; Buch, H., 2005	4	1,33 (0,85–2,07)	0	Зафиксированный
Ранний риск ВМД при ИМ	Klein, R., 2003; 2013; Tan, J.S., 2007;	3	1,02 (0,75–1,40)	0	Зафиксированный
Поздний риск ВМД при ИМ	Klein, R., 2003; 2013; Tan, J.S., 2007; Tomany, S.C., 2004;	4	0,95 (0,59–1,50)	0.3	Зафиксированный
Ранний риск ВМД при инсульте	Klein, R., 2003; 2013; Tomany, S.C., 2004;	3	1,56 (1,04–2,34)	0	Зафиксированный
Поздний риск ВМД при инсульте	Tan, J.S., 2007; Klein, R., 2003; Tomany, S.C., 2004	3	1,39 (0,78–2,47)	0	Зафиксированный
Риск сердечно-сосудистых заболеваний при ВМД (общий)					
Любое ССЗ при ВМД	Ikrat, M.K., 2012; Liao, D., 2008; Duan, Y., 2007; Fernandez, A.B., 2012; Golan, S., 2011; Sun, C., 2009;	6	1,20 (1,18–1,22)	34.0	Зафиксированный
Инсулет при ВМД	Ikrat, M.K., 2012; Liao, D., 2008; Sun, C., 2009;	3	1,21 (1,19–1,24)	0	Зафиксированный
Любое ССЗ на ранней стадии ВМД	Ikrat, M.K., 2012; Duan, Y., 2007; Fernandez, A.B., 2012; Sun, C., 2009; Wong, T.Y., 2007	5	1,18 (1,15–1,22)	41.2	Зафиксированный

Таблица 11. (Продолжение)

Переменная	Автор публикации, год	№	Сводка ОШ, (95 % ДИ)	Неодно- родность (%), I ²	Модель
Любое ССЗ на поздней стадии ВМД	Fernandez, A.B., 2012; Sun, C., 2009; Liao, D., 2008; Duan, Y., 2007; Wieberdink, R.G., 2011	5	1,26 (1,17–1,35)	74.3	Случайный
Инсулит на поздней стадии ВМД	Sun, C., 2009; Wieberdink, R.G., 2011	3	1,31 (1,26–1,36)	20.0	Зафиксированный
Высококачественные исследования (NOS≥8 по шкале Ньюкасла-Оттавы)					
Любое ССЗ при ВМД	Ikram, M.K., 2012; Sun, C., 2009; Fernandez, A.B., 2012;	3	1,27 (1,08–1,48)	33.1	Зафиксированный
Любое ССЗ на ранней стадии ВМД	Ikram, M.K., 2012; Fernandez, A.B., 2012; Sun, C., 2009; Wong, T.Y., 2007	4	1,24 (1,01–1,51)	50.6	Случайный
Любое ССЗ на поздней стадии ВМД	Wieberdink, R.G., 2011 Fernandez, A.B., 2012; Sun, C., 2009;	3	1,53 (1,12–2,09)	0	Зафиксированный

Наблюдательные исследования, касающиеся ВМД и системной гипертензии, показали противоречивые результаты. Авторы выявляли связь с разными показателями, отражающими состояние сердечно-сосудистой системы, такими как стаж гипертензии, показатели систолического и диастолического АД, а также прием антигипертензивных препаратов. Несмотря на то, что теоретически артериальная гипертензия должна коррелировать с ВМД, тем не менее не все КИ это подтвердили.

Human L. и соавт. высказали гипотезу, что неоваскулярная и атрофическая ВМД могут иметь разный патогенез. При этом базовый системный процесс, лежащий в основе нВМД и гипертензионной болезни является схожим. По данным Human L. нВМД, положительно связана с высоким диастолическим АД (>95 мм рт. ст.; $OR = 4,4$), слабо связана с наличием гипертензии в анамнезе ($OR = 1,8$), с использованием антигипертензивных препаратов ($OR = 2,5$). По данным автора, нВМД ассоциировалась с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией, особенно среди пациентов, получающих антигипертензивное лечение (Human, L., 2000).

Когортное исследование на 1828 пациентах показало, что **длительное течение системной гипертензии** коррелирует с более **высокой заболеваемостью ранней ВМД** (Sperduto, R.D., 1986). Поперечное исследование Goldberg J. выявило связь ВМД с повышенным систолическим АД (Goldberg, J., 1988), в то время как Vidaurri JS указал на связь ВМД с высоким диастолическим АД (Vidaurri, J.S., 1984).

В исследовании **AREDS** (случай-контроль) подтверждена положительная связь между диастолическим АД, стажем гипертензии, использованием антигипертензивных препаратов и влажной ВМД, при этом не выявлена связь с сухой формой ВМД (Human, L., 2000).

В популяционных перекрестных исследованиях и исследованиях «случай-контроль» была обнаружена связь между системной гипертензией и общей ВМД (Klaver, C.C.; 2001; Knudtson, M.D., 2006; Tan, J.S.L., 2007; Taskintuna, I., 2016); связь оказалась значимой и для влажной ВМД (Katsi, V.K., 2015; Taskintuna, I., 2016).

Фрамингемское 25 летнее исследование выявило повышение риска развития ВМД у лиц с артериальной гипертензией. Этот вывод подтвердили другие популяционные исследования ВМД

(Tan, J.S.L., 2007; Zarbin M.A., 1998). Сила связи нарастала с увеличением **продолжительности гипертензии** (van Leeuwen, R., 2003). Установлено, что повышение систолического и диастолического давления вносит разный вклад в развитие ВМД. В крупном проспективном когортном исследовании сообщалось, что повышение систолического АД на 10 мм рт. ст. от нормы через 10 лет сопровождается 20 % увеличением риска нВМД (Arnarsson, A., 2003). В другом исследовании доказано 10 % повышение риска ВМД с повышением тяжести артериальной гипертензии (van Leeuwen, R., 2003).

Связь между системной гипертензией и ВМД отразили популяционные перекрестные исследования и исследования «случай-контроль» (Klein, B.E.K., 1982; Klein R., 1997; 1999, 2003; 2010), а также **10 летнее исследование Beaver Dam Eye (BDES)** (Klein, R., 1993). Выявлены различия между вкладом повышенного систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на течение ВМД. Была продемонстрирована **положительная связь САД как с неоваскулярной, так и с сухой формой ВМД** (Klein, R., 2003), в то время как ДАД **обратно коррелировало с развитием ранней сухой формы ВМД** (Klein, R., 2003). Согласно данным Klein R., систолическое АД положительно коррелировало с влажной ВМД и депигментацией РПЭ, в то время как диастолическое АД обратно коррелировало с развитием ранней ВМД (Klein, R., Deng, Y., 2007). Этот факт нашел отражение в клиническом исследовании **WHISEAS (Women's Health Initiative Sight Exam Ancillary Study)**.

Таким образом, в популяционных перекрестных исследованиях и исследованиях «случай-контроль» связь между системной гипертензией и общей ВМД была статистически доказана (Anand, R., 2000; Kahn, H.A., 1977; Chaine, G., 1998; Duan, Y., 2007; Goldberg, J., 1988; Sperduto, R.D., 1986; Hyman, L., 2000). Однако эта связь становилась статистически незначимой, когда сухую и влажную формы ВМД анализировали отдельно (Chaine, G., 1998), либо связь сохраняла статистическую достоверность только для влажной формы ВМД (Anand, R., 2000; Hyman, L., 2000).

Другие популяционные исследования и исследования «случай-контроль» не подтвердили достоверность связи между ВМД и гипертонией (Smith, W., Assink, J., 2001; Tomany, S.C., 2004; Buch, H., 2005; Xu, L., 2006; Mccarty, C.A., 2001; Seddon, J.M.; 2001; 2003; Krishnaiah, S., 2005; Leske, M.C., 2006; Blumenkranz,

M.S., 1986; Klein, R., 1997). Примечательно, что в базах данных зарегистрированы исследования «случай-контроль» и популяционные исследования, опровергающие взаимосвязь между ВМД и гипертонией (Hyman, L., 1983; 2000; Smith, W., 2001; Knudtson, M.D., 2006).

РЕЗЮМЕ

В целом многочисленные клинические исследования подтвердили, что ВМД, как и артериальная гипертензия, усугубляются с возрастом, и эти два заболевания часто сопровождают друг друга. Были определены общие патогенетические механизмы, способствующие их прогрессированию. Теоретически, устойчивая и неадекватно контролируемая артериальная гипертензия может способствовать развитию и прогрессированию ВМД несколькими путями — за счет развития фоновой ангиоретинопатии (Blumenfeld, J.D., 1998; Liew, G., 2006) и сосудистой дисфункции (Katsi, V.K., 2015). Сужение артериол сетчатки в результате хронической артериальной гипертензии снижает хориоидальный кровоток и перфузию, приводит к нарушению сосудистого гомеостаза сетчатки. В совокупности все перечисленное обуславливает развитие географической атрофии (ГА, сухая форма ВМД) или стимулирует хориоидальную неоваскуляризацию (ключевой признак влажной формы ВМД) (Vinding, T., 1992).

И, наконец, помимо перечисленных эффектов, которые гипертония оказывает на сосудистую систему органа зрения, в том числе сетчатку, выделяют еще один механизм, объединяющий гипертонию и ВМД: повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности, ее основного компонента — ангиотензина II (Ang II). На Ang II влияет высокая активность ренина в плазме, присутствующая у 70 % всех гипертоников (Blumenfeld, J.D., 1998; Barro-Soria, R., 2012). Системная активация РАС при гипертензии взаимодействует с локальной РАС в сетчатке, способствуя воспалению и неоваскуляризации — двум ключевым компонентам патогенеза нВМД. В частности, посредством активации рецепторов подтипа 1 Ang II, экспрессируемых в сетчатке, оказывается сосудосуживающее действие на капилляры сетчатки; при этом запускается апоптоз эндотелиальных клеток, индуцируя неоангиогенез вследствие нарушения ретинального кровообращения (Blumenfeld, J.D., 1998; Vidaurri, J.S.,

1984). Кроме того, Ang II может потенцировать неоваскуляризацию за счет усиления секреции фактора роста эндотелия сосудов — VEGF (рис. 38) (Blumenfeld, J.D., 1998).

8.3. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда в аспекте риска ВМД

Wang и соавт. провели системный метаанализ 20 когортных исследований с участием 29 964 334 человек, у которых оценивали риски ВМД при таких ССЗ, как ИБС и инфаркт миокарда.

Эпидемиологические исследования не обнаружили четко прослеженной достоверной последовательной связи ССЗ с ВМД (Alexander, S.L., 2007; Wong, T.Y., 2006; 2007), хотя предыдущий систематический обзор (Wu, J., 2014), включающий 13 популяционных исследований, выявил связь между ВМД и риском ССЗ, было выдвинуто предположение, что ВМД является предиктором риска будущих ССЗ (см. выше). В предшествующий систематический обзор были включены тринадцать когортных исследований с общим числом участников 1 593 390 с 155 500 сердечно-сосудистыми событиями (92 039 инсульт и 62 737 ИБС). Однако в этот обзор не вошли несколько важных статей. Кроме того, 5 из 13 когортных исследований, включенных в этот обзор, использовали ретроспективный дизайн, что снизило качество исследований.



Рисунок 38. Патогенные механизмы артериальной гипертензии при ВМД

Связь ИБС с ВМД изучали в 3 исследованиях, в которых приняли участие 18 353 человека (табл. 12; рис. 37). Объединенный риск составил 1,17; 95 % ДИ: 0,94–1,45. Одно популяционное исследование показало, что у пациентов с ВМД повышен риск ИБС (ОШ: 1,57, 95 % ДИ: 1,17–2,22), но не риск инсульта (Knudtson, M.D., 2006). Другое исследование, напротив, обнаружило связь с инсультом (ОШ: 1,85, 95 % ДИ: 1,19–2,87) (Liao, D., 2008). В основном массиве работ у больных с нВМД подтвержден повышенный риск ИБС, инфаркта миокарда (ИМ) (Golan, S., 2011; Sun, C., 2009) и инсульта (Tan, J.S., 2008; Sun, C., 2009; Chou, R., 2009; Kulmala, J., 2008).

Вместе с тем некоторые исследования не подтвердили связи ВМД с ССЗ (Holz, F.G., 2014), ИМ, инсультом (Fisher, D.E., 2015; Knudtson, M.D., 2006) и общими артериальными тромбоэмболическими событиями (Fisher, D.E., 2015) или сообщили даже о более низких показателях ИМ и инсульта у пациентов с поздней стадией ВМД (Kulmala, J., 2001).

Позже несколько метаанализов заново проанализировали связь между ВМД и ССЗ. Метаанализ, опубликованный в 2014 году, обнаружил 15 % увеличение рисков для ССЗ, но не выявил связи с инсультом и ранней ВМД. У пациентов с поздней ВМД авторы сообщили о пограничном повышенном риске ССЗ (ОШ: 1,17, 95 % ДИ: 0,98–1,40), возрастающем при учете одних проспективных исследований (ОШ: 1,66, 95 % ДИ: 1,31–2,10). Аналогичным образом при оценке только проспективных исследований поздняя ВМД ассоциировалась с повышенным риском инсульта (ОШ: 1,43, 95 % ДИ: 1,02–2,00) (Delcourt, C., 1999). Другой мета-анализ, опубликованный в 2016 году, обнаружил более высокий риск ИБС (ОШ: 1,17, 95 % ДИ: 0,94–1,45) и инсульта (ОШ: 1,13, 95 % ДИ: 0,93–1,36) в когорте больных ВМД. Анализ подгрупп с разными формами ВМД показал повышенный риск инсульта только при ранней ВМД (ОШ: 1,21, 95 % ДИ: 1,03–1,42) (Wang, J., 2016).

РЕЗЮМЕ

Выявлены общие факторы риска ВМД и ССЗ.

Идентифицированы различные модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, связанные с патогенезом двух коморбидных заболеваний: ВМД и ССЗ.

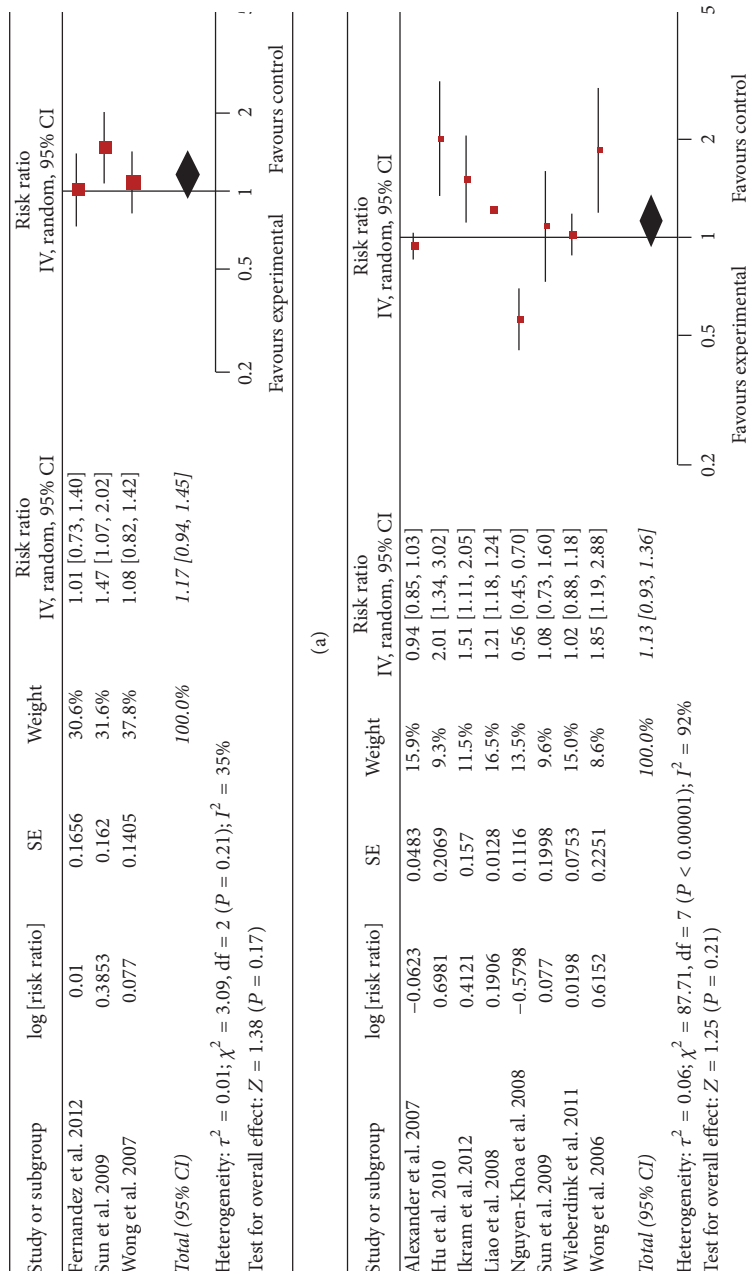


Рисунок 39. (а) RR ИБС, связанной с ВМД. (б) RR инсульта, связанного с ВМД.

Таблица 12.
Характеристика 20 проспективных когортных исследований ВМД и риски исходов ССЗ

Автор, год	Название исследования, Страна	Число участников, возраст	Ранняя ВМД	Поздняя ВМД	Критерии Оценки	Средний срок наблюдения, лет	Результат	Поправка на ковариаты	Дизайн
Borger et al. 2003	Rotterdam Study (Нидерланды)	6339, >55	477	104	Фото сетчатки	7	Смертность (медицинская документация)	Возраст, пол, курение, ИМТ, уровень холестерина, атеросклероз, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	Проспективный
Buch et al. 2005	Copenhagen City Eye Study (Дания)	866, 60–80	228	31	Фото сетчатки	14	Смертность (МКБ8, МКБ10)	Возраст, пол, курение, употребление алкоголя, ИМТ, уровень общего холестерина, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, любая катаракта, потеря зрения (20/40)	Проспективный
Clemons et al. 2004	AREDS	4753, 55–81	2650	957	Фото сетчатки	6.5	Смертность (медицинская документация)	Возраст, пол, раса, образование, курение, ИМТ, сахарный диабет, стенокардия, рак, гипертония	Проспективный
Cugati et al. 2007	BMES (Австралия)	3532, > 49	177	72	Фото сетчатки	10.7	Смертность (МКБ9, МКБ10)	Возраст, пол, ИМТ, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение в настоящее время и исходный анамнез стенокардии, острый инфаркт миокарда, уровень триглицеридов, уровень фибриногена, уровень образования, инвалидность (ходьба), инсульт	Проспективный
Duan et al. 2007	США	1445677, ср. 76 (7.8)	126693	30885	МКБ-9	2	ИМ (МКБ-9)	Возраст, пол, раса, гипертония и диабет	Ретроспективный
Fernandez et al. 2012	MESA (США)	6233, 45–84	893	27	Фото сетчатки	5.4	ВПС и ССЗ (медицинские карты)	Возраст, пол, раса, гипертония, курение сигарет, место регистрации, СРБ, уровень образования и диабет, ИМТ, общий холестерин в сыворотке крови, холестерин, липопротеины низкой плотности	Проспективный

Таблица 12. (Продолжение)

Автор, год	Название исследования, Страна	Число участников, возраст	Ранняя ВМД	Поздняя ВМД	Критерии Оценки	Средний срок наблюдения, лет	Результат	Поправка на ковариаты	Дизайн
Fisher et al. 2015	AGES (Израиль)	4910, 67–96	1064	277	Фото сетчатки	8.6	Смертность (МКБ-9)	Возраст, пол	Проспективный
Golan et al. 2011	MHS (Израиль)	68217, age $\geq$ 65	6546		МКБ-9	4.75	ИМ (МКБ-9)	Возраст, пол	Ретроспективный
Hu et al. 2010	LHID (Тайвань)	1254, mean 62.7	0	209	МКБ-9	5	Инеульт (ICD-9)	Возраст, пол, ежемесячный доход, уровень урбанизации, географический регион сообщества	Ретроспективный
Ikram et al. 2012	ARICS (США)	12216 45–64	576	15	Фото сетчатки	13	Инеульт	Среднее артериальное давление, антигипертензивные препараты, уровень глюкозы натощак, лейкоциты, общий холестерин, ЛПВП, уровень триглицеридов, ИМТ, фиориляция предеердий, курение сигарет, употребление алкоголя.	Проспективный
Knudtson et al. 2006	BDES (Австралия)	4747, 43–84	909	79	Фото сетчатки	13.2	Смертность (МКБ-9, МКБ-10)	Возраст, пол, протеинурия, рак в анамнезе, ИМТ, ИМТ ² , соотношение общего и высокого уровня холестерина, липопротеиды, курение, частота пульса, образование, статус диабета, сердечно-сосудистые заболевания СБП в анамнезе, малоподвижный образ жизни	Проспективный
Liao et al. 2008	CMS (США)	1303186, $\geq$ 65.0	140645	27193	МКБ-9	2	Инеульт (МКБ-9)	Возраст, пол, раса, гипертония, диабет	Ретроспективный

Таблица 12. (Продолжение)

Автор, год	Название исследования, Страна	Число участников, возраст	Ранняя ВМД	Поздняя ВМД	Критерии Оценки	Средний срок наблюдения, лет	Результат	Поправка на ковариаты	Дизайн
Nguyen-Khoa et al. 2008	США	27411, 50–95	0	7203	МКБ-9	3.5	ИМ и ССЗ (МКБ-9)	Наличие стенокардии, сердечной аритмии, индексе Чарльсона, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, сердечные заболевания, острый ИМ в анамнезе, ССВ в анамнезе, гиперлипидемия, гипертония, другие цереброваскулярные заболевания	Ретроспективный
Pedula et al. 2015	СОF (США)	1202, ≥65	441	46	Фото сетчатки	9.5	Смертность и ССЗ (МКБ-9)	Возраст, расовая принадлежность, самооценка слабости, индекс массы тела, оценка по обследованию минимального состояния, скорость ходьбы, застойная сердечная недостаточность в анамнезе, инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе, прием тиазиддиуретиков в анамнезе	Проспективный
Sun et al. 2009	CHS (США)	1715, 69–97	268	24	Фото сетчатки	6	ССЗ и инсульт (мед документация)	Возраст, пол, раса, систолическое и диастолическое, артериальное давление, гипертонический статус, глюкоза натощак, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности, курение сигарет, лет курения, СРБ	Проспективный
Tan et al. 2008	BMES (Австралия)	2853, 49–97	130	51	Фото сетчатки	11	Смертность (МКБ-9, МКБ-10)	Возраст, пол, гипертония, диабет, курение, ИМТ, липиды сыроворотки крови, фибриноген, количество лейкоцитов	Проспективный

Таблица 12. (Окончание)

Автор, год	Название исследования, Страна	Число участников, возраст	Ранняя ВМД	Поздняя ВМД	Критерии Оценки	Средний срок наблюдения, лет	Результат	Поправка на ковариаты	Дизайн
Wieberdink et al. 2011	The Rotterdam Study (Нидерланды)	6207, 61.7–74.8	2166	93	Фото сетчатки	13.6	Инсульт (мед документация)	Возраст, пол, сахарный диабет, систолическое артериальное давление, антигипертензивные препараты, курение, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, бляшки сонной артерии, индекс массы тела, потребление алкоголя и СРП, АПОЭ, КФГ	Проспективный
Wong et al. 2006	ARICS (США)	10405, 49–73	498	10	Фото сетчатки	8	Инсульт (ICD-9, ICD-10)	Возраст, пол, этническая принадлежность, местоположение, систолическое артериальное давление, диабет, применение антигипертензивных препаратов, курение сигарет	Проспективный
Wong et al. 2007	ARICS (США)	11414, 49–73	540	15	Фото сетчатки	8	Смертность и ССЗ (медицинская карта)	Возраст, пол, раса и центр, образование, индекс массы тела, систолическое и диастолическое АД, статус диабета, общий холестерин плазмы, ЛПВП, триглицериды, глюкоза, курение пачка лет курения, текущее потребление алкоголя	Проспективный
Alexander et al. 2007	США	62179, Ср. 80.5	0	15771	МКБ-9	2	ИМ и ССЗ (МКБ-9)	Возраст, раса, пол, объем данных в базе данных	Ретроспективный

Примечание: AREDS: исследование возрастных заболеваний глаз; BMES: Blue Mountains Eye Study; MESA: Multiethnic Study of Atherosclerosis — Многоэтническое исследование атеросклероза; BOZРАСТ: возраст, восприимчивость к генам/окружающей среды Reykjavik Study; LHID: База данных продольного медицинского страхования; ARICS: исследование риска атеросклероза в сообществах; BDES; Beaver Dam Eye Study; CMS: Medicare and Medicaid Services; SOF: Study of Osteoporotic Fractures; CHS: Cardiovascular Health Study; исследование сердечно-сосудистого здоровья; ИМТ: индекс массы тела

8.4. Атеросклероз и риск развития ВМД

Терминология

Атеросклероз — хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного обмена, сопровождающееся отложением атероматозных (холестериновых) бляшек в стенке сосудов с последующим кальцинозом, деформацией и сужением их просвета. Атеросклероз сосудов сердца ведёт к развитию ИБС. К основным биомаркерам атеросклероза относятся повышенный уровень холестерина и его фракций (ЛПНП, триглицериды), наличие воспалительных процессов (СРБ), высокий уровень гомоцистеина,

Связь между ВМД и атеросклерозом изучали разными способами. В одних исследованиях критериями для оценки этой связи служил верифицированный по МКБ диагноз обоих заболеваний, в других — наличие атеросклероза отражали сонографические показатели сосудов с наличием бляшек в их стенке, в третьих работах — атеросклероз подтверждали биохимические показатели липидного обмена, такие как триглицериды, общий уровень холестерина, липопротеины высокой (ЛПВП) или низкой плотности (ЛПНП), в четвертых анализировали по характеру рациона питания и содержанию в нем жиров и холестерина.

Исследования 1990-х годов сообщали о том, что высокое потребление насыщенных жиров и холестерина с пищей связано с повышенным риском ранней ВМД, при этом была выдвинута гипотеза, что атеросклероз и ВМД имеют общие факторы риска (Zouache, M.A., 2022; Curcio, C.A., 2011). Впоследствии эта гипотеза нашла отражение в концепции «общей почвы» для атеросклероза и ВМД (Quinn, N., 2018).

Не имея объективных данных ультразвукографии, некоторые исследования и вовсе спекулятивно *a priori* предположили наличие атеросклероза у всех пациентов со стенокардией, инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе. Их оппоненты возражали в ответ, что атеросклероз и ССЗ — не одно и то же заболевание, которые даже не всегда хорошо коррелируют, и, следовательно, такую гипотезу следует интерпретировать с осторожностью (Klein, R., 1993).

8.4.1. Сонографические маркеры атеросклероза

Существует несколько качественных исследований, изучавших связь между ВМД и верифицированным атеросклерозом методом ультразвуковой сонографии сонных артерий. Некоторые наблюдательные исследования подтвердили положительную связь между ВМД и атеросклерозом (Chaine, G., 1998; Vingerling, J.R., 1995) на основании присутствия у больных ВМД атеросклеротических бляшек в сонной артерии (Klein, R., 1993; Smith, W., 1998). В исследовании **ARIC** и **Роттердамском исследовании** (Van Leeuwen, R.; 2000; Klein, R., 1999; Vingerling, J.R., 1995) с помощью УЗИ были измерены толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии и верифицированы атеросклеротические бляшки. В Роттердамском исследовании доказали, что атеросклероз повышает риск развития ВМД в 2,5–4,7 раза, что предполагает общие механизмы в патогенезе этих заболеваний (Sarks, J.P., 1997). Была высказана гипотеза прямого влияния системного атеросклероза на нарушения глазного кровотока. Бляшки сонной артерии (ОШ: 1,77; ДИ 95 %: 1,18–2,65) и очаговое сужение артериол сетчатки (ОШ: 1,79; ДИ 95 %: 1,07–2,98) коррелировали с депигментацией макулы в исследовании **ARIC**, однако связь с поздней ВМД не была подтверждена (Vingerling, J. R., 1995). Если Роттердамское исследование обнаружило повышенную распространенность поздней ВМД у лиц с атеросклерозом, что предполагало их общую этиологию (Sarks, J.P., 1997), то два других исследования опровергли связь между наличием бляшек в сонных артериях, результатами морфометрии стенки сонной артерии и ВМД (Chen, L., 2020; Sura, A.A., 2020).

Хотя патогенез ВМД включает нарушения липидного метаболизма, изучение связи различных липидов сыворотки в контексте распространенности, заболеваемости и/или прогрессирования ВМД дало противоречивые результаты. Большинство исследователей не смогли найти связь между уровнем холестерина и ВМД, лишь в единичном исследовании сообщалось, что **более высокий уровень холестерина связан с повышенной частотой поздней ВМД** (Owen, L.A., 2019).

Аналогично, большинство работ не смогли продемонстрировать связь с уровнем **триглицеридов** сыворотки, являющихся фактором риска атеросклероза (Sarks, S., 2007; Kar, D., 2020). Крупномасштабное исследование показало снижение риска ВМД при более высоком уровне триглицеридов (Sarks S, 2007).

По данным некоторых авторов, **высокие уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) повышают риск ВМД**, что, по-видимому, противоречит связи ЛПВП с атеросклерозом и с ССЗ. Более того, предполагалось, что препараты, снижающие уровень липидов, такие как статины, часто используемые у пациентов с атеросклерозом и ССЗ, снижают риск ВМД (Bressler, S.B., 2013).

Хотя снижение уровня липопротеинов низкой плотности и холестерина, а также окислительного стресса, по-видимому, играет ключевую роль в этой связи, основной механизм еще не ясен.

8.4.2. Биохимические маркеры атеросклероза и ВМД

Полагают, что нарушение липидного гомеостаза способствует запуску патогенеза ВМД, однако нет единого мнения относительно того, какие конкретно системные показатели липидов крови нарушаются при ВМД.

В базе литературных данных представлено всего 2 полноценных метаанализа такого плана. В 2016 году Wang Y. (2016) и соавт. охарактеризовали липидный паттерн сыворотки крови больных с различными стадиями ВМД. В 2024 году Brandon Li и соавт. обновили метаанализ Wang Y, увеличив его объем до 58 исследований, что почти в 3 раза превышало количество работ, вошедших в предыдущий метаанализ 2018 года, выполненного Ban N. и соавт, включавшего 19 исследований и 104 270 пациентов. По существу, авторы проанализировали все статьи, в которых сообщалось о любых подвидах липидов в крови/сыворотке (триглицериды, ТГ, общий холестерин, ОХ, липопротеины низкой плотности, ЛПНП, и липопротеины высокой плотности, ЛПВП) больных ВМД с момента создания базы данных MEDLINE, Embase и Web of Science по май 2022 года (Brandon Li , 2024).

Метаанализ Brandon Li включал когорту из 308 188 больных ВМД (из них: 13060 человек имели раннюю или промежуточную стадию, 146 — развитую сухую ВМД и 319 — нВМД) и 265 477 человек составили группу контроля, доля женщин — 54 %, средний возраст — 66 лет. В работах использовались разные классификационные системы диагностики ВМД: в 18 исследованиях — Висконсинская система классификации ВМД (Klein, R., 1991), в 11 — Международная система классификации (Bird,

А.С, 1995), в 5 — шкала AREDS (Ferris, F.L., 2005; 2013), в 3 — Роттердамская классификация (Thee, E.F, 2020), еще в 3 — метод Консорциума трех континентов (Klein, R., 2014), в 2 — система классификации Бекмана (Ferris, F.L., 2012), в 6 исследованиях — нестандартизированные критерии классификации; еще в 8 — отсутствовала информация такого плана.

Исследования охватили разные регионы мира: **США** (7 из 56 исследований, 13 %), **Австралию** (4 из 56; 7 %), **Европу** (6 из 56), **Азию** (2 из 56), **Индокитай** (Cheung et al, 2015), **Россию** (Бикбов, М., 2020), **Бразилию** (Cezario, Y., 2015), **Японию** (Taniguchi, H., 2012).

Краткая характеристика исследований приведена в табл. 13

8.4.3. Маркер атеросклероза: триглицериды (ТГ) при ВМД

Мета анализ 53 из 43 исследований не выявил существенной разницы между системными показателями ТГ у пациентов с ВМД по сравнению с контрольной группой (SMD: $-0,03$; 95 % ДИ: от $-0,06$ до $0,01$) (рис. 38). Наблюдалась значительная гетерогенность между исследованиями ($I^2 = 99,3$ %), авторы выделили подгруппы больных с разными стадиями ВМД и проанализировали их. Хотя гетерогенность все еще оставалась высокой, выявлен достоверно **более низкий уровень системных ТГ у пациентов с ранней и промежуточной ВМД** по сравнению с контролем (SMD: $-0,03$; 95 % ДИ: от $-0,06$ до $-0,01$). **Не найдено различий в системных показателях ТГ у лиц с прогрессирующей сухой ВМД** (SMD: $-0,03$; 95 % ДИ: $-0,94-0,88$) или **прогрессирующей влажной ВМД** (SMD: $-0,19$; 95 % ДИ: $-0,89-0,51$).

8.4.4. Маркер атеросклероза: холестерин при ВМД

Как известно, ключевым лабораторным критерием диагностики являются маркеры дислипидемии. Дислипидемия, являющаяся признанным фактором риска развития атеросклероза, также рассматривалась в качестве фактора риска развития ВМД.

В качестве маркеров атеросклероза анализировались разные показатели, одним из них стал холестерин, который был обнаружен в друзьях (Curcio, C.A, 2018). Наиболее масштабным исследованием в этом аспекте стало исследование Brandon Li (2024). Метаанализ 52 исследований не выявил **разницу в системных**

Характеристика исследований, включенных в метаанализ Brandon Li

Автор	Год публикации	Страна	Дизайн исследования	Средний возраст, лет	Классификация ВМД	Тип исходных данных	Исследованные липиды	Количество участников			Продвинутая эссу-дативная ВМД
								Кон-троль	Вся ВМД	Ранняя / промежу-точная сухая ВМД	
Abalain et al	2022	Франция	Случай-контроль	76.2	WARMGS	средние	TG, TC, LDL, HDL	62	84	—	33
Ambreen et al	2014	Пакистан	Случай-контроль	63.7	ICGS	средние	TG, TC, LDL, HDL	100	90	—	—
AnandBabu et al	2016	Индия	Случай-контроль	59.1	AREDS	средние	TG, TC, LDL, HDL	30	48	—	—
Arifoglu et al	2009	Турция	Случай-контроль	63.8	Другая	средние	TG, TC, LDL, HDL	24	20	—	20
Baker et al	2009	США	Поперечное	78.3	WARMGS	средние	TG, TC, LDL, HDL	1737	351	—	—
Bikbov et al	2020	Россия	Поперечное	58.5	Beckman	OR	TG, TC, LDL, HDL	4412	520	—	—
Blumenkranz et al	1986	США	Случай-контроль	76.0	Неспецифиче-ская	средние	TG, TC, LDL, HDL	26	23	—	—
Brandl et al	2016	Германия	Поперечное	47.5	AREDS	OR	LDL, HDL	2208	343	270	—
Brandl et al	2022	Германия	Когортное	61.9	3CC	OR	LDL, HDL	172	122	122	—
Brandl et al	2022	Германия	Когортное	44.6	3CC	OR	LDL, HDL	172	122	122	—
Cackett et al	2008	Сингапур	Поперечное	58.7	WARMGS	OR	TG, TC, LDL, HDL	3075	190	169	—
Cezario et al	2015	Бразилия	Случай-контроль	64.8	Неспецифиче-ская	Средние	TG, TC, LDL, HDL	30	30	—	—
Cheung et al	2007	США	Поперечное	59.8	WARMGS	Средние	TG, TC	9500	454	454	—
Cheung et al	2012	Сингапур	Поперечное	53.7	AREDS	Средние	TC, LDL, HDL	2961	211	—	—

Таблица 13. (Продолжение)

Автор	Год публикации	Страна	Дизайн исследования	Средний возраст, лет	Классификация ВМД	Тип исходных данных	Исследованные липиды	Количество участников			
								Кон-троль	Вся ВМД	Ранняя / промежуточная ВМД	Продвину-тая экссу-датная ВМД
Cheung et al	2013	Центральная Индия; Сингапур+Индия	Поперечное	57.8	WARMGS	OR	TC, HDL	3213	209	209	—
Cheung et al	2013	Сингапур и Индия	Поперечное	57.8	WARMGS	OR	TC, HDL	3149	188	188	—
Cheung et al	2014	Сингапур	Поперечное	59.7	WARMGS	OR	TC	3046	266	—	—
Colak et al	2011	Сербия	Поперечное	69.8	AREDS	Средние	TG, TC, LDL, HDL	80	82	—	—
Colijn et al	2019	Франция, Германия, Италия, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Великобритания	Поперечное	69.5	Роттердамская	OR	TG, TC, LDL, HDL	19 539	5374	3768	—
Cougnard-Gregoire et al	2014	Франция	Поперечное	80.2	ICGS	OR	TG, TC, LDL, HDL	630	308	247	—
Davari et al	2013	Франция	Случай-контроль	75.0	другая	средние	TG, TC, LDL, HDL	32	32	—	—
Delcourt et al	2001	Франция	Поперечное	70.1	ICGS	OR	TG, TC, HDL	1415	768	730	—
Erke et al	2014	Норвегия	Когортное	72.3	ICGS	OR	TG, TC, LDL, HDL	2048	727	635	—
Fan et al	2017	Несколько стран и США	Случай-контроль	-	Другая	OR	TG, LDL, HDL	23 107	18 363	—	—
Fausser et al	2011	Германия, Нидерланды	Случай-контроль	74.9	другая	средние	TG, TC, HDL	521	792	—	—
Fernandez et al	2012	США	Когортное	62.0	WARMGS	средние	TC, LDL	5338	895	893	—

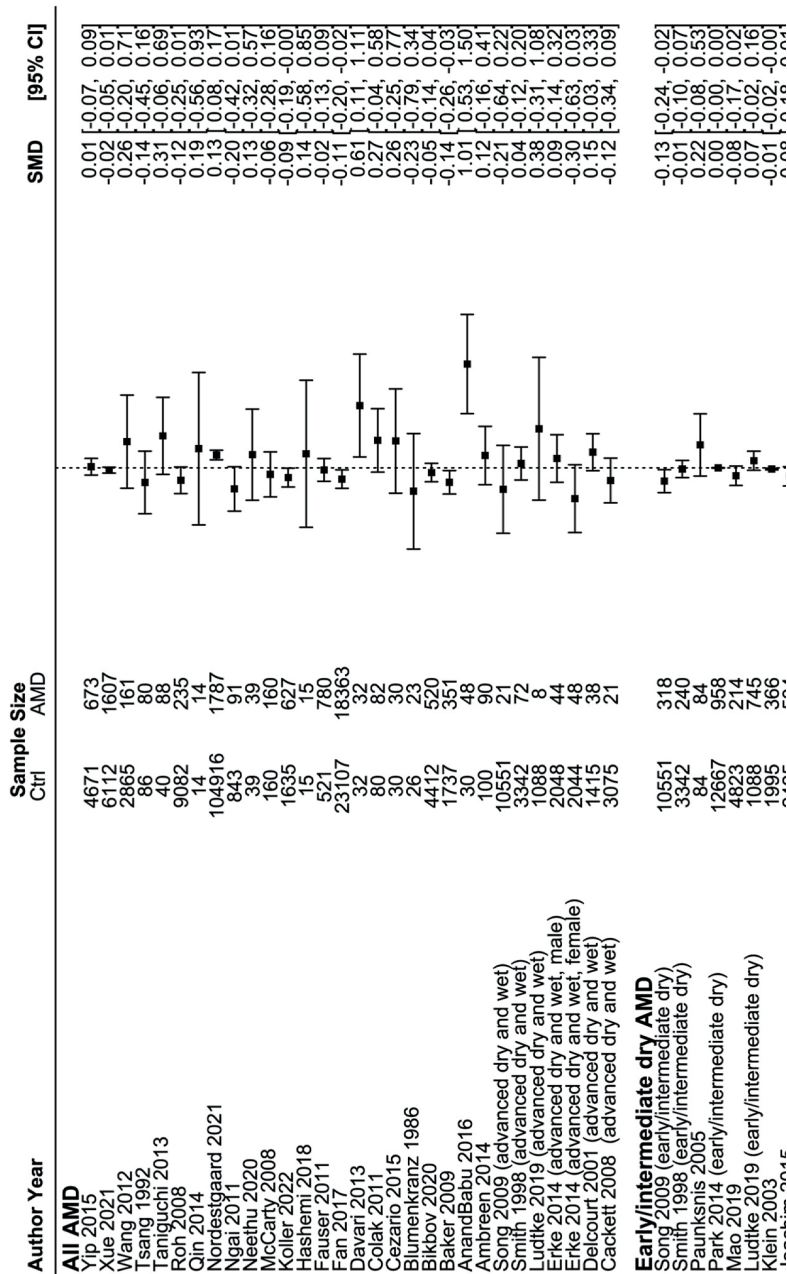
Таблица 13. (Продолжение)

Автор	Год публикации	Страна	Дизайн исследования	Средний возраст, лет	Классификация ВМД	Тип исходных данных	Исследованные липиды	Количество участников			
								Контроль	Вся ВМД	Ранняя / промежуточная ВМД	Продвинутая / поздняя ВМД
Hashemi et al	2018	Иран	Случай-контроль	-	Неспецифическая	средние	TG, TC, LDL, HDL	15	15	—	—
Javadzadeh et al	2007	Иран	Случай-контроль	70.0	Неспецифическая	средние	TG, TC, LDL, HDL	60	60	—	60
Joachim et al	2015	Австралия	Когортное	62.2	WARMGS	средние	TG, TC, HDL	2425	534	534	—
Jonasson et al	2014	Исландия	Поперечное	74.7	WARMGS	OR	TC, HDL	2540	328	—	—
Kawasaki et al	2008	Япония	Поперечное	60.4	WARMGS	средние	TC, HDL	1559	66	58	—
Klein et al	1993	США	Поперечное	61.7	WARMGS	OR	TC, HDL	1746	773	745	17
Klein et al	2003	США	Когортное	78.5	WARMGS	OR	TG, TC, LDL	1995	366	366	—
Koller et al	2022	Германия	Когортное	78.2	3CC	средние	TG, TC, LDL, HDL	1635	627	—	—
Ludtke et al	2019	Германия	Когортное	-	Роттердамская	средние	TG, TC, LDL, HDL	1088	753	745	—
Mao et al	2019	Китай	Когортное	51.0	WARMGS	OR	TG, TC, LDL, HDL	4823	214	214	—
McCarty et al	2008	Австралия	Поперечное	73.9	ICGS	средние	TG, TC, LDL, HDL	160	160	—	—
Neethu et al	2020	Индия	Поперечное	62.0	Неспецифическая	средние	TG, TC, LDL, HDL	39	39	—	—
Ngai et al	2011	Великобритания	Поперечное	71.1	ICGS	средние	TG, TC, LDL, HDL	843	91	—	—
Nordesgaard et al	2021	Денмарк	Когортное	58.0	Неспецифическая	средние	TG	1049	1787	—	—
Ornek et al	2016	Турция	Случай-контроль	73.0	Неспецифическая	средние	TG, TC, LDL, HDL	78	98	—	47
Park et al	2014	Корея	Поперечное	55.1	ICGS	OR	TG, TC, HDL	12 667	1046	958	66
Paunksnis et al	2005	Литва	Поперечное	-	ICGS	средние	TG, TC	84	84	84	—
Peiretti et al	2014	Италия	Поперечное	76.2	AREDS	OR	TC, HDL	38	136	98	—

Таблица 13. (Окончание)

Автор	Год публикации	Страна	Дизайн исследования	Средний возраст, лет	Классификация БМД	Тип исходных данных	Исследовательские липиды	Количество участников				Продвинутая эксудатная БМД
								Контроль	Вся БМД	Ранняя / промежуточная БМД	Продвинутая БМД	
Pertl et al	2016	Австралия	Поперечное	76.7	Другая	средние	TG, TC, LDL, HDL	26	29	—	—	29
Qin et al	2014	Великобритания	Случай-контроль	58.0	WARMGS	средние	TG, TC, LDL, HDL	14	14	—	—	—
Raman et al	2016	Индия	Поперечное	72.0	ICGS	OR	TC, LDL, HDL	3805	986	893	—	—
Roh et al	2008	Корея	Поперечное	52.7	Роттердамская	средние	TG, TC, LDL, HDL	9082	235	—	—	—
Semba et al	2019	Исландия	Случай-контроль	79.7	Неспецифическая	средние	TC, HDL	80	160	—	80	80
Smith et al	1998	Австралия	Поперечное	62.2	WARMGS	OR	TG, TC, HDL	3342	312	240	—	—
Song et al	2009	Корея	Поперечное	57.2	ICGS	средние	TG, TC, HDL	10 551	339	318	—	—
Taniguchi et al	2013	Япония	Случай-контроль	71.3	ICGS	средние	TG, TC, LDL, HDL	40	88	—	—	—
Tsang et al	1992	Австралия	Случай-контроль	73.9	Другая	средние	TG, TC	86	80	—	—	—
Ulas et al	2013	Турция	Поперечное	71.0	Неспецифическая	средние	TG, TC, LDL, HDL	141	142	—	—	142
Vingerling et al	1995	Нидерланды	Случай-контроль	71.0	WARMGS	средние	TC, HDL	1324	96	—	—	—

Примечание: 3СС — Консорциум трех континентов; Adv — продвинутый; БМД — возрастная макулярная дегенерация; AREDS — Исследование и система заболеваний глаз; HDL/ ЛПВП — липопротеины высокой плотности; MKTY — Международная классификация и система классификации; Int — промежуточный; LDL, ЛПНП — липопротеины низкой плотности; OR — отношение шансов; TC — общий холестерин; TG — триглицериды; Соединенное Королевство — Соединенное Королевство; США — Соединенные Штаты; WARMGS — Висконсинская система классификации возрастной макулопатии.



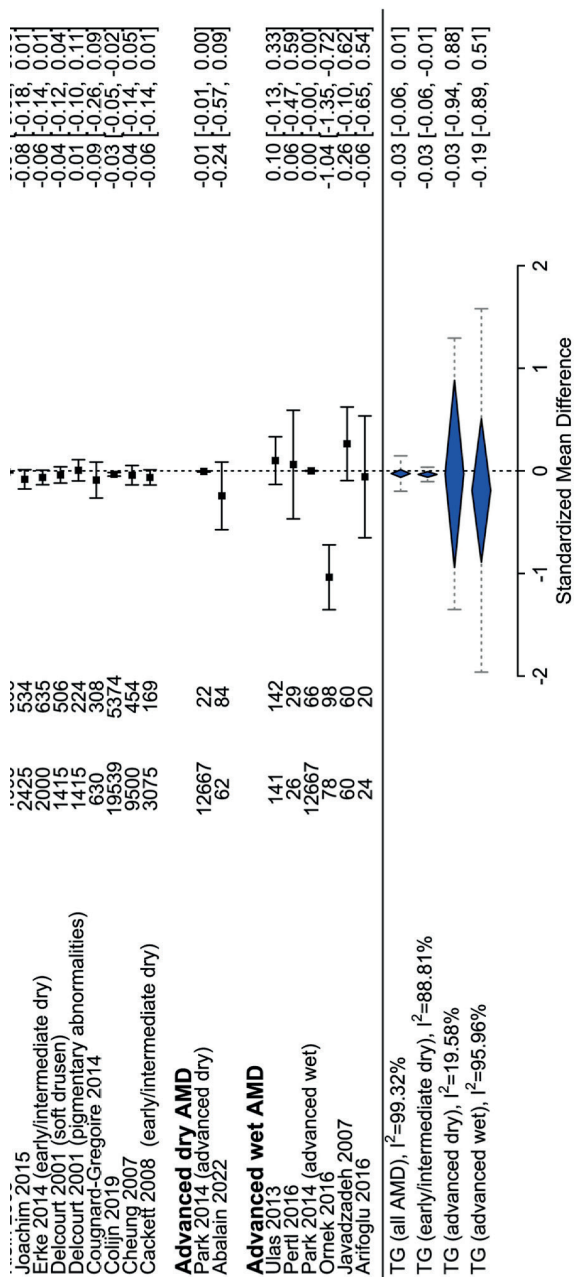
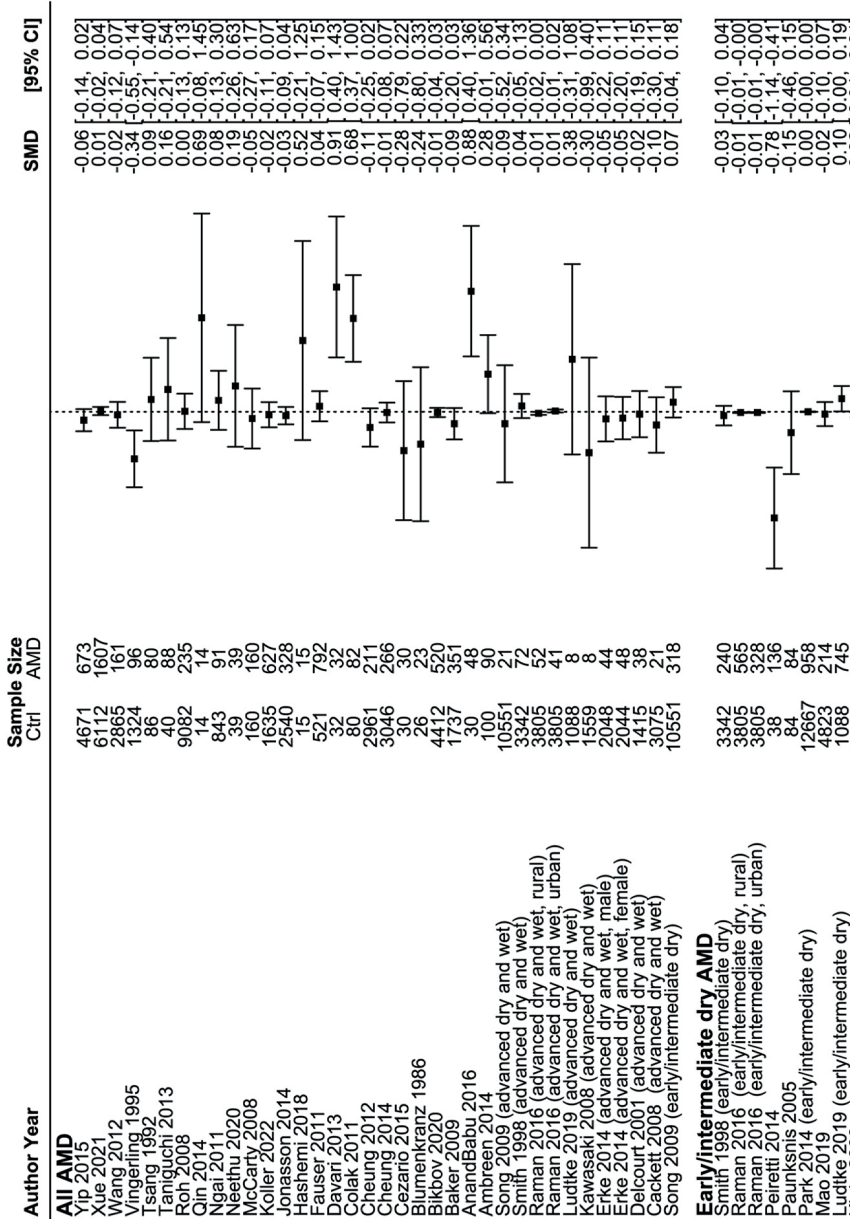


Рисунок 40. Диаграмма системных триглицеридов (ТГ) у пациентов с ВМД по сравнению с контрольной группой без ВМД. Синие ромбы обозначают 95 % ДИ; пунктирные линии — 95 % интервал прогнозирования. SMD — стандартизированная средняя разница. Взято из Brandon Li, 2023.



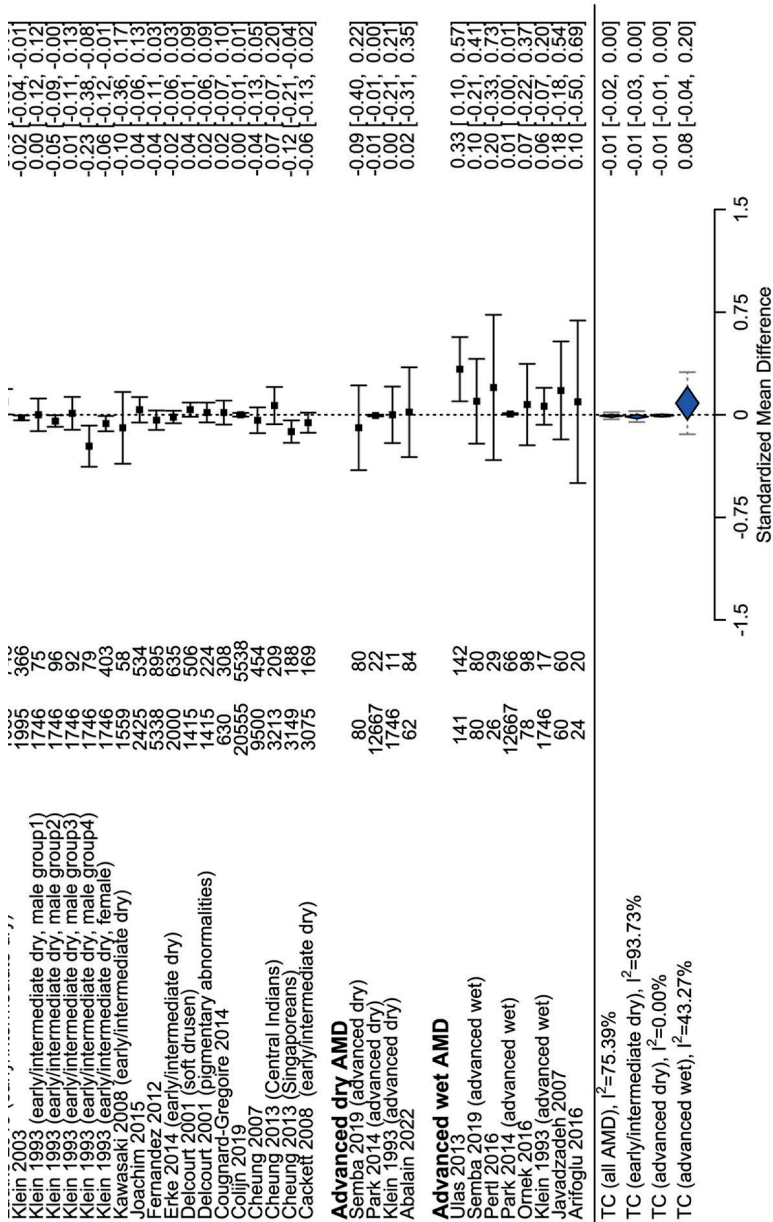


Рисунок 41. Диаграмма для системного обобщения (TC) у пациентов с ВМД (AMD) по сравнению с контрольной группой без ВМД. Синие ромбы обозначают 95 % доверительный интервал (95 % ДИ); пунктирные линии обозначают 95 % интервал прогнозирования. SMD — стандартизированная средняя разница. Взято из статьи Brandon Li, 2023.

уровнях ТС (общий холестерин) у пациентов с любой формой ВМД по сравнению с контрольной группой (SMD: $-0,01$; 95 % ДИ: от $-0,02$ до $0,00$) (рис. 39). Аналогично, не найдено существенных различий в системных уровнях ТС в подгруппах пациентов с ранней и промежуточной стадией сухой ВМД (SMD: $-0,01$; 95 % ДИ: $-0,03$ до $0,00$), а также с поздней стадией сухой ВМД (SMD: $-0,01$; 95 % ДИ: $-0,01$ до $0,00$) или с нВМД (SMD: $0,08$; 95 % ДИ: $-0,04$ до $0,20$) по сравнению с контролем.

8.4.5. Маркер: системный уровень ЛПНП при ВМД

Brandon Li в метаанализе 38 исследований, изучавших этот аспект показателей, не выявил существенной разницы в системных показателях ЛПНП у пациентов с ВМД по сравнению с контролем (SMD: $-0,00$; 95 % ДИ: $-0,01$ до $0,00$). Для снижения гетерогенности между исследованиями автор провел анализ подгрупп с разными стадиями ВМД. При запущенной стадии нВМД оказался достоверно более высоким уровень ЛПНП по сравнению с контролем (SMD: $0,33$; 95 % ДИ: $0,04-0,62$). Напротив, при ранней и промежуточной стадии сухой ВМД (SMD: $-0,01$; 95 % ДИ: $-0,02$ до $0,00$) или запущенной сухой форме ВМД (SMD: $-0,10$; 95 % ДИ: $-1,72$ до $1,52$) системный уровень ЛПНП не отличался от контроля (рис. 42).

8.4.6. Маркер атеросклероза: системный уровень ЛПВП при ВМД

Связь ЛПВП и ВМД анализировали в разное время с противоречивыми результатами. Два десятилетних отчета популяционных когортных исследований и исследований «случай-контроль» обнаружили значительную связь ЛПВП с ВМД, при этом в проспективных исследованиях была выявлена сильная тенденция к увеличению отношения общий холестерин / ЛПВП при ВМД и ГА (Klein, R., 2003; Tan, J.S, 2007). Напротив, другие популяционные когортные исследования опровергли этот факт (Tan, J.S., 2007; Lip, P.L, 2001).

Метаанализ 49 исследований не выявил существенной разницы в системном уровне ЛПВП у пациентов с ВМД по сравнению с контролем (SMD: $0,19$; 95 % ДИ: от $-0,10$ до $0,48$) (рис. 42). Среди вошедших в метаанализ исследований наблюдалась высокая гетерогенность ($I^2 = 100,0$ %), которая оставалась высокой даже

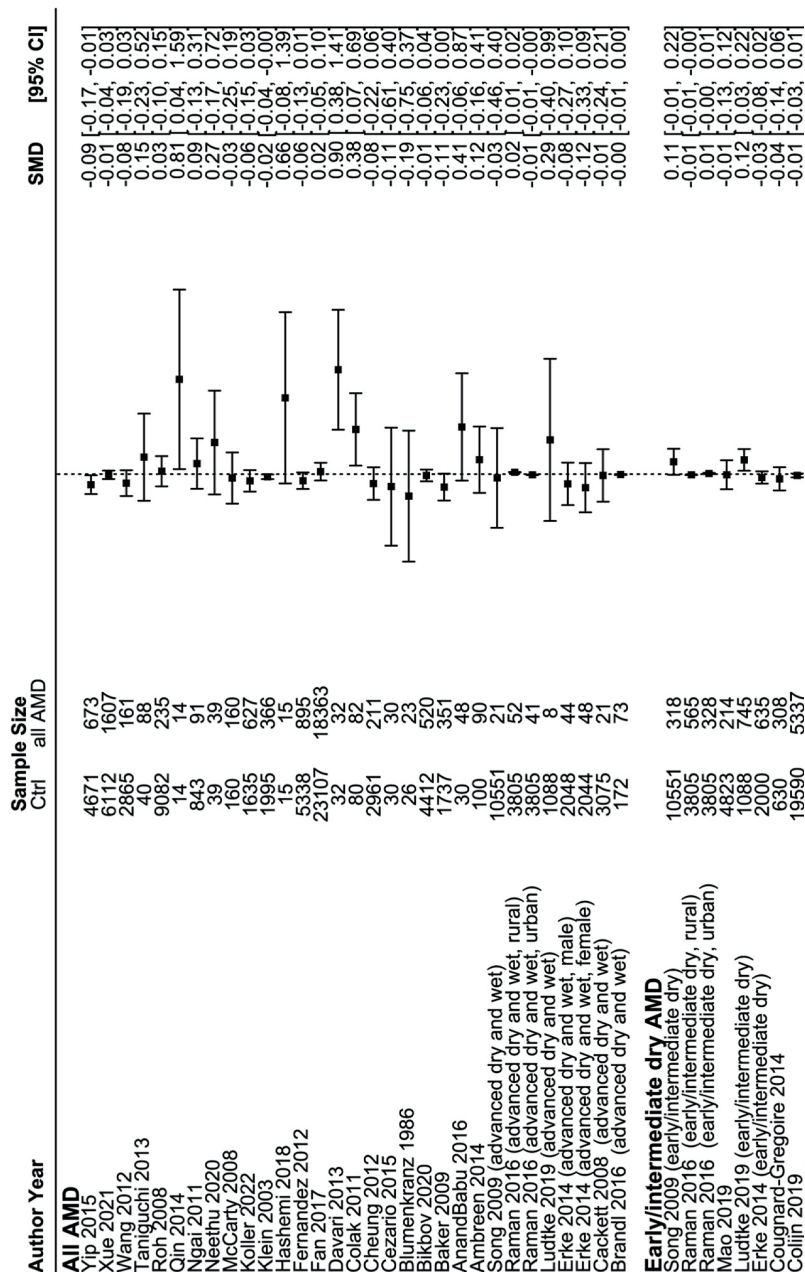
при разделении когорты на подгруппы с ранней и промежуточной стадией сухой формы ВМД ($I^2 = 99,0 \%$). На этом фоне в подгруппах с ранней и промежуточной сухой формой ВМД наблюдали повышенные системные уровни ЛПВП по сравнению с контролем (SMD: 0,07; 95 % ДИ: 0,04–0,11). Не выявлено различий от контроля в системном уровне ЛПВП больных с прогрессирующей сухой формой ВМД (SMD: 0,01; 95 % ДИ: от –0,04 до 0,07; $I^2 = 0,0 \%$) или с прогрессирующей влажной ВМД (SMD: –0,06; 95 % ДИ: от –0,18 до 0,06; $I^2 = 23,6 \%$) (рис. 43).

Метаанализ Brandon Li и соавт. не выявил различий в системных уровнях ТГ, ОХ, ЛПНП или ЛПВП у больных любой формой ВМД по сравнению с контролем (табл.14). И только дополнительный (Li, Brandon и соавт.) субанализ подгрупп с ранней и промежуточной, с развитой неэкссудативной ВМД и развитой экссудативной ВМД позволил найти различия. Так, при ранней и промежуточной стадии неэкссудативной ВМД снижался системный уровень в сыворотке крови ТГ (стандартизованная средняя разница [SMD]: –0,03; 95 % ДИ: от –0,06 до –0,01) и повышался уровень ЛПВП (SMD: 0,07; 95 % ДИ: 0,04–0,11) на фоне отсутствия различий в уровнях ОХ или ЛПНП. Пациенты с прогрессирующей экссудативной ВМД, напротив, имели повышенный уровень ЛПНП в сыворотке крови (SMD:

Таблица 14.

Сводные данные о характере связи (SMD с 95 % ДИ и мерой гетерогенности (I^2)) маркеров липидного обмена с разными стадиями и формами ВМД

	Вся ВМД	Ранняя/ промежуточ- ная сухая форма ВМД	Развитая сухая форма ВМД	Прогрессиру- ющая влаж- ная форма ВМД
Триглице- риды	–0,03 [–0,06, 0,01]; 99,3 %	–0,03 [–0,06, –0,01]; 88,8 %	–0,03 [–0,94, 0,88]; 19,6 %	–0,19 [–0,89, 0,51]; 96,0 %
Общий холестерин	–0,01 [–0,02, 0,00]; 75,4 %	–0,01 [–0,03, 0,00]; 93,7 %	–0,01 [–0,01, 0,00]; 0,0 %	0,08 [–0,04, 0,20]; 43,3 %
ЛПНП	–0,00 [–0,01, 0,00]; 84,9 %	–0,01 [–0,02, 0,00]; 90,0 %	–0,10 [–1,72, 1,52]; 0,0 %	0,33 [0,04, 0,62]; 53,3 %
ЛПВП	0,19 [–0,10, 0,48]; 100,0 %	0,07 [0,04, 0,11]; 99,0 %	0,01 [–0,04, 0,07]; 0,0 %	–0,06 [–0,18, 0,06]; 23,6 %



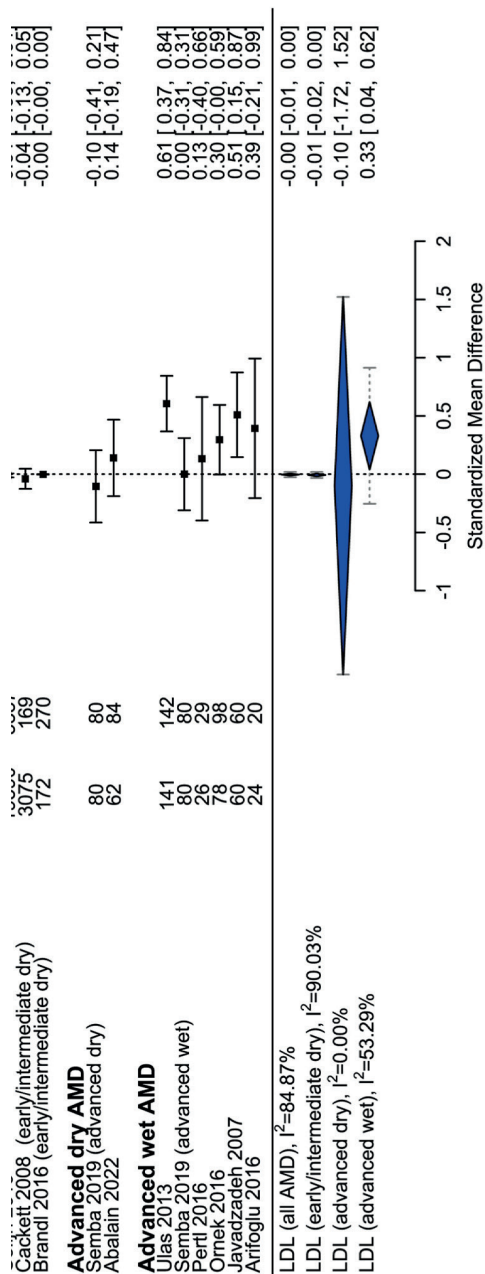
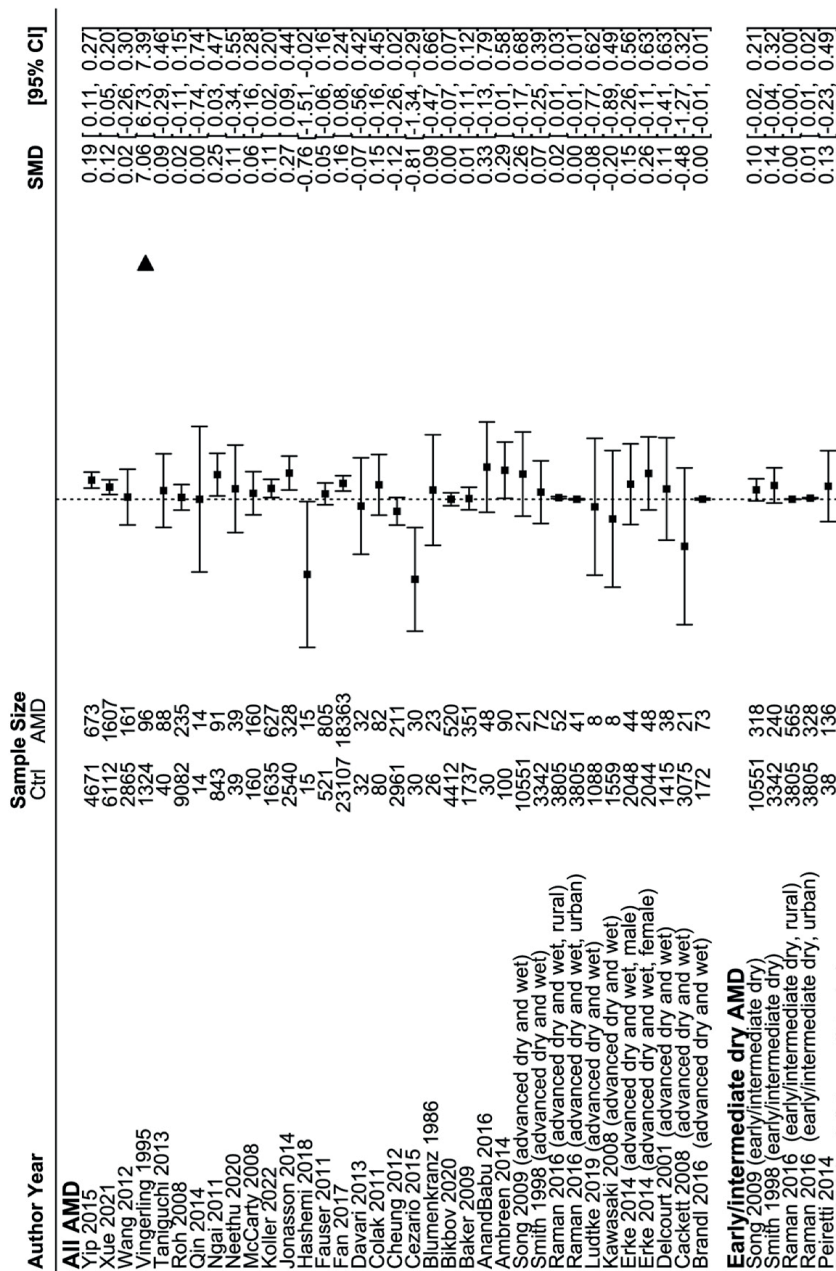


Рисунок 42. Показатели связи системного липопрогена низкой плотности (ЛПНП) при ВМД по сравнению с контрольной группой без ВМД. Синие ромбы обозначают 95 % доверительный интервал (95 % ДИ); пунктирные линии обозначают 95 % интервал прогнозирования. SMD — стандартизированная средняя разница, взято из статьи Brandon Li, 2023



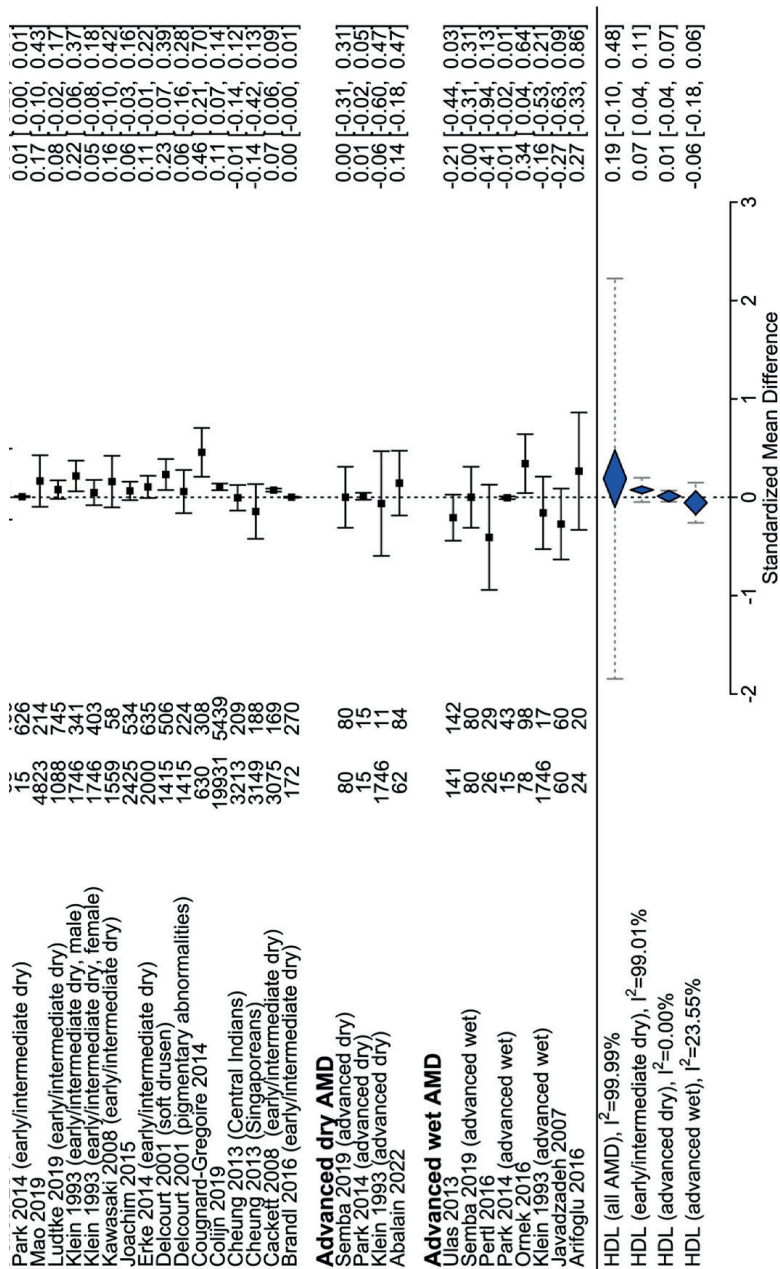


Рисунок 43. Показатели системного уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов с ВМД по сравнению с контрольной группой без ВМД. Синие ромбы обозначают 95 % доверительный интервал (95 % ДИ); пунктирные линии — 95 % интервал прогнозирования. SMD — стандартизированная средняя разница, взято из статьи Brandon Li, 2024

0,33; 95 % ДИ: 0,04–0,62) по сравнению с контрольной группой без ВМД при отсутствии различий в ТГ, ОХ или ЛПВП. В целом авторы метаанализа пришли к умозаключению, что **конкретные аспекты нарушений липидного гомеостаза, по-видимому, зависят от базовой стадии или формы ВМД** (Li Brandon, 2023).

Представленные результаты объясняют расхождения данных относительно конкретных маркеров липидного гомеостаза при ВМД (Lin, J.B., 2022). Эксперты полагают, что **для каждой из стадий и форм заболевания характерны свои нарушения липидного обмена**. Было показано, что липидный сывороточный паттерн и профиль генетического риска больных с мягкими друзьями отличается от пациентов с субретинальными друзеноидными депозитами (СДД). **С классическими мягкими друзьями ассоциируется высокий уровень ЛПВП, тогда как с СДД — низкий сывороточный уровень ЛПНП** (Ledesma-Gil, G., 2022; Thomson, R.J., 2022).

8.4.7. Неосновные маркеры атеросклероза: фибриноген и С-реактивный белок при ВМД

Неосновными биохимическими маркерами и одновременно факторами риска атеросклероза, проанализированными на предмет их связи с ВМД, стали фибриноген и С-реактивный белок (СРБ). По своей сути, фибриноген и СРБ являются в большей степени воспалительными биомаркерами, используемыми для прогноза скорее ИБС, чем атеросклероза (Lawlor, D. A, 2005).

Положительная связь СРБ с прогрессированием ВМД, подтверждена перекрестными исследованиями и исследованиями «случай-контроль» (Klein, R., 1999; Smith, W., 1998; Lip, P. L, 2001; Seddon, J. M, 2004).

Фибриноген также положительно ассоциировался с прогрессированием ВМД в базовом исследовании BMES, однако после 10 летнего наблюдения эта связь была признана незначимой (Smith, W., 1998; Tan, J. S., 2007).

РЕЗЮМЕ

В целом данные по фибриногену и СРБ подтверждают воспалительную этиологию патогенеза ВМД с вкладом сывороточных липидов.

8.5. Общие механизмы патогенеза атеросклероза и ВМД

ВМД имеет **много общих факторов риска** с атеросклерозом, включая возраст, курение, ожирение, гипотиреоз, гипертонию (Tsao, S.W., 2013).

Самый сильный фактор риска ВМД и атеросклероза — пожилой возраст.

Наличие общих факторов риска предполагает и **общие механизмы патогенеза**. В качестве объединяющих общих механизмов этих коморбидных заболеваний рассматривают нарушения метаболизма липидов, воспаление, окислительный стресс (Reale, E., 2002; (Curcio, CA, 2013; Kar, D., 2020; Arnold, J., 1997).

ВМД и атеросклероз имеют «общую почву» — **единую сосудистую систему человеческого организма**.

Прототипом сосудистой стенки в глазу можно признать мембрану Бруха (BrM), **отделяющую сетчатку от сосудистой оболочки, в которой локально вырабатываются липопроотеины** (Curcio, C.A.; 2013). Аналогичный процесс происходит при формировании атеросклеротических бляшек в сосудах сердца и периферических сосудах других органов и систем. Для того, чтобы сходство между ВМД и атеросклерозом стало более очевидным, авторы гипотезы сосудистого происхождения ВМД упростили строение мембраны Бруха с пяти до трех слоев. Трехслойность BrM позволяет присвоить две базальные пластинки (РПЭ и хориокапиллярную) конкретным клеткам, их формирующим, и провести аналогию с атеросклерозом сосудов в молекулярных механизмах.

ВМД начинается в сосудах хориоидеи и завершается нейродегенерацией сетчатки. Сосудистая модель ВМД предполагает, что нарушение хориоидальной перфузии приводит к накоплению липопроотеинов в BrM и образованию друз (Friedman, E., 2003).

Как системные нарушения липидного обмена при атеросклерозе способствуют развитию и прогрессированию ВМД?

ВМД и атеросклероз (как, впрочем, и ИБС) разделяют с ВМД молекулярную общность липопротеиново-провоспалительных патологических процессов в сосудистой стенке.

Как известно, маркером ВМД являются **мягкие друзы, состоящие из продуктов метаболизма липидов**, таких как, липопротеины и аполипипотеины (Hogan, M.J., 1971; López-Otin, C., 2023; Mauschitz, M.M., 2019; Corvi, F., 2023; Voigt AP, 2020). Задолго до развития друз холестерина накапливается там, где позже образуется друза, что предполагает его роль в механизме друзообразования и, в итоге, в патогенезе ВМД (Curcio, C.A., 2009). Мягкие друзы состоят из тех же продуктов метаболизма липидов, что и атеросклеротические бляшки (Curcio, C. A., 1999; 2001; 2018). Липиды легко окисляются; а окисленные липиды легко взаимодействуют с РПЭ и макрофагами и запускают воспалительные процессы в системном и хориоидальном кровотоке (Bermond, K., 2020; Colijn, J.M., 2018).

Как уже упоминали выше, ВМД и атеросклероз объединены общими факторами риска, самым большим из них является пожилой возраст. С возрастом увеличивается количество липидов в нормальных соединительных тканях глаза, включая склеру (Li F-F, 2018), роговицу, интиму крупных глазных сосудов (Bird, AC, 1995) и БрМ (Pikuleva I, 2014). В интиме отложения состоят из небольших (60–200 нм) внеклеточных капель, сильно обогащенных ЕС по сравнению с UC (69 % ЕС, 22 % UC и 9 % фосфолипидов (PL) (Guyton, J. R., 1989; 1988; Chao, F.F., 1990). Источником ЕС в склере, роговице и артериальной интиме являются ЛПНП, перемещенные из плазмы в соединительные ткани. Полагают, что частицы, обогащенные ЕС, возникают из более мелких частиц ЛПНП путем захвата внеклеточным матриксом, деградации белка ЛПНП и/или компонентов фосфолипидов (PL) и слияния оставшихся липидных компонентов (Kruth, H. S. 1997). Важно определить, является ли отложение липидов в БрМ глазным проявлением этого продолжающегося системного процесса или это феномен, уникальный для сетчатки и глаза в целом. Сравнивая показатели ключевых маркеров липидного гомеостаза в плазме и тканях глаза, эксперты убедились, что паттерн липидов/липопротеинов БрМ отличается от паттерна

Таблица 15.

Липидный паттерн тканей глаза (BrM/ хориоидеи) и плазмы

Объект	EC	DG	FA	TG	CL	LYPC	PC	PE	PS	UC
BrM/ сосудистая оболочка	29.8	0.7	3.6	3.0	1.5	0,6	15.4	12.6	6.0	26.7
Липопротеины BrM	32.4	1.7	6.3	3.3	3.2	1.8	14.2	9.5	4.6	22.9
СМ в плазме	8.0	1.1	1.3	73,5		0,6	8.6	1.4		5.5
ЛПВП в плазме	8.2	1.2	0.9	62.0		0,5	15.4	1.9		9.9
ЛПНП в плазме	49.6	0.2	1.1	5.8		0,5	18.7	1.3		22.8

Примечание: EC — этерифицированный холестерин; DG — диглицерид; FA — неэтерифицированная жирная кислота; TG — триглицерид; CL — кардиолипин; LYPC — лизофосфатидилхолин; PC — фосфатидилхолин; PE — фосфатидилэтаноламин; PS — фосфатидилсерин; UC — неэтерифицированный холестерин. Сфингомиелин и ретиноловый эфир также присутствуют в липопротеинах, но не могут быть выражены как мол. %, не определено. Данные из Pollreis, F.; 2025

липопротеинов плазмы. Этот факт говорил в пользу местного происхождения липидов. Комплекс РПЭ/BrM/хориоидея более обогащен нейтральными липидами EC, чем нейросенсорная сетчатка (Gülcan, H.G., 1993; Holz, F.G., 1994; Bretillon, L.G., 2008). В пределах RPE/BrM/хориоидеи EC является ключевым нейтральным липидом, превышающим TG в 4–10 раз (ткани) и более (липопротеины) (Li, C-M., 2005; Wang, L., 2009; Gülcan, H.G., 1993), что является ключевым отличием от ароВ липопротеинов плазмы (табл. 15). Заметим, липидные паттерны периферического и центрального отдела комплекса РПЭ/BrM/хориоидея также различаются. По сравнению с макулой периферическая область комплекса BrM/хориоидея содержала нейтральные липиды с аналогичным составом жирных кислот и меньшим количеством EC (Gülcan, H.G., 1993). Таким образом, было установлено, что этерифицированный холестерин (EC) является основным липидом, накапливающимся с возрастом в BrM. Нейтральные липиды особенно быстро увеличиваются после 60 лет (Sheraidah, G., R., 1999; Holz, F.G., 1994). Из основных классов липидов только EC локализуется исключительно в BrM, и не распространяется в хориоидею. **Высокая концентрация EC в стареющей BrM является критическим ключом к ее источнику и механизму отложения. Аналогичные соображения были высказаны десять лет назад для атеросклеротических бляшек (табл. 15).**

Доказано, что их состав включает богатые **линолеатом** ЕС плазмы и богатые **олеатом** ЕС из клеток интимы (Kruth, H.S. 1997; Guyton, J. R. 1989; Chao, F. F., 1990). Явные различия между липопротеинами BrM и липопротеинами плазмы позволяют утверждать, что они не просто проникают путем транссудации плазмы. ИГХ данные подтверждают гипотезу о том, что RPE секретирует в BrM липопротеиновую частицу, содержащую apoB, на своей базолатеральной поверхности для последующего выведения в плазму. Эта модель не исключает другие механизмы высвобождения холестерина из RPE (Cavelier, C., 2006; Iqbal, J., 2003, 2017).

Друзы образуются, поскольку РПЭ поглощает липопротеины плазмы как часть нормальной физиологии, и высвобождает ненужные липиды в своих собственных липопротеиновых частицах. Из-за возрастных изменений в хориокапиллярном эндотелии и BrM переход этих липидов в кровоток нарушается. Накопление липидов в субмакулярной области BrM является универсальным признаком нормальных стареющих глаз и начинается еще в подростковом возрасте (Wetterau, J. R., 1992; Berriot-Varoqueaux, N., 2000). Накопление нейтральных липидов в мембране Бруха может превысить допустимые значения и нарушить физиологию РПЭ (RPE) (Pauleikhoff, D., 1990). Это приводит к созданию своеобразной липидной стенки, под которой впоследствии образуются друзы и базальные линейные отложения. При этом отложение липидов происходит в том же отсеке BrM, что и патогномоничные маркеры ВМД — друзы. Предположительно, в BrM (рис. 41–45) накапливаются этерифицированные, богатые холестерином частицы, содержащие аполипопротеин В, аналогичные тем, что присутствуют в классической модели атеросклеротической ИБС (Tabas, I., 2007).

Проанализировав топографическую связь между фовеоларным колбочковым зрением и образованием мягких друз высокого риска, авторы подчеркивают, что не менее сильная связь существует между палочками и субретинальным друзеноидным депозитом (SDD) (Curcio, C.A., 2013; Ueda-Arakawa, N, 2013; Voichanski, S., 2024), откладывающимся между фоторецепторами и РПЭ и названным третьим фактором риска развития и прогрессирования ВМД (Agron, E, 2022). Вышеизложенные факты позволили перевести мягкие друзы и друзеноидные депозиты из

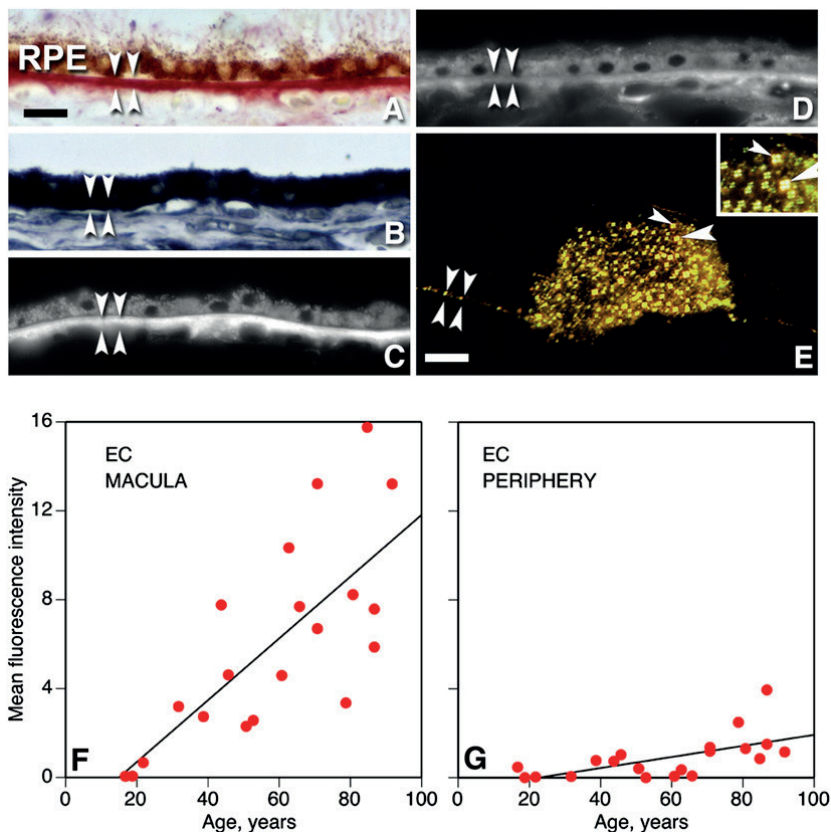


Рисунок 44. Липиды в BrM: локализация и увеличение с возрастом. А–D: Гистохимическая локализация липидов в макулярном комплексе RPE/BrM у пожилого донора. РПЭ находится сверху, а сосудистая оболочка внизу каждой панели. BrM ограничена наконечниками стрел. Шкала в А, 20 мкм.

А: Масляный красный О окрашивает BrM и липофусцин в РПЭ. В: Краситель суданский черный бром окрашивает BrM, RPE и клетки по всей сосудистой оболочке. С: Филиппин для этерифицированных холестерина окрашивает BrM. Аутофлюоресценция липофусцина в РПЭ менее интенсивна, чем у филиппина.

Д: Филиппин для окрашивания неэтерифицированного холестерина в BrM, RPE и хороидаальных клеток.

Е: ЕС локализованный в BrM (между скобками) и в друзе, видимом в поляризованном свете при 10°C. Двойное лучепреломление в виде мальтийских крестов обозначает жидкие кристаллы ЕС (наконечники стрелок, большее увеличение во врезке). Шкала, 50 μm.

Ф, G: Флюоресценция филиппин из-за ЕС заметно увеличивается с возрастом в нормальных глазах, больше в макуле, чем на периферии. Интенсивность флюоресценции ($\times 10^6$ условных единиц) для каждого глаза скорректирована на фоновую аутофлюоресценцию BrM. Взято из: Tabas, I., 2007

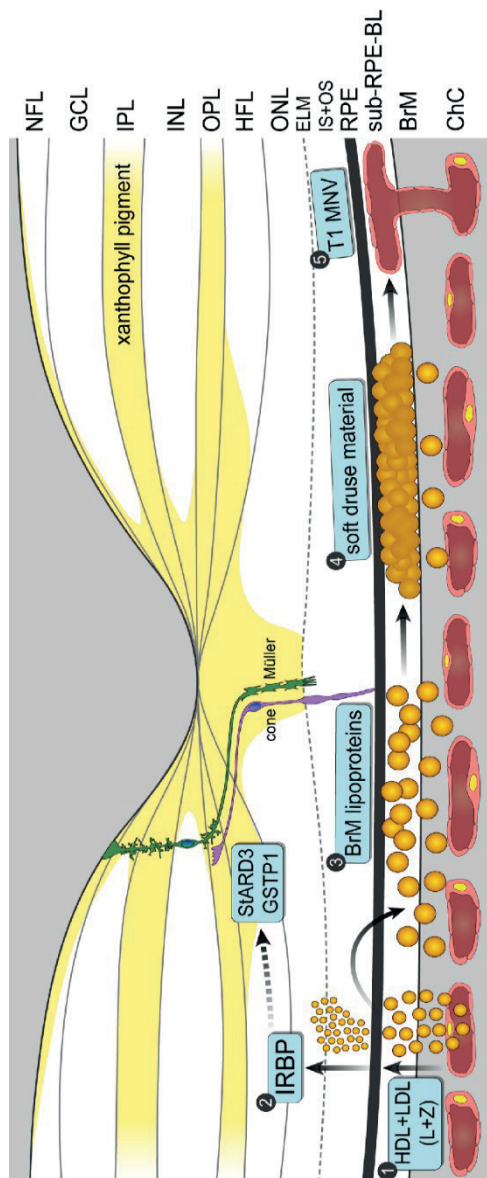


Рисунок 45. Депозит-обусловленная ВМД в гистологии и OCT. Вертикальное измерение расширено, чтобы выделить десять анатомических слоев между внешней пограничной мембраной (ELM) и эндотелием хориокапилляров (ChC). Столбы слева и справа показывают внешние ретинальные отражательные полосы спектра ОКТ (Staugenghi, G., 2014) Авторы сосудистой концепции упростили строение мембраны Бруха. Сосудистая BrM (Sura, A.A., 2020) состоит из трех средних слоев: внутреннего коллагенового (ICL), эластичного (EL) и наружного коллагенового (OCL). Эндотелий РПЭ и ChC покоится на базальных пластинках (BL). BLamD представляет собой стереотипно утолщенный внеклеточный матрикс (зеленый, в середине и справа) между плазматической мембраной РПЭ и РПЭ-BL при ВМД (см. также рис. 41). Материал мягких друз непрерывен с BLinD в том же суб-РПЭ-BL отсеке. Он также обнаруживается в базальных холмиках внутри BLamD (Sarks, S., 2007; Sura, A.A., 2020). Между РПЭ и фоторецепторами находится субретинальный друзоидный депозит (SDD; впервые названный ретикулярной псевдодрозой), стереотипный внеклеточный материал, который отражается на ОКТ. Этот депозит нарушает работу фоторецепторов (Zhang, Y., 2014). Если материал мягких друз высокого риска признан прямым предшественником макулярной неоваскуляризации 1-го типа (MNV, стрелка вверх) в суб-РПЭ-BL пространстве, то SDD — индикатором риска для MNV 3-го типа (стрелка вниз) (впервые названной ретинальной ангиоматозной пролиферацией) (Freund, K.B., 2007; Spaide, R.F., 2020) ретинального происхождения и, как правило, развивающейся ближе к фовеа, чем сами SDD (Рисунок изменен, взят из источника от Chen, L. et al. (2021). OS, наружные сегменты фоторецепторов; M, меланосома; ML, меланолипофусцин; Mt, митохондрии; РПЭ-BL, базальная пластинка РПЭ; ChC-BL, базальная пластинка ChC). Взято из: Tabas, I., 2007

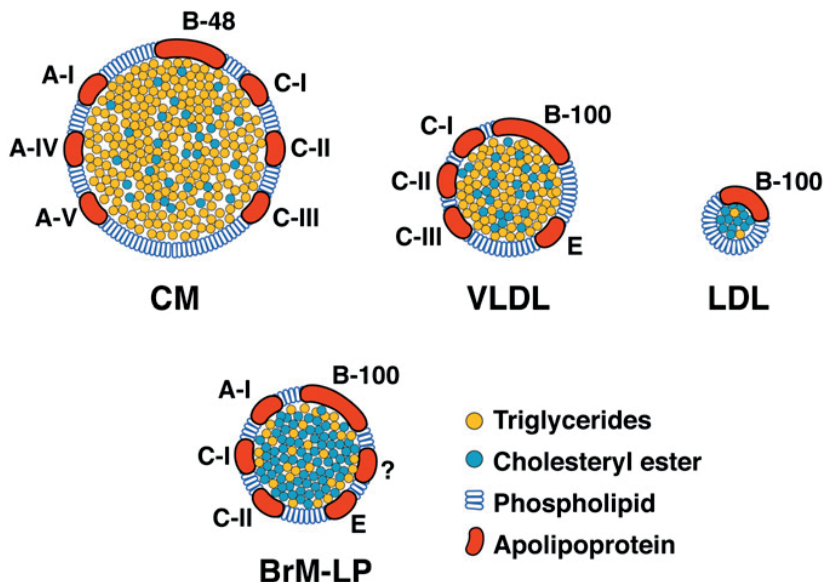


Рисунок 46. Липопротеины, содержащие ApoB, включая липопротеин BrM (BrM-LP). Диаметры частиц приблизительно соответствуют масштабу. Диаграммы липопротеинов плазмы взяты из Jonas, A. 2002. Данные о составе BrM-LP, составе друз и экспрессии гена RPE — Li, C-M. 2006. Не все поверхностные белки из липопротеинов BrM известны. Воспроизведено из Progress in Retinal and Eye Research (PRER).

категории клинического эпифеномена в признаки далеко зашедшего заболевания.

Таким образом, объединяющим фоном для атеросклероза и ВМД служит нарушение липидного обмена. Золотым маркером атеросклероза является атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет сосуда и препятствующая кровотоку. Биомаркером ВМД признаны мягкие и твердые друзы. SDD и мягкие друзы рассматриваются в контексте двух частей единой системы переноса липидов, обслуживающей палочки и колбочки в разных регионах глазного дна и разных компартментах сетчатки (Curcio, C.A., 2013; Zouache, M.A., 2022). И если материал мягких друз признан маркером риска и прямым предшественником МНВ 1-го типа, то SDD — маркером риска для МНВ 3-го типа (сино-

ним: ретинальная ангиоматозная пролиферация) (Freund, K.B., 2007; Spaide, R.F., 2020), как правило, развивающейся ближе к фовеа, чем сами SDD.

Состав мягких друз и SDD различается. Важно подчеркнуть, что оба типа друз содержат большое количество этерифицированного (ЕС) и неэтерифицированного холестерина (УС), апополипротеинов (рис. 41–43 D, E). Холестерины по-разному распределяются в друзах, формируются ядра, богатые УС, и озера, богатые ЕС, что отражает различные этапы друзообразования. Одни апополипротеины, включая В, AI, CI, C-II и E, выявляются в друзах с частотой 60–100 % (apoE) (AI) (Klaver, C. C. 1998; Anderson, D. H. 2001; Li, C-M. 2005; Malek, G., 2003). Другие апополипротеины, например, ApoC-III, в избытке присутствующие в плазме, встречаются в меньшем количестве и реже в друзах (16,6 %) по сравнению с apoC-I (93,1 %), который, напротив, редко определяется в плазме. Это указывает либо на специфический механизм удержания апополипротеинов, полученных из плазмы, внутри друз, либо на внутриглазной источник происхождения.

Наряду с липидами, в составе друз обнаружен витронектин, тканевой ингибитор металлопротеиназы 3 (TIMP-3), фактор комплемента Н, фибриллярный и нефибриллярный амилоид, компонент комплемента C3, C1, C2, C5 (Kennedy CJ, 1995) и цинк (Johnson, L.V., 2001; 2002; Luibl, V. 2006). Все эти молекулы, как и ЛПВП, могут служить провоспалительным фактором, поддерживая хроническое воспаление не только в сосудах хориоидеи, сетчатки и тканях глаза, но и вызывать дисбаланс ретинального гомеостаза, способствуя развитию ВМД (Lengyel, I., 2004; Sarks, S., 2007).

Что дает признание гипотезы сосудистого происхождения ВМД во взаимосвязи с атеросклерозом?

Это позволяет провести параллель между базальными ламинарными отложениями (BLamD) в мембране Бруха — экспертным признаком ВМД, определяющим наличие и тяжесть заболевания, и аналогичными изменениями сосудистой системы при атеросклерозе (Sarks, S.H., 1976; Sura, A.A., 2020); а также связать эти морфологические признаки с определенными генетическими мутациями и их клиническими проявлениями.

Известно, что мутации при моногенных расстройствах могут приводить либо к базальным ламинарным отложениям (TIMP3, EFEMP1, C1QTNF5), либо к кальцификации эластичных и коллагеновых слоев (ABCC6). Эти генетические мутации ассоциируются с активацией системы комплемента, при которой продукты генов локализуются исключительно в суб-РПЭ-BL пространстве в дополнение к BrM (Fett, A.L., 2012). Белки, связанные с фактором комплемента Н, локализуются точно в межкапиллярных столбах (Cirigliani, V., 2020). Верификация этой ассоциации позволяет выйти на патогенетически обоснованное инновационное лечение ВМД генно-экспрессионными векторами с их точечными мишенями терапевтического воздействия.

На сегодняшний день усилия международного сообщества экспертов ВМД сосредоточены на подборе терапии, направленной на нормализацию липидного обмена и восстановление перфузии хориоидеи.

Поскольку терапией первой линии при гиперхолестеринемии являются статины, то потенциально их рассматривают в качестве одного из фармакологических агентов, способных прервать патогенез ВМД (van Leeuwen, E.M., 2017).

Анализ таких исследований представлен ниже.

8.6. Связь ВМД с лечением атеросклероза статинами

Концепция единства патогенеза ВМД с атеросклерозом инициировали изучение возможности и эффективности применения статинов при ВМД (Guymet, R.H., 2005). Если связь между сердечно-сосудистыми факторами риска, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), атеросклерозом и ВМД присутствует в реальных, то лечение ССЗ само по себе может повлиять на клиническое течение ВМД. Основываясь на этом обосновании и теориях о возможной пользе снижения уровня холестерина препаратами статинового ряда, связь между ВМД и использованием статинов была рассмотрена в нескольких клинических исследованиях. Получены противоречивые результаты. Так, в небольшом пилотном исследовании было показано, что терапия статинами в высоких дозах может замедлить скорость прогрессирования ВМД и переход промежуточной в позднюю стадию у пациентов с высоким риском прогрессирования (Vavvas, D.G., 2016).

Влияние статинов на прогрессирование неэкссудативной формы и переход ее в экссудативную ВМД изучал Ludwig С.А. Исследование носило ретроспективный когортный дизайн. Обследовали застрахованных в коммерческих целях пациентов с неэкссудативной ВМД ($n = 231\,888$), верифицированной в период с 2007 по 2015 гг. (Ludwig, С.А., 2021). Анализировали временной промежуток между воздействием гиполипидемических препаратов и интервалом со дня манифестации ранней ВМД до появления экссудативной ВМД. Статус «прогрессирование до экссудативной ВМД» присваивали в случае выявления соответствующего кода заболевания по МКБ 10 или кода выполненной услуги интравитреальной инъекции. В течение года до и после первичной диагностики ВМД 11 330 пациентам постоянно назначали препараты для снижения уровня липидов; 31 627 пациентов не принимали никаких препаратов для снижения уровня липидов. Из 11 330 пациентов, принимавших гиполипидемические препараты, 9 211 (81,3 %) использовали препарат из группы статинов, 453 (4,0 %) — фибрат, а 192 (1,7 %) — как статин, так и фибрат. У тех, кто принимал статины, выставлены разные коды по дозировке препаратов (1 354 пациентов; 14,7 %): 21 человек (1,6 %) принимали очень высокие дозы липофильных статинов, 644 (47,6 %) — высокие дозы и 689 (50,9 %) — низкие дозы статинов. Большинству пациентов были назначены липофильные статины, 3725 из 8929 пациентов (41,7 %) принимали симвастатин, 2515 (28,2 %) — аторвастатин, 318 (3,6 %) — ловастатин, 24 (0,3 %) — флувастатин и 16 (0,2 %) — питавастатин. Из тех, кто принимал гидрофильные статины, 14,6 % принимали розувастатин ($n = 1305$), 11,5 % — правастатин ($n = 1026$).

Всем пациентам назначали статины, дозировку которых не меняли в течение одного года после постановки диагноза неэкссудативной ВМД. Среднее время наблюдения составило 2,3 года.

Не обнаружено различий в частоте прогрессирования до экссудативной ВМД между подгруппами, принимавшими липофильные (HR 1,03, 95 % ДИ 0,90–1,19) и гидрофильные статины (HR 0,98, 95 % ДИ 0,77–1,23).

Ни у одного из пациентов, принимавших **очень высокие дозы** (аторвастатин 80 мг) липофильных статинов, неэкссудативная форма не перешла в экссудативную ВМД и не прогрессировала. Из-за малочисленности подгруппы межгрупповые различия не

были статистически подкреплены ($p = 0,23$, лонгранговый критерий) (Ludwig, C.A., 2021).

На графике кривых Каплана-Майера не выявлено разницы в частоте и скорости прогрессирования до экссудативной ВМД у пациентов, принимавших **высокие (симвастатин 40 мг или 80 мг или эквивалент) или низкие дозы** липофильных статинов (доза статина ниже или эквивалент симвастатина 40 мг).

Нескорректированные модели Кокса продемонстрировали незначимое повышение риска прогрессирования до экссудативной ВМД среди пациентов, принимавших гиполипидемические препараты, а также среди всех подгрупп, за исключением пациентов, принимавших фибраты и гидрофильные статины (рис. 47–49). Аналогичные результаты были получены с моделями, которые были скорректированы по характеристикам на основе оценок склонности (рис. 49). Кривые Каплана-Майера, отражающие прогресс до экссудативной ВМД со дня постановки диагноза сухой ВМД, стратифицированные по дозе статина (рис. 45) и его свойствам (рис. 46), иллюстрируют выводы. Прогрессирование сухой ВМД среди пациентов, принимавших очень высокие дозы липофильных статинов, не наблюдали.

Обзор предыдущих исследований по анализу взаимосвязи статинов с ВМД показал неоднозначные результаты. Hall, N.F. и соавт. были первыми, кто предположил полезный офтальмологический эффект статинов в 2001 году в поперечном исследовании, охватившем 660 пациентов. Авторы рассчитали, что отношение рисков в когорте ВМД среди 379 пользователей статинов составляет: $OR = 0,14$ (Hall, N.F., 2001). Впоследствии замедление скорости прогрессирования ранней ВМД среди пользователей статинов по сравнению с лицами, не принимавшими статины (3,6 % против 13,0 %), было зарегистрировано другим масштабным исследованием, охватившим 4345 пациентов, хотя эффект также не был статистически значимым (McCarty, C.A., 2001). Одноцентровое исследование, проходившее по типу случай-контроль, показало, что пациенты с ранними случаями ВМД ($n = 550$) на 70 % реже получали рецепт на статины, чем 5500 подобранных лиц контрольной группы (McGwin, G., 2004). Два проспективных клинических исследования показали положительный эффект липофильных статинов при неэкссудативной ВМД (Guymer, R.H., 2013). Проспективное двойное слепое исследование на 114 пациентах, рандомизиро-

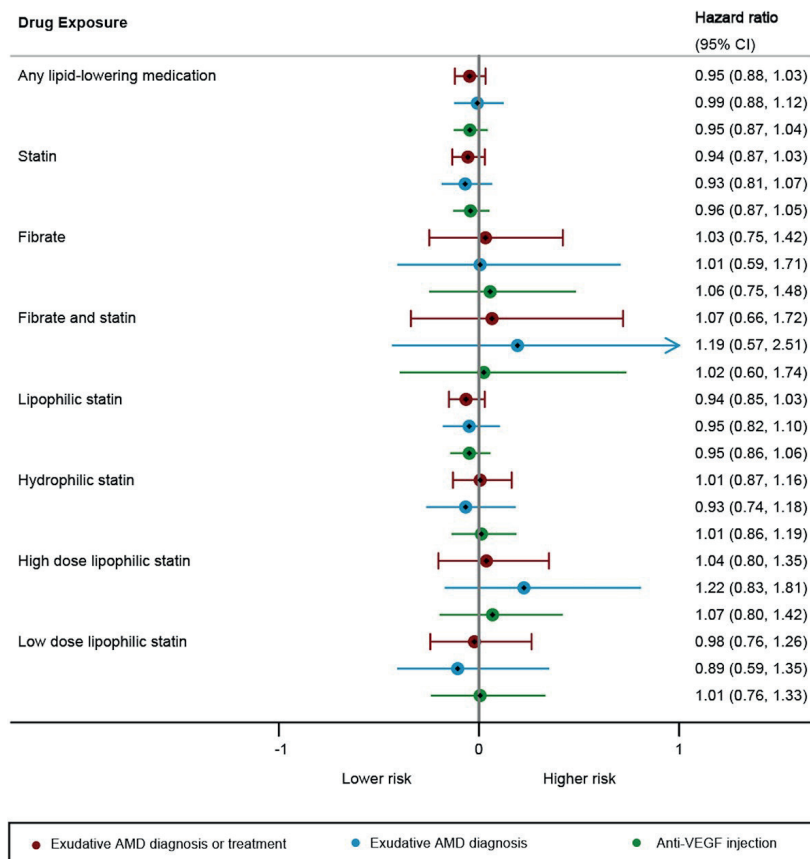


Рисунок 47. Диаграмма, демонстрирующая скорректированные модели пропорциональных рисков Кокса у пациентов, леченых гиполипидемическими препаратами, и их прогрессирование до экссудативной ВМД. Взято из: Ludwig, C.A., 2021

ванных на группы по приему симвастатина 40 мг (эквивалент группы с высокой дозой липофильного статина), по сравнению с плацебо в течение трех лет, выявило замедление скорости прогрессирования ВМД (54 %) в группе симвастатина по сравнению с группой плацебо (70 %). При этом более выраженный эффект наблюдали в группе с промежуточной ВМД и у пациен-

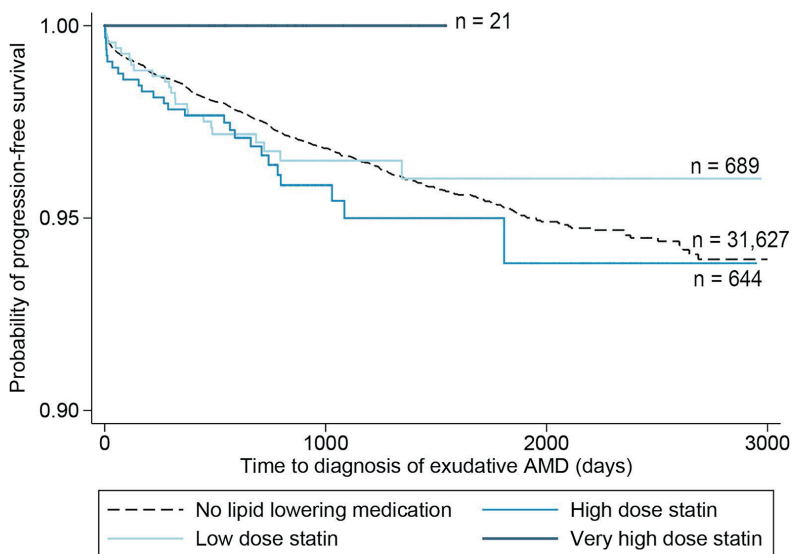


Рисунок 48. Время до прогрессирования от неэкссудативной до экссудативной ВМД в зависимости от дозы липофильного статина. Взято из: Ludwig, C.A., 2021

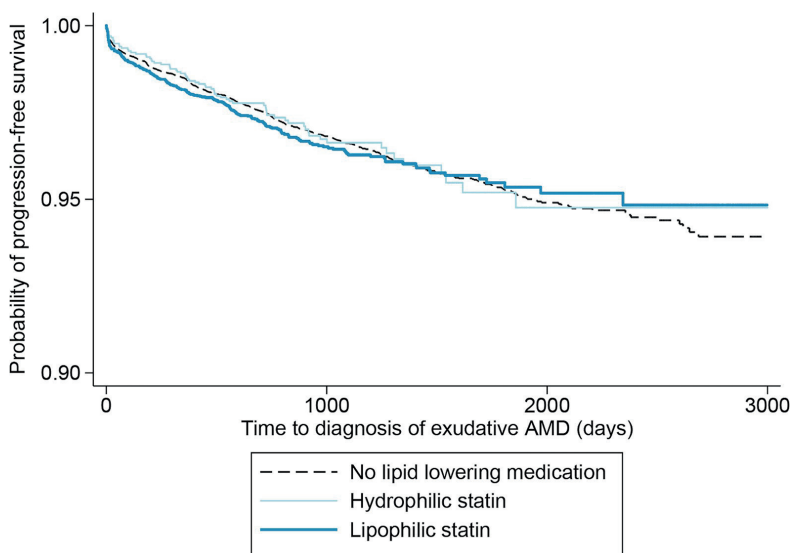


Рисунок 49. Время до прогрессирования от неэкссудативной до экссудативной возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в зависимости от типа используемых статинов. Взято из: Ludwig, C.A., 2021

тов с генотипом CFH (Y402H). У пациентов с поздней стадией ВМД эффект отсутствовал. Последующее открытое проспективное контролируемое исследование из 24 пациентов с ВМД, принимавших аторвастатин в дозе 80 мг в день (что эквивалентно группе с очень высокой дозой липофильного статина) в течение одного года, выявило регресс крупных мягких друз и отслойки ПЭС у 43,5 % пациентов при наблюдении в течение 1,5 лет, а также значимое улучшение остроты зрения среди пациентов, ответивших на лечение, по сравнению с не отвечающими на лечение с пациентами (Guymer, R.H., 2013).

В то же время несколько когортных и популяционных исследований пришли к заключению о том, что статины не оказывают клинически значимого эффекта замедления прогрессирования ВМД (Klein, R., 2003; 2007; Fong, D.S., 2010; Shalev, V., 2011; Smeeth, L., 2011). Самым крупным из них был анализ национальной базы данных с охватом 10753 пациентов с сухой ВМД. Исход лечения для ВМД был дифференцированным и зависел от уровня ЛПВП в сыворотке: риск прогрессирования от сухой до экссудативной ВМД был повышен при высоких показателях ЛПВП и снижен у тех, кто дольше использовал статины. Ретроспективное когортное исследование и большое проспективное когортное исследование AREDS2 не подтвердили влияние статинов на прогрессирование ВМД или переход сухой формы ВМД во влажную форму (Al-Holou, S.N., 2015; Maguire, M.G., 2009). Таким образом, в целом эксперты пришли к выводу, что роль статинов в предотвращении или замедлении прогрессирования ВМД не доказана (Tsao, S.W., 2013; Gehlbach, P., 2016; Al-Holou, S.N., 2016; Ma, L., 2015; Peponis, V., 2010; Waugh, N., 2018).

Эти результаты хорошо согласуются с результатами метаанализа Brandon Li. Терапевтический эффект статинов проявляется снижением системного уровня ЛПНП, а, как известно, уровень ЛПНП повышен у пациентов с поздней стадией нВМД. Таким образом, терапия на основе липидов может быть эффективной, если она применяется в соответствующей подгруппе больных ВМД.

ГЛАВА 9. ОШИБКИ РЕФРАКЦИИ КАК ФАКТОР РИСКА ВМД

Поиск и идентификация факторов риска какого-либо заболевания с оценкой степени риска (низкий/умеренный/высокий) и прогнозированием вероятности необратимой слепоты — очень важный аспект работы практикующего офтальмолога. В этом плане ВМД ассоциируется с широким спектром модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, включая возраст, пол, наследственность, курение, расовую принадлежность, дальнозоркость и др. Процесс «верификации» факторов риска проходил разные этапы исследования. Не стала исключением и дальнозоркость (Armstrong, R., 2015; Heesterbeek, T.J., 2020; Maltzman, B.A., 1979). В настоящей главе представлен обзор литературы с оценкой научной гипотезы, согласно которой, гиперметропия — фактор риска ВМД. Поиск проведен по ключевым словам: возрастная макулярная дегенерация, «ошибка рефракции», «дальнозоркость», фактор риска, «систематический обзор или «метаанализ».

9.1. Гиперметропия и ВМД

Впервые о связи между рефракционной ошибкой и ВМД упомянул Maltzman B.A. в 1979 г. В поиске факторов риска ВМД автор провел небольшое исследование по типу «случай-контроль» с участием 30 пациентов в возрасте от 52 до 88 лет, чьи данные сравнил с данными группы контроля ($n = 30$). Наряду с полом и возрастом, ВМД ассоциировалась с дальнозоркостью. Автор не представил расчета связанных рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ), но благодаря его работе гипотеза получила право на дальнейшую разработку (Maltzman, B.A., 1979).

В 1982 году Delaney W.V., ретроспективно изучая факторы риска методом регрессионного анализа в группе из 50 больных с ВМД и 50 человек контроля, подтвердил, что дальнозоркие страдают ВМД в 2,4 раза чаще эметропов (Delaney, W.V., 1982).

Следующее упоминание гиперметропии в контексте фактора риска ВМД относится к работе Goldberg J. (1988). Автор провел поперечное популяционное исследование с вовлечением 10000 больных ВМД, диагностированной по критериям, разработанным Национальным институтом глаза, и подтвердил статисти-

чески, что риск развития ВМД у гиперметропов выше, чем у эметропов: OR 1,61; 95 % ДИ 1,15–2,25 ($p < 0,001$) (Goldberg, J, 1988).

Исследование случай-контроль EDCCS с участием 421 пациента с нВМД и 615 человек группы контроля подтвердило более высокую вероятность развития неоваскулярной ВМД (нВМД, OR 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,6) у гиперметропов по сравнению с эметропами. Отличительной особенностью исследования стали диагностические критерии: эксперты принимали остроту зрения $< 6/6$ или искажение изображения по сетке Амслера как часть диагностических критериев ВМД (Eye Disease Case-Control Study, 1992).

Sandberg M.A. (1993) в исследовании случай-контроль сравнил рефракцию 198 пациентов с односторонней нВМД с рефракцией 129 пациентов с двусторонней сухой формой ВМД. Пациенты с односторонней нВМД ($n = 198$) имели более дальнорзкий средний сферический эквивалент (SE) (на 1,0 D), чем пациенты с двусторонней сухой формой ($n = 129$, $p < 0,001$). Распространенность нВМД среди гиперметропов +0,75 D оказалась выше, чем при других рефракциях (OR 2,40; 95 % ДИ 1,53–3,78; $p < 0,001$). Сходные пропорции выявлены при сравнении худших глаз. Авторы пришли к заключению, что дальнорзкость является фактором риска неоваскуляризации хориоидеи при ВМД (Sandberg, M.A., 1993).

Boker и соавт. провели клиническое исследование случай-контроль с включением 186 глаз с нВМД и сделали заключение, что вероятность развития хориоидальной неоваскуляризации в немецкой популяции среди дальнорзких с 3,0 D в 6,2 раза выше, чем среди эметропов ($p < 0,001$) (Boker T., 1993).

В популяционном поперечном исследовании **Blue Mountains Eye Study** (1994) было установлено, что с каждой диоптрией в сторону гиперметропии в американской популяции риск ранней ВМД возрастает (OR: 1,1; 95 % CI: 1,0–1,2), а при переходе от средней дальнорзости к высокой удваивается (OR, 2,0; CI, 1.2–3.4) (BMES; 1994).

Группа **France-DMLA (1998)** провела исследование **случай-контроль** с участием 1844 человек группы контроля и 1844 больных ВМД, при этом анализировали 6 факторов риска, включая гиперметропию. Логистическая регрессия подтвердила ста-

тус гиперметропии в качестве фактора риска ВМД (OR = 1,34, 95 % ДИ 1,12–1,59; $p < 0,001$) (France-DMLA; 1998).

В исследовании **случай-контроль AREDS** (отчет № 3, 2000) с вовлечением 4519 человек в возрасте 60–80 лет были выделены четыре группы на основании клинических проявлений заболевания (промежуточные друзья, большие друзья, географическая атрофия, нВМД). Гиперметропия ассоциировалась с большими друзьями (OR, 1,28; 95 % ДИ, 1,04–1,57, $p < 0,01$) и нВМД (OR, 2,31; 95 % ДИ, 1,67–3,21, $p < 0,001$), а также с любой ВМД. Подтверждена связь гиперметропии с нВМД. Два исследования AREDS (случай–контроль и популяционные поперечные) показали, что нВМД в 1,5 и 2,3 раза чаще выявляется у гиперметропов по сравнению с миопами (Chaine, G., 1998; Anand, R., 2000; Ikram, M.K., 2012).

Взаимосвязь между исходным SE рефракции и распространенностью ВМД, а также ранней макулопатией (рВМД и iВМД, соответственно) анализировали в **проспективном когортном Роттердамском исследовании (2003)** (Ikram, M.K., 2003). Сферический эквивалент (SE, в диоптриях) был измерен у 6209 субъектов в возрасте 55 лет и старше. Скорректированное по возрасту и полу отношение шансов рARM ($n = 536$) с увеличением гиперметропии на каждую диоптрию составило OR: 1,09 (95 % ДИ: 1,04–1,13). Для рВМД ($n = 440$) OR и 95 % ДИ составили: 1,09 (1,04–1,14), для iВМД: ($n = 96$); OR 1,09; (95 % ДИ: 1,00–1,19). Исходная гиперметропия достоверно повышала риск iВМД ($n = 497$). Кроме того, распространенность гиперметропии по данным Роттердамского исследования среди белого населения составила 65 %, каждый 1 мм укорочения осевой длины глаза ассоциировался с увеличением заболеваемости и распространенности ВМД. Таким образом, гиперметропия была признана независимым и самостоятельным фактором риска. Курение, атеросклероз и артериальное давление не влияли на эту взаимосвязь (Ikram, M.K., 2003).

К противоположному выводу пришли инициаторы когортного исследования **EUREYE (2005)** в Норвегии (Ulvik, S.O., 2005). Эксперты не обнаружили значимой связи между длиной глаз AL ($p = 0,55$) или рефракцией ($n = 663$) и ВМД ($p = 0,29$) (Xu, L., 2006).

В **Пекинском глазном исследовании (Beijing eye study, поперечный дизайн, $n = 4319$) 2006 года**, проведенном в северном

Китае в четырех общинах из городского округа Хайдянь и трех общинах сельского округа Дасин на юге Пекина, ранняя и поздняя ВМД, экссудативная ВМД выявлены у 1,4 %, 0,20 % и 0,10 % пациентов ($n = 8567$). В бинарном логистическом регрессионном анализе ранняя ВМД была связана с гиперметропией ($p = 0,008$; 95 % ДИ: 1,04–1,28), поздняя ВМД слабо ассоциировалась с гиперметропией ($p = 0,08$; 95 % ДИ: 0,76–1,05) (Xu, L., 2006). Эксперты пришли к заключению, что гиперметропия — единственный важный фактор риска развития ранней ВМД у пожилых китайцев ($p = 0,001$, 95 % ДИ: 1,10–1,34), не зависящий от возраста (Xu, L., 2006).

В исследовании случай-контроль Тао У (2010) сравнил 379 пациентов с нВМД с группой контроля ($n = 191$), набранной в немецкой популяции. В группе ВМД оказались меньше средние показатели длины глаза ($23,31 \pm 0,75$ против $24,20 \pm 1,56$ мм; $p < 0,001$), чаще встречались гиперметропы, что отражали среднегрупповые показатели рефракции ($+0,65 \pm 2,14$ против $-1,71 \pm 4,57$ D; $p < 0,001$). Однако в работе не рассчитаны риски и 95 % ДИ, что не позволяло автору присвоить гиперметропии статус фактора риска ВМД (Тао, У., 2006).

Согласно исследованию **Singapore Malay Eye**, проведенному в азиатской популяции, гиперметропия связана с ранней ВМД (OR 1,54; 95 % ДИ 1,00–2,36; $p = 0,05$) (Lavanya, R., 2014). В группе ВМД оказалась короче среднегрупповая длина глаза (OR 1,91; ДИ 1,05–3,46; $p = 0,03$). Увеличение гиперметропии на 1,0 D и укорочение осевой длины глаза на 1 мм увеличивают риск ранней ВМД на 8 % (OR 1,08; 95 % ДИ 1,01–1,16; $p = 0,03$) и 29 % (OR 1,29; ДИ 1,06–1,57; $p = 0,01$), соответственно. Подобная связь не подтверждена для поздней ВМД. Авторы объясняли это недостаточным количеством пациентов в популяции с поздней стадией заболевания (Lavanya, R., 2014).

Лос-Анджелесское **популяционное поперечное исследование (LALES, 2010)** включало 6357 латиноамериканцев в возрасте 40 лет и старше, проживающих в шести районах Ла-Пуэнте (Калифорния, США) (Fraser-bell, S., 2010). Эксперты оценивали факторы риска ВМД в когорте, в которой были гиперметропы. Не была подтверждена связь дальнозоркости с ВМД (Pan, C.W., 2013) так же, впрочем, как и в исследовании Singapore Indian Eye Study (Cheung, C.M., 2011) (OR 0,84; 95 % ДИ — 0,56–1,25, $p = 0,38$) и мультиэтническом азиатском исследовании с вовле-

чением выходцев из Китая, Индии и Малой Азии (Cheung, C.M., 2011; 2012; 2013; 2014).

Когортное продольное исследование **Beijing Eye Study** (You Q.S., 2012) и мультиэтническое поперечное исследование по изучению атеросклероза **MESA**, проведенное в США (Fisher, D.E., 2016) подтвердило связь дальновзоркости с ранней ВМД.

Популяционное поперечное исследование **CIEMS (Central India Eye, 2012)** с вовлечением 4711 человек, проживающих в сельских районах Центральной Индии, показало что с увеличением дальновзоркости на 1,0 диоптрию риск ранней ВМД возрастает на 15 % (OR: 1,15; CI: 1,06, 1,24), а с укорочением осевой длины глаз на каждый миллиметр — на 19 % (ОШ: 0,81; 95 % ДИ: 0,69, 0,95) (Jonas, J.B., 2012).

Связь между изменением рефракции и распространенностью ВМД изучали в рамках Корейского Национального исследования здоровья и питания **KNHANES (2016)**, охватившего 14067 участников в возрасте ≥ 40 лет. Ранняя и поздняя ВМД была диагностирована на основе Международной системы по изучению возрастной макулопатии по фотографиям глазного дна. Выполнен расчет SE в диоптриях (D) и выделены 4 группы: гиперметропия ($\geq 1,0$ D), эмметропия ($-0,99$ до $+0,99$ D), близорукость слабая ($-1,0$ до $-2,99$ D), умеренная ($-3,0$ до $5,99$ D) и высокая ($\geq 6,0$ D). Установлено, что увеличение SE на каждую диоптрию в сторону гиперметропии повышало риск на 16 % любой ВМД (OR: 1,16; 95 % ДИ: 1,08–1,25) и на 18 % ранней ВМД (OR: 1,18; 95 % ДИ: 1,10–1,27). Не доказана связь между рефракционным статусом и вероятностью поздней ВМД (Lin, Sh., 2016).

В 2018 году связь между нарушениями рефракции и ВМД была изучена в турецкой популяции (Yurtseven, O.G., 2018). Обнаружена сильная корреляция ВМД с гиперметропией: гиперметропы доминировали (71,4 %) в когорте пациентов с ВМД; пропорция гиперметропов составляла 72 % в когорте с ранней ВМД и 68 % при поздней ВМД. Короткие глаза выявлены у 83,7 % пациентов. Заметим, гиперметропия и короткие глаза в турецкой популяции встречались чаще, чем в других группах населения земного шара при ВМД ($p < 0,01$). Было установлено, что гиперметропия увеличивает риск ранней, но не поздней ВМД. Кроме того, показано, что короткая осевая длина и гиперметропия связаны с ВМД независимо от демографических данных. Ограничением турецкого исследования стали его по-

перечный дизайн и малочисленность группы (Yurtseven, O.G., 2018). В целом результаты этого исследования сопоставимы с результатами исследований Singapore Malay Eye, Beijing Eye, Rotterdam, Blue Mountains, Eye Disease и AREDS.

Популяционное Уральское глазное и медицинское исследование (Российская Федерация, 2019) с включением 5 899 человек в возрасте от 40 лет опровергло факт связи осевой длины глаза с распространенностью ВМД (Bikbov, M.M., 2019).

В последнем (2020) корейском исследовании (Wang, J.J., 1998) показано, что по сравнению с эметропами гиперметропы имеют на 13 % более высокий риск ранней ВМД. Увеличение гиперметропии ассоциируется с 10 % увеличением распространенности ранней ВМД и 6 % ростом заболеваемости ВМД. Увеличение осевой длины глаза на 1 миллиметр, напротив, ассоциируется с уменьшением шансов развития ВМД на 21 %. Не получено доказательств, что рефракционные ошибки связаны с распространенностью поздней ВМД. Значительная гетерогенность между исследованиями наблюдалась в отношении миопии и распространенности ранней ВМД, а также SE и поздней ВМД. Основным источником гетерогенности стало географическое положение. Полагают, что на результаты повлияла более высокая распространенность близорукости в Азии.

Таким образом, в большинстве поперечных проспективных / ретроспективных клинических исследований (Boker, T., 1993; Wang, Q. 1994; Chaine, G., 1998; Ikram, M.K., 2003), в работах, проведенных по типу случай-контроль (Goldberg, J., 1988; Sandberg, M.A., 1993; Lavanya, R., 2010; Fraser-bell, S., 2010), подтверждена более высокая распространенность ВМД среди гиперметропов по сравнению с эметропами. Так, базовые отчеты исследования Blue Mountains Eye Study (Wang J.J., 1993), Rotterdam Study (Ikram, M.K., 2003), Singapore Malay Eye Study (Lavanya, R., 2010), Beijing Eye Study (You, Q.S., 2012), MESA (Fisher, D.E., 2016) показали, что **ранняя ВМД** чаще встречается у гиперметропов. При этом, сила связи гиперметропии с **заболеваемостью ВМД** в тех же исследованиях Blue Mountains Eye Study (Cheng, Ch.M.G., 2012), Beaver Dam Eye Study (Wang, Q., 1994) или Singapore Indian Eye Study (Pan, C.W., 2012) (ОР–1.13; 95 % ДИ 0.82–1.56 0.44) не была значимой. С другой стороны, связь между гиперметропией и ВМД подтверждал другой показатель — короткая осевая дли-

на глаза (Ulvik, S.O., 2005; Lavanya, R., 2010; Fraser-bell, S., 2010; Jonas, J.B., 2012).

Семь исследований — Ulvik в Норвегии (Ulvik, S.O., 2005), LALES в Калифорнии в латино-американской популяции (Fraser-bell, S., 2010), а также Уральские глазные исследования в мультиэтнической популяции Урала (Bikbov, M.M., 2019) опровергали связь длины глаза с распространенностью ВМД; малоазиатские мультиэтнические исследования с вовлечением выходцев из Китая, Индии и Малой Азии (Cheung, C.M., 2019; Cheng, Ch.M.G, 2013) не подтвердили связь гиперметропии с повышенной распространенностью ранней ВМД, исследование SiMES в малоазиатской популяции не подтвердило связь гиперметропии с поздней ВМД (Lavanya, R., 2010).

Результаты **продольных** исследований оказались противоречивыми. Так, **исследование Blue Mountains Eye Study** (Wang, J.J., 2004) при наблюдении на протяжении 5 лет популяции из 3654 участников в возрасте 49+, обследованных (82,4 %) на исходном уровне и 2335 (75,1 % выживших), обследованных через 5 лет, продемонстрировало, что частота возникновения поздних (0,8 %) и ранних (6,1 %) случаев ВМД на глазах гиперметропов превышала показатели миопов (0,4 % и 4,1 %) и эметропов (0,5 % и 5,0 %, соответственно). Отношение рисков ВМД на правых глазах со средней и высокой гиперметропией составило ОР — 1.5; 95 % ДИ (0.3–7.8), те же показатели на обоих глазах были 0.8 (0.2–4.0). Заболеваемость ВМД устанавливали в соответствии с Международной классификацией ВМД. Сферический эквивалент рассчитывали как сумму сферы и половину цилиндра. После коррекции данных не обнаружили значимой связи между дальноркостью и 5-летней заболеваемостью поздней или ранней ВМД. Таким образом, поперечное исследование Blue Mountains Eye Study выявило корреляцию между гиперметропией средней и высокой степени и частотой ранней ВМД, но продольное исследование, включающее пятилетнее наблюдение за теми же пациентами, не подтвердило значимых корреляций между гиперметропией и заболеваемостью ВМД (Wang, J.J., 1998; 2004).

Два продольных исследования **Beaver Dam Eye** (Klein, R., 1997; Wong, T.Y., 2002) изучали взаимосвязь ошибок рефракции с 5-ти и 10 летней кумулятивной заболеваемостью ВМД в белой популяции, проживающей на территории Висконсин (n = 3684)

(Klein, R., 1997; Wong, T.Y., 2002). 10 летняя кумулятивная заболеваемость ранней ВМД на глазах с миопией, эметропией и дальнозоркостью составила 7,1 %, 7,7 % и 11,7 %, поздней ВМД — 0,3 %, 0,8 % и 2,2 %, соответственно. После коррекции и учета возраста дальнозоркость не коррелировала с ранней (ОР: 0,9, 95 % ДИ: 0,7–1,1) или поздней (ОР: 1,2, 95 % ДИ: 0,6–2,3) ВМД. Таким образом, оба продольных исследования **Beaver Dam Eye** также не подтвердили наличие корреляции между дальнозоркостью и частотой ВМД (Klein, R., 1997; Wong, T.Y., 2002).

Другое продольное 6 летнее исследование **Singapore Malay Eye Study**, охватившее 1809 человек малайцев, анализировало факторы риска ранней ВМД, включая ошибки рефракции (Cheung, Ch.M.G., 2017). Использовали Висконсинскую классификацию макулопатии (WARMGS) с фоторегистрацией глазного дна. Шансы заболеть ранней ВМД у дальнозорких по сравнению с эметропами оказались почти равнозначными: ОР: 1.16 (95 % ДИ 0.72–1.87); связь осевой длины AL и сферического эквивалента с ранней ВМД составила ОР: 0.93 (0.76–1.14) и 1.00 (0.92–1.10), соответственно (Cheung, Ch.M.G., 2017). Таким образом, связь между ранней ВМД и аномалией рефракции, выявленной в поперечном исследовании **SPSP** в той же группе малоазиатской популяции не подтвердилась продольными исследованиями **SMES** (Cheung, Ch.M.G., 2017; Feifei, M., 2019).

Продольное исследование Handan Eye Study с продолжительностью наблюдения 6 лет проводили в северных сельских районах Китая — провинциях Ханьдань и Хэбэй (Wood, A., 2019). В нем приняли участие 6830 человек. Использовали Висконсинскую систему оценки ВМД. За вычетом 509 умерших больных, 5394 (85,3 %) пациентов завершили наблюдение. Шестилетняя кумулятивная частота ранней и поздней ВМД составила 4,2 % (95 % ДИ, 3,8–4,7 %) и 0,2 % (95 % ДИ, 0,2–0,3 %). По сравнению с исходными параметрами ежегодно увеличивалось число мужчин ($P = 0,006$; OR = 0,64; 95 % ДИ: 0,47–0,88) и средне-групповая осевая длина глаза на 1 мм ($P = 0,010$; OR = 0,78; 95 % ДИ: 0,63–0,94). Согласно регрессионной модели заболевания гиперметропия была признана фактором риска ранней ВМД (ОР = 1,9, 95 % ДИ: 1.39–2.57; $p < 0.001$), так же, как и короткая осевая длина глаза (ОР: 0,79, 95 % ДИ: 0,66–0,95, $p = 0,013$). Случаев поздней ВМД оказалось недостаточно для оценки риска.

Таким образом, эксперты пришли к заключению, что возраст, пол и длина оси — факторы риска ранней ВМД в сельских районах Китая (Feifei, M., 2019).

Восьмилетнее проспективное когортное исследование **MESA** (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) с вовлечением 3811 участников в возрасте 46–86 лет проводили с целью изучения факторов риска ВМД в 4 расовых/этнических группах (белая раса, чернокожие, латиноамериканцы и китайцы), проживающих в США. Использовали классификацию ВМД WARMGS. Общая 8 летняя стандартизированная по возрасту и полу частота ранней и поздней ВМД составила 4,1 % и 2,3 %, самые высокие показатели были у белых (5,3 % и 4,1 %, соответственно), промежуточные — у китайцев (4,5 % и 2,2 %, соответственно) и латиноамериканцев (3,3 % и 0,8 %), низкие — у пациентов негроидной расы (1,6 % и 0,4 %). Риск развития ранней ВМД среди последних был на 70 % ниже, чем у белых. С поправкой на возраст, пол и расу/этническую принадлежность дальновзоркость ассоциировалась с ранней ВМД (OR = 1,51; 95 % ДИ: 1,04–2,20), как, впрочем, и астигматизм (OR = 1,47; 95 % ДИ: 1,00–2,16) (Fisher, D.E., 2016).

Одним из факторов, влияющих на результаты, стало недостаточное количество больных, завершивших наблюдение (5–10 лет). Например, эксперты группы Blue Mountains Eye Study заявили, что большинство пациентов, умерших во время наблюдения, были гиперметропами, и что результаты могли бы быть другими, если бы эти пациенты выжили на момент завершения исследования.

Исследователи из Университета Кардиффа в Уэльсе под руководством Ashley Wood провели многоцентровые исследования с вовлечением 95000 пациентов, проживающих в Великобритании. Эксперты изучали, являются ли близорукость или гиперметропия фактором риска развития ВМД. Полногеномное обследование более чем 33000 человек обнаружило 126 генетических вариантов, объясняющих 4,4 % дисперсии ошибки рефракции в выборке. Расчет показал, что смещение рефракции глаз на $\geq 1,0$ Д в сторону гиперметропии повышает риск развития ВМД на 6–10 % (OR: 1,08; 95 % ДИ: 1,02–1,14; $p = 0,007$). Авторы пришли к заключению, что противоречивые данные о сильных связях между рефракцией и ВМД, вероятно, являются следстви-

ем стохастического отклонения, искажения или отклонения выбора (Wood, A., 2019).

В целом в период с 1979 по январь 2022 года в базе данных найдено 45 публикаций, в которых оценена научная гипотеза, согласно которой дальновзоркость — фактор риска ВМД. Анализировались данные 16 исследований, выполненных по типу «случай-контроль», 14 популяционных поперечных и 13 когортных продольных исследований. При этом использовались разные экспертные диагностические критерии ВМД разных классификаций: критерии Висконсинской классификации ВМД, классификации, разработанной Национальным институтом глаза в Вашингтоне (Goldberg, J., 1988), Международной системы классификации ВМД (Wang, Q., 1994). Такая гетерогенность стала поводом исключения из последующих метаанализов данных 8 исследований (табл. 16).

Известно, что надежность неоднозначных результатов можно повысить путем объединения независимых, но схожих исследований, проводя системный метаанализ, являющийся важным статистическим методом выявления тенденций, не всегда проявляющейся в одном или каждом исследовании. Мы включили результаты трех метаанализов в настоящий обзор.

Связь между дальновзоркостью, близорукостью, сферическим эквивалентом (SE), осевой длиной глаза (AL) и распространенностью ВМД проверял **Pan C.W.** (2013). В его **метаанализ** вошли совокупные данные 6 поперечных исследований. Показано, что дальновзоркость ассоциируется с более высокими показателями распространенности ВМД, чем эметропия (объединенная ОР: 1,16; 95 % ДИ: 1,04–1,29). Анализ 5 поперечных и 2 когортных продольных исследований продемонстрировал, что увеличение SE на одну диоптрию ассоциируется с повышением вероятности распространенности (объединенный ОР 1,09; 95 % ДИ 1,06–1,12) и заболеваемости (объединенный ОР 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,10) ВМД. В трех поперечных исследованиях установлено, что «прирост» средне-групповой осевой длины на каждый миллиметр понижает распространенность ВМД (объединенный ОР 0,76; 95 % ДИ 0,69–0,85). Анализ 3 когортных исследований не выявил значимых ассоциаций. Метаанализ показал, что по сравнению с эметропами гиперметропии имели на 13 % более высокий риск ранней ВМД. Увеличение гиперметропии на 1,0 Д ассоциируется с 10 % увеличением распространенности ран-

ней ВМД и 6 % увеличением заболеваемости ВМД. Увеличение среднегрупповой длины глаза AL на миллиметр ассоциируется, напротив, с уменьшением риска на 21 %. Таким образом, в результате метаанализа эксперты пришли к заключению, что **риск развития ранней (но не поздней!) ВМД клинически зависит от рефракционного статуса.**

Два мета-анализа представил Li Y. (Li, Y., 2016). Один из них выполнен по объединенным данным **9 исследований** (4 поперечных и 5 исследований случай-контроль). Восемь исследований охватили совокупно 33047 человек, из них пять — с вовлечением 13871 человек сообщили о связи между дальнозоркостью и ранней ВМД. Установлено, что увеличение SE на одну диоптрию в сторону гиперметропии ассоциируется с повышением заболеваемости ранней ВМД и распространенности любой ВМД: объединенные риски ОР составили 1,10 (1,07–1,13) и 1,06 (1,02–1,10). Для поздней ВМД эти показатели составили 0,98 (0,83–1,13). Увеличение осевой длины глаза AL на миллиметр обратно пропорционально коррелировало с распространенностью ранней ВМД, при этом совокупная оценка составила 0,79 (0,73–0,85). Поздняя ВМД не коррелировала с длиной глаза AL (OR, 0,97; 95 % ДИ, 0,65–1,28). Выявлена значительная неоднородность ($P = 0,00$, $I^2 = 85,6$), которую устранили путем выделения азиатов и не азиатов. Такой подход был обоснован доминированием миопов в популяции азиатов. Модель случайных эффектов подтвердила значимость связи между дальнозоркостью и ранней распространенностью ВМД. Этот анализ дал совокупный ОР 1,13 (95 % ДИ 1,06–1,20) (Li, Y., 2014).

Второй метаанализ выполнил Ying Li, объединив данные 14 поперечных популяционных исследований, соответствующих критериям метаанализа, охвативших 54091 человека, 5814 из них имели ВМД (Li, Y., 2014). В десяти из них продемонстрирована связь между рефракцией и распространенностью ВМД, пять из них сообщили о связи рефракции с частотой ВМД без расчета ОР и 95 % ДИ. В целом объединенные данные метаанализа показали значимые ассоциации между дальнозоркостью, SE, AL и распространенностью ранней ВМД. Объединенные ОР и 95 % ДИ составили: 1.13 (1.06–1.20), 1.10 (1.07–1.14), и 0,79 (0,73–0,85), соответственно. Увеличение SE на одну диоптрию коррелировало с ранней частотой ВМД (ОР 1,06; 95 % ДИ 1,02–

1,10). Поздняя ВМД не подтвердила свою связь с аномалией рефракции (Glass, G.V. 1976).

Результаты **метаанализа продольных исследований Ying Li** оказались противоречивыми (Li, Y., 2014). Во всех 14 исследованиях указаны причины исключения пациентов из последующего анализа. Продолжительность наблюдения колебалась от 5 до 14 лет. В разных исследованиях зарегистрированы разные ограничения. Так, в **Копенгагенском** городском глазном исследовании (CCES) (Glass, G.V., 1976) только 31,8 % больных завершили 14-летнее наблюдение. **Роттердамское** исследование (**France-DMLA Study Group**) (Chaine, G., 1998) сообщило о связи между рефракционной ошибкой и частотой ВМД без отдельного учета ранней ВМД. Напротив, в исследовании **Blue Mountain Eye** (Wang, J.J., 2009) сообщалось о связи между сферическим эквивалентом SE и частотой поздней ВМД. Исследование **Beaver Dam** (Wong, T.Y., 2014) указало на наличие связи между близорукостью и поздней ВМД, не представив анализ по гиперметропии. В совокупности эти недочеты снизили качество метаанализа.

Объединенные результаты метаанализа продольных исследований **Ying Li** показали, что у дальнозорких частота ранней ВМД сходна с показателями эметропов (OR, 1,00; 95 % ДИ, 0,86–1,14), чего нельзя сказать о поздней ВМД. При гиперметропии отношение шансов распространенности и заболеваемости поздней ВМД составляло: OR: 0,76 (95 % CI: 0,38–1,14) и 1,08 (95 % CI: 0,63–1,53), соответственно. Взаимосвязь ВМД с дальнозоркостью в азиатских и неазиатских странах оказалась сходной ($p > 0,05$).

Последние 20 лет систематические обзоры и мета-анализы считались наивысшим уровнем доказательности. Однако даже эти публикации в ряде случаев давали противоречивые данные. Это способствовало разработке и внедрению в практику специальных инструментов для оценки качества метаанализов. Они позволяли выявить предвзятость, погрешность, неточности, связанные с небольшой выборкой, и национальными особенностями популяции. Например, воронкообразный график в сочетании с линейным регрессионным тестом Эггера и тестом Бегга, или модель случайных эффектов (метод Дерсимониана-Лэрда) позволяли оценить характер смещения результатов и понять их причины. Неоднородность мета-анализа также оценивали статистически с помощью I^2 , где $I^2 > 50$ % указывает на неодно-

родность от умеренной до тяжелой. Систематическую ошибку публикации оценивали с помощью теста Эггера для метаанализов, охватывающих более 10 исследований (Pieper D., 2014). А р-значение $<0,1$ считалось значимым для теста Эггера.

Когда метаанализ включал исследования поперечные, исследования случай-контроль и когортные, то отдельно анализировали поперечные исследования и исследования случай-контроль, когортные исследования и продольные исследования, а также комбинацию всех трех дизайнов исследований. Когортные исследования и рандомизированные контролируемые испытания относят к высокому уровню доказательности, и их относительные риски обычно представлены отношениями рисков или отношениями шансов (Sterne, J.A., 2000). Методологическое качество метаанализов и систематических обзоров, основанных как на интервенционных, так и на наблюдательных исследованиях, оценивали методом AMSTAR (Pieper, D., 2014; Naarman, A., 2020).

На смену систематическим обзорам и метаанализам пришли «зонтичные» обзоры. «Зонтичный» обзор представляет собой комплексный и систематический сбор в комплексе с оценкой результатов многочисленных метаанализов и систематических обзоров на конкретную тему (Ioannidis, J.P., 2009). Зонтичные обзоры позволяют получать доказательства высочайшего уровня и устранять неопределенности, систематические ошибки и пробелы в знаниях, связанные с погрешностями любого рода (Ioannidis, J.P., 2017).

Так, согласно данным последнего «зонтичного» метаанализа 2021 года Yin-hao Wang, дальнозоркость незначимо повышала риск развития любой ВМД (OR = 1,08, 95 % ДИ: 0,98–1,20), в том числе, ранней ВМД (OR: 1,09, 95 % ДИ: 1,01–1,18), но одновременно снижала риск развития поздней ВМД (OR = 0,84, 95 % ДИ: 0,77–0,91). Увеличение SE на диоптрию в сторону дальнозоркости коррелировало с повышением риска заболеваемости и распространенности ранней ВМД.

9.3. Гипотезы, объясняющие связь дальнозоркости с повышением риска ВМД

Точный механизм, лежащий в основе связи между дальнозоркостью и ВМД, до конца не ясен. Представлено несколько

возможных объяснений взаимосвязи между типом рефракции с короткой осевой длиной глаза и патогенезом ВМД.

Согласно одной из гипотез, гиперметропические глаза с короткой осевой длиной имеют **большую жесткость склеры**, что создает большее сопротивление хориоидальному венозному оттоку (Boker, T., 1993; Pallikaris, I.G., 2005; Friedman, E., 1989; Sergienko, N.M., 2012). Изменения склеры отражены в ряде работ. Так, гемодинамическая модель патогенеза ВМД, предложенная Friedman и сотр. (Pallikaris, I.G., 2005) продемонстрировала **обратно пропорциональную связь коэффициента жесткости склеры с длиной глаза**. В рамках этой гипотезы было постулировано, что более короткие гиперметропичные глаза чаще и сильнее эметропичных глаз страдают от метаболических проблем в сетчатке, и вследствие этого подвергаются **большему риску развития ВМД**. Pallikaris показал повышенную по сравнению с возрастной нормой ригидность склеры на глазах с нВМД (Pallikaris, I.G., 2005), а Fine SL — более высокую резистентность при нВМД (Fine, S.L., 2000).

В порядке объяснения связи была также высказана гипотеза, согласно которой гиперметропия сильнее сопровождается вторичными изменениями хориоидеи, в частности, ее хориокапиллярного слоя, предрасполагая дальновзоркие глаза к неоваскуляризации (Boker, T., 1983). Аномальная перфузия хориоидеи с признаками хронической гипоксии верифицирована ангиографически в 66,4 % гиперметропичных глаз. Данные подтверждали концепцию, что короткие глаза гиперметропов с вторичными изменениями сосудов хориоидеи, предрасполагают к хориоидальной неоваскуляризации (Boker, T., 1983).

Результаты систематического метаанализа не противоречат заявленным механизмам (Arjamaa, O., 2017). Представленные факты способствовали формированию **доминирующей гипотезы**, согласно которой затрудненный приток и отток хориоидальной крови со снижением перфузии уменьшают доставку кислорода и поступление питательных веществ к наружным отделам сетчатки, ухудшая в конечном счете состояние ретинального пигментного эпителия. На этом фоне развивается хроническая гипоксия, индуцирующая секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что способствует развитию неоваскуляризации (Lim, L.S., 2011; 2012; 2019).

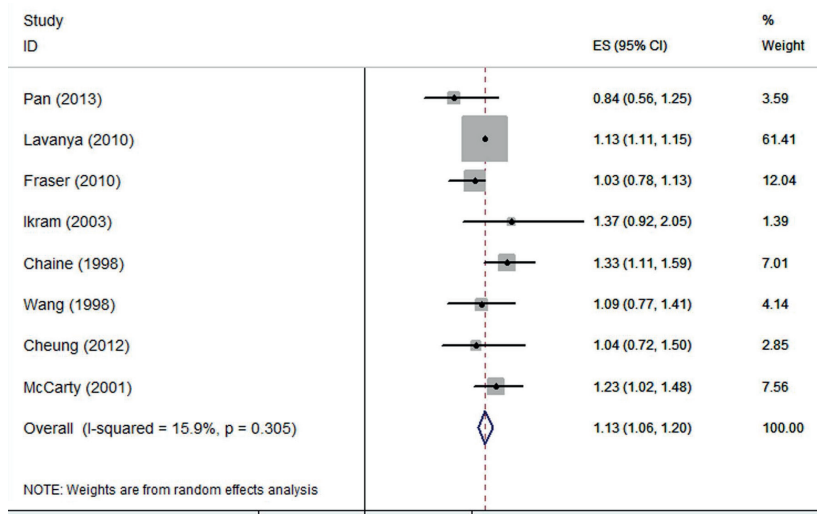


Рисунок 50. Гиперметропия и распространенность ранней ВМД: Диаграмма объединенных шансов для метаанализа отношений случайных эффектов распространенности ранней ВМД и гиперметропии. Взято из: Wang, Y., 2021

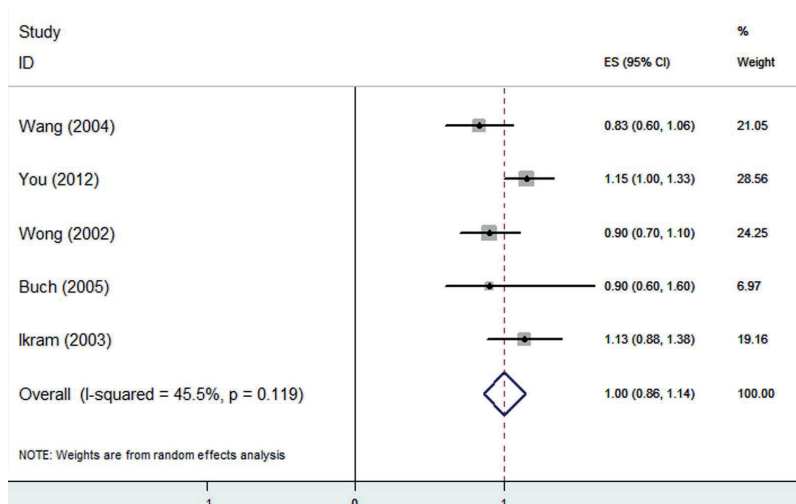


Рисунок 51. Дальнозоркость и ранняя заболеваемость ВМД. Диаграмма объединенных шансов для метаанализа отношений случайных эффектов ранней заболеваемости ВМД и дальнозоркости. Метаанализ поперечных исследований показал, что увеличение осевой длины на миллиметр коррелирует с понижением ранней, но не поздней ВМД. Взято из: Wang, Y., 2021

Таблица 16.
Характеристика исследований, включенных в мета-анализ аномалий рефракции и распространенности ВМД

Автор	Год	Исследование	Страна	Возраст (лет)	ВМД / Общее число	Срок наблюдения	Процент завершивших (%)	Скорректированные факторы	Отрезные точки Н, М, Е	Критерии ВМД	ВМД Тип	Оцен-ка NOS
Поперечные (статические) исследования (n = 13)												
Ran	2013	SIES	Сингапур	40–84	202/3337		75,6	Возраст, пол, ИМТ, курение, НТ, образование, уровень холестерина	>0,5 Д, 0,5 Д	W	Любая	9
Jonas	2012	CIEMS	Индия	30–100	223/4542		80,1	Возраст	–0,5 Д, 0,5 Д	W	Ранняя	8
Ran	2012	SINDI	Сингапур	40–84	202/3337		75,6	Возраст, пол, ИМТ, курение, НТ, образование, уровень холестерина	–0,5 Д, 0,5 Д	W	Любая	6
Cheung	2012	SPSP	Сингапур	40–95	211/3172		80,2	Возраст, пол, курение	–1,0 Д, 1,0 Д	W	Ранняя	8
Erke	2012	TES	Норвегия	65–87	92/2631		87,0	Возраст, пол, катаракта	-	I	Поздняя	7
Lavanua	2010	SiMES	Сингапур	40–80	179/3070		78,7	Возраст, пол, рост, курение, образование, систолическое АД	–0,5 Д, 0,5 Д	W	Ранняя поздняя	9
FraserBell	2010	LALES	США	40–80	550/5875		75,4	Возраст, пол, курение	–0,5 Д, 0,5 Д	W	Ранняя поздняя	8

Таблица 16. (Продолжение)

Автор Год	Исследование	Страна	Возраст (лет)	ВМД / Общее число	Срок наблюдения	Процент завершивших (%)	Скорректированные факторы	Отрезные точки Н, М, Е	Критерии ВМД	ВМД Тип	Оценка NOS
Kawasaki 2008	Funagata Study	Сингапур	40–80	/3280		78,7	Возраст, пол, курение	–0,5 Д, 0,5 Д	W	Любая	7
Xu 2006	Beijing Eye Study	Китай	40–101	70/4376		83,4	Возраст, пол, образование, курение, катаракта, место проживания (село/город), семейный анамнез, этническое происхождение	–0,5 Д, 0,5 Д	W	Ранняя, поздняя, эксудативная	9
Igram 2003	RS	Нидерланды	> 55	536/6209		78,0	Возраст, пол, курение, АД	–0,5 Д, 0,5 Д	I	Ранняя поздняя	7
McCarthy 2001	VIP	Австралия	40–98	686/4345		92,0	Возраст	1,0Д	I	Любая	6
Wang 1998	BMES	Австралия	> 49	257/3654		82,4	Возраст, пол, курение, семейный анамнез	–1,0 Д, 1,0 Д	W	Ранняя поздняя	9
Chaine 1998	DMLA	Франция	50–89	1844/3688		96,7	Возраст, пол	Не упомянуто	W	Любая	7
Когортные (продольные) исследования (n = 11)											
Igram 2003	RS	Нидерланды	> 55	536/4822	5 лет	72,8	Возраст, пол, курение, АД	–0,5 Д, 0,5 Д	I	Ранняя поздняя	8
Wang 2004	BMES	Австралия	> 49	257/2335	5 лет	63,9	Возраст, пол, курение, семейный анамнез	–1,0 Д, 1,0 Д	W	Ранняя поздняя	8

Таблица 16. (Окончание)

Автор Год	Исследование	Страна	Возраст (лет)	ВМД / Общее число	Срок наблюдения	Процент завершивших (%)	Скорректированные факторы	Отрезные точки Н, М, Е	Критерии ВМД	ВМД Тип	Оценка NOS
Wong 2002	BDES	США	40–89	3306	10 лет	56,1	Возраст, пол	–1,0 Д, 1,0 Д	W	Любая ВМД	7
Chaine 1998	DMLA	Франция	50–85	1844/3688		96,7	Возраст, пол	Не упоминается	W	Любая	7
Fisher 2002	MESA	США	46–86	3811	8 лет						
Buch 2005	CCES	Копенгаген	45–92	146/359	14 лет	31,8	Возраст, пол,	1,0 D	W	Ранняя поздняя	6
Cheung 2012	SPSP	Сингапур	40–95	211/3172	6 лет	80,2	Возраст, пол, курение	–1,0 Д, 1,0 Д	W	Ранняя	8
You 2012	BES	Китай	45–92	146/3049	5 лет	73,2	Возраст, пол, курение, образование, профессия	Не упомянуто	I	ранняя	6
Kyung Chul Yoon 2015	KN-HANES	Корея	45–85	/10 000	7 лет	75,5	Возраст, пол, катаракта, блефарит, глаукома, ошибка рефракции, Сахарный диабет	–0,5 Д, 0,5 Д	W	Любая	6
Cheung 2017	SMES Singapore Malay Eye Study	Сингапур	40–90	70/1901	6	72,1	Возраст, пол, курение	–0,5Д 0,5	W	Ранняя, поздняя	6
Mao 2019	Handan Eye Study	Китай	40–80	387/5048	6	85,3	Возраст, пол, курение, артериальное давление, атеросклероз	–0,5Д 0,5	W	Ранняя, поздняя	6

Третьей гипотезой стало предположение о более интенсивном патогенном воздействии солнечного света на короткие гиперметропические глаза по сравнению с эметропичными. На основе простой одноповерхностной модели глаза для расчета светового потока через зрачок была рассчитана ретинальная доза света (фотонный эквивалент)/мм и перенесена на двумерную сетчатку (фотоны/мм² (RI). Известно, что размер зрачка не зависит от рефракционной ошибки (Winn, Ви соавт., IOVS 1994). Результаты были проверены путем функции трассировки лучей в программном обеспечении для оптического проектирования Opticsoft II (Powell I, Appl Opt 1978). Доза света (RI) на сетчатке у эметропов была рассчитана в Рейкьявском исследовании глаз (Olsen, T., 2007). Исследования Quigley M.G. показали, что интенсивность светового облучения сетчатки обратно пропорциональна осевой длине глаза ($r = 0,95$). Глаз с осевой длиной 21 мм всегда будет получать на 17 % больше фотонов/мм² по сравнению с глазом с осевой длиной 23 мм и на 42 % больше по сравнению с глазом с осевой длиной 25 мм. Короткая осевая длина увеличивает риск ранней ВМД, причем **на каждый миллиметр укорочения осевой длины риск возрастает на 29 %** (Pan, C.W., 2013). Результаты исследований показали, что световая облученность сетчатки обратно пропорциональна осевой длине, и глаза с короткой осевой длиной постоянно получают повышенную дозу света по сравнению с глазами с большой осевой длиной. Риск ВМД обратно пропорционален осевой длине. Представленное объяснение этой связи предполагает важную роль света в возникновении и развитии ВМД (Hollyfield, J.G., 2010).

Таким образом, характерными признаками, объединяющими ВМД и дальнозоркость, являются: снижение перфузии глазного кровотока, ухудшение поступления кислорода в сетчатку и хориоидею, метаболические и функциональные нарушения в клетках РПЭ, приводящие к формированию друз. Вторым объединяющим фактором является запуск секреции VEGF в РПЭ в условиях хронической ишемии сетчатки и нарушения перфузии хориоидеи. Как известно, молекула VEGF играет ключевую роль в патофизиологии ВМД. В коротком глазу с уменьшенным объемом даже небольшая гиперсекреция VEGF делает его концентрацию повреждающей и приводит к запуску неоваскуляри-

зации (Sergienko, N.M., 2012; Pallikaris, I.G., 2007; Friedman, E., 1989; Wang, J., 2013; Fine, S.L., 2000).

9.4. Миопия и ВМД

Близорукость является распространенной рефракционной ошибкой, затрагивающей приблизительно 1,6 миллиарда человек во всем мире. Распространенность миопии увеличивается в течение нескольких десятилетий темпами пандемии, особенно в Восточной Азии (Morgan IG, 2013). Показано, что нарушения рефракции могут быть связаны с ВМД. В некоторых исследованиях сообщалось о более низком риске ВМД в миопических глазах, в то время как другие исследования не подтвердили такую взаимосвязь (Ikram, M.K., 2003; Jonas, J.B., 2012; Goldberg, J., 1988; Klein, R., 1998). Исследование по многоэтническим азиатским группам показало, что у китайских мужчин-миопов наблюдается снижение риска ВМД (Cheung, C.M., 2011).

Анализ связи между ВМД и миопией проводили разными способами многократно. Результаты исследований оказались неоднозначными. Так, Корейское общенациональное **перекрестное исследование** здоровья и питания (KNHANES; 2008–2012 гг.), включавшее 17676 пациентов в возрасте старше 40 лет, показало, что миопия ассоциируется с более **низким риском любой ВМД** (ОШ: 0,74; 95 % ДИ: 0,61–0,91]. В частности, миопия связана с более низкими шансами ВМД среди женщин (**любая ВМД**: ОШ: 0,71; 95 % ДИ: 0,54–0,93; **ранняя ВМД**: ОШ: 0,70; 95 % ДИ 0,53–0,93), а также у лиц **моложе 50 лет** (**любая ВМД**: ОШ: 0,46; 95 % ДИ 0,24–0,90; **ранняя ВМД**: ОШ: 0,47; 95 % ДИ 0,24–0,93). Значительной связи между миопией и ВМД среди мужчин старше 50 лет не выявлено. **Авторы пришли к выводу, что у** взрослого населения Кореи близорукость связана с более низкими рисками ранней ВМД, особенно у женщин (Kook, Lee, 2020).

Исследователи из Уэльского Университета Кардиффа провели многоцентровые исследования, в которых приняли участие более 95000 пациентов. Авторы пришли к заключению, что противоречивые данные о сильных связях между миопией и ВМД, вероятно, являются следствием искажения причинно-следственных факторов, таких как стохастическое отклонение, искажение или отклонение выбора (Wood, A., 2019).

Результаты исследования **LALES** показали, что миопия ассоциируется с уменьшением вероятности появления мягких друз,

а большая осевая длина глаз — с уменьшением вероятности развития географической атрофии (Fraser-bell, S., 2010; Lee, K., 2020).

В исследовании Ху Л. было показано, что пациенты старше 55 лет с высокой степенью миопии подвергаются значительному риску ВМД. Частота ВМД при высокой степени миопии составила 11,9 % ($n = 54$, 104 глаза). В общей сложности 34 глаза были диагностированы с друзами, 22 с ретикулярными псевдодрузами и 28 — с двумя типами ВМД, ГА — в 20 глазах, ХНВ чаще всего 1 типа выявлена в половине глаз. В исследовании также сообщалось о снижении распространенности ранней ВМД (OR, 3,0; 95 % ДИ, 1,25–7,51) и ВМД ($p < 0,001$; OR, 6,33) при миопии высокой степени по сравнению с лицами аналогичного возраста без миопии высокой степени (Ху, Л., 2007).

Связь между рефракционными нарушениями и распространенностью ВМД изучали в корейской когорте из 14 067 участников 40 летнего возраста и старше (Корейское Национальное исследование здоровья и питания (2008–2011 гг.) (Shuai-Chun, Lin, 2016). Ранняя и поздняя ВМД была оценена на основе Международной возрастной системы эпидемиологической группы по изучению макулопатии по фотографиям глазного дна. Данные авторефрактометрии были собраны для расчета сферического эквивалента в диоптриях (D) и классифицированы на 4 группы: гиперметропия (+1,0 D), эмметропия (–0,99 до +0,99 D), слабая близорукость (–1,0 до –2,99 D), средняя (–3,0–5,99D) и высокая ($\geq 6,0$ D). После корректировки потенциальных ошибок было установлено, что увеличение сферического эквивалента на каждую диоптрию повышает на 16 % риск любой ВМД (OR: 1,16; 95 % ДИ: 1,08–1,25) и на 18 % ранней ВМД (OR: 1,18; 95 % ДИ: 1,10–1,27), соответственно. При этом близорукость слабой, средней и высокой степени ассоциируется с более низкими коэффициентами любой и ранней ВМД по сравнению с гиперметропией. Таким образом, доказано, что у взрослого корейского населения миопия связана с более низким риском любой ВМД (ОШ: 0,74; 95 % ДИ: 0,61–0,91). Причем эта закономерность распространяется только на женщин (любая ВМД: ОШ: 0,71; 95 % ДИ: 0,54–0,93; ранняя ВМД: ОШ 0,70; 95 % ДИ: 0,53–0,93); и женщин моложе 50 лет (любая ВМД: ОШ: 0,46; 95 % ДИ: 0,24–0,90; ранняя ВМД: ОШ 0,47; 95 % ДИ: 0,24–0,93). Не установлена

связь между миопией и ВМД у мужчин и лиц мужского пола старше 50 лет.

Систематический обзор и метаанализ взаимосвязи рефракционных нарушений с ВМД был также выполнен китайскими исследователями Ying Li и соавт. в 2013 г. В этот метаанализ вошли 14 исследований, в которых приняли участие более 5800 пациентов. Объединенные риски OR для миопии и распространенности общей ВМД, ранней заболеваемости ВМД и поздней распространенности ВМД составили 0,79 (95 % ДИ, 0,61– 0,97), 0,80 (95 % ДИ, 0,60–1,00) и 0,73 (95 % ДИ, 0,63–1,53), соответственно. Результаты для ранней ВМД отражены на рис. 52–53.

После стратификации исследований по географическому признаку гетерогенность результатов анализа связи между миопией и распространенностью ВМД снизилась ($P = 0,001$, $I^2 = 72,2$ %) и исчезла неоднородность (рис. 54) (Ying, Li, Wang, Ji W.).

Было показано, что по сравнению с глазами эметропов, **близорукие глаза имеют на 25 % меньший риск ранней ВМД. Увеличение осевой длины глаза AL на 1 миллиметр уменьшает риск на 21 %. Однако эта закономерность не распространялась на позднюю ВМД.** Анализ подгрупп показал, что географическое положение может быть основным источником гетерогенности, наблюдаемой для близорукости и ранней ВМД. Возможно, **защитный эффект близорукости был сильнее в исследованиях, проведенных в азиатских странах, по сравнению с исследованиями, выполненными в неазиатских странах (ОШ: 0,58 против 0,98).** Более высокая распространенность близорукости в Азии, возможно, повлияла на представленные результаты.

Продемонстрированы значимые ассоциации между миопией, увеличением SE на диоптрию, увеличением AL на миллиметр и распространенностью ранней ВМД. Объединенные ОШ и 95 % ДИ составили 1,13 (1,06–1,20), 0,75 (0,56–0,94), 1,10 (1,07–1,14) и 0,79 (0,73–0,85), соответственно. Увеличение SE на диоптрию также было значимо связано с ранней частотой ВМД (ОШ 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,10). Однако не было обнаружено значимой ассоциации между гиперметропией или миопией и ранней частотой ВМД. Более того, ни распространенность ВМД, ни поздняя форма ВМД не была связана с рефракционными отклонениями.

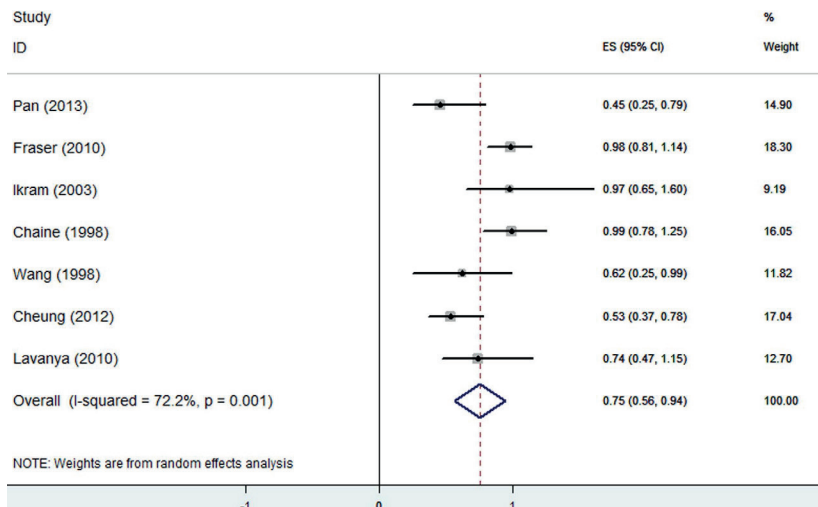


Рисунок 52. Миопия и распространенность ранней ВМД: диаграмма объединенных отношений шансов для метаанализа случайных эффектов ранней распространенности ВМД и миопии. CI, confidence interval. Взято из: Yin-hao Wang, 2024

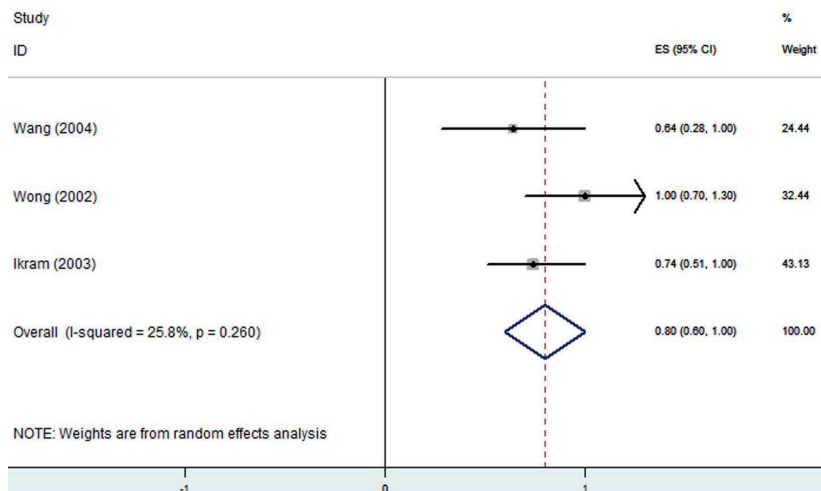


Рисунок 53. Миопия и ранняя заболеваемость ВМД: диаграмма объединенных отношений шансов для метаанализа случайных эффектов ранней заболеваемости ВМД и миопии. Взято из: Yin-hao Wang, 2024

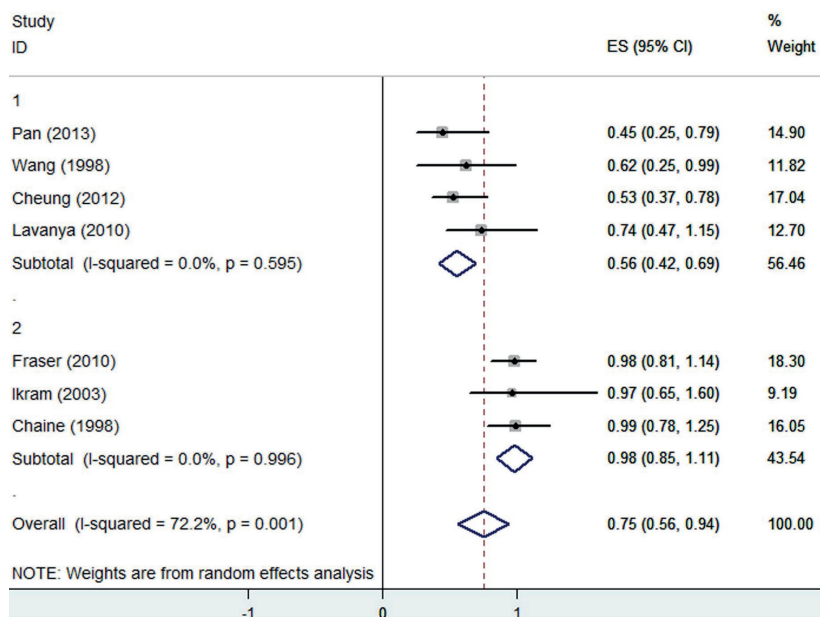


Рисунок 54. Подгруппы миопии и ранняя распространенность ВМД: диаграмма оценок риска ранней распространенности ВМД и миопии, стратифицированных по географическому расположению (подгруппы Азии или Неазиатского региона. Взято из: Yin-hao Wang, 2024

Заключение

Рефракционные нарушения, обусловленные миопией, связаны с ранней ВМД, но не с поздней. Для дальнейшего изучения этих взаимосвязей необходимы более масштабные продолжительные исследования.

Некоторые исследования эту связь не подтвердили (Ikram, M.K., 2003; Jonas, J.B., 2012; Chaine, G., 1998; Klein R, 1998; Xu, L., 2006).

9.5. Гипотезы, объясняющие снижение риска ВМД при миопии

Точные механизмы взаимосвязи между ВМД и миопией все еще остаются неясными.

Как известно, близорукие глаза, особенно с высокой степенью миопии, отличаются комплексным снижением плотности перипапиллярных сосудов в хориоиде и плотности поверхностного и глубокого сплетения парафовеальных сосудов сетчатки, большей площадью аваскулярной зоны фовеа и сужением сосудистого просвета, а также толщины хориоидеи под макулой (Zheng, Q., 2015; Wang, X., 2016; He, J., Chen, Q., 2019; Fan, H., 2017; Yang, Y.S., 2015; Zheng, Q, 2015) (рис. 55). В совокупности эти изменения ухудшают глазное кровоснабжение, хориоидальную перфузию, снижают насыщение кислородом сетчатки в целом и РПЭ, в частности (Zheng, Q, 2015; Lim, L.S., 2019), при этом нарушаются функции РПЭ по выведению шлаковых продуктов метаболизма. Все перечисленное способствует развитию друз и неоваскуляризации.

Jonas JB (2020) предположил, что по мере увеличения осевой длины глаза и прогрессирования миопии концентрация VEGF внутри глаза снижается (Jonas, J.B., 2012). По мнению автора, больший объем миопичного глаза способствует снижению уровня VEGF внутри глаза и вероятности развития неоваскуляризации. Согласно последним данным, уровень внутриглазного VEGF снижается по мере увеличения степени миопии и осевой длины глаза (Kondo, S., 1993; Jonas, J.B., 2010). Большая осевая длина увеличивает разведение VEGF в стекловидной жидкости и способствует снижению риска заболевания.

Как известно, близорукие глаза склонны к задней отслойке стекловидного тела (PVD) (Saw, S.M., 2005; Grossniklaus, H.E., 1992). Установлено, что PVD тормозит прогрессирование неоваскуляризации в глазах при диабете (Akiba, J., 1990). С этой точки зрения за счет увеличения диффузии кислорода в макулярной области PVD может оказывать защитное действие в отношении ВМД.

Наряду с этим немаловажный фактор играет привычка носить очки. Очки и контактные линзы, используемые пациентами с миопией, могут снизить воздействие УФ излучения, которое признано значимым фактором риска в этиологии ВМД. Возраст, в котором люди начали носить очки или контактные линзы,

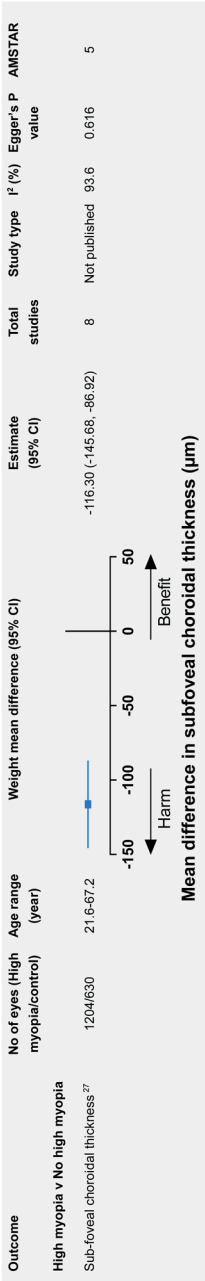


Рисунок 55. Показатели субфовеолярной толщины хориоидеи на глазах с миопией высокой степени и при миопии слабой степени
Взято из: Yin-hao Wang, 2024

коррелирует с пониженным риском ранней ВМД и согласуется с выводами о том, что при миопии снижен риск развития ВМД (Pan, C.W., 2013). В качестве причин, объясняющих эту корреляцию, указаны снижение повреждающего воздействия ультрафиолетового излучения солнечного света на глаза при раннем и длительном ношении очков миопами (Amari, B., 2024).

9.6. Патогенетические механизмы, объединяющие дальнозоркость и близорукость

На первый взгляд, предрасполагающие условия для развития ВМД на близоруких и дальнозорких глазах различаются. Удлинение осевой длины близоруких глаз сопровождается растяжением фиброзной капсулы глазного яблока, формированием стафиломы, что способствуют развитию миопической макулопатии, хориоретинальной атрофии, хориоидальной неоваскуляризации, появлению макулярных отверстий, фовеошизиса, необратимого повреждения фоторецепторов сетчатки (Ruiz-Medrano, J., 2018).

Объединяющими чертами для глаз с разными рефракционными нарушениями служат: снижение глазного кровотока, ухудшение перфузии кислорода в сетчатке и хориоиде, метаболические нарушения в клетках РПЭ, приводящие к накоплению шлаков в клетке, формированию друз.

Вторым фактором, объединяющим глаза с разными нарушениями рефракции, является запуск секреции VEGF в условиях хронической ишемии сетчатки и нарушения перфузии хориоидеи. Как известно, VEGF играет ключевую роль в патофизиологии ВМД.

ГЛАВА 10. КУРЕНИЕ — МОДИФИЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР РИСКА ВМД

10.1. Связь между курением и ВМД в клинических исследованиях

Связь между курением и ВМД была продемонстрирована в масштабных эпидемиологических исследованиях, проведенных во многих регионах мира, различных этнических популяциях и расах. Эту связь анализировали многими способами, включая проведение клинических исследований различного дизайна. Так, например, поперечные и проспективные когортные исследования описали естественное течение двух клинических фенотипов заболевания (географическую атрофию и неоваскулярную форму ВМД) у курильщиков и доказали статистически наличие тесной связи клинической картины с курением.

Поперечные клинические и эпидемиологические исследования

Поперечные исследования, изучавшие связь между курением и ВМД, выполнены в 2 американских, 3 европейских и 2 австралийских популяциях (Kahn, H.A., 1977; Kai, J.Y., 2023; Klein, R., 1993; 1998; 2002; 2007; 2010; Knudtson, M.D., 2006; Lee, J., 2012; Mitchell, P., 1995; 2002; Spraul, C.W., 1996; Vidaurri, J.S., 1984; Yanbaeva, D.G., 2007). Эпидемиологические исследования предоставили информацию о распространенности и заболеваемости поздней ВМД среди разных этнических групп. Было установлено, что ГА и нВМД редко встречаются в возрасте до 55 лет, рост их заболеваемости по экспоненте происходит после 75 лет. Распространенность ВМД у представителей белой расы превышает показатели афроамериканцев (табл. 17).

Курение оценивали в качестве фактора риска со всех сторон. Анализировали показатели **распространенности общей, ранней и поздней стадии ВМД** (фенотипы: ГА и нВМД) среди курящих в сравнении с показателями у лиц, никогда не куривших. Курильщиками признавались лица, курящие на момент проведения исследования, некурящими — лица, которые в настоящее время и ранее никогда не курили. **Связь с дозой** была продемонстрирована с помощью некоего гибридного показателя, названного «пачка-лет», отражавшего одновременно среднее число выкуриваемых сигарет в день и стаж курения.

Таблица 17.
**Показатели отношения шансов и 95 % доверительный интервал (ДИ) фактора риска ВМД курения в
разных исследованиях**

Исследование	Типы ВМД	Отношение шансов (95 % ДИ) *
Исследование Beaver Dam Eye Study	Ранняя стадия ВМД	Постоянно курящие по сравнению с никогда не курившими: М 1,29 (0,98–1,70) F 1,02 (0,81–1,29)
	Неоваскулярная форма ВМД	Постоянно курящие по сравнению с никогда не курившими: М 2,86 (0,64–12,7) F 2,06 (1,03–4,10) Текущие курильщики против никогда не куривших и бывших курильщиков: М 3,29 (1,03–10,50) F 2,50 (1,01–6,20)
Роттердамское исследование	Атрофическая ВМД	ОР 1,5 (0,6–3,9), ОР ** 1,9 (0,7–5,4) ОР 3,6 (1,8–7,4), ОР ** 6,6 (2,8–15,9)
	Неоваскулярная форма ВМД	ОР ~ 0,5 (0,1–4,5)
Исследование Blue mountain	Ранняя стадия ВМД	1,89 (1,26–2,84)
	Все поздние стадии ВМД	4,46 (2,20–9,03)
	Атрофическая ВМД	4,94 (1,29–8,82)
	Неоваскулярная форма ВМД	3,26 (1,45–7,38)
Проект Нарушения зрения	ВМД	2,38 (0,83–6,80), P = 0,11
Исследование потомства Beaver Dam	Ранняя стадия ВМД	1,83 (1,06–3,17)
Исследование возрастных заболеваний глаз (AREDS)	Ранняя стадия ВМД	Курильщики против никогда не куривших: 1,25 (1,09–1,44), P <0,01
	Атрофическая ВМД	1,61 (1,06–2,42), P <0,05
	Неоваскулярная форма ВМД	1,91 (1,57–2,33), P <0,01
	Атрофическая ВМД	Курение в предыдущие 25 лет 2,27 (1,27–4,05)
EUREYE Исследование	Неоваскулярная форма ВМД	2,86 (1,69–4,85)

Таблица 17. (Продолжение)

Исследование	Типы ВМД	Отношение шансов (95 % ДИ) *
Группа исследования глазных болезней (случай-контроль)	Неоваскулярная форма ВМД	2,20 (1,40–3,50), P = 0,002
Исследование POLA	Поздняя стадия ВМД	3,6 (1,0–12,5)
LUNA БГ, 2012	Ранняя стадия ВМД	1,53 (1,37–1,94), P = 0,02
Sacket P, 2011	PCV Неоваскулярная форма ВМД	2,8 (1,4–5,5), P = 0,002 4,3 (2,1–8,5), P < 0,001
Проспективное когортное исследование	Типы ВМД	Относительный риск (95 % ДИ) *
Исследование здоровья врачей	Неоваскулярная форма ВМД	2,10 (1,01–4,37), P < 0,001
Исследование здоровья медсестер	Все типы ВМД	Курильщики в настоящее время 1,70 (1,20–2,50), женщины, выкуривающие 25 и более сигарет в день: 2,4 (1,4–4,0), p < 0,04
Beaver Dam Eye Study, 5 лет	Ранняя стадия ВМД Развитие ВМД	M 1,53 (0,81–2,99) F 0,74 (0,40–1,35) M 2,34 (1,00–5,44) F 1,00 (0,50–2,01)
Beaver Dam Eye Study, 10 лет	Ранняя стадия ВМД Поздняя стадия ВМД Развитие ВМД	1,37 (0,98–1,94) 0,51 (0,18–1,46) 1,34 (0,94–1,91)
Исследование глаз Blue mountain, 5 лет	Географическая атрофия Неоваскулярная форма ВМД Любая поздняя стадия ВМД	3,6 (1,1–11,3) 1,6 (0,4–3,7) 2,5 (1,0–6,2)
Исследование глаз Blue mountain, 10 лет	Географическая атрофия Неоваскулярная форма ВМД Любая поздняя стадия ВМД	10,3 (2,7–39,1) 1,9 (0,6–5,3) 3,9 (1,7–8,8)
Продолжение AREDS	Географическая атрофия	1,82 (1,25–2,65) 1,55 (1,15–2,09)
Coleman et al, 2010	Ранняя стадия ВМД Поздняя стадия МД	1,11 (0,53–1,23) 1,04 (0,31–3,47)

У курильщиков выявлены достоверно более высокие показатели распространенности нВМД по сравнению с теми, кто никогда не курил, независимо от пола. Этот факт подтвердили **поперечные исследования** Beaver Dam Eye Study (n = 4771) (Klein, R., 1997; 1998; 1999; 2001; 2002; 2003), Blue Mountains Eye Study (n = 3654) (Mitchell, P., 1995; 2002) и Роттердамское проспективное исследование (n = 6251) (Klein, R., 1993; Vaidaurri, J.S., 1984).

Так, в исследование **Beaver Dam Eye Study** был включен 4771 пациент из Beaver Dam (штат Висконсин, США). После стратификации субъектов по возрасту и пассивному курению у курильщиков были выявлены более высокие показатели распространенности нВМД по сравнению с теми, кто никогда не курил, независимо от пола (Klein, B.E., 1993; 1997; 1998; 1999; 2000; 2001; 2002; 2003; 2007, 2010).

Большое когортное исследование **BOSS** показало, что распространенность ВМД у курильщиков составляет 3,4 %, при этом курение в анамнезе и большой стаж курения ассоциируются с возникновением ранней стадии ВМД (Klein, R., 2007).

Роттердамское одноцентровое проспективное исследование населения старше 55 лет (Роттердам, Нидерланды) с 1990 по 1993 год охватило 6251 человека. Было установлено, что курение как в прошлом, так и в настоящем, ассоциируется с повышенным риском развития нВМД, который сохраняется в течение 20 лет после отказа от курения и нивелируется только после 85 лет (Klein, R., 1993; Vaidaurri, J.S., 1984; Wang, L., 2010).

Исследование **Blue mountain** проводили в Сиднее (Австралия) с 1992 по 1994 год с участием 3654 пациентов. Была доказана высоко достоверная связь с обоими фенотипами поздней формы ВМД: между курением и ГА, а также между курением и нВМД (Mitchell, P., 2002). Авторы подсчитали, что 20 % всех случаев слепоты в Австралии прямо связаны с курением, и выступили за необходимость предупреждения о риске слепоты, ассоциированном с курением (Miyazaki, M., 2005). Позднее на основе базы данных Blue mountain был создан **Проект VIP**, который охватил уже 4744 австралийских пациента и полностью подтвердил выводы предыдущего исследования (Mishima, K., 1999).

Дополнительно было показано, что **общая продолжительность курения**, наряду с количеством выкуренных сигарет,

является самостоятельным и независимым маркером риска, и в значительной степени коррелирует с **распространенностью ВМД**. Предположительно, 14 % всех случаев ВМД обусловлены именно продолжительным стажем курения. В качестве **маркера был принят стаж ≥ 40 лет** (McKibbin, M., 2012). Объединенные данные вышеупомянутых исследований, проведенных на трех разных континентах, предоставили убедительные доказательства того факта, что **курение табака является основным устранимым патогенетическим фактором воздействия, связанным с любой формой ВМД**. В зависимости от формы заболевания риск ВМД увеличивается у курильщиков в 2–4 раза по сравнению с никогда не курившими пациентами (Smith, W., 1996; 1998; Spaide, R.F., 2020).

Продольное многоцентровое исследование естественного течения ВМД и катаракты (**AREDS**) в период с 1992 по 1998 год с участием 4757 участников продемонстрировало связь курения с тремя наиболее тяжелыми группами ВМД (Arnarsson, A., 2006).

Перекрестное многоцентровое исследование EUREYE (2003), в котором приняли участие 4750 участников из 7 европейских центров, показало более высокую вероятность появления любого фенотипа поздней стадии ВМД, а также развития двусторонней ВМД у курильщиков, при этом доля ВМД, связанная с курением, составила 27 %.

В рамках изучения факторов риска группой экспертов в проспективное исследование **EDCCSG (The Eye Disease Case-Control Study Group)** в период с 1986 по 1990 гг. был включен 421 больной с нВМД и 615 здоровых лиц (контроль). Сильная связь между курением и заболеваемостью ВМД была подтверждена (EDC-Control Study Group, 1992; Rofagha, S., 2013; Ross, R.J., 2007).

В исследование **POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age)**, выполненном во Франции, вошли 2196 участников. Было обнаружено, что курящие и бросившие курить имеют повышенную распространенность поздней формы ВМД. Причем риск заболевания был выше среди лиц со стажем курения 20 и более лет (Delcourt, C., 1998; 2005; Dongre Manoj, B. 2017). Отношения шансов (OR) для курильщиков с поздней стадией ВМД, по данным **POLA** и **Blue Mountains Eye Study**, были близки: 3,6 и 4,46,

соответственно, по сравнению с ОР: 2,2 для нВМД в исследовании **EDCCSG**. По данным исследования **VIP**, ОР: составил 2,38 для поздней стадии ВМД, в **Роттердамском исследовании** ОР: 3,6 для нВМД, ОР: 2,5 для женщин и 3,29 для мужчин при нВМД (Vinding, T., 1992).

Исследования по типу случай-контроль показали значительную связь между курящими и бывшими курильщиками с ранней стадией ВМД, а также между курением и конкретной формой ВМД — полипоидной хориоидальной васкулопатией у азиатов (Cai, J., 2000).

Наряду с этим была изучена популяция монозиготных близнецов с дискордантными фенотипами ВМД, среди которых риск ВМД у курильщиков был вдвое выше, чем у некурящих. Этот факт объяснялся тем, что в этиологию ВМД вовлечены факторы, не связанные с последовательностью ДНК.

Проспективные когортные исследования

Дизайн проспективного когортного исследования наиболее подходит для наглядной демонстрации **причинно-следственной связи между фактором риска и заболеванием: курение предшествует развитию ВМД**. Кроме того, проспективный тип исследования также позволяет подтвердить дозозависимость курения и ВМД. Известны 3 ключевые перекрестные исследования с продолжительным сроком наблюдения. Так, 5-летнее исследование **Beaver Dam Eye Study** показало, что у мужчин, выкуривающих больше сигарет, выше вероятность риска развития **ранней стадии ВМД**. Результаты 10-летнего наблюдения подтвердили этот факт, дополнив его наглядной демонстрацией более высокой вероятности прогрессирования заболевания (Klein, R., 2002; 2003; 2006). 5-летняя частота **поздних стадий ВМД** у курящих, бывших курильщиков или никогда не куривших в исследовании **Blue Mountains Eye** составила 3,1, 1,2 и 1,4 %, соответственно. С поправкой на возраст у курильщиков выявлен повышенный риск **ГА** (ОР = 3,6; 95 % ДИ: 1,1–11,3) и **любых поздних стадий ВМД** (ОР = 2,5; 95 % ДИ: 1,0–6,2) (Mitchell, P., 1995; Miyazaki, M., 2005). Анализ 10-летней заболеваемости показал, что у курящих риск поздней стадии ВМД в 4 раза превышает показатели никогда не куривших лиц (ОР = 3,9; 95 % ДИ: 1,7–8,8), а у бывших курильщиков риск ГА в 3 раза выше (ОР = 3,4; 95 % ДИ: 1,2–9,7) (Tan,

J.S.L., 2007). Объединенный анализ 5-летних результатов этих трех исследований обнаружил продолжающуюся 3-кратную связь текущего курения с развитием ВМД (Toussaint, O., 2000).

«Исследование здоровья врачей» (Clemons, T.E., 2005) и «Исследование здоровья медсестер» (Shapiro, S.D., 2004) показали, что у курильщиков, выкуривающих 20 и более сигарет в день, риск ВМД вдвое выше, чем у никогда не куривших.

Когортное исследование **AREDS** со средним периодом наблюдения 6,3 года показало, что большее количество выкуриваемых сигарет тесно коррелирует с частотой ГА (Mishima, K., 1999).

Coleman и соавт. обнаружили повышенный риск ранней стадии ВМД среди курильщиков старше 80 лет по сравнению с некурящими лицами до 80 лет (Cong, R, 2008).

Риск курения также оценивали в метаанализе, в который вошли 6 проспективных когортных исследований, 5 исследований «случай-контроль» и 5 поперечных исследований. Значительное увеличение риска ВМД было выявлено среди тех, кто только на момент исследования не курил, по сравнению с теми, кто никогда не курил. Отношение шансов для исследований случай-контроль составляло 1,78 (95 % ДИ: 1,52–2,09), и 3,58 (95 % ДИ: 2,68–4,79) для перекрестных исследований. Относительный риск (ОР), полученный в результате анализа проспективных когортных исследований, составил 1,86 (95 % ДИ: 1,27–2,73) (Christen, W.G., 1996). Подобные результаты были представлены в предыдущем метаанализе (Connell, P.P., 2009).

10.2. Эффект «доза — ответ» при курении

В нескольких исследованиях изучали эффект «доза-ответ», сравнивая различные уровни курения, классифицируемые как «пачка-годы». Большинство исследований подтвердили эффект «доза-ответ». Роттердамское исследование и исследование POLA выявили повышенный риск нВМД у лиц, куривших 10 или более пачка-лет (ОШ: 7,1, 95 % ДИ: 2,10–19,0) и 20 или более пачка-лет (ОШ: 4,8, 95 % ДИ: 1,80–12,9) (Burgett, L., 2024; Delcourt, C., 2005). Исследования «Здоровье врачей» и «Здоровье медсестер» показали, что риск ВМД вдвое выше у лиц, выкуривающих более 25 сигарет в день (Dongre Manoj, B., 2017). Результаты исследования **VIP** продемонстрировало, что только продолжительность стажа курения, а не количество сигарет связано с

ВМД (Clemons, T.E., 2005). В результатах 5 летнего наблюдения, выполненного Beaver Dam Eye Study, напротив, указано, что относительный риск ранней стадии ВМД и ее прогрессирования до поздней стадии увеличивался по экспоненциальной кривой с увеличением количества выкуренных сигарет (Klein, R., 1993). Вместе с тем результаты 10-летнего наблюдения Beaver Dam Eye Study не соответствовали более ранним данным этого и других исследований, поскольку не была доказана связь между количеством выкуриваемых сигарет и развитием поздней стадии ВМД (Klein, R., 2010; Dongre Manoj, B., 2017). Тем не менее, исследование Beaver Dam Offspring подтвердило, что курение ≥ 11 «пачка-лет» ассоциируется с ранней стадией ВМД (Klein, R., 1993; 2010; 2001). Другие исследования, проведенные в Корее и Японии, также показали, что **уровень курения коррелирует с ранней и поздней стадией ВМД** (Fujihara, M., 2008).

10.3. Эффект отказа от курения

У бывших курильщиков оказался также выше риск развития нВМД по сравнению с некурящими. Роттердамское исследование и исследование POLA выявили, что **повышенный риск нВМД сохраняется до 20 лет со дня отказа от курения** (Cackett, P., 2011; Delcourt, C., 2008). Исследование здоровья медсестер показало, что среди женщин, выкуривавших в прошлом более 25 сигарет в день, риск ВМД был в 2 раза выше даже через 15 лет после прекращения курения (Bertram, K.M., 2009). Другие проспективные исследования показали, что, бывшие курильщики по сравнению с никогда не курившими имели умеренно повышенный риск ВМД (Coleman, A.L., 2010; Cong, R., 2008).

10.4. Пассивное курение

В нескольких работах было показано, что пассивное курение также повышает риск развития ВМД (Khan, J.C., 2006), хотя есть и исследования, в которых не подтверждена связь статистически (Smith, W., 1996). Доказан факт вредного влияния совместного проживания с курильщиком, что подчеркивает важную идею общественного здравоохранения в демонстрации повышенного риска пассивного курения (Khan, J.C., 2006).

10.5. Экспериментальные исследования на модели заболевания

Модели *in vitro*

Экспериментальные исследования по изучению влияния курения на орган зрения проводили многократно. Изучали *in vitro* воздействие сигаретного дыма на клетки РПЭ, использовали спонтанно возникающую линию клеток РПЭ человека ARPE-19 (Espinosa-Heidmann, D.G., 2006). Культуру РПЭ обрабатывали различными токсичными веществами, полученными из сигаретного дыма, такими как HQ (Sharma, A., 2012), акролеин (Jia, L., 2007; Shen, X., 2012), CSE В и Р (Bertram, K.M., 2009; Yu, A.L., 2009, Wills, N.K., 2008), кадмий (Wong, W.L., 2014) и 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*пара*-диоксин (TCDD) (Takeuchi, A., 2009). Эффект HQ был изучен на трех клеточных линиях: клетках ARPE-19, нейросетчатке крысы (R-28) и эндотелиальных клетках человека (HUVEC). Авторами была продемонстрирована не апоптотическая гибель клеток в культуре после продолжительного воздействия компонентами табачного дыма (Sharma, A., 2008, 2012).

Из донорских глаз человека выделяли РПЭ, создавали клеточную линию для культивирования *in vitro* и подвергали ее воздействию HQ (Pons, M., 2011) и CSE (Yu, A.L., 2009; 2011; 2012), было показано снижение жизнеспособности клеток после токсического повреждения. Использовали также бычьи клетки РПЭ *in vitro* для изучения эффектов экзогенного токсина В (a) Р (Patton, W.P., 2002). Другие типы экспериментов заключались в изучении эффектов HQ на комплексе мышинных тканей РПЭ / хориоид (Pons M, 2011; Takeuchi A, 2009).

Модели *in vivo*

Как и в моделях *in vitro*, те же токсичные соединения из табачного дыма применяли в эксперименте *in vivo* для изучения их воздействия на сетчатку. В качестве лабораторных животных использовали пигментированных мышей линии C57BL/6. Мыши получали HQ перорально с питьевой водой в течение определенного периода времени (Pons, M., 2011), или им вводили внутривентриально TCDD (Takeuchi, A, 2009). Токсичность сигаретного дыма оценивали *ex vivo* на монослое РПЭ крыс, подвергшихся воздействию никотина, содержащегося в питьевой воде (Pons, M., 2011).

Другой эксперимент заключался в размещении мышей в коптильной камере на определенное время, чтобы проанализировать эффект CSE. При этом в камеру также помещали курительные машины разных моделей, сжигающие сигареты, а контрольные мыши содержались в среде с фильтрованным воздухом (Espinosa-Heidmann, D.G., 2006; Wills, N.K., 2008).

10.6. Гистопатологические изменения при воздействии никотинсодержащих веществ

РПЭ представляет собой клеточный монослой, который имеет решающее значение для поддержания нормальной функции фоторецепторов. Апоптоз клеток РПЭ и депозиты в/под мембраной Бруха являются двумя критическими событиями, развивающимися на ранней стадии ВМД (Spraul, C.W., 1996). Аналогичные изменения наблюдали у мышей после хронического воздействия сигаретного дыма (Takeuchi, A., 2009).

Чувствительность к сигаретному дыму зависела от возраста лабораторных животных. Espinosa-Heidmann DG показал, что у старых мышей даже более короткая продолжительность воздействия или более высокая концентрация сигаретного дыма вызывают ультраструктурные изменения мембраны Бруха и эндотелия хориокапилляров, что ассоциируется морфологически с ранней стадией ВМД (Espinosa-Heidmann, D.G., 2006). Fujihara и соавт. наблюдали начальные изменения РПЭ у мышей после хронического воздействия сигаретного дыма (Fujihara, M., 2004).

Экспериментальные данные на лабораторных животных с созданием модели заболевания также подтвердили, что курение является фактором риска развития ВМД. Как известно, наиболее важные изменения у курильщиков — это утолщение мембраны Бруха, базальные отложения и увеличение, а также потеря базолатеральных складок и образование вакуолей (маркеры повреждения РПЭ). Апоптоз клеток RPE и базальные отложения, или скопления гетерогенных депозитов в мембране Бруха, являются двумя критическими гистопатологическими изменениями, которые, как хорошо известно, происходят во время развития ранней ВМД и присутствуют в модели ВМД у лабораторных животных (Lee, S., 2013).

10.7. Механизмы токсического поражения сетчатки и сосудистой оболочки, вызванного курением

Точные механизмы, с помощью которых курение увеличивает риск развития и прогрессирования ВМД до конца не ясны. Полагают, что их несколько. Курение связано одновременно с несколькими патологическими механизмами. Это:

- ✓ активация иммунной системы (1),
- ✓ стимуляция ангиогенеза (никотин потенцирует рост новообразованных сосудов) (2),
- ✓ снижение антиоксидантной защиты (3),
- ✓ нарушение хориоидальной перфузии и хориоидального кровотока (4),
- ✓ снижение уровня макулярных пигментов в сетчатке (5),
- ✓ нарушение функций РПЭ (6),
- ✓ поддержание хронического воспаления в эндотелии сосудов (7),
- ✓ снижение ответа на лечение антиангиогенными препаратами (8),
- ✓ эндотелиальная дисрегуляция (9) (Goldberg, J., 1988; Heeschen, C., 2001; 2006; Hyman, L., 2001),
- ✓ окислительное повреждение (10) (Jia, L., 2011; 2007),
- ✓ токсическое повреждение (11) (Hoffman, E.C., 1991; Hikichi, T., 2001; Hughes, A.E., 2007).

Известно, что сигаретный дым содержит большое количество токсических соединений, некоторые из них являются мутагенными (Friedman, E., 1997). Эффекты сигаретного дыма реализуются в патологическом каскаде ВМД различными путями: через биохимические реакции, окислительный стресс и клеточное повреждение, через сосудистые изменения и воспаление. Таким образом, дым отвечает за клеточные изменения в РПЭ при ВМД (Park, S.J., 2014; Sara Velilla, 2013).

Ангиогенез и неоваскуляризация

Сигаретный дым способствует патофизиологическим процессам, запускающим развитие атеросклероза, тромбоза, сосудистого воспаления, и дисрегуляции эндотелия (Bertram, K.M., 2009). Никотин усиливает физиологический ангиогенез, наблюдаемый при заживлении ран (Heeschen, C., 2001; Heinonen, O.P.,

1994; Kiuchi, K., 2008), при котором курение, как известно, является фактором риска, замедляющим процесс заживления.



Рисунок 56. Патогенетические механизмы курения

В экспериментальных моделях никотин **стимулирует ангиогенез** благодаря своим васкулогенным свойствам (Yu, A.L., 2009; Yu, M., 2011; Yun, C., 2016), увеличивает агрегацию тромбоцитов, способствуя тромбообразованию, вызывает высвобождение катехоламинов и факторов роста, таких как фактор роста тромбоцитов (PDGF), индуцирующих пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

В мышинной модели площадь СНМ с разрывом мембраны Бруха, индуцированным лазерным излучением, больше у тех мышей, которые подвергались воздействию никотина (Klaver, C.C., 2001). Эндотелиальные клетки сосудов хориоидеи и сетчатки человека экспрессируют никотиновые рецепторы ацетилхолина (nAChR), благодаря которым **никотин усиливает способность эндотелиоцитов к пролиферации, миграции и образованию сосудистых трубок** (стадии васкулогенеза). Кроме того, никотин **сужает просвет сосудов** посредством α -адренергической стимуляции, **ухудшая кровоток через сосудистую оболочку** (Roth, F., 2004; Sara Velilla, 2018; Simader, C., 2014; Smith, W., 2001; Yao, J., 2013; Apellis, 2018).

Норникотин — метаболит никотиновых катализаторов — способствует накоплению липофусцина и друзообразованию в РПЭ, катализирует изомеризацию алкенов — ключевых интермедиаторов сетчатки — и **нарушает гомеостаз ретиноидов**, реализуя молекулярный механизм ВМД (Buch, H., 2009; Yu, A.L., 2012; Tan, J.S.L., 2007).

Сигаретный дым также содержит диоксины, токсические эффекты которых проявляются опосредованно через цитозольный рецептор диоксина, именуемый арилуглеводородным рецептором (AhR) (Holtkamp, G.M., 1999; Reyes, H., 1992; Schaumberg, D.A., 2001). Диоксин воздействует на ткани глаза через AhR, способствуя выработке VEGF в RPE человека и ускоряет развитие экспериментальной СНМ у мышей (Tamakoshi, A., 1997).

Окислительное повреждение

Окислительное повреждение РПЭ способствует развитию и прогрессированию ВМД, а нарушения функций и отказ от метаболической поддержки РПЭ вызывают апоптоз фоторецепторов (Benowitz, N.L., 2003; Chakravarthy, U., 2010). Сигаретный дым содержит большое количество прооксидантных соединений. Никотин обуславливает выработку оксида азота (NO) и усиливает эффекты проангиогенных факторов роста (Lee, S., 2013; Liu, Z, 2007). Кадмий накапливается преимущественно в РПЭ и хориоиде (Wong, W.L., 2014) и способствует развитию ВМД за счет увеличения количества активных форм кислорода (АФК).

Клетки RPE обеспечивают поддержку структуры и функций внешней сетчатки, секретируют цитокины, включая хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1) (Hughes, A.E., 2007; United Nations; 2022). Клетки RPE после воздействия HQ могут секретировать MCP-1 во время воспалительных реакций, обуславливающих дисфункцию макрофагов. У курильщиков экспрессия MCP-1 заметно снижена в клетках РПЭ, что может играть ключевую роль в патогенезе ВМД.

Данные *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что окислительное повреждение, вызванное HQ, однозначно связано с дисбалансом между VEGF и PEDF (Prevent Blindness, 2008), что приводит к патологическому неоангиогенезу и развитию СНМ (Blumenfeld, J.D., 1998). В клетках РПЭ курильщиков при ВМД наблюдается гиперэкспрессия VEGF и снижение экспрессии PEDF (Blumenfeld, J.D., 1998; Eyetech Study Group, 2003).

Воздействие сигаретного дыма и HQ у мышей приводит к образованию пузырей на мембране РПЭ и отложению депозитов суб-РПЭ. В культивируемых клетках РПЭ окислительное повреждение, вызванное HQ, обуславливает реорганизацию акти-

нового цитоскелета и образование пузырьков, способствующих накоплению отложений (Blumenfeld, J.D., 1998; Eyetech Study Group, 2003). После воздействия HQ увеличивается экспрессия фосфорилирующего белка теплового шока 27 (Hsp27), и возникает реорганизация F-актина, необходимая для образования пузырьков, происходящих из RPE (Prevent Blindness, 2018). Следовательно, **Hsp27** может быть ключевым медиатором ВМД.

Экстракт сигаретного дыма (CSE) широко используется в моделях *in vitro* (McCarty, C.A., 2001; Sharma, A., 2008; Barro-Soria, R., 2012) на культуре клеточных линий РПЭ и вызывает окислительное повреждение РПЭ человека *in vitro*, снижая жизнеспособность первичных клеток РПЭ и клеток ARPE-19 за счет нарушения целостности митохондрий и увеличения реакций перекисного окисления липидов (Bhutto, I.A., 2006). Более низкие концентрации CSE приводят к высвобождению ROS и окислительному стрессу в первичных клетках RPE человека. Обработка первичных культур РПЭ человека с помощью CSE увеличивает долю β -галактозидазы (SA- β -Gal) (Yu, A.L., 2009). Было показано, что **сублетальные концентрации перекиси водорода вызывают старение, связанное с активностью SA- β -Gal в первичной культуре РПЭ (Yu, M., 2011) и *in vivo* в РПЭ глаз старых приматов (Mitchell, P., 1999).** Воздействие CSE на первичные человеческие клетки РПЭ приводит к значительному увеличению экспрессии биомаркеров старения: Apo J, CTGF и фибронектина (Bhutto, I.A., 2006). Все три биомаркера индуцируются окислительным стрессом (Dumont, P., 2000; Uetama, T., 2003) и ранее были обнаружены в РПЭ донорских глаз при ВМД, хотя их роль и функция в РПЭ остается неясной.

Считается, что окислительный стресс играет важную роль в образовании липофусцина и друз (Kim, J.E., 2008; Sperduto, R.D., 1986). Акролеин, ненасыщенный альдегид, содержащийся в газовой фазе сигаретного дыма, оказывает опосредованное окислением повреждение, вызывая модификации белка. Клетки РПЭ, подвергшиеся воздействию акролеина, демонстрируют снижение жизнеспособности и потенциала митохондриальной мембраны из-за окислительного стресса (Jonasson, F., 2005). В модели акролеинового RPE потенциал митохондриальной мембраны, потребление кислорода и активность митохондриальных ком-

плексов достоверно снижаются, уровень ионов кальция значительно увеличивается (Martey, C.A., 2007).

Токсичность

Одними из самых токсичных соединений сигаретного дыма признаны полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) (De Lorenzo, A., 2007), образующие аддукты ДНК. Бензопирен (В (а) Р) — ПАУ, действующий токсично на культивированные РПЭ и комплекс РПЭ / сосудистая оболочка крупного рогатого скота, в условиях постоянного воздействия сигаретного дыма и вызывающий обширное повреждение митохондриальной ДНК, увеличение лизосомальной активности, приводит к образованию реактивного эпоксида (Pennington, K.L., 2016) и опосредованному каспазой апоптозу РПЭ человека (Sharma, A., 2012). Перечисленные изменения в РПЭ способствуют образованию друз у курильщиков и лежат в основе предрасположенности к генетическим мутациям при ВМД.

Биомаркеры и курение при ВМД

Чтобы найти наиболее подходящие методы лечения и составить индивидуальные рекомендации по образу жизни, в идеале необходимо идентифицировать и интегрировать биомаркеры и/или клинические особенности ВМД среди курильщиков.

Биомаркер — характеристика, объективно измеряемая и оцениваемая как индикатор физиологических/патологических процессов или фармакологических реакций.

У пациентов с ВМД были изучены различные биомаркеры (McKibbin, M., 2012; Milton, R.C.; 2005; Mishima, K., 1999). Однако среди курящих больных ВМД сведения о биомаркерах или клиническом ответе на лечение отсутствуют или крайне скудны. Так, Seddon и соавт. оценили связь уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и риска ВМД, показав, что **в когорте курящих при ВМД этот риск увеличен в 1,7 раза при более низких уровнях ПЦР (СРБ <4,5 мг/л)**. Не установлено связи между курением и ВМД по маркеру СРБ (СРБ >4,5 мг/л). Однако уровни СРБ у лиц с продвинутой стадией ВМД значительно превышали показатели лиц без ВМД (контроль; медианные значения: 3,4 против 2,7 мг/л; $p = 0,02$). Эксперты пришли

к выводу, что высокие уровни СРБ, по-видимому, увеличивают риск ВМД независимо от курения (Seddon, J.M., 1996). В следующем исследовании Seddon и соавт. обнаружили, что курение имеет положительную связь с другими провоспалительными биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний, такими как интерлейкин 6, растворимый рецептор ФНО- α , растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и аполипопротеин В (ApoB), но не с сосудистой молекулой клеточной адгезии-1 (VCAM-1) или липопротеином А при неэкссудативной форме ВМД (Seddon, J.M., 2005).

Gibson J. и соавт. оценили уровни плазматического ингибирующего компонента комплемента C1 (C1inh) и обнаружили, что они выше у курильщиков по сравнению с некурящими (Global Wan). Эти результаты подчеркивают важность рассмотрения статуса курения среди населения с ВМД.

Другие биомаркеры изучались отдельно у курильщиков, некурящих и при ВМД по сравнению со здоровыми тех же возрастных групп. Параллельное повышение (например, уровня продуктов перекисного окисления липидов) и снижение (например, уровня антиоксидантов) рассматриваемых маркеров было обнаружено в обоих типах исследования (McKibbin, M., 2012; Mitchell, P., 1995; 2002; Miyazaki, M., 2005; 2003; Moon, B.G., 2012). Таким образом, в целом механизмы патологического воздействия курения установлены. Пагубность токсического табачного воздействия на орган зрения доказана.

Фовеа сетчатки аккумулирует каротиноиды — лютеин и зеаксантин. Эти макулярные пигменты защищают макулу от солнечного повреждения как пассивно (путем скрининга и экранирования потенциально опасного света), так и активно в качестве антиоксиданта (путем гашения активных форм кислорода). Доказано, что курение сигарет снижает концентрацию каротиноидов в крови (Aoki, K., 1987). Hammond и соавт. продемонстрировали, что плотность макулярного пигмента и частота курения находятся в обратно пропорциональной ($r = -0,498$ $P < 0,001$) связи доза-ответ (Hammond, B. R., 1996).

Курение ассоциируется со снижением уровня циркулирующих сывороточных антиоксидантов, что приводит к увеличению цитотоксичности, опосредованной свободными радикалами. Эта гипотеза согласуется с результатами исследования Stryker и со-

авт., сообщившими, что после корректировки диетических различий у курильщиков уровень β -каротина в плазме составлял только 72 % по сравнению с некурящими.

Курение также может вызывать гипоксию и ассоциированные с ней изменения за счет снижения уровня циркулирующего кислорода и повышения уровня окиси углерода, способствуя тем самым развитию атеросклероза, который, в свою очередь, повреждает хориоидальные сосуды и нарушает хориоидальную перфузию (Beatty, S., 2000).

10.8. Рекомендации по лечению курящих пациентов с ВМД

Информационная ниша, касающаяся специфического лечения сухой и влажной формы ВМД у курильщиков, весьма ограничена. Использование антиоксидантных добавок, состоящих из витамина С (500 мг), витамина Е (400 МЕ), бета-каротина (15 мг), цинка (80 мг) и меди (2 мг), продемонстрировало снижение риска прогрессирования до развитой стадии сухой формы ВМД в исследовании AREDS со средним периодом наблюдения 6,3 года. Некоторые данные свидетельствуют о том, что курильщики, принимавшие добавки с бета-каротином, имели повышенный риск рака легких (Ozguner, F., 2005; Prevent Blindness, 2018). Вместе с тем изучение влияния лечения на смертность, стратифицированную по статусу курения, не обнаружило наличие дополнительного эффекта у курильщиков, принимавших антиоксиданты. В остальном при небольшой доле смерти от рака легких (0,8 %) в исследовании AREDS не удалось показать различия между видами лечения (AREDS report 8; 2001; Ardourel, J.E. 2000).

Исследование AREDS2 показало, что добавление омега-3 жирных кислот и/или комплекса лютеин + зеаксантин к исходному составу AREDS только на 10 % снижало риск прогрессирования сухой формы ВМД или нВМД (AREDS report 8; 2001; Ardourel, J.E. 2000). Более того, элиминация бета-каротина или более низкая доза цинка по сравнению с исходной рецептурой AREDS не влияли на прогрессирование ВМД. Учитывая гипотетический риск рака легких из-за добавок бета-каротина, курящим на момент исследования или бывшим курильщикам в

течение последнего года было разрешено участвовать в исследовании только в группах, не получавших бета-каротин. Заболеваемость раком легких была выше в группе, принимавшей бета-каротин (2 %), чем в группе сопоставления (бета-каротин отсутствовал) в основном у бывших курильщиков (91 % участников с развившимся раком легких, были бывшими курильщиками). Одновременное введение высоких доз бета-каротина и комплекса лютеин + зеаксантин подавляет уровни этого комплекса в сыворотке и тканях из-за конкурентного поглощения каротиноидов (AREDS report 8; 2001; Ardourel, J.E. 2000).

Кроме того, было проанализировано влияние курения на функциональные результаты лечения нВМД с помощью интравитреальных ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов. Lee и соавт. показали, что курильщики имеют в 7 раз выше риск плохого ответа на интравитреальную терапию (Liu, Z, 2007). Другие авторы обнаружили лучшие функциональные результаты в когорте некурящих по сравнению с курильщиками при использовании интравитреальной терапии, хотя и без статистической значимости (Milton, R.C., 2005). Механизм негативного влияния курения сигарет в отношении этих методов лечения плохо изучен.

РЕЗЮМЕ

ВМД является наиболее частой причиной необратимой потери зрения в мире (Нероев, В.В., 2021). ВМД — сложное многофакторное заболевание с неопределенной этиологией, связанное с генетическими и экологическими факторами риска. Гипотеза о том, что вмешательства, направленные на устранение роли таких факторов окружающей среды, как курение, могут снизить частоту ВМД и/или ее прогрессирование до поздних стадий, инициировали несколько исследований, оценивающих актуальность этого фактора риска в клинической практике. Благодаря этим исследованиям к настоящему времени курение сигарет является доказанным фактором риска развития и прогрессирования ВМД (Klein, В.Е., 1999; 2000; 2001; 2010) а также фактором снижения клинического ответа на лечение при ГА и нВМД. Курение само по себе способствует молекулярным и патологическим изменениям с формированием микроокружения

макулы, идеального для развития ВМД, в виде сосудистого воспаления, эндотелиальной дисрегуляции (Heichen, C., 2006, 2001), окислительного стресса (Benowitz, N.L., 2013; Defay, R., 2001; Delcourt, C., 1998; Jonasson, F., 2005), токсического повреждения и соответствующим им гистопатологическим изменениям (De Lorenzo, A., 2007; Gibson, J., 2012; Pennington, K.L., 2016; Sharma, A., 2012). Пациенты курильщики зачастую не осознают роль курения в развитии слепоты при ВМД. Их главный аргумент — курят они давно, а ВМД развилась недавно.

Врачи иногда забывают о том, чтобы посоветовать пациенту бросить курить. Отказ от курения снижает риск ВМД, однако, к сожалению, различные зрительные показатели нормализуются только по достижении 20 лет со дня отказа от курения (Huyan, L., 2000; Reyes, H., 1992).

В ситуации, описанной выше, эксперты полагают, что информационная поддержка в виде распространения информации о курении сигарет с точки зрения здоровья зрения является оправданной и необходимой. Очень немногие страны размещают на пачках сигарет предупреждения о вреде для здоровья, связанные с этой проблемой («КУРЕНИЕ ВЫЗЫВАЕТ СЛЕПОТУ»), тогда как предупреждения о некоторых других проблемах со здоровьем, обычно, имеют место.

ГЛАВА 11. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ФАКТОР РИСКА ВМД

Общие факторы риска ВМД и сахарного диабета (СД) привлекают внимание специалистов разного профиля, включая офтальмологов, эндокринологов, терапевтов, склоняя их к изучению связи между этими заболеваниями. Исследования начались в конце прошлого века и продвигались в двух направлениях. Искали ответы на вопросы: Какова распространенность СД в когорте больных ВМД? Является ли сахарный диабет фактором риска ВМД? Какой из типов сахарного диабета (первый или второй) сильнее влияет на ВМД? Как при этом связан «стаж» сахарного диабета? Как отражается на клиническом течении ВМД возраст пациента на этапе манифестации СД или технология его контроля и лечения?

Следует отметить, что конечные результаты таких исследований во многом определялись дизайном исследования. Оно могло быть выполнено как метаанализ, или носить когортный ретроспективный или проспективный характер, быть перекрестным или по типу случай-контроль. Известно, что на конечный результат влияет также методологический подход: изучают заболеваемость СД в когорте ВМД или изучают ВМД в группе больных СД.

11.1. Риск СД при ВМД

Несколько эпидемиологических исследований анализировали **риск развития СД в когорте больных ВМД**. Были представлены противоречивые результаты (Choi, J.K., 2011; Clemons, T.E.; 2005; Leske, M.C.; 2006; Voutilainen-Kaunisto, R.M.; 2000; He, M.-S.; 2018; Mitchell, P.; 2009, Srinivasan, S.; 2017). В некоторых работах сообщалось о повышенном риске нВМД (Clemons, T.E., 2005) или поздней ВМД (Leske, M.C.; 2006), тогда как в других публикациях этот факт опровергали (Voutilainen-Kaunisto, R.M., 2000, Mitchell, P., 2009).

Wonyoung Jung и соавт. изучали корреляционную связь между заболеваниями путем оценки риска СД в когорте ВМД, используя для этого Корейскую национальную базу данных медицинского страхования. По сути, это было первое мас-

штабное исследование, в котором анализировали риск СД у больных ВМД. В исследование вошли лица в возрасте ≥ 50 лет, прошедшие национальную программу скрининга здоровья в 2009 году с диагностированной ВМД офтальмологом до скринингового обследования и присвоенным кодом (H35.3) по Международному классификатору болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В конце срока наблюдения анализировали заболеваемость СД по факту назначения противодиабетических препаратов и коду СД (E11–E14) в МКБ-10. Коэффициенты риска (HR, ОШ) СД с поправкой на потенциальные факторы анализировали на модели регрессии рисков Кокса. Проводили стратификацию базы данных по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям (гипертония) или по присутствию дислипидемии. В течение 8,6 лет (средний период) наблюдения зарегистрировали 403 367 новых случаев СД среди завершивших исследование 3 430 532 участников, что составило 11,8 %. Коэффициент риска для СД составил ОШ: 1,16; 95 % ДИ 1,13–1,20, соответственно. После корректировки факторов, влияющих на результаты, риск СД снизился (ОШ: 0,97, 95 % ДИ: 0,95–1,00).

Согласно данным Корейской национальной службы здравоохранения (2003–2012 гг.), средний возраст больных ВМД при постановке диагноза СД составил 64 ± 15 лет (Song, S.O., 2016), в то время как средний возраст при постановке диагноза ВМД в общей популяции составил $69,7 \pm 8,0$ лет (Park, K.H., 2010). По сравнению с больными ВМД, не болевшими СД, когорта больных с коморбидными ВМД и СД была старше, с большей долей мужчин и курильщиков, а также с меньшей распространенностью гипертонии и дислипидемии (все $p < 0,001$). Установлено, что у пациентов с ВМД риск СД был несколько выше, чем у лиц без ВМД: ОШ: 1,03, 95 % ДИ (0,93–1,14) против ОШ: 0,97, 95 % ДИ (0,94–1,00), хотя связь между ВМД и риском СД статистически была малозначимой. Вероятность развития СД в когорте больных ВМД интересовала в большей степени эндокринологов, чем офтальмологов.

11.2. Риск ВМД при СД

Иная ситуация складывалась, когда ВМД развивалась на фоне уже существующего манифестного сахарного диабета. Инфор-

мация по этому вопросу, представленная до 2014 года в нескольких отчетах, была противоречивой. Положительная корреляция между СД и ВМД в одних работах (Topouzis, F., 2009; Borger, P.H., 2003; Karesvuo, P., 2013; McGwin, G. Jr., 2004; Nitsch, D., 2008; Vaicaitiene, R., 2003), опровергалась в других (Fraser-Bell, S., 2008; Xu, L., 2010; Xie, X.W., 2009); в третьих исследованиях и вовсе демонстрировалась обратная зависимость (Clemons, T.E., 2006). Чтобы получить четкое представление о характере связи между ВМД и диабетом, Хуе Chen и соавт. (2014) провели метаанализ с оценкой вероятности того, что диабет является фактором риска для ВМД. В диагностике эксперты применили систему клинической классификации, описанную Исследовательской группой по изучению возрастных заболеваний глаз (Davis, M.D., 2005; Ferris, F.L., 2005), согласно которой раннюю ВМД диагностировали по появлению друз и пигментных изменений на глазном дне в пределах 2 диаметров диска от фовеа. Поздняя ВМД верифицировалась по крупным мягким друзам с пигментными аномалиями или неоваскуляризацией и/или зонам географической атрофии (ГА). Исследование носило масштабный характер. В метаанализ вошли 24 статьи, охватывающие 27 групп с 1 858 350 участниками, оно включало 7 когортных исследований, 9 поперечных исследований и 11 — по типу случай-контроль. Присутствовало много этнических популяций. Географический охват был также широким. Десять популяций из 27 были набраны в Азии, 9 в Северной Америке (США), 6 — в Европе, одна в Океании (Австралия) и одна в Южной Америке (Барбадос). Большинство вошедших в метаанализ исследований использовали указанные выше критерии для диагностики ВМД и стандартную систему оценок (Klein, R., 1991; Bird, A.C., 1995). Размеры выборок в исследованиях варьировали от 50 человек до 1,5 миллионов и более (табл. 18). Только два самых ранних исследования, проведенные в 1986 и 1998 гг., имели выборку менее чем из 100 человек (Blumenkranz, M.S., 1986; Ross, R.D., 1998). Был оценен риск смещения факторов для всех дизайнов исследований — когортных, поперечных и случай-контроль. В табл. 19 представлены ОШ (RR/HR) с 95 % ДИ и соответствующие скорректированные переменные для каждого исследования для общей ВМД, ранней или поздней ВМД (табл. 18).

Анализ 7 когортных исследований, основанный на стадиях ВМД, расценил **диабет как пограничный фактор риска для поздней ВМД** (OR, 1,05; 95 % ДИ, 0,99–1,14), **но не для ранней ВМД** (OR, 0,83; 95 % ДИ, 0,60–1,15). Выделение двух клинических фенотипов поздней ВМД показало, что объединенный ОР диабета для риска нВМД составил 1,10 (95 % ДИ, 0,96–1,26), для риска ГА — 1,63 (95 % ДИ, 0,51–5,21) (табл. 19; рис. 57).

В 9 поперечных исследованиях было показано, что **диабет увеличивает риск общей ВМД** (OR: 1,21; 95 % ДИ, 1,00–1,45), при этом эффект для поздней ВМД выше (OR: 1,48; 95 % ДИ, 1,44–1,51) как для нВМД (OR: 1,48; 95 % ДИ, 1,44–1,51), так и для ГА (OR: 1,58; 95 % ДИ, 0,63–3,99). Взаимосвязь СД с ранней ВМД не доказана (OR: 0,99; 95 % ДИ, 0,88–1,12).

Результаты поперечных исследований подтверждены 11 исследованиями случай-контроль. Объединенный ОР при диабете для общей ВМД составил 1,29 (95 % ДИ, 1,13–1,49); для поздней ВМД OR: 1,16 (95 % ДИ, 1,11–1,21) и 1,15 (95 % ДИ, 1,11–1,21) для нВМД. Таким образом, метаанализ показал, что объединенные ОР для нВМД при наличии СД составили 1,10 (95 % ДИ, 0,96–1,26), 1,48 (95 % ДИ, 1,44–1,51) и 1,15 (95 % ДИ, 1,11–1,21) в когортных, поперечных и контрольных исследованиях, соответственно. Никаких явных этнических различий в показателях не наблюдали. В целом авторы пришли к умозаключению, что диабет является фактором риска ВМД, более сильным для поздней, чем для ранней ВМД.

Для уменьшения методологической неоднородности эксперты повторили свой метаанализ методом многомерно-скорректированных результатов. Были включены только 3 когортных и 2 поперечных исследования, и их конечные результаты отличались от ранее полученных, что объяснялось уменьшением количества включенных исследований. Диабет выступал как пограничный фактор риска нВМД в поперечных исследованиях (OR, 1,04; 95 % ДИ, 0,99–1,10) и достоверный фактор риска поздней ВМД в когортных исследованиях (OR, 1,81; 95 % ДИ, 1,10–2,98). Никакой связи между диабетом и ранней ВМД или ГА не найдено. В азиатской и европейской популяции больных диабетом отношение шансов для общей и ранней ВМД были схожи между собой (табл. 20, рис. 58).

Таблица 18.

Характеристика включенных когорт

Первый автор (год публикации)	Исследование (название)	Период наблюдения	Страна	Раса	Размер когорты	Критерии диагностики	
						ВМД	Диабет
Когортные исследования (проспективные и ретроспективные)							
Tomany et al (2004)	BDES	1993–1995	США	Кавказская	3562	I & W	PGL & S
	BMES	1997–1999	Австралия	Кавказская	2330	I & W	PGL & S
	RS	1997–1999	Нидерланды	Белокожие	3631	I & W	PGL & S
Leske et al (2006)	BISED II	1987–1992	Барбадос	Смешанная	2793	W	M & S
Yasuda et al (2009)	Hisayama Study	2007	Япония	Восточная Азия	1401	I & W	M & PGL
Shalev et al (2011)	MHS	1998–2007	Израиль	Западная Азия	108973	ICD9	M
Hahn et al (2013)	NA	1995–2005	США	Кавказская	16510	ICD9	ICD9
Поперечные исследования							
Delcourt et al (2001)	POLA	1995–1997	Франция	Кавказская	2584	I & W	Опрос
Vaïcāitienė et al (2003)	NA	1995–1997	Литва	Кавказская	438	NA	NA
Duan et al (2007)	NA	2000–2001	США	Кавказская	1519086	ICD9	ICD9
Klein et al (2007)	WHISE	1993–2002	США	Кавказская	4288	W	M
Topouzis et al (2009)	EUREYE study	2000–2003	Европа	Кавказская	4722	I	S
Xu et al (2009)	Beijing Eye Study	2006	Китай	Восточная Азия	2960	W	PGL & S
Choi et al (2011)	NA	2006–2008	Корея	Восточная Азия	3008	W	M & PGL
Cheung et al (2013)	SIES	2007–2009	Сингапур	Юго-Восточная Азия	3337	W	PGL & S
	CIEMS	2006–2008	Индия	Южная Азия	3422	W	PGL & S
Случай-контроль исследования							
Blumenkranz et al (1986)	NA	NA	США	Кавказская	49	NA	PGL
Ross et al (1998)	NA	NA	США	Кавказская	94	Из мед документов	M

Таблица 18. (Продолжение)

Первый автор (год публикации)	Исследование (название)	Период наблюдения	Страна	Раса	Размер когорты	Критерии диагностики	
						ВМД	Диабет
McGwin et al (2003)	NA	1997–2001	США	Кавказская	6050	ICD9	ICD9
Moeini et al (2005)	NA	2001	Иран	Западная Азия	130	NA	PGL
Alexander et al (2007)	NA	2001–2003	США	Кавказская	62179	ICD9	ICD9
Kim et al (2008)	NA	1998–2003	США	Кавказская	204	W	Опросник
Lin et al (2008)	NA	2002–2006	Тайвань	Восточная Азия	280	I	NA
Nitsch et al (2008)	GPRD	1987–2002	Великобритания	Кавказская	104176	OXMIS	M
Cackett et al (2011)	NA	2007–2008	Сингапур	Юго-Восточная Азия	1617	W	Опросник
Sogut et al (2013)	NA	NA	Турция	Западная Азия	280	W	ADA
Torre et al (2013)	NA	2011	Италия	Кавказская	246	NA	Опросник

Европа: Эстония, Франция, Греция, Италия, Норвегия, Испания, Великобритания; Сокращение: BDES; Beaver Dam Eye Study; BMES; Blue Mountains Eye Study; RS: Rotterdam Study; BISED II: Barbados Incidence Study of Eye Diseases; MHS: Maccabi Healthcare Services; NA: нет данных; POLA: Pathologies Oculaires Liées à l'Age Study; WHISE: Women's Health Initiative Sight Examination; SIES: Singapore Indian Eye Study; CIEMS: Central India Eye and Medical Study; GPRD: General Practice Research Database; AMD: Age Related Macular Degeneration; &: представляет собой комбинацию двух диагностических методов; I: International Classification and Grading System for AMD; W: Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System; ICD9: International Classification of Diseases with Clinical Modifications, Ninth Revision; PGL: Plasma Glucose Level; S: Анатомия или употребление наркотиков; M: Медицинская запись анатомии диабета или прием лекарств; ADA: Диагностические критерии Американской диабетической ассоциации.

Детальный анализ отношения рисков и 95 % доверительный интервал в зависимости от стадии
клинического фенотипа ВМД

Таблица 19.

Первый автор публикации (год) или название исследования	OR/RR/HR [95 % CI]				ВМД
	Ранняя ВМД	Поздняя ВМД		Общая	
		нВМД	ГА		
Когортные исследования (Перспективные & Ретроспективные)					
Tomany (2004)	—	0.67 [0.24, 1.86]	2.05 [0.84, 4.99]	1.21 [0.62, 2.36]	1.21 [0.62, 2.36]
BDES	—	—	0.79 [0.10, 6.31]	—	—
BMES	—	—	8.31 [2.34, 29.50]	—	—
RS	—	—	0.79 [0.10, 6.19]	—	—
Leske (2006)	0.88 [0.60, 1.30]	—	—	2.70 [1.00, 7.30]	1.02 [0.71, 1.47]
Yasuda (2009)	0.70 [0.37, 1.31]	—	—	0.69 [0.16, 2.95]	0.69 [0.39, 1.24]
Shalev (2011)	—	—	—	—	1.18 [1.01, 1.38]
Hahn (2013)	—	1.11 [0.97, 1.27]	1.03 [0.97, 1.09]	1.04 [0.99, 1.10]	1.04 [0.99, 1.10]
Поперечные исследования					
Delcourt (2001)	—	—	—	1.22 [0.45, 3.29]	1.22 [0.45, 3.29]
Vaičaitienė (2003)	—	—	—	—	4.61 [2.45, 8.67]
Duan (2007)	—	1.48 [1.44, 1.51]	—	1.48 [1.44, 1.51]	1.18 [1.16, 1.19]
Klein (2007)	0.87 [0.67, 1.12]	2.49 [1.17, 5.31]	2.28 [0.63, 8.28]	2.43 [1.26, 4.70]	0.94 [0.74, 1.20]
Topouzis (2009)	0.98 [0.83, 1.17]	1.81 [1.10, 2.98]	1.06 [0.28, 4.04]	1.38 [0.90, 2.12]	1.01 [0.85, 1.19]
Xu (2009)	1.30 [0.69, 2.43]	—	—	1.13 [0.14, 9.40]	1.28 [0.70, 2.34]
Choi (2011)	1.87 [1.07, 3.28]	—	—	—	1.87 [1.07, 3.28]
Cheung (2013)	—	—	—	—	—
SIES	0.93 [0.68, 1.28]	—	—	—	0.93 [0.68, 1.28]
CIEMS	1.14 [0.47, 2.77]	—	—	—	1.14 [0.47, 2.77]

Таблица 19. (Продолжение)

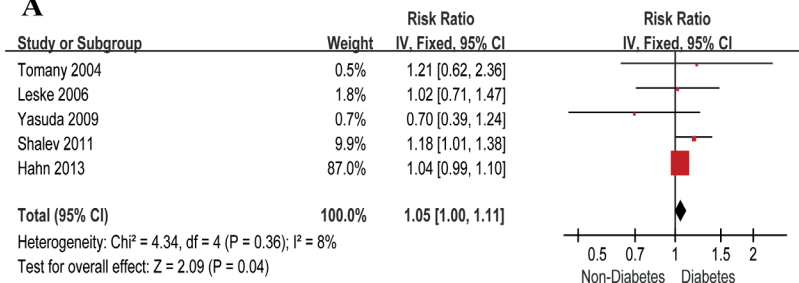
Первый автор публикации (год) или название исследования	OR/RR/HR [95 % CI]				
	Ранняя ВМД	Поздняя ВМД			ВМД
		нВМД	ГА	Общая	
Случай-контроль исследования					
Blumenkranz (1986)	—	—	—	0.53 [0.06, 4.71]	0.53 [0.06, 4.71]
Ross (1998)	—	—	—	—	1.09 [0.21, 5.59]
McGwin Jr (2003)	—	—	—	—	1.78 [1.43, 2.20]
Moeini (2005)	—	—	—	—	1.29 [0.52, 3.21]
Alexander (2007)	—	1.16 [1.11, 1.21]	—	1.16 [1.11, 1.21]	1.16 [1.11, 1.21]
Kim (2008)	—	0.61 [0.27, 1.39]	—	0.61 [0.27, 1.39]	0.61 [0.27, 1.39]
Lin (2008)	—	1.20 [0.44, 3.26]	0.97 [0.36, 2.63]	1.07 [0.45, 2.57]	1.07 [0.45, 2.57]
Nitsch (2008)	—	—	—	—	1.36 [1.29, 1.43]
Cackett (2011)	—	0.92 [0.50, 1.70]	—	0.92 [0.50, 1.70]	0.92 [0.50, 1.70]
Sogut (2013)	—	—	—	1.68 [0.76, 3.69]	1.68 [0.76, 3.69]
Torre (2013)	—	—	—	—	0.80 [0.08, 8.07]

Примечание: OR — для поперечных и случай-контрольных исследований, RR — для проспективных когортных исследований, HR — для ретроспективных когортных исследований; # Возраст, Пол, Курение, Лейкоциты;

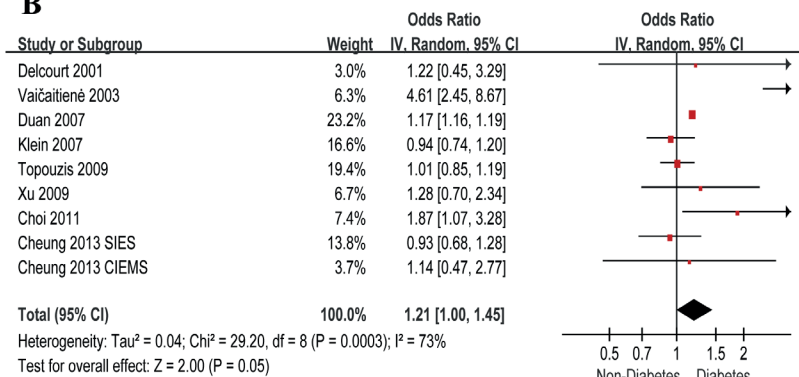
*Возраст, пол, раса, наличие в анамнезе гипертонии, атеросклероза, инсульта, ишемической болезни сердца, гиперлипидемии, индекса Чарльсона; ‡ Возраст, Пол, Курение, Образование, ИМТ, Употребление алкоголя, Сердечно-сосудистые заболевания, Прием аспирина, Систолическое артериальное давление, Соотношение альфа-токоферола, Витамина С, Лютеина;

† Возраст, Пол, Текущее курение, Ожирение, Гипертония. Сокращения: OR: отношение шансов; RR: отношение рисков; HR: отношение рисков; CI: доверительный интервал; AMD: возрастная макулярная дегенерация; pAMD: неоваскулярная AMD; GA: географическая атрофия; WBC

A



B



C

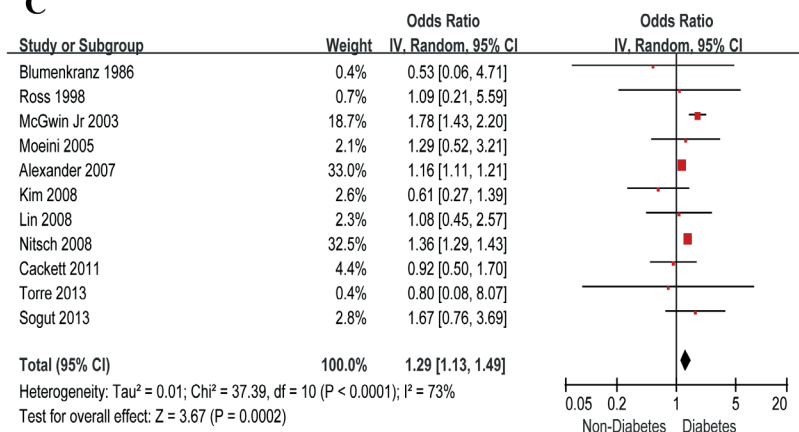


Рисунок 57. Влияние диабета на риски ВМД. Графики демонстрируют влияние диабета на риск ВМД в продольных когортных исследованиях (А), поперечных исследованиях (В) и исследованиях случай-контроль (С). IV: обратная дисперсия, CI: доверительный интервал.

Таблица 20.

Анализ диабета как фактора риска при различных стадиях и формах ВМД

Дизайн исследования	Количество когорт	Размер выборки	Общий эффект		Гетерогенность	Тест Эггера		
			ОШ/ОР * 95 % ДИ	Z-оценка			Я 2 (%)	В (n)
Когортные исследования								
ВМД	7	139200	1,05 [1,00, 1,11]	2,09	0,037	8	0,361	0,961
Ранняя ВМД	2	4194	0,83 [0,60, 1,15]	1,12	0,261	0	0,529	NA
Поздняя ВМД	6	30227	1,05 [0,99, 1,10]	1,70	0,088	25	0,260	0,504
нВМД	4	26033	1,10 [0,96, 1,26]	1,40	0,160	0	0,335	NA
ГА	4	26033	1,63 [0,51, 5,21]	0,83	0,407	72	0,014	0,523
Поперечные исследования								
ВМД	9	1543845	1,21 [1,00, 1,45]	2,00	0,045	73	0,000	0,813
Ранняя ВМД	6	21737	0,99 [0,88, 1,12]	0,15	0,883	28	0,224	0,205
Поздняя ВМД	5	1533640	1,48 [1,44, 1,51]	32,20	0,000	0	0,642	0,774
нВМД	3	1528096	1,48 [1,44, 1,51]	32,23	0,000	20	0,287	0,154
ГА	2	9010	1,58 [0,63, 3,99]	0,97	0,333	0	0,419	NA
Исследования случай-контроль								
ВМД	11	175305	1,29 [1,13, 1,49]	3,67	0,000	73	0,000	0,976
Поздняя ВМД	6	64609	1,16 [1,11, 1,21]	6,65	0,000	0	0,520	0,334
нВМД	4	62179	1,15 [1,11, 1,21]	6,55	0,000	0	0,416	0,257
ГА	1	280	0,97 [0,36, 2,63]	0,06	0,954	NA	NA	NA

* OR — для поперечных исследований и исследований случай-контроль, RR — для когортных исследований. † Исследования с использованием модели случайных эффектов. Сокращения: ОП: отношение шансов; RR: отношение рисков; CI: доверительный интервал; AMD: возрастная макулярная дегенерация; нВМД: неоваскулярная ВМД; ГА: географическая атрофия; NA: данные отсутствуют.

Exudative age-related macular degeneration

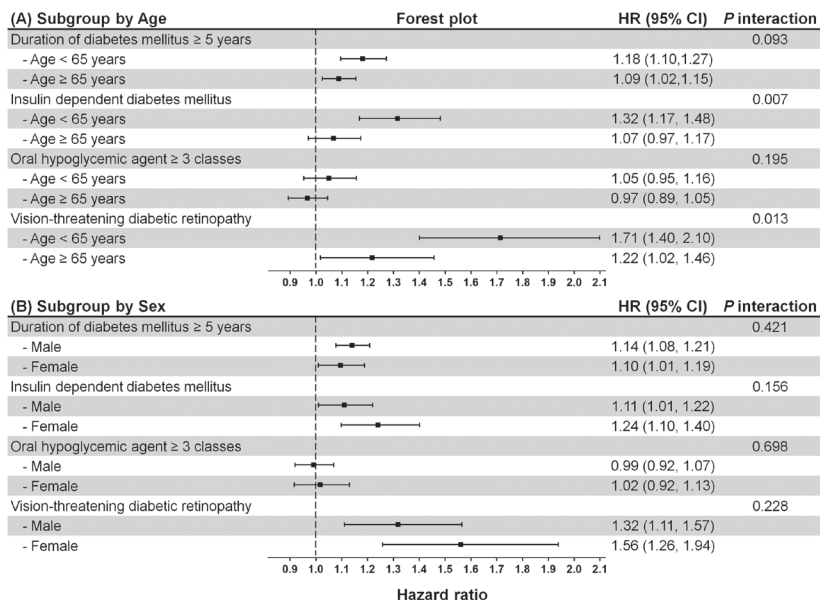


Рисунок 58. Ассоциация переменных, связанных с диабетом, случаями экссудативной ВМД в подгруппах по возрасту и полу. Риски экссудативной ВМД оценивали в модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной с учетом демографических факторов, системных сопутствующих заболеваний и поведенческих факторов. **(А)** Существенное взаимодействие имело место между использованием инсулина и возрастом ($P = 0,007$), диабетической ретинопатией, угрожающей зрению, возрастом ($P = 0,013$) в развитии экссудативной ВМД. **(В)** Значимых взаимодействий не наблюдали, и ассоциации были последовательными в анализах подгрупп по полу. Взято из: Sungsoon Hwang; 2023.

В совокупности представленные выше данные свидетельствуют о том, что у диабетиков риск ВМД выше, чем у лиц, не страдающих диабетом (Choi, J.K., 2011; Hahn, P., 2013; Vassilev, Z.P., 2015; He, M.S., 2018). При этом отношение рисков в исследованиях меняется в зависимости от дизайна и приемов статистики. Большое значение имеет факт выделения стадий и клинических фенотипов ВМД, а также продолжительность наблюдения когорт.

Проспективные когортные исследования продемонстрировали связь диабета с прогрессирующей ВМД, но опровергли связь с ранней ВМД. Исследования Barbados Eye Study и Women's Health Initiative Study (Klein, R., 2007) сообщили, что СД повышает риск поздней ВМД, не дифференцируя клинический фенотип; исследования Beaver Dam Eye Study и EUREYE, поперечные популяционные исследования из США и Европы, показали, что распространенность нВМД среди диабетиков выше по сравнению с лицами без СД (Klein, R., 1992; 2007; Topouzis, F., 2009; Clemons, T. E, 2005; Duan, Y 2007; He, M.S., 2018; Chen, X., 2014) и поздней ВМД (ОР 1,66; 95 % ДИ 1,05–2,63) (Leske, M.C., 2006; Tan, J.S., Mitchell, P., 2007; Wang, J.J., 2003; Fraser-bell, S., 2008). AREDS просчитала, что СД в 1,88 раза увеличивает риск нВМД.

В двух поперечных исследованиях (Delcourt, C., 2001) ассоциации оказались незначимыми (ОШ 1,09; 95 % ДИ 0,61 — 1,92). Одно исследование «случай-контроль» (Blumenkranz, M.S., 1986) указало на слабую связь с диабетом (ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,06–4,87).

Доказательств связи с сухой ВМД представлено мало, кроме исследования BMES (Clemons, T. E, 2005; Klein, R, 2007; Duan, Y, 2007; Mitchell, P., 1999).

Единичные работы показали отсутствие связи СД с развитием ВМД (Mitchell, P., 2009; Voutilainen-Kaunisto, R., 2000).

Систематические обзоры и метаанализы продемонстрировали, что СД является фактором риска ВМД, и эта связь особенно выражена для прогрессирующей ВМД. Так, в метаанализе данных четырех проспективных когортных исследований показана связь СД с повышенным риском развития поздней ВМД (ОР

1,66; 95 % ДИ 1,05–2,63) (Leske, M. C.; 2006; Tan, J.S., Mitchell, P., 2007; Wang, J.J., 2003; Fraser-bell, S., 2008).

Хуе Chen и соавт. представили первыми метаанализ, посвященный теме ВМД и всем ее подтипам, с использованием данных, полученных в ходе проспективных и ретроспективных когортных, поперечных и «случай-контроль» исследований. Большинство включенных исследований использовали Висконсинскую схему оценки возрастной макулопатии с 4 уровнями: уровень 1 (без ВМД), уровень 2 и 3 (ранняя ВМД) и уровень 4 (поздняя ВМД) (AREDS Report No 6). Дифференцированный подход с выделением стадии заболевания и его клинического фенотипа позволил рассчитать отношение рисков для каждой из выделенных подгрупп (Хуе Chen, 2014).

11.3. Связь диабета с ранней ВМД

В поперечном корейском исследовании в когорте из 3008 больных диабетом частота ранней ВМД увеличилась (Choi, J.K., 2011). Обратную зависимость наблюдали эксперты в исследовании AREDS (Clemons, T.E., 2006). По результатам 15-летней кумулятивной заболеваемости в исследовании BDES было обнаружено, что диабет является фактором риска для возникновения ретикулярных друз (Klein, R., 2008). Хуе Chen, проведя метаанализ 16 исследований не выявил четкой связи между диабетом и ранней ВМД (Хуе Chen, 2023).

11.4. Связь диабета с поздней ВМД: нВМД и ГА

Согласно метаанализу 5 поперечных исследований и 6 исследований «случай-контроль», СД значительно коррелирует с поздней ВМД, особенно с нВМД, но не с ГА. В 7 когортных исследованиях показано, что диабет является потенциальным фактором риска поздней ВМД, но только для клинического фенотипа с неоваскуляризацией (нВМД).

Связь между диабетом и ГА подтверждена для европеоидной расы. Исследование Blue Mountains Eye Study (BMES) указало диабет в качестве предиктора ГА, но опровергло этот статус для нВМД. Это согласуется с перекрестным базовым отчетом (Mitchell, P., 1999; Smith, W., 1998), 5-летними (Tomany, S.C.,

2004) и 10 летними отчетами по изучению связи диабета и ГА (Tan, J.S., 2007).

В метаанализе Хуе Chen не выявил очевидных этнических различий в аспекте связи между диабетом и риском общей ВМД или ее ранней стадии. Результаты, полученные в разных азиатских группах, распространялись на все типы ВМД. Результаты мета-анализа указывают на то, диабет является потенциальным фактором риска ВМД, особенно для его поздней формы. Четкой связи между диабетом и ранней ВМД не выявлено.

Klein. R. (2013) показал, что связь между диабетом и поздней ВМД в европеоидной популяции отличается от таковой у азиатов, что объясняется большой вариацией генетических факторов среди разных этнических когорт, а также различиями в пищевых привычках и образе жизни.

Если Хуе Chen и соавт. изучали, как присутствие СД влияет на риск развития ВМД, то Sungsoon Hwang анализировал **влияние тяжести диабета, его продолжительности и способа контроля, а также технологию лечения СД**, при этом учитывался факт наличия диабетической ретинопатии и влияния **на вероятность развития экссудативной ВМД**. Эксперты намеревались выявить конкретные факторы риска развития экссудативной ВМД, ассоциированные с диабетом. Это было общенациональное когортное исследование населения с использованием базы данных Корейской национальной службы медицинского страхования. В общей сложности 1 768 018 участников старше 50 лет приняли участие в Корейской национальной программе скрининга здоровья в период с 2009 по 2012 год. В базу данных вошли сведения о возрасте, поле, уровне дохода, системных сопутствующих заболеваниях, поведенческих факторах и параметрах диабета, включая длительность заболевания, использование инсулина для контроля, количество пероральных гипогликемических средств и сопутствующую диабетическую ретинопатию. Хуе Chen включил в анализ лиц с диагностическими кодами Н35.31 (сенильная экссудативная дегенерация макулы) и регистровым местным кодом V201 (случаи экссудативной ВМД). Для каждого случая фиксировали первую дату с кодами Н35.31 и V201 как время возникновения экссудативной ВМД. Пациентов наблюдали со дня первого базового меди-

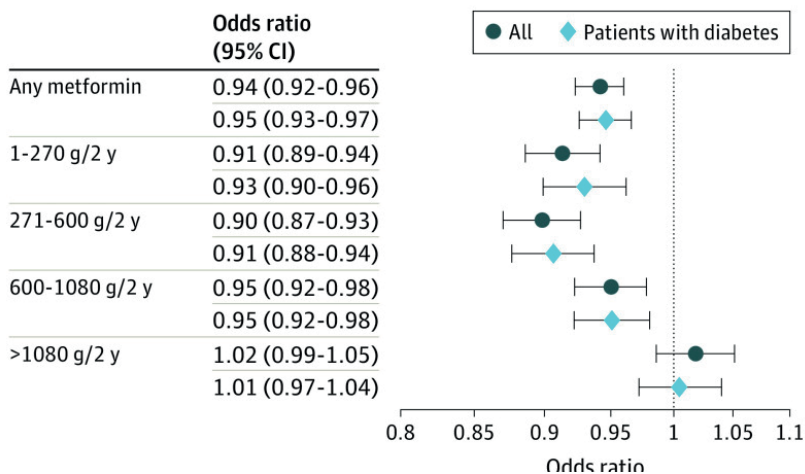


Рисунок 59. Коэффициенты вероятности развития ВМД в зависимости от дозы метформина у больных диабетом. Взято из A. Blitzer, 2005.

цинского осмотра до дня регистрации (принимали за дату возникновения) экссудативной ВМД (диагностический код Н35.31, регистровый код V201), дня смерти или даты завершения исследования (31.12.2018) в зависимости от того, что наступало раньше. Связь показателей диабета с возникновением экссудативной ВМД анализировали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса (Sungsoon Hwang, 2023).

11.5. Стаж диабета и риск ВМД

В течение среднего периода наблюдения 5,93 года у 7331 пациента развилась экссудативная ВМД. По сравнению с теми, кто страдал диабетом менее 5 лет, у лиц страдающих СД более 5 лет, риск развития экссудативной ВМД был выше: с отношением рисков ОР: 1,13 и 95 % ДИ: 1,07–1,18) (Sungsoon Hwang; 2023).

Большая продолжительность диабета была связана с повышенным риском экссудативной ВМД. Эти результаты согласуются с предполагаемым механизмом влияния диабета на развитие ВМД. Более длительный стаж диабета и более тяжелое клиническое течение заболевания могут привести к большему

повреждению внешних отделов сетчатки из-за воспаления, гипоксии и увеличения продукции молекул VEGF, тем самым повышая восприимчивость и вероятность развития экссудативной ВМД (Sungsoon Hwang; 2023).

11.6. Лечение инсулином и риск ВМД

Лечение инсулином диабетиков традиционно применяют в случаях тяжелого или плохо контролируемого диабета. Это объясняет потенциальную связь между тяжестью заболевания и повышенным риском экссудативной ВМД. Использование инсулина для контроля диабета и наличие диабетической ретинопатии (ДР) также ассоциировались с повышением риска экссудативной ВМД с отношением рисков 1,16 и 95 % ДИ (1,07–1,25) и 1,40 (1,23–1,61), соответственно. С другой стороны, также вполне очевидно, что жесткий контроль диабета инсулином снижает вероятность возникновения как ПДР, так и экссудативной ВМД (рис. 54) (Sungsoon Hwang; 2023).

11.7. Пероральные гипогликемические препараты в лечении диабета и риск развития ВМД

Пероральные гипогликемические препараты подразделяются на 7 классов: (1) бигуаниды, (2) сульфонилмочевины, (3) меглитиниды, (4) тиазолидиндионы, (5) ингибиторы альфа-глюкозидазы и (6) ингибиторы дипептидилпептидазы. Количество используемых классов пероральных гипогликемических препаратов при анализе результатов классифицировали как менее трех и более или равно трем. Корреляций между приемом каких-либо определенных пероральных гипогликемических препаратов или их количеством с риском развития ВМД не найдено (Sungsoon Hwang; 2023).

Исключение составил метформин. Полагают, что пероральный гипогликемический препарат метформин самостоятельно влияет на прогрессирование ВМД, замедляя процесс (Blitzer, A.L., 2021; Brown, E.E., 2019). Препарат оказывает защитное действие при различных возрастных заболеваниях и может потенциально защищать от развития ВМД.

Blitzer A.L. и соавт. в 2021 году провели исследование, в которое было включено 312 404 диабетиков (181 817 женщин; 58,2 %)

и 312 376 человек контрольной группы (172 459 женщин; 55,2 %) в возрасте от 55 до 107 лет. Применение метформина было связано со снижением риска развития ВМД (ОШ: 0,94; 95 % ДИ: 0,92–0,96). Связь была дозозависимой: наибольшую потенциальную пользу демонстрировали низкие и умеренные дозы метформина (дозы в течение 2 лет: 1–270 г, ОШ: 0,91; 95 % ДИ: 0,88–0,94); 271–600 г, ОШ: 0,90; 95 % ДИ: 0,87–0,93); 601–1080 г, ОШ: 0,95; 95 % ДИ 0,92–0,98). Дозы метформина более 1080 г в течение 2 лет не снижали риск развития ВМД. Как снижение отношения шансов, так и дозозависимый ответ сохранялись в когорте, состоящей только из пациентов с сахарным диабетом. Метформин снижал риск развития ВМД у диабетиков без сопутствующей диабетической ретинопатии (ОШ: 0,93; 95 % ДИ: 0,91–0,95), но являлся фактором риска у пациентов с диабетической ретинопатией (ОШ: 1,07; 95 % ДИ: 1,01–1,15) (Blitzer, A.L., 2005).

Теоретически метформин может быть полезен в качестве профилактической терапии ВМД при диабете, однако, эту гипотезу предстоит проверить.

11.8. Наличие диабетической ретинопатии и риск ВМД

Наличие пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР, VTDR) повышает риск развития экссудативной ВМД. Характер связи между ПДР и ВМД остается не до конца изученным. Некоторые эксперты предполагают, что ПДР увеличивает распространенность ВМД у диабетиков (Hahn, P., 2013; He, M.S., 2018; Yongpeng, Z., 2022) тогда как другие, напротив, присваивают ПДР защитный эффект (Singh, S.R., 2021; Srinivasan, S., 2017).

Диабетическая ретинопатия и ВМД являются различными клиническими заболеваниями, при которых вовлечены разные анатомические структуры. Однако в патогенезе обоих заболеваний присутствует воспаление и большие концентрации провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе ПДР и ВМД (Adamiec-Mroczek, J., 2010). Они нарушают ретинальную/хориоидальную сосудистую сеть и гематоретинальный барьер (Klaassen, I.V., 2013), вызывают отек внутренних отделов сетчатки и гипоксию ее внешних отделов, повышают риск развития экссудативной ВМД.

11.9. Возраст больного СД в аспекте риска ПДР и ВМД

Предыдущие исследования показали, что поражение глаз при диабете у пожилых и молодых диабетиков различается. Анализ подгрупп предполагает, что использование инсулина и наличие ПДР являются более сильными маркерами риска экссудативной ВМД у лиц старше 65 лет. Причина этого феномена не ясна. ПДР имеет большую распространенность у молодых диабетиков, но у пожилых больных реже развивается пролиферативная диабетическая ретинопатия. Влияние возраста на риск развития и прогрессирования ВМД, напротив, выше у пожилых диабетиков старше 65 лет (Hirvela, H., 1997; Kato, S., 2002).

В целом исследования указывают на то, что более длительное воздействие тяжелого СД, сопровождающегося ПДР, повышает риск экссудативной ВМД, особенно в молодом возрасте. Результаты исследований также говорят о том, что хороший контроль СД может снизить частоту ПДР и экссудативной ВМД при диабете. Доказать причинно-следственную связь этому утверждению затруднительно, поскольку СД имеет сложное взаимодействие с другими системными сопутствующими заболеваниями. В будущих исследованиях предстоит выяснить, может ли строгий контроль СД снизить не только риск ПДР, но и риск ВМД. Эксперты пришли к выводу, что более длительная продолжительность диабета, введение инсулина для контроля диабета и сопутствующая ПДР в совокупности повышают риск развития экссудативной ВМД.

Предположительно, диабет по-разному влияет на разные стадии ВМД (Stroup, D.F., 2000), а продолжительность самого диабета влияет на вероятность и частоту развития диабетической ретинопатии (Lim, L.S., 2012).

Остаются открытыми и такие вопросы, как: «Связан ли возраст на момент постановки диагноза «диабет» с возникновением ВМД? «Какой тип сахарного диабета (СД1 против СД2) в большей степени влияет на развитие ВМД?..»

Ответы на эти вопросы искали английские эксперты, проводившие исследование «Миллион женщин», в котором приняли участие 1 312 051 женщина, пребывающих в постменопаузе. Были проанализированы данные Биобанка Великобритании. Биобанк Великобритании — это популяционная когорта из более чем 500 000 участников в возрасте от 40 до 73 лет на «входе» в исследование, набранных в период с 2006 по 2010 год в одном

из 22 центров Англии, Уэльсе и Шотландии (DerSimonian, R., 1986). В когорту вошли 8709 диабетиков 2 типа и 17418 человек из контрольной группы, а также 6689 диабетиков 1 типа и 13378 человек из контрольной группы. Все участники с СД были разделены на шесть групп в соответствии с возрастом на момент постановки диагноза: <45, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, и старше 65 лет. Тот же прием использовали для случайного отбора контрольной группы и пациентов с СД1 ($n = 792$).

11.10. Возраст на этапе постановки диагноза «сахарный диабет» и риск ВМД

В течение среднего периода наблюдения в течение 11,0 лет исследователи выявили 616 новых случаев ВМД. Более сильная связь между СД и ВМД наблюдалась в тех случаях, когда диабет был диагностирован в более молодом возрасте. Лица с СД 2 типа (СД2), диагностированным в возрасте <45 лет (ОР: 2.71; 95 % ДИ: 1,49–4,93), 45–49 лет (ОР: 2.57; 95 % ДИ: 1.17–5.65), 50–54 лет (ОР: 1,85; 95 % ДИ: 1,13–3,04) или 50–59 лет (ОР: 1,53 95 % ДИ: 1,00–2,34) имели более высокий риск развития ВМД, независимо от уровня гликированного гемоглобина. СД2, диагностированный в возрасте до 45 лет, повышал риск развития ВМД в 2.7 раза, тот же показатель при диабете 1-го типа (СД1), составил 4,12 (1,99–8,53), 2,95 (2,17–4,02) и 2,40 (1,09–5,31) соответственно.

Как показано на рис. 60, относительный риск развития ВМД при диабете снижается с повышением возраста на этапе постановки диагноза «диабет». СД1 (ОШ: 4,12; 95 % ДИ: 1,99–8,53) был самостоятельным независимым фактором риска ВМД без учета уровня HbA1c.

В ходе исследования эксперты пришли к умозаключению, что, **чем моложе человек на этапе манифестации и постановки диагноза «диабет», тем выше относительный риск развития заболеваний глаз и потери зрения.**

У людей с диабетом, диагностированным в возрасте до 50 лет, несмотря на молодой возраст, распространенность заболеваний глаз оказалась выше по сравнению с контрольной группой (рис. 56).

Но еще более повышался риск глазных заболеваний у пожилых диабетиков.

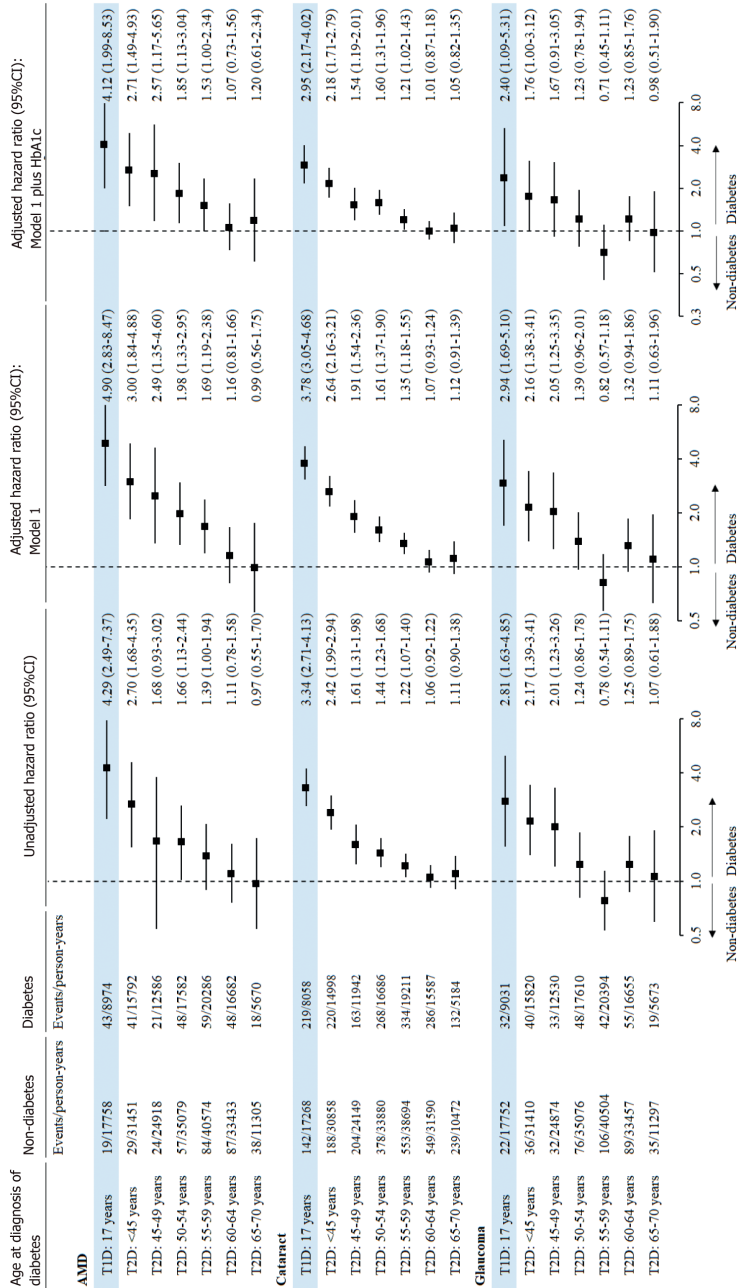


Рисунок 60. Риск развития заболеваний глаз, связанных с возрастом на момент постановки диагноза «диабет». Для изучения связи между диабетом и развитием заболеваний глаз в каждой возрастной группе, в которой был поставлен диагноз «диабет», использовали модели пропорциональной регрессии Кокса. Модель 1 была скорректирована с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, дохода, образования, употребления алкоголя, физической активности, продолжительности сна, курения, индекса массы тела, депрессии, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, уровня холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Центральные квадраты каждой горизонтальной линии представляют собой коэффициент риска для каждой подгруппы. Горизонтальные квадраты обозначают диапазон 95 %-го доверительного интервала. Вертикальные пунктирные линии обозначают коэффициент риска, равный 1,0. ВМД: возрастная макулярная дегенерация; СД1: диабет 1-го типа; СД2: диабет 2-го типа; HbA1C: гликированный гемоглобин. Взято из: Sungsoo Hwang; 2021

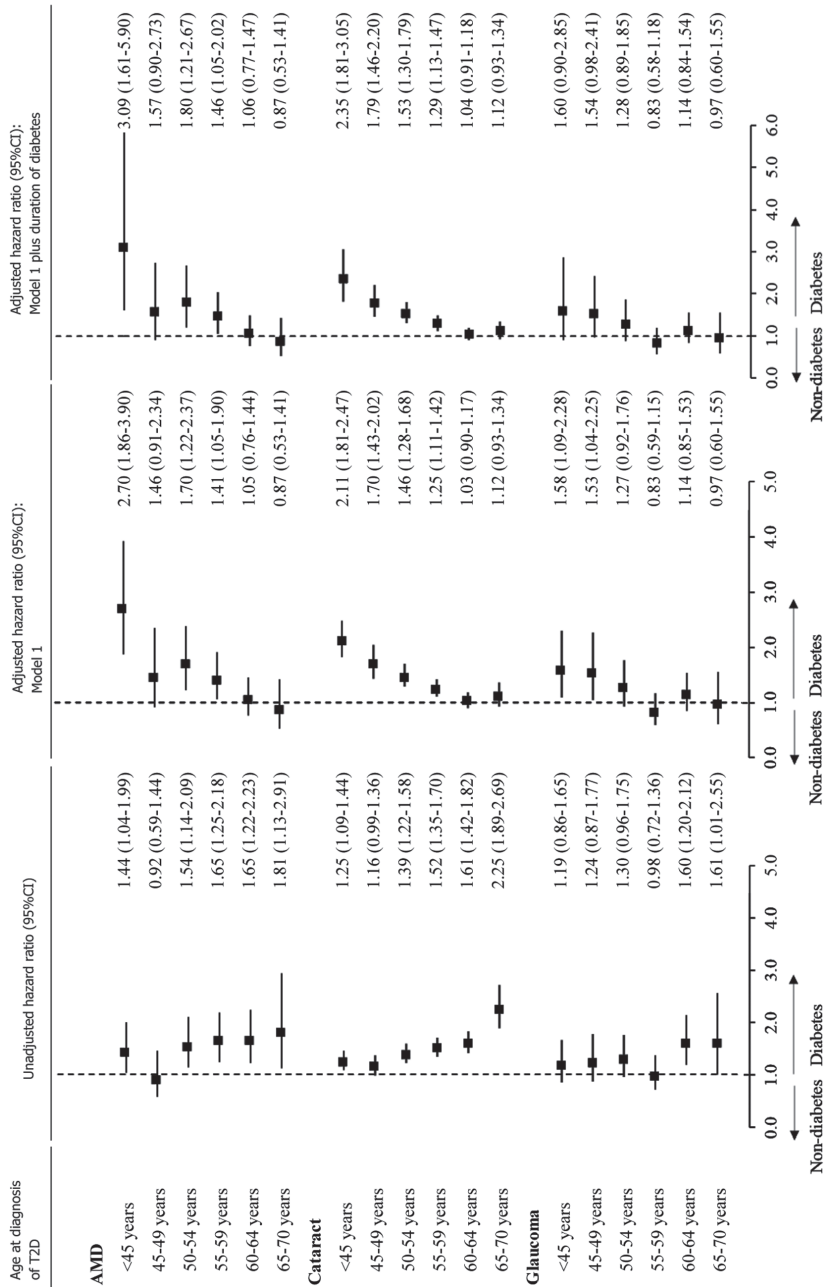


Рисунок 61. Риск развития заболеваний глаз, связанных с возрастом на момент постановки диагноза «диабет» 2 типа, с использованием той же контрольной группы. Был проведен анализ чувствительности для случайного выбора контрольной группы для каждого человека с диабетом 2-го типа и для всех пациентов с диабетом в целом. Для оценки коэффициентов риска развития заболеваний глаз, связанных с возрастом на момент постановки диагноза «диабет», с использованием контрольной группы в качестве эталона для каждой возрастной группы, в которой был диагностирован диабет, использовались модели пропорциональной регрессии Кокса. Многофакторная модель была скорректирована с учётом возраста, пола, этнической принадлежности, дохода, образования, употребления алкоголя, физической активности, продолжительности сна, курения, индекса массы тела, депрессии, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний, уровня холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, уровня триглицеридов и уровня гликированного гемоглобина. Центральные квадраты каждой горизонтальной линии обозначают коэффициент риска для каждой подгруппы. Горизонтальные линии обозначают диапазон 95 %-го доверительного интервала. Вертикальные пунктирные линии обозначают коэффициент риска 1,0. C/D2: диабет 2-го типа; BMD: возрастная макулярная дегенерация. Взято из: Sungsoon Hwang; 2021

11.11. Тип сахарного диабета и риск ВМД

У людей с СД2, диагностированным в возрасте до 45 лет, вероятность развития ВМД в два раза превышала риск СД1. Анализ чувствительности показывает, что эта связь не зависит от продолжительности диабета и является самостоятельным и независимым фактором риска.

Метаанализ подтвердил, что диабет тесно связан с повышенным риском развития ВМД (OR: 1,05; 95 % ДИ: 1,00–1,11), хотя размер эффекта невелик (Stroup, D.F., 2000). Среди 7 когортных исследований, включённых в метаанализ, только одно исследование выявило значимую связь (Weiner, D.E., 2003). Другое проспективное исследование (не включённое в этот метаанализ), в котором приняли участие 71 904 пациента с диабетом и 270 213 пациентов без диабета, не подтвердило значимой связи между диабетом и развитием ВМД (Cheung, C.M., 2011). Недавнее проспективное исследование даже показало, что диабет связан с замедлением прогрессирования ВМД (Yang, K., 2012). Диабет, диагностированный в более «молодом» возрасте, был связан с повышенным риском развития ВМД. Механизмы, лежащие в основе связи между более молодым возрастом на момент постановки диагноза «диабет» и заболеваниями глаз, остаются в значительной степени не изученными.

11.12. Общие патогенетические механизмы ВМД и сахарного диабета

Взаимодействие между диабетом и ВМД является сложным и до конца не изученным. Во-первых, диабет может приводить к накоплению высокостабильных конечных продуктов гликирования (AGE) во многих тканях, включая клетки РПЭ (RPE) и фоторецепторы (Monnier, V.M., 2005; Stitt, A.W., 2010). AGE способствуют модификации молекул, индуцируя активацию NFκB, ядерную транслокацию NFκB и повышение регуляции экспрессии рецептора AGE (RAGE) (Hammes, H.P., 1999). Повышенная регуляция рецептора RAGE локализуется в нейроглии во внутренней сетчатке (Soulis, T., 1997), будет интегрироваться с AGE, приводя к высоким уровням нерасщепляемых агрегатов лигандов AGE-RAGE в сетчатке (Stitt, A.W., 2010). Следовательно

но, накопленные AGE будут снижать зависимость от RAGE-опосредованную активацию клеток RPE/фоторецепторов (Howes, K.A., 2004). AGE и RAGE обнаружены в RPE и в фоторецепторах сетчатки глаз пациента с ВМД, но не в здоровых глазах (Hammes, H.P., 1999; Howes, K.A., 2004), что указывает на то, что отложение AGE и гиперэкспрессия RAGE при диабете участвуют в патогенезе ВМД.

Во-вторых, гипергликемия и дислипидемия у больных диабетом будет нарушать гомеостаз сетчатки, вызывая воспалительные реакции в клетках тканей, включая окислительный стресс (Zhang, W., 2011). Значительно повышенные маркеры окислительного стресса и общий окислительный стресс (TOS), а также сниженная общая антиоксидантная способность (ТАС) обнаружены в сыворотке пациентов с ВМД по сравнению с контрольной группой того же возраста, не страдающих ВМД (Totani, Y., 2009; Venza, I., 2012). Между тем было показано, что антиоксиданты и жирные кислоты омега-3 помогают сохранить здоровье РПЭ и предотвратить дегенерацию сетчатки в моделях на животных (Cao, X., 2010; Tuo, J., 2009). Таким образом, окислительный стресс признан одним из основных патогенетических элементов при ВМД (Ardehjan, D., 2014). Окислительный стресс может дополнительно активировать регулируемые NF-κB воспалительные гены и приводить к воспалению, которое, в свою очередь, будет генерировать активные формы кислорода и агрегировать окислительный стресс. Воспаление нарушает пути NF-κB, JUN N-терминальной киназы (JNK) и НАДФН-оксидазы, регуляцию многих воспалительных цитокинов и хемокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1β, С-реактивный белок (СРБ), СС-хемокиновый лиганд 2 (CCL2) и адипокины (Donath, M.Y., 2011). Активация воспаления приводит к дисфункции и гибели клеток РПЭ/фоторецепторов (Zhang, W., 2011). Таким образом, окислительный стресс и воспаление в сетчатке являются предпосылками для развития ВМД (Ardehjan, D., 2013).

Диабетическая микроангиопатия имеет общие патогенетические пути с ВМД. Гипергликемия и дислипидемия у диабетиков приводят к множественным микрососудистым осложнениям, включая диабетическую ретинопатию (ДР). ВМД и ДР имеют

некоторые общие черты в патогенезе и лечении. В продольном исследовании, продолжавшемся более 10 лет, лица с ДР, включая как непролиферативную, так и пролиферативную форму, были подвержены более высокому риску развития нВМД по сравнению с пациентами с диабетом без ДР или контролем (Hahn, P., 2013). VEGF, по-видимому, играет также важную роль как при ДР, так и при ВМД, и лечение анти-VEGF препаратами полезно в обоих случаях (Ho, A.C., 2012; Rofagha, S., 2013). В патогенезе СД и ВМД также участвуют апополипротеины. Более низкие уровни apoAI и более высокие уровни apoB и apoB/AI, биомаркеры ДР (Sasongko, M.B., 2012), участвуют в патогенезе ССЗ (Di Angelantonio, E., 2009), которые, в свою очередь, являются фактором риска ВМД (Chakravarthy, U.; 2010; Tan, J.S., 2007). Наряду с этим, установлено, что митохондриальные дисфункции способствуют метаболическим нарушениям, ассоциированным с ВМД (Ardeljan, D., 2013; Turner, N., 2014; Sorriento, D., 2014). Все это предполагает, что гипергликемия, вероятно, влияет на функцию и структуру РПЭ, мембрану Бруха и хориоидальное кровообращение (Choi, J.K., 2011), тем самым увеличивая риск ВМД.

Существует два общих патофизиологических механизма, объясняющих возможную связь между ВМД и СД: хроническое воспаление и окислительный стресс. Окислительный стресс запускает дегенерацию внешнего гематоретинального барьера, приводя к ВМД (Abokyi, S.; 2020, Tisi, A.; 2021). Окислительный стресс является причинным фактором развития резистентности к инсулину (Bloch-Damti, A.; 2005, Newsholme, P.; 2019). Было показано *in vitro*, что чрезмерная стимуляция рецептора интерлейкина 17 C (IL17RC), высокий уровень которого обнаруживается на поверхности периферических клеток крови при ВМД, вызывает нечувствительность PI3K/Akt/GSK3, высокую активность GSK3, связанную с резистентностью к инсулину, и СД 2 типа (Liu, X. 2014). Исследование ассоциаций по всему транскриптому показало, что гены BCAR1, CFDP1 и TMEM170A перекрываются со значительными сигналами исследования ассоциаций по всему геному типа 2 (Strunz, T., 2020), подтверждая потенциальную связь между ВМД и СД.

Кроме того, эти два заболевания имеют общие факторы риска, такие как старение, ожирение и нездоровый образ жизни

(Kato, S., 2002; Blitzer, A.L., 2021). Теоретически диабет может быть фактором риска развития ВМД, в том числе из-за ухудшения хориоидального кровотока (Klein, R, 1992) и повышенного уровня фибриногена в плазме, который может независимо ассоциироваться с ВМД (Smith, W, 1998).

РЕЗЮМЕ

В заключение следует отметить, что метаанализы свидетельствуют о том, что **возраст пациента на этапе манифестации заболевания и его первичной диагностики играет важную роль в связке между СД и возникновением ВМД. Чем моложе пациент, тем выше относительный риск развития ВМД.**

Из двух типов сахарного диабета, СД1, по-видимому, оказывает потенциально более пагубное воздействие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная монография посвящена анализу ключевых факторов риска, ассоциированных с ВМД. К настоящему времени выявлено множество причин, имеющих важное значение в патогенезе и определяющих скорость клинического течения и вероятность перехода в поздние стадии, а значит и вероятность развития слепоты в исходе ВМД. В отсутствие лечения заболевания происходит потеря центрального зрения в течение 2–5 лет, причем на обоих глазах. Такие пациенты не могут управлять автомобилем, им сложно переходить улицу, невозможно читать, смотреть телевизор или пользоваться компьютером. Качество их жизни ухудшается. Пациенты утрачивают профессиональные навыки, перестают узнавать родных и близких. Тяжелым бременем это ложится на их плечи. Продолжительность естественного течения заболевания определяет «терапевтическое окно», во время которого спасти орган зрения от слепоты еще можно. Каждый из таких пациентов, как правило, обременен разными, коморбидными с ВМД соматическими заболеваниями, влияющими на клиническое течение и ускоряющими прогрессирование и переход в поздние стадии или препятствующими эффективности его лечения. Каждый из факторов риска ассоциирован одновременно с несколькими триггерными механизмами, действующими разнонаправленно, что по силе полезного эффекта может быть приравнено к целому арсеналу терапевтических препаратов. Знание причинно-следственных связей ключевых факторов риска ВМД раскрывает широкие возможности управления скоростью прогрессирования и снижения риска развития заболевания. В этом аспекте модифицируемые факторы риска — незаменимый инструмент для управления патологическим процессом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеев, С.Н., Дробот, Е.В. Профилактика заболеваний. 2015.
- Бойко, Э.В., Чурашов, С.В., Камилова Т.А. Молекулярно-генетические основы возрастной макулярной дегенерации. // Вестник офтальмологии. – 2013. – том 129. – № 2 – стр. 81-85
- Клинические рекомендации – Макулярная дегенерация возрастная. – 2024 – Утверждены Минздравом РФ. Разработчик клинической рекомендации – Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов» Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.
- Нероев, В.В., Коротких, С.А., Бобыкин, Е.В., Зайцева, О.В. Информационный лифлет для пациентов, получающих лечение с применением интравитреального введения лекарственных препаратов. Рекомендации Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей офтальмологов». // Российский офтальмологический журнал. – 2021. – № 14(S2) – С. 7–19.
- Система здравоохранения против бедности. Под редакцией: Erio Ziglio, Rogerio Barbosa, Yves Charpak, Steve Turner. – ВОЗ. Европа.
- Шиган, Е.Е. История возникновения понятия «риск здоровью» и его место в развитии профилактической медицины. // Журнал «Анализ риска здоровью». – 2016. – №2 – Стр.4–9.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group: Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. // Ophthalmology. 2000. – Vol. 107. – P. 2224–32.
- Age-Related Eye Disease Study Research, G. 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. – № 119. – P. 1417–1436.
- Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. // Am J Ophthalmol. – 2001. – Vol. 132. – P. 668–681
- AAO Retina/Vitreous PPP Panel. (2015). Age-related macular degeneration PPP.
- AMD: Epidemiology and Risk Factors <http://dx.doi.org/10.5772/5523433>
- Apellis Pharmaceuticals Announces 18-Month Results of Phase 2 Study (FILLY) of APL-2 in Geographic Atrophy. – 2018. <http://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-pharmaceuticals-announces-18-month-results-phase-2-study>
- Abalain, J.H., Carre, J.L., Leglise, D., et al. Is age-related macular degeneration associated with serum lipoprotein and lipoparticle levels? // Clin Chim Acta. – 2002. – Vol. 326. – P. 97–104.
- Abdalla, S.M., Yu, S., Galea, S. Trends of biomarkers of cardiovascular disease in the United States by income: Disparities between the richest 20 % and the poorest 80 %, 1999–2018. // SSM Popul Health. – 2021. – Vol. 13. – P. 100745.
- Ablonczy, Z., Higbee, D., Anderson, D.M., et al. Lack of correlation between the spatial distribution of A2E and lipofuscin fluorescence in the human retinal pigment epithelium. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2013. – Vol. 54. – P. 5535–5542.

Abokyi, S., To, C.H., Lam, T.T., Tse, D.Y. Central Role of Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Review of the Molecular Mechanisms and Animal Models. // *Oxid Med. Cell Longev.* 2020, 2020, 7901270.

Ach T, Huisinigh C, McGwin G, Jr., et al. Quantitative autofluorescence and cell density maps of the human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014. – Vol. 55. – P. 4832–4841.

Ach, T., von der Emde, L., Bourauel, L., et al. Near infrared autofluorescence (NIR-AF) of the human retinal pigment epithelium (RPE). // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2021. – Vol. 62. – P. 2710–2710.

Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Mlynczak J, Misiuk-Hojlo M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: analysis of vitreous samples. *Cytokine.* 2010. – Vol. 49. – P. 269–274.

Adams, M.K.M., Simpson, J.A., Aung, K.Z. et al. Abdominal obesity and age-related macular degeneration. // *Am J Epidemiol.* – 2011. – Vol. 173. – P. 1246–1255.

Adhi, M, Lau, M, Liang, MC et al. Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2014. – Vol. 34. – P. 306–312

Agron, E., Domalpally, A., Cukras, C.A. et al. Reticular pseudodrusen: the third macular risk feature for progression to late age-related macular degeneration: age-related eye disease study 2 report 30. // *Ophthalmology.* – 2022. – Vol. 129. – P. 1107–1119.

Akiba, J., Arzabe, C.W., Trempe, C.L. Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy. // *Ophthalmology.* – 1990. – Vol. 97. – P. 889–891.

Alexander, S.L., Linde-Zwirble, W.T., Werther, W., et al. Annual rates of arterial thromboembolic events in medicare neovascular age-related macular degeneration patients. // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114. – № 12. – P. 2174–2178.

Ali Davari, Moein Piroozkhah, Abedin Iranpour. The burden of age-related macular degeneration and its socioeconomic associates in the Eastern Mediterranean Region from 1990 to 2021 // *Scientific Reports.* – 2025. – Vol. 15, Article number: 21950

Al-Holou SN, Tucker WR, Agrón E, et al. The Association of Statin Use with Age-Related Macular Degeneration Progression: The Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 9. *Ophthalmology.* 2015/10/04 ed. 2015. – Vol. 122. – P. 2490–2496.

Alves-Rodrigues A, Shao A. The science behind lutein. *Toxicol Lett* 2004. – Vol. 150. – P. 57–83.

Amari, B. Lifetime ambient ultraviolet radiation exposure and incidence of age-related macular degeneration. // *Retina.* – 2024. – Vol. 44. – №1. – P. 28–36

Ambreen, F., Khan W.A., Qureshi N., Qureshi I.Z. Assessment of serum lipids in patients with age related macular degeneration from Pakistan. // *J Pak Med Assoc.* – 2014. – Vol. 64. – P. 664–669.

Anand Babu K., Bharathidevi S.R., Sripriya S., et al. Serum paraoxonase activity in relation to lipid profile in age-related macular degeneration patients. *Exp Eye Res.* 2016. – Vol. 152. – P. 100–112.

Anand, R., Bressler, S.B., Davis, M.D. et al. Risk factors associated with age-related macular degeneration – A case-control study in the Age-Related Eye Disease

Study: Age-Related Eye Disease Study report number 3. // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 107. – P. 2224–2232.

Anari, R., Amani, R., Latifi, S.M. Association of obesity with hypertension and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects. // *Diabetes Metab Syndr*. – 2017. – Vol. 11. – P. 37–41.

Anderson, D. H., S. Ozaki, M. Nealon, J. Neitz, R. F. Mullins, G. S. Hageman, and L. V. Johnson. Local cellular sources of apolipoprotein E in the human retina and retinal pigmented epithelium: implications for the process of drusen formation. // *Am. J. Ophthalmol*. 2001. – Vol. 131. – P. 767–781.

Aoki, K, Ito, Y, Sasaki, R, Ohtani, M, Hamajima, N, & Asano, A. Smoking, alcohol drinking and serum carotenoids levels. // *Jpn J Cancer Res*. 1987. – Vol. 78. – P. 1049–56

Arabi, A., El Rassi, R., El-Hajj Fuleihan, G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. // *Nat Rev Endocrinol*. – 2010. – Vol. 6. – №10. – P. 550–561.

Ardeljan D, Chan CC (2013) Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging. *Prog Retin Eye Res* 37. – P. 68–89.

Ardourel JE. Risk factors associated with age-related macular degeneration: a case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: age-related eye disease Study report number 3. // *Ophthalmology*. 2000. – Vol. 107. – № 12. – P. 2224–2232.

Arenas, D.J., Thomas, A., Wang, J., DeLisser, H.M. A systematic review and meta-analysis of depression, anxiety, and sleep disorders in US adults with food insecurity. // *J Gen Intern Med*. 2019. – Vol. 34. – № 12. – P. 2874–2882.

Arifoglu, H.B., Karatepe Hashas, A.S., Atas, M., et al. Systemic endothelial function in cases with wet-type age-related macular degeneration. // *Aging Clin Exp Res*. – 2016. – Vol. 28. – P. 853–856.

Arjamaa, O., Aaltonen, V., Piippo, N. et al. Hypoxia and inflammation in the release of VEGF and interleukins from human retinal pigment epithelial cells. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 255. – P. 1757–1762.

Armstrong, R.A., Mousavi, M. Overview of Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration (AMD). // *J Stem Cells*. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. 171–191.

Arnarsson, A., Sverrisson, T., Stefánsson, E. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. // *American Journal of Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 142. – № 3. – P. 419–428.

Arnold, J.J., Quaranta, M., Soubrane, G. Indocyanine green angiography of drusen. // *Am J Ophthalmol*. – 1997. – Vol. 124. – P. 344–356

Athyros, V.G., Kakafika, A.I., Karagiannis, A., Mikhailidis, D.P. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 200. – № 1. – P. 1–12.

Attebo, K, Mitchell, P., & Smith, W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1996. – Vol. 103. – P. 357–64.

Bacchetti T., Turco I., Urbano A., Morresi C., Ferretti G. Relationship of Fruit and Vegetable Intake to Dietary Antioxidant Capacity and Markers of Oxidative Stress: A Sex-Related Study. *Nutrition*. 2019. – Vol. 61. – P. 164–172. doi: 10.1016/j.nut.2018.10.034.

Bai, Z.L., Ren, B.C., Yang, J.G., He, Y., Chen, L. Epidemiological investigation on age-related macular degeneration in rural area of Shaanxi Province, China. // *Int J Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 5. – P. 1114–1121.

Bain, S.C., Klufas, M.A., Ho, A., Matthews, D.R. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review. // *Diabetes Obes Metab*. – 2019. – Vol. 21. – P. 454–466.

Baker, M.L., Wang, J.J., Rogers, S., et al. Early age-related macular degeneration, cognitive function, and dementia: the cardiovascular health study. // *Arch Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 127. – P. 667–673.

Ban N., Lee T.J., Sene A., et al. Impaired monocyte cholesterol clearance initiates age-related retinal degeneration and vision loss. *JCI Insight*. 2018. – Vol. 3 doi: 10.1172/jci.insight.120824.

Barro-Soria, R., Stindl, J., Müller, C. et al. Angiotensin2-mediated Ca²⁺ signaling in the retinal pigment epithelium: role of angiotensinreceptor-associated-protein and TRPV2 channel. // *PLoS one*. 2012. – Vol. 7. – № 11. – P. e49624.

Bastawrous, A., Mathenge, W., Peto, T., et al. Six-year incidence and progression of age-related macular degeneration in Kenya nakuru eye disease cohort study. // *JAMA Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 135. – P. 631–638.

Bazan N.G., Molina M.F., Gordon W.C. Docosahexaenoic Acid Signalolipidomics in Nutrition: Significance in Aging, Neuroinflammation, Macular Degeneration, Alzheimer's, and Other Neurodegenerative Diseases. *Annu. Rev. Nutr*. 2011. – Vol. 31. – P. 321–351.

Beatty, S., Koh, H-H, Phil, M. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. // *Survey of Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 45. – № 2. – P. 115–134.

Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2003. – Vol. 46. – № 1. – P. 91–111.

Berkowitz, S.A., Seligman, H.K., Choudhry, N.K. Treat or eat: Food insecurity, cost-related medication underuse, and unmet needs. // *Am J Med*. – 2014. – Vol. 127. – № 4. – P. 303–310.

Bermond, K., von der Emde, L., Tarau, I-S, et al. The impact of age-related macular degeneration on the distribution of autofluorescent organelles within the human retinal pigment epithelium. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2022. – Vol. 63. – P. 23.

Bermond, K., Wobbe, C., Tarau, I.S., et al. Autofluorescent granules of the human retinal pigment epithelium: age-related topographic and intracellular distribution. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2020. – Vol. 61. – P. 35.

Bertram, K.M., Baglole CJ, Phipps RP, Libby RT. Molecular regulation of cigarette smoke induced-oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells: implications for age-related macular degeneration. // *American Journal of Physiology: Cell Physiology*. – 2009. – Vol. 297. – № 5. – P. 1200–1210.

Bhosale P, Serban B, Bernstein PS. Retinal carotenoids can attenuate formation of A2E in the retinal pigment epithelium. *Arch Biochem Biophys*. 2009. – Vol. 483. – P. 175–181.

Bhutto, I., Luty, G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/

Bruch's membrane/choriocapillaris complex // *Mol Aspects Med.* – 2012. – Vol. 33. – P. 295–317.

Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. // *Experimental Eye Research.* – 2006. – Vol. 82. – № 1. – P. 99–110.

Bikbov, M.M., Kazakbaeva, G.M., Gilmanshin, T.R., Zainullin, R.M. Axial length and its associations in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study. // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14. – № 2. – P. e0211186.

Bikbov, M.M., Zainullin, R.M., Gilmanshin, T.R., et al. Prevalence and associated factors of age-related macular degeneration in a Russian population: the Ural Eye and Medical study. *Am J Ophthalmol.* 2020. – Vol. 210. – P. 146–157.

Bilal, Ahmed, Muslim, Bilal, Alia, Hathaf. The Weight on Sight: Exploring the Links Between Obesity and Ocular Diseases // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16. – № 10. – P. e72742.

Bird, A.C., Bressler, N.M., Bressler, S.B., 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. – Vol. 39. – P. 367–374.

Blitzer AL, Ham SA, Colby KA, Skondra D. Association of metformin use with age-related macular degeneration: a case-control study. *JAMA Ophthalmol.* 2021. – Vol. 139. – P. 302–309.

Bloch-Damti, A., Bashan, N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2005, 7, 1553–1567.

Blumenfeld, J.D., Laragh, J.H. Renin system analysis: a rational method for the diagnosis and treatment of the individual patient with hypertension. // *American journal of hypertension.* – 1998. – Vol. 11. – № 7. – P. 894–896.

Blumenkranz, M.S., Russell, S.R., Robey, M.G. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. // *Ophthalmology.* – 1986. – Vol. 93. – P. 552–558.

Bocan, T.M., Schifani, T.A., Guyton, J.R. Ultrastructure of the human aortic fibrolipid lesion. Formation of the atherosclerotic lipid-rich core. // *Am. J. Pathol.* – 1986. – Vol. 123. – P. 413–424.

Boddu, S., Lee, M.D., Marsiglia, M. et al. Risk factors associated with reticular pseudodrusen versus large soft drusen. // *Am J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 157. – P. 985–993.

Boekhoorn, S.S., Vingerling, J. R, Hofman, A, & De Jong, P. T. Alcohol consumption and risk of aging macula disorder in a general population: the Rotterdam Study. // *Arch. Ophthalmol.* 2008., 126. – Vol. 834-9. – P. 209–211

Boettner, E.A., Wolter, J.R. Transmission of the ocular media // *Invest Ophthalmol.* – 1962. – Vol. 1. – P. 776–83

Boker, T., Fang, T., Steinmetz, R. Refractive error and choroidal perfusion characteristics in patients with choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. // *Ger J Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 2. – P. 10–13.

Bora, P.S., Kaliappan, S., Xu, Q, Kumar, S., Wang, Y, Kaplan, H. J., et al. Alcohol linked to enhanced angiogenesis in rat model of choroidal neovascularization. // *FEBS J.* 2006. – Vol. 273. – P. 1403-14. 208

Bordoni A., Danesi F., Dardevet D., Dupont D., Fernandez A.S., Gille D., Nunes Dos Santos C., Pinto P., Re R., Rémond D., et al. Dairy Products and Inflammation: A Review of the Clinical Evidence. // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. – Vol. 57. – P. 2497–2525. doi: 10.1080/10408398.2014.967385.

Borger P. H., van Leeuwen R., Hulsman C. A. et al. Is there a direct association between age-related eye diseases and mortality? The Rotterdam Study. // *Ophthalmology.* 2003. – Vol. 110(7). – P. 1292–1296.

Bosy-Westphal A., Müller M.J. Diet and Nutrition in the Prevention of Non-Communicable Diseases (NCD) // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2021. – Vol. 146. – P. 389–397. doi: 10.1055/a-1248-5539.

Boylan, J.M., Cundiff, J.M., Matthews, K.A. Socioeconomic status and cardiovascular responses to standardized stressors: A systematic review and meta-analysis. // *Psychosom Med.* – 2018. – Vol. 80. – № 3. – P. 278–293.

Boyle J, Vukicevic M, Koklanis K, Itsiopoulos C, Rees G. Experiences of patients undergoing repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. *Psychol Health Med.* 2018. – Vol. 23. – P. 127–40.

Brandl, C., Breinlich, V., Stark, K.J. et al. Features of age-related macular degeneration in the general adults and their dependency on age, sex, and smoking: results from the German KORA study. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11

Brandl, C., Gunther, F., Zimmermann, M.E. et al. Incidence, progression and risk factors of age-related macular degeneration in 35-95-year-old individuals from three jointly designed German cohort studies. // *BMJ Open Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 7

Brandon Li, Deborah Goss, Joan W Miller, Jonathan B Lin, Demetrios G Vavvas, Systemic Dyslipidemia in Age-related Macular Degeneration *Ophthalmol Sci.* 2023 May 31. – Vol. 4. – № 1. – P. 100341. doi: 10.1016/j.xops.2023.100341

Braveman P, Gottlieb L. The social determinants of health: It's time to consider the causes of the causes. *Public Health Rep.* 2014. – Vol. 129(Suppl 2). – P. 19–31.

Braveman, P.A., Cubbin, C., Egerter, S. et al. Socioeconomic status in health research: One size does not fit all. // *JAMA.* – 2006. – Vol. 294. – № 22. – P. 2879–2888

Braveman PA, Cubbin C, Egerter S, Williams DR, Pamuk E. Socioeconomic disparities in health in the United States: What the patterns tell us. // *Am J Public Health.* 2010. – Vol. 100(Suppl 1). – P. S186–96. doi:10.2105/AJPH.2009.166082

Bressler, N.M., Munoz, B., Maguire, M.G., et al. Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. // *Arch Ophthalmol* – 1995. – Vol. 113. – P. 301–308.

Bressler SB, Bressler NM. Age-related macular degeneration: non-neovascular early AMD, intermediate AMD, and geographic atrophy. In: Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda S, Wiedemann P, eds. *Retina*. London: Elsevier; 2013. – P. 1150–1182.

Bretillon, L., Thuret, G., Gregoire, S., Acar, N., Joffre, C., Bron, A. M., et al. (2008). Lipid and fatty acid profile of the retina, retinal pigment epithelium/choroid, and the lacrimal gland, and associations with adipose tissue fatty acids in human subjects. *Experimental Eye Research*, 87(6), 521–528.

Broekhuysse, R. M. Lipids in tissues of the eye. VII. Changes in concentration and composition of sphingomyelins, cholesterol esters and other lipids in aging sclera. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1972. – Vol. 280. – P. 637–645

Brown EE, Ball JD, Chen Z, Khurshid GS, Prosperi M, Ash JD. The common antidiabetic drug metformin reduces odds of developing age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019. – Vol. 60. – P. 1470–1477.

Brunk, U. T, 33wkb 2 Wihlmark, U, Wrigstad, A. Accumulation of lipofuscin within retinal pigment epithelial cells results in enhanced sensitivity to photo-oxidation. // *Gerontology* – 1995. – Vol. 2. – P. 201–212.

Buch, H., Nielsen, N.V., Vinding, T. 14-year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy: the Copenhagen City Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 112. – № 5. – P. 787–798.

Buch, H, Vinding, T., la Cour, M., et al. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. // *Acta Ophthalmol Scand* – 2005. – Vol. 83. – P. 409–418.

Buch, H., Vinding, T., La Cour, M., et al. Age-related maculopathy: a risk indicator for poorer survival in women: The Copenhagen City Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 112. – №2. – P. 305–312.

Buckland G., Travier N., Barricarte A., et al. Olive Oil Intake and CHD in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Spanish Cohort. *Br. J. Nutr*. 2012. – Vol. 108. – P. 2075–2082. doi: 10.1017/S000711451200298X.

Burgett, L., Maturi, R.K. IOP and anti-VEGF drugs: What we know so far. *Retina Specialist*. (Electronic resource.) URL: <https://www.retina-specialist.com/article/iopand-antivegf-drugs-what-we-know-so-far>.

Butt, A.L., Lee, E.T., Klein, R., et al. Prevalence and risks factors of age-related macular degeneration in Oklahoma Indians: the vision keepers study. // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 118. – P. 1380–1385.

Cackett, P., Yeo, I, Cheung, CMG, et al. Relationship of smoking and cardiovascular risk factors with polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration in Chinese persons. // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 118. – № 5. – P. 846–852.

Cackett, P., Wong, T.Y., Aung T., et al. Smoking, cardiovascular risk factors, and age-related macular degeneration in Asians: the Singapore Malay Eye study. // *Am J Ophthalmol*. – 2008. – Vol. 146. – P. 960–967.e1.

Cai, J., Nelson, K.C., Wu, M., Sternberg, P. J. Oxidative damage and protection of the RPE. // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2000. – Vol. 19. – № 2. – P. 205–221.

Çalapkorur, S., Küçükkatirci, H. Vitamin deficiencies and prevention methods after bariatric surgery. // *Mini-invasive Surg*. – 2020. – Vol. 4. – P. 15.

Cantorna, M.T. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. // *Prog Biophys Mol Biol*. – 2006. – Vol. 92. – № 1. – P. 60–64.

Cao X, Liu M, Tuo J, Shen D, Chan CC. The effects of quercetin in cultured human RPE cells under oxidative stress and in Ccl2/Cx3cr1 double deficient mice. // *Exp Eye Res*. 2010. – Vol. 91. – P. 15–25

Capone, A. Jr., Wallace RT, Meredith TA. Symptomatic choroidal neovascularization in blacks. // *Arch. Ophthalmol* – 1994. – Vol. 112. – P. 1091–1097.

Carneiro, Â., Andrade, J.P. Nutritional and lifestyle interventions for age-related macular degeneration: a review. // *Oxid Med Cell Longev*. 2017. – P. 6469138.

Cavelier, C., I. Lorenzi, L. Rohrer, and A. von Eckardstein. Lipid efflux by the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. – Vol. 1761. – P. 655–666.

Cezario, S.M., Calastri M.C., Oliveira C.I., et al. Association of high-density lipoprotein and apolipoprotein E genetic variants with age-related macular degeneration. // *Arq Bras Oftalmol*. – 2015. – Vol. 78. – P. 85–88.

Chaine, G., Hullo, A., Sahel, J., et al. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. // *Br J Ophthalmol* – 1998. – Vol. 82. – P. 996–1002.

Chakravarthy U, Bailey CC, Scanlon PH, et al. Progression from Early/Intermediate to Advanced Forms of Age-Related Macular Degeneration in a Large UK Cohort: Rates and Risk Factors. *Ophthalmol Retina*. 2020. – Vol. 4. – P. 662–672.

Chakravarthy, U., Wong, T.Y., Fletcher, A., et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. // *BMC Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 10. – № 1 – article 31

Chakravarthy, U., Augood, C., Bentham, G.C et al. Cigarette Smoking and Age-Related Macular Degeneration in the EUREYE Study. // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – №6. – P. 1157–1163.

Chalam, K.V., Khetpal, V., Rusovici, R., et al. A review: role of ultraviolet radiation in age-related macular degeneration. // *Eye Contact Lens*. – 2011. – Vol. 37. – P. 225–232.

Chang, M.A., Bressler, S.B., Munoz, B. Racial differences and other risk factors for incidence and progression of age-related macular degeneration: Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2008. – Vol. 49. – № 6. – P. 2395–2402

Chao, F. F., E. Blanchette-Mackie, Y-J. Chen, et al. Characterization of two unique cholesterol-rich lipid particles isolated from human atherosclerotic lesions. // *Am. J. Pathol*. 1990. – Vol. 136. – P. 169–179.

Chen L, Messinger JD, Kar D, Duncan JL, Curcio CA. Biometrics, impact, and significance of basal linear deposit and subretinal drusenoid deposit in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021. – Vol. 162. – P. 33

Chen, L., Messinger, J.D., Sloan, K.R., et al. Non-exudative neovascularization supporting outer retina in age-related macular degeneration, a clinicopathologic correlation. // *Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 931–947.

Chen X, Rong SS, Xu Q. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014. – Vol. 19. – P. e108196.

Cheng, Ch.M.G., Li, X., Cheng, C.Y., Zheng, Y., Mitchell P. Prevalence and Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration in Indians: A Comparative Study in Singapore and India. // *Am J Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 155. – № 4. – P. 764–773.

Chetty, R., Stepner, M., Abraham, S. et al. The association between income and life expectancy in the United States, 2001-2014 // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – № 16. – P. 1750–1766.

Cheung, C.M., Tai, E.S., Kawasaki, R., et al. Prevalence of and Risk Factors for Age-Related Degeneration in a Multiethnic Asian Cohort. // *Arch Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 130. – № 4. – P. 480–486.

Cheung, C.M., Li, X., Cheng, C.Y., et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in Indians: a comparative study in Singapore and India. // *Am J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 155. – P. 764–773.

Cheung, C.M., Li, X., Cheng, C.Y., et al. Prevalence, racial variations, and risk factors of age-related macular degeneration in Singaporean Chinese, Indians, and Malays. // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121. – P. 1598–1603.

Cheung, C.M., Ong, P.G., Neelam, K., et al. Six-year incidence of age-related macular degeneration in Asian Malays: the Singapore Malay Eye Study. // *Ophthalmology.* – 2017. – Vol. 124. – № 9. – P. 1305–1313.

Cheung, L.K., Eaton, A. Age-related Macular Degeneration. // *Pharmacother. J. Hum.* 2013. – Vol. 33. – P. 838–855.

Cheung, N., Wong, T.Y. Obesity and eye diseases. // *Surv Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 52. – P. 180–195.

Cheung, N., Liao, D., Islam, F.M.A., et al. Is early age-related macular degeneration related to carotid artery stiffness? The Atherosclerosis Risk in Communities study. // *Br J Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 91. – P. 430–433.

Cheung, C.M.G., A. Gan, Y. Yanagi, et al. Association between choroidal thickness and drusen subtypes in age-related macular degeneration // *Ophthalmol Retina.* 2018. – Vol 2. – P. 1196–1205

Choi, J.K., Lym, Y.L., Moon, J.W. Diabetes mellitus and early age-related macular degeneration. // *Arch Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129. – P. 196–199.

Chou, R., Dana, T., Bougatsos, C. Screening older adults for impaired visual acuity: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. // *Annals of Internal Medicine.* – 2009. – Vol. 151. – № 1. – P. 44–58.

Choudhury, F., Varma, R., McKean-Cowdin, R., et al. Risk factors for four-year incidence and progression of age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. // *Am J Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 152. – P. 0–395

Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. // *Journal of the American Medical Association.* – 1996. – Vol. 276. – № 14. – P. 1147–1151.

Chui Ming Gemmy Cheng, Li X, Cheng CY, et al. Prevalence and Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration in Indians: A Comparative Study in Singapore and India. // *Am J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 155. – № 4. – P. 764–773

Ciardella, A. P., Donsoff, I. M., Huang, S. J., et al. Polypoidal choroidal vasculopathy. // *Surv.Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 49. – P. 25–37.

Cipriani, V, Lorés-Motta, L, He, F, et al. Increased circulating levels of Factor H-Related Protein 4 are strongly associated with age-related macular degeneration. // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11. – P. 778.

Clemons, T.E., Milton, R.C., Klein, R. et al Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS report no. 19. // *Ophthalmology.* 2005. – Vol. 112. – № 19. – P. 533–539.

Clemons, T.E., Rankin, M.W., McBee, W.L. Cognitive impairment in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no. 16. // *Arch Ophthalmol* – 2006. – Vol. 124. – P. 537–543

Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009619/>

Colak E.S., Majkic-Singh N.T., Stankovic S.S., et al. Gender associated lipid and apolipoprotein profile in patients with age-related macular degeneration. // *EJIFCC*. – 2011. – Vol. 22. – P. 16–23.

Coleman, A.L., Seitzman, R.L., Cummings, S.R., et al. The association of smoking and alcohol use with age-related macular degeneration in the oldest old. The Study of Osteoporotic Fractures. // *American Journal of Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 149. – № 1. – P. 160–169.

Colijn, J.M., Verzijden, T., Meester-Smoor, M.A., et al. Increased high-density lipoprotein levels associated with age-related macular degeneration: evidence from the EYE-RISK and European Eye Epidemiology Consortia. // *Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 126. – P. 393–406.

Colijn, J.M., Hollander, A., Demirkan, A. et al. Increased high density lipoprotein-levels associated with age-related macular degeneration. evidence from the EYE-RISK and E3 consortia. // *Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 126. – P. 393–406.

Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. // *Annals of Epidemiology*. 2008. – Vol. 18. – № 8. – P. 647–656.]

Connell PP, Keane PA, O'Neill EC, Altaie RW. Risk Factors for Age-Related Maculopathy. // *J Ophthalmol*. – 2009, Article ID 360764. – P. 39

Corvi, F., Bacci, T., Corradetti, G., et al. Characterisation of the vascular anterior surface of type 1 macular neovascularisation after anti-VEGF therapy. // *Br J Ophthalmol*. – 2023. – Vol. 107. – P. 1336–1343.

Cougnard-Gregoire, M-N, Delyfer, J-F et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and age-related macular degeneration: the Alienor study. // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e90973

Cruickshanks, K.J., Klein, R., Klein, B. E. et al. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study // *Arch Ophthalmol*. – 2001. – Vol. 119. – № 2. – P. 246–250

Cruickshanks, K.J., Klein, R., Klein, B.E. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. // *Arch Ophthalmol*. – 1993. – Vol. 111. – № 4. – P. 514–518.

Cruickshanks, K.J, Hamman, R. F, Klein, R, et al. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. The Colorado-Wisconsin Study of Age-Related Maculopathy. // *Arch.Ophthalmol*. – 1997. – Vol. 115. – P. 242–250.

Cuevas, A.G., Williams, D.R., Albert, M.A. Psychosocial factors and hypertension: A review of the literature. // *Cardiol Clin*. – 2017. – Vol. 35. – № 2. – P. 223–230.

Curcio, C.A, Kar, D., Owsley, C., et al. Age-related macular degeneration, a mathematically tractable disease. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2024. – Vol. 65. – №3. – P. 4.

Curcio, C.A., Medeiros, N.E., Millican, C.L. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1996. – Vol. 37. – P. 1236–1249.

Curcio, C.A., Messinger, J.D., Sloan, K.R., et al. Subretinal drusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration: morphology, prevalence, topography, and biogenesis model. // *Retina*. – 2013. – Vol. 33. – P. 265–276

Curcio, C.A., Millican, C.L., Allen, K.A., Kalina, R.E. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1993. – Vol. 34. – P. 3278–3296.

Curcio, C.A., Millican, C.L., Bailey, T., Kruth, H.S. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2001. – Vol. 42. – P. 265–274.

Curcio, C.A., Sloan, K.R., Kalina, R.E., Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. // *J Comp Neurol.* – 1990. – Vol. 292. – P. 497–523.

Curcio, C.A., Sloan, K.R. Methods for counting retinal cells. In: Levin LA, Di Paolo A, eds. *Ocular Neuroprotection*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2003: 189–204.

Curcio, C.A. Soft drusen in age-related macular degeneration: biology and targeting, via the Oil Spill Strategy. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – Vol. 59. – P. 160–181.

D'Alessandro A., Lampignano L., De Pergola G. Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People. A Systematic Review of Prospective Studies to Derive Serving Sizes. // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – P. 1296.

D'Alessandro, D., Appolloni, L. Housing and health: An overview. // *Ann Ig.* – 2020. – Vol. 32. – № 5. – Suppl 1. – P. 17–26.

De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Nor mal-weight obese syndrome: early inflammation? // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2007. – Vol. 85. – №1. – P. 40–45.

Dagra, A., Lucke-Wold, B., McGrath, K. et al. Central retinal artery occlusion: a review of pathophysiological features and management. // *Stroke Vasc Interv Neurol.* – 2023. – Vol. 4

Darzins, P., Mitchell P., Heller R. F. Sun exposure and age-related macular degeneration. An Australian case-control study // *Ophthalmology.* – 1997. – Vol. 104. – P. 770–776.

Davari, M.H., Gheitasi H., Yaghobi G., Heydari B. Correlation between serum lipids and age-related macular degeneration: a case-control study. // *J Res Health Sci.* – 2013. – Vol. 13. – P. 98–101

Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, et al. (2005) The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol* 123. – P. 1484–1498.

Day, S., Acquah, K., Platt, A., et al. Association of vitamin D deficiency and age-related macular degeneration in medicare beneficiaries. // *Arch Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 130. – № 8. – P. 1070–1071.

Deangelis, M. M, Lane, A. M, Shah, C. P, et al. Extremely discordant sib-pair study design to determine risk factors for neovascular age-related macular degeneration. // *Arch.Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 575–580.

Dégano, I.R., Marrugat, J., Grau, M. et al. The association between education and cardiovascular disease incidence is mediated by hypertension, diabetes, and body mass index // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – № 1 – 12370.

Delaney, W.V., Oates, R.P. Senile macular degeneration: a preliminary study. // *Ann Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 14. – № 1. – P. 21–24.

Delcourt, C., Diaz, J.L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liées a l'Age.* // *Arch Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116. – № 8. – P. 1031–1035.

Delcourt, C., Michel, F., Colvez, A. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. // *Ophthalmic Epidemiol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 237–249.

Delcourt, C., Carriere I., Ponton-Sanchez A. et al. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) study // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1463–1468.

Delcourt, C., Lacroux, A., Carriere, I. The three-year incidence of age-related macular degeneration: the “Pathologies Oculaires Liées à l'Age” (POLA) prospective study. // *Ophthalmic Epidemiol.* – 2005. – Vol. 140. – P. 924–926.

Delcourt, C., Cougnard-Grégoire, A.M. Lifetime exposure to ambient ultraviolet radiation and the risk for cataract extraction and age-related macular degeneration: the Alienor Study. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2014. – Vol. 55. – P. 7619–7627

Delcourt, C., Carriere, I., Delage, M. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: The POLA Study. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2006. – Vol. 47. – № 6. – P. 2329–2335.

Delori, F., Greenberg, J.P., Woods, R.L. Quantitative measurements of autofluorescence with the scanning laser ophthalmoscope. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 9379–9390.

Delori, F.C., Goger, D.G. Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1855–1866.

Delori, F.C., Goger, D.G., Hammond, B.R. Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry. // *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* – 2001. – Vol. 18. – P. 1212–1230.

Delori, F.C. RPE lipofuscin in ageing and age-related macular degeneration. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, eds. *The Retinal Pigment Epithelium: function and disease.* New York: Oxford University Press. – 1998. – P. 669–692.

Delpino, F.M., Dos Santos, Rodrigues, A.P., et al. Overweight, obesity and risk of multimorbidity: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. // *Obes Rev.* – 2023. – Vol. 24. – P. 123–1240.

Dhiman, P., Singh, P., Arora, S. A comprehensive analysis of clinical, biochemical, and polysomnographic characteristics in patients with type 2 diabetes mellitus with and without obstructive sleep apnea. // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16. – № 5. – P. e59734.

Di Angelantonio, E., Sarwar, N. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302. – P. 1993–2000.

Dimitrov, P.N., Guymer, R.H., Zele, A.J., et al. Measuring rod and cone dynamics in age-related maculopathy. // *Invest ophthalmol vis sci* – 2008. – Vol. 55. – P. 65.

Donath, M.Y., Shoelson, S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. // *Nat Rev Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 98–107.

Driscoll, A.K., Bernstein, A.B. Health and access to care among employed and unemployed adults: United States, 2009–2010. NCHS data brief, no. 83. National Center for Health Statistics; 2012.

Duan, Y., Mo, J. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114. – № 4. – P. 732–737.

Duke-Elder, S., Wybar, K.C. Volume II – the anatomy of the visual system. St. Louis: C. V. Mosby; 1961.

Defay, R., Delcourt, C., Ranvier, M. Relationships between physical activity, obesity and diabetes mellitus in a French elderly population: the POLA study. // *International Journal of Obesity*. – 2001. – Vol. 25. – № 4. – P. 512–518.

Delaney, W.V., Oates, R.P. Senile macular degeneration: a preliminary study. // *Ann Ophthalmol*. – 1982. – Vol. 14. – № 1. – P. 21–24.

Delcourt, C., Cristol, J-P. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. // *Archives of Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 117. – № 10. – P. 1384–1390.

Delcourt, C., Diaz, J-L. Smoking and age-related macular degeneration: the POLA study. // *Archives of Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 116. – №8. – P. 1031–1035.

Delcourt, C., Lacroux, A., Carrière, I. The three-year incidence of age-related macular degeneration: the “pathologies Oculaires Liées à l’Age” (POLA) prospective study. // *American Journal of Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 140. – № 5. – P. 924–926.

Delcourt, C., Michel, F., Colvez, A. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. // *Ophthalmic Epidemiol*. – 2001. – Vol. 8. – P. 237–249

DerSimonian, R., Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. // *Control Clin Trials* – 1986. – Vol. 7. – P. 177–188.

Domalpally, A., Agrón E., Pak J.W. Prevalence, risk, and genetic association of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 report 21 // *Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 126. – P. 1659–1666

Dongre Manoj B. Correlation study of modifiable risk factors and age related Maculopathy Indian. // *J. of Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 3. – № 2. – P. 32–137.

Dugel, P.U., Koh, A., Ogura, Y. HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. // *Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 127. – № 1. – P. 72–84.

Dumont, P., Burton, M., Chen, Q.M., et al. Induction of replicative senescence biomarkers by sublethal oxidative stresses in normal human fibroblast. // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2000. – Vol. 28. – № 3. – P. 361–373.

Dunn, K.C., Aotaki-Keen, A.E. ARPE-19, a human retinal pigment epithelial cell line with differentiated properties. // *Experimental Eye Research*. – 1996. – Vol. 62. – № 2. – P. 155–169.

Egger, M., Smith, G. D. Meta-Analysis. Potentials and promise. // *BMJ* – 1997. – Vol. 315. – № 71. – P. 1371–1374.

Ehlken, C., Ziemssen, F. Systematic review: Non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 258. – P. 2077–2090.

Eichholzer, M., Lüthy, J., Gutzwiller, F. The Role of Folate, Antioxidant Vitamins and Other Constituents in Fruit and Vegetables in the Prevention of Cardiovascular Disease: The Epidemiological Evidence. // *Int. J. Vitam. Nutr. Res*. – 2001. – Vol. 71. – P. 5–17.

Erke, M.G., Bertelsen, G., Peto, T. Cardiovascular risk factors associated with age-related macular degeneration: the Tromsø study. // *Acta Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 92. – P. 662–669.

Ersoy L., Ristau T., Lechanteur Y.T. Nutritional Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration. // *BioMed Res. Int.* – 2014. – P. 413150.

Espinosa-Heidmann, D.G., Suner, I.J., Catanuto, P. Cigarette smoke-related oxidants and the development of sub-RPE deposits in an experimental animal model of dry AMD. // *Invest Ophthalmol Vis Sci* – 2006. – Vol. 47. – № 2. – P. 729–737.

Ettman, C.K., Cohen, G.H., Vivier, P.M. Savings, home ownership, and depression in low-income US adults. // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2021. – Vol. 56. – № 7. – P. 1211–1219.

Evans, J.R. Risk factors for age-related macular degeneration. // *Prog.Retin.Eye Res.* – 2001. – Vol. 20. – P. 227–253

Everson-Rose, S.A., Lewis, T.T. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. // *Annu Rev Public Health.* – 2005. – Vol. 26. – P. 469–500.

Eyetechn Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – № 5. – P. 979–986.

Fan H, Chen HY, Ma HJ. Reduced macular vascular density in myopic eyes. // *Chin Med J.* 2017. Vol. – 130. – P. 445–51.

Farinha, C.V., Cachulo, M.L., Alves, D. Incidence of age-related macular degeneration in the central region of Portugal: the Coimbra Eye Study–report 5. // *Ophthalmic Res.* – 2019. – Vol. 61. – P. 226–235

Fausser, S., Smailhodzic, D., Caramoy, A. Evaluation of serum lipid concentrations and genetic variants at high-density lipoprotein metabolism loci and TIMP3 in age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 5525–5528.

Feeney-Burns, L., Hilderbrand, E. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1984. – Vol. 25. – P. 195–200.

Feifei, M., Xiaohui, Y., Ke,Y. Six-Year Incidence and Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration in a Rural Chinese Population: The Handan Eye Study Investigative // *Ophthalmology & Vis Sci.* – 2019. – Vol. 60. – P. 4966–4971.

Fekrat, S., Bressler, S. B. Are antioxidants or other supplements protective for age-related macular degeneration? // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 65–72

Fernandez, A.B., Wong T.Y. Age-related macular degeneration and incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119. – P. 765–770.

Fernandez, A.B. Age-related macular degeneration and progression of coronary artery calcium: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. // *PLoS One*, 2018. – Vol. 13. – №7. – P. e0201000.

Ferris, F.L., Wilkinson, C.P., Bird, A., et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120. – P. 844–851.

Ferris, F.L., Davis, M.D. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. // *Arch Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – P. 1570–1574.

Fett, A.L., Hermann, M.M. Immunohistochemical localization of complement regulatory proteins in the human retina. // *Histol Histopathol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 357–364.

Fine, S.L., Berger, J.W., Maguire, M.G. Age-related macular degeneration. // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 483–492.

Finger, R.P., Daien, V., Eldem, B.M. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration – a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. // *BMC Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 294.

Fisher, D.E., Jonasson, F., Eiriksdottir, G. Age-related macular degeneration and mortality in community-dwelling elders: the age, gene/environment susceptibility Reykjavik study. // *Ophthalmology.* – 2015. – Vol. 122. – № 2. – P. 382–390.

Fisher, D.E., Klein, B.E., Wong, T.Y. Incidence of age-related macular degeneration in a multi-ethnic United States population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol. 123. – P. 1297–1308

Fletcher, A.E., Bentham, G.C., Agnew, M. Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. // *Arch Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 126. – Vol. 10. – P. 1396–1403.

Fong, D.S., Contreras, R. Recent Statin Use and 1-Year Incidence of Exudative Age-Related Macular Degeneration. // *Am J. Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 149. – P. 955–958.e1.

Foo, V.H.X., Yanagi, Y., Nguyen, Q.D. Six-Year Incidence and Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration in Singaporean Indians: The Singapore Indian Eye Study. // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 8869.

Founti, P., Coleman, A.L. Twelve years incidence of late age-related macular degeneration in the Thessaloniki Eye Study. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – Vol. 57. – P. 12

Fowkes, F.G., Rudan, D., Rudan, I. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382. – P. 1329–1340.

Francis, P.J., George, S., Schultz, D.W. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. // *Hum Hered.* – 2007. – Vol. 63. – № 3–4. – P. 212–218.

Frank, R. N, Puklin, J. E, Stock, C. Race, iris color, and age-related macular degeneration. // *Trans.Am.Ophthalmol Soc.* – 2000. – Vol. 98. – P. 109–115.

Fraser-Bell, S., Wu, J. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. // *Am J Ophthalmol* – 2008. – Vol. 145. – P. 308–316

Fraser-Bell S, Wu J. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. // *Am J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141. – № 1. – P. 79–87

Fraser-Bell, S., Choudhury, F, Klein, R. Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 149. – P. 735–740.

Freund, K.B., Zweifel, S.A. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration?// *Retina.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1333–1349.

Friedman, E., Ivry, M., Ebert, E. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. // *Ophthalmology*. – 1989. – Vol. 96. – P. 104–108.

Friedman, E., Smith, T.R., Kuwabara, T. Senile choroidal vascular patterns and drusen. *Arch Ophthalmol*. – 1963. – Vol. 69. – P. 220–230.

Friedman, E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. // *Am. J of Ophthalmol* – 1997. – Vol. 124. – № 5. – P. 677–682.

Friedman, E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. // *American Journal of Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 130. – №5. – P. 658–663.

Friedman, E. Update of the vascular model of AMD. // *Br J Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 88. – P. 161–163.

Friedman, D.S., Katz, J, Bressler, N. M. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106. – P. 1049–1055

Fujihara, M., Nagai, N., Sussan, T.E. Chronic cigarette smoke causes oxidative damage and apoptosis to retinal pigmented epithelial cells in mice. // *PLoS ONE*. – 2008. – Vol. 3. – № 9 – e3119

Gabrielle, P.H., Seydou, L.A. Subretinal drusenoid deposits in the elderly in a population-based study (the Montrachet study) // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2019. – Vol. 60. – P. 4838–4848

Gambril, J.A., Sloan, K.R., Swain, T.A. Quantifying retinal pigment epithelium dysmorphia and loss of histologic autofluorescence in age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2019. – Vol. 60. – P. 2481–2493.

Gaynor, P.M., Zhang W. Y., Salehizadeh B. Cholesterol accumulation in human cornea: evidence that extracellular cholesterol ester-rich lipid particles deposit independently of foam cells. // *J. Lipid Res*. – 1996. – Vol. 37. – P. 1849–1861

Gehlbach P., Li T., Hatef E. Statins for age-related macular degeneration. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. – P. CD006927–CD006927.

Gemmy Cheung, C.M., Li, X., Cheng, C.Y. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in Indians: a comparative study in Singapore and India. // *Am J Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 155. – P. e761–763.

Gibson, J., Hakobyan, S., Cree, A.J. Variation in complement component C1 inhibitor in age-related macular degeneration. // *Immunobiology*. – 2012. – Vol. 217. – №2. – P. 251–255

Glass, G. V. Primary, secondary, and meta-analysis of research. // *Educational Researcher* – 1976. – Vol. 5. – P. 3–8.

Gliem, M., Müller, P.L. Quantitative fundus autofluorescence in early and intermediate age-related macular degeneration. // *JAMA Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 134. – P. 817–824

Golan, S., Shalev, V., Treister, G. Reconsidering the connection between vitamin D levels and age-related macular degeneration. // *Eye (Lond)*. – 2011. – Vol. 25. – № 9. – P. 1122–1129.

Golan, S., Shalev, V., Goldstein, M. et al. The rate of myocardial infarction events among patients with age-related macular degeneration: a population-based study. // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 249. – № 2. – P. 179–182.

Gold, B., Merriam, J. Variation in factor B and complement component 2 genes is associated with age-related macular degeneration. // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 458–462.

Goldberg, J., Flowerdew, G., Smith, E. Factors associated with age related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. // *Am J Epidemiol.* – 1988. – Vol. 128. – P. 700–710.

González, T., Etow, A., De La Vega, C. Health equity, school discipline reform, and restorative justice // *J Law Med Ethics.* – 2019. – Vol. 47. – 2 suppl. – P. 47–50.

Gopinath, B., Flood, V.M. Consumption of Dairy Products and the 15-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration. // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 111. – P. 1673–1679.

Gorgels, T. G., Van Norren, D. Two spectral types of retinal light damage occur in albino as well as in pigmented rat: no essential role for melanin // *Exp. Eye. Res.* – 1998. – Vol. 66. – P. 155–162.

Graffe, A., Milea, D. Association between hypovitaminosis D and late stages of age-related macular degeneration: a case-control study. // *J Am Geriatr Soc.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1367–1369.

Gregory, C.A., Coleman-Jensen, A. Food Insecurity, Chronic Disease, and Health Among Working-Age Adults. U.S. Department of Agriculture, Economic Research Service; 2017.

Grimm, C., Wenzel, A. Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: effect of photoreversal of bleaching. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2001. – Vol. 42. – P. 497–505

Grossniklaus, H.E., Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. // *Retina.* – 1992. – Vol. 12. – P. 127–133.

Grzybowski A. Artificial Intelligence in Ophthalmology. Springer Nature; Berlin/Heidelberg, Germany; 2021.

Guh, D.P., Zhang, W. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. // *BMC Public Health.* – 2009. – Vol. 9. – P. 88.

Gulcan, H.G., Alvarez, R. A., Maude, M. B. Lipids of human retina, retinal pigment epithelium, and Bruch's membrane/choroid: Comparison of macular and peripheral regions. // *Invest Ophthalm Vis Sci* – 1993. – Vol. 34. – № 11. – P. 3187–3193

Guymy, R.H., Chiu, A.W., Lim, L. HMG CoA reductase inhibitors (statins): do they have a role in age-related macular degeneration? // *Surv Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 50. – P. 194–206.

Guyton, J.R., Klemp, K.F. The lipid-rich core region of human atherosclerotic fibrous plaques. Prevalence of small lipid droplets and vesicles by electron microscopy. // *Am. J. Pathol.* – 1989. – Vol. 134. – P. 705–717

Haarman, A.E.G., Enthoven, C.A., Willem, T.J.L. The complications of myopia: a review and meta-analysis. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2020. – Vol. 61. – P. 49.

Haas, P., Kubista, K.E., Krugluger, W., et al. Impact of visceral fat and pro-inflammatory factors on the pathogenesis of age-related macular degeneration. // *Acta Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 93. – P. 533–538.

Hafezi, F., Marti, A., Munz, K. Light-induced apoptosis: differential timing in the retina and pigment epithelium. // *Exp Eye Res.* – 1997. – Vol. 64. – P. 963–970.

Hageman, G.S., Luthert PJ, Chong NHC. 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 Ret Eye Res.* – 2001. – Vol. 20. – P. 705–732

Hageman, G.S., Mullins, R.G., Russell S.R. Vitronectin is a constituent of ocular drusen and the vitronectin gene is expressed in human retinal pigmented epithelial cells. // *FASEB J.* 1999. – Vol. 13. – P. 477–484.

Hahn, P., Acquah K, Cousins SW. Ten-year incidence of age-related macular degeneration according to diabetic retinopathy classification among medicare beneficiaries. // *Retina* – 2013. – Vol. 33. – P. 911–919.

Hall, NF, Gale, C.R., Syddall, H. Risk of macular degeneration in users of statins: cross sectional study. // *BMJ.* – 2001. – Vol. 323. – P. 375–376.

Ham, W.T., Mueller, H. A., Sliney, D.H. Retinal sensitivity to damage from short wavelength light // *Nature.* – 1976. – Vol. 260. – P. 153–155

Hamer, M., Chida Y. Intake of Fruit, Vegetables, and Antioxidants and Risk of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2361–2369.

Hammes, H.P.N(epsilon)(carboxymethyl)lysine and the AGE receptor RAGE colocalize in age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci* – 1999. – Vol. 40. – P. 1855–1859.

Hammond, B. R. Jr., Wooten, B.R. Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. // *Vision Res.* – 1996. – Vol. 36. – P. 3003–3009.

Hanson, K.L., Connor, L.M. Food insecurity and dietary quality in U.S. adults and children: A systematic review. // *Am J Clin Nutr.* – 2014. – Vol. 100. – № 2. – P. P. 684–692.

Hashemi, R., Bandarian, M., Abedi-Taleb, E. The association between blood vitamins D and E with age-related macular degeneration: a pilot study. // *Interv Med Appl Sci.* – 2018. – Vol. 10. – P. 127–132.

Hata, M., Andriessen, E.M. Past history of obesity triggers persistent epigenetic changes in innate immunity and exacerbates neuroinflammation. // *Science.* – 2023. – Vol. 379. – P. 45–62.

Hathaway, J.T., Shah, M.P. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. // *JAMA Ophthalmol.* – 2024. – Vol. 142. – P. 732–739.

Havranek, E.P., Mujahid, M.S., Barr, D.A. Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – № 9. – P. 873–898.

Hawkesworth, S., Dangour, A.D., Johnston, D. Feeding the World Healthily: The Challenge of Measuring the Effects of Agriculture on Health. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B // Biol. Sci.* – 2010. – Vol. 365. – P. 3083–3097.

Hayes, K.C. Pathophysiology of vitamin E deficiency in monkeys. // *Am. J Clin Nutr.* – 1974. – Vol. 27. – P. 1130–1140

He, J., Chen, Q., Yin, Y. Association between retinal microvasculature and optic disc alterations in high myopia. // *Eye.* – 2019. – Vol. 33. – P. 1494–503

He, M.S., Chang, F.L. The association between diabetes and age-related macular degeneration among the elderly in Taiwan. // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – P. 2202–2211.

Heeschen, C., Chang, E., Aicher, A. Endothelial progenitor cells participate in nicotine-mediated angiogenesis. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48. – № 12. – P. 2553–2560.

Heeschen, C., Jang, JJ, Weis, M. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. // *Nature Medicine*. – 2001. – Vol. 7. – № 7. – P. 833–839.

Heesterbeek, T.J., Lorés-Mottam, L., Hoyng, C. B. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. // *Ophthalmic Physiol Opt*. – 2020. – Vol. 40. – № 2. – P. 140–170.

Heinonen, O.P., Albanes, D. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. // *New England Journal of Medicine*. – 1994. – Vol. 330. – № 15. – P. 1029–1035.

Hess, J.M., Stephensen, C.B., Kratz M. Exploring the Links between Diet and Inflammation: Dairy Foods as Case Studies. // *Adv. Nutr*. – 2021. – Vol. 12. – P. 1S–13S.

Hikichi, T., Mori, F., Takamiya, A. Inhibitory effect of losartan on laser-induced choroidal neovascularization in rats. // *American journal of Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 132. – № 4. – P. 587–589.

Hirakawa, M., Tanaka, M., Tanaka, Y. Age-related maculopathy and sunlight exposure evaluated by objective measurement. // *Br J Ophthalmol*. – 2008. – Vol. 92. – P. 630–634

Hirvela, H., Laatikainen, L. Diabetic retinopathy in people aged 70 years or older. The Oulu Eye Study. // *Br J Ophthalmol*. – 1997. – Vol. 81. – P. 214–217

Ho, A.C., Scott, I.U., Kim, S.J. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema: a report by the American Academy of Ophthalmology. // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – P. 2179–2188.

Hodge, W. G, Barnes, D, Schachter, H.M. Evidence for the effect of omega-3 fatty acids on progression of age-related macular degeneration: a systematic review. // *Retina*. – 2007. – Vol. 27. – 207–216

Hodge, W.G, Schachter, H.M, Barnes, D. Efficacy of omega-3 fatty acids in preventing age-related macular degeneration: a systematic review. // *Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1165–1172.

Hoffman, E.C, Reyes, H., Chu, F-F. Cloning of a factor required for activity of the Ah (dioxin) receptor. // *Science*. – 1991. – Vol. 252. – P. 954–958.

Hogan, M.J., Alvarado, J.A., Weddell, J.E. Histology of the Human Eye. An Atlas and Textbook. Philadelphia: W. B. Saunders; 1971. – P. 328–363.

Holick, M.F. Vitamin D deficiency. // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 357. – № 3. – P. 266–281.

Hollis, A. L, Butcher, W.I, Davis, H. Structural alterations in retinal tissues from rats deficient in vitamin E and selenium and treated with hyperbaric oxygen. // *Exp. Eye Res*. – 1992. – Vol. 54. – P. 671–684.

Holtkamp, G.M., De Vos, A.F., Peek, R., Kijlsta A. Analysis of the secretion pattern of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth

factor-beta 2 (TGF- β 2) by human retinal pigment epithelial cells. // *Clinical and Experimental Immunology*. – 1999. – Vol. 118. – № 1. – P. 35–40.

Holz, F.G., Piguet, B., Minassian, D. C. Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. // *Am J Ophthalmol*. – 1994. – Vol. 117. – P. 19–23

Holz, F.G., Sheraidah G., Pauleikhoff, D. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. // *Arch. Ophthalmol*. – 1994. – Vol. 112. – P. 402–406.

Hongjie Zhou, Huina Zhang, Aiqing Yu. Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. // *BMC Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 18 – Article number: 331

Howard, B.V. Insulin resistance and lipid metabolism. // *Am J Cardiol*. – 1999. – Vol. 84. – P. 28–32.

Howes, KA, Liu, Y, Dunaief, JL. Receptor for advanced glycation end products and age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2004. – Vol. 45. – P. 3713–3720.

Huang, E.J., Wu, S.H., Lai, C.H. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in the elderly Chinese population in South-Western Taiwan: the Puzih eye study. // *Eye*. – 2014. – Vol. 28. – P. 705–714.

Huang, J-D, Presley, J.B., Chimento, M.F. Age-related changes in human macular Bruch's membrane as seen by quick-freeze/deep-etch. // *Exp. Eye Res*. – 2007. – Vol. 85. – P. 202–218.

Huang, J.D., Chimento, M.F., Presley, J.B. Lipoprotein-like particles represent a major portion of lipids found in human macular Bruch's membrane (BrM). // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007 – E-Abstract 2185.

Hughes, A. The topography of vision in mammals of contrasting life style: comparative optics and retinal organisation. In: Crescitelli F, ed. *Handbook of Sensory Physiology*. Berlin: Springer-Verlag; 1977. – P. 613–756.

Hughes, AE, Orr, N. Neovascular age-related macular degeneration risk based on CFH, LOC387715/HTRA1, and smoking. // *PLoS Medicine*. – 2007. – Vol. 4 – article e355

Hyman, L., Schachat, A.P., He, Q., Leske, M.C. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. // *Arch.Ophthalmol*. – 2000. – Vol. 118. – P. 351–358.

Hyman, L.G., Lilienfeld, A.M., Ferris, F.L. Senile macular degeneration: a case-control study. // *Am. J. Epidemiol*. – 1983. – Vol. 118. – P. 213–227.

Ikram, M.K., Mitchell, P., Klein, R. Age-related macular degeneration and long-term risk of stroke subtypes. // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – № 6. – P. 1681–1683.

Ikram, M.K., Van Leeuwen, R, Vingerling, J. R. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. // *Invest Ophthalmol Vis.Sci*. – 2003. – Vol. 44. – P. 3778–3782.

Ioannidis, J. Next-generation systematic reviews: prospective meta-analysis, individual-level data, networks and umbrella reviews. // *Br J Sports Med*. – 2017. – Vol. 51. – P. 1456–1458.

Ioannidis, J. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. // *CMAJ*. – 2009. – Vol. 181. – P. 488–493.

Iqbal, J., Walsh, M.T., Hammad, S.M., Hussain, M.M. Sphingolipids and lipoproteins in health and metabolic disorders. // Trends Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 28. – P. 506–518.

Iqbal, J., Anwar K. Hussain. Multiple, independently regulated pathways of cholesterol transport across the intestinal epithelial cells. // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 31610–31620.

Itty, S., Day, S., Lyles, K.W. Vitamin D deficiency in neovascular versus nonneovascular age-related macular degeneration. // Retina. – 2014. – Vol. 34. – P. 1779–1786

Jackson, G.R., Curcio, C.A. Photoreceptor degeneration in aging and age-related maculopathy. In: Penfold PL, Provis JM, eds. Macular Degeneration. Berlin: Springer-Verlag; 2005. – P. 45–62.

Jaffe, G.J., Westby, K., Csaky, K.G. C5 inhibitor Avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. // Ophthalmology. – 2021. – Vol. 128. – P. 576–586.

Javadzadeh, A., Ghorbanihaghjo, A., Rashtchizadeh, N. Enhanced susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation in wet type age-related macular degeneration in male patients. // Saudi Med J. – 2007. – Vol. 28. – P. 221–224.

Jeong, Y.J., Hong, I.H., Chung, J.K. Predictors for the progression of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration: fundus autofluorescence study with modified fundus camera. // Eye (Lond). – 2014. – Vol. 28. – P. 209–218

Jia, L., Shen, X., Fan, R. Risk factors for age-related macular degeneration in elderly Chinese population in Shenyang of China. // Biomed. Environ. Sci. – 2011. – Vol. 24. – P. 506–511.

Jia, L., Liu, Z., Sun, L. Acrolein, a toxicant in cigarette smoke, causes oxidative damage and mitochondrial dysfunction in RPE cells: protection by (R)- α -lipoic acid. // Investigative Ophthalmol Vis Sci. – 2007. – Vol. 48. – № 1. – P. 339–348.

Joachim, N., Mitchell, P., Burlutsky, G. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: the Blue Mountains Eye Study. // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122. – P. 2482–2489.

Joachim, N.D., Mitchell, P., Kifley A. Incidence, progression, and associated risk factors of medium drusen in age-related macular degeneration findings from the 15-year follow-up of an Australian cohort. // JAMA Ophthalmol. – 2015. – Vol. 133. – P. 698–705.

Johnson, J.A., Grande, J.P., Roche, P.C. Immuno-localization of the calcitriol receptor, calbindin-D28k and the plasma membrane calcium pump in the human eye. // Curr Eye Res. 1995. – Vol. 14. – № 2. – P. 101–108.

Johnson, L.V., Forest, D.L., Banna, C.D. Cell culture model that mimics drusen formation and triggers complement activation associated with age-related macular degeneration. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108. – P. 18277–18282.

Johnson, L.V., Leitner, W.P., Staples, M. K. Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age related macular degeneration. // Exp. Eye Res. – 2001. – Vol. 73. – P. 887–896.

Johnson, L.V., Leitner W. P. Rivest The Alzheimer's A β -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 11830–11835

Jonas, J.B., Tao, Y., Neumaier, M. VEGF and refractive error. // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117. – P. 2231–2234.

Jonas, J.B., Nangia, V., Kulkarni, M. Associations of early age-related macular degeneration with ocular and general parameters. The Central India Eyes and Medical Study. // *Acta Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 90. – № 3. – P. e185–191

Jonasson, F., Arnarsson, A., Peto, T. 5-year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 112. – № 1. – P. 132–138.

Jonasson, F., Fisher, D.E., Eiriksdottir, G. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121. – P. 1766–1772.

Jonasson, F., Arnarsson, A., Sasaki, H. The prevalence of age-related maculopathy in iceland: Reykjavik eye study. // *Arch Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 379–385

Jungmin, L.E.E., Heuy, Sun SUH, In Cheol HWANG* The Relationship between Age-Related Macular Degeneration and Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis Iran // *J Public Health*. – 2021. – Vol. 50. – № 2. – P. 219–231.

Kaarniranta, K., Sinha, D., Blasiak, J. Autophagy and Heterophagy Dysregulation Leads to Retinal Pigment Epithelium Dysfunction and Development of Age-Related Macular Degeneration. // *Autophagy*. – 2013. – Vol. 9. – P. 973–984.

Kanchan, C. Constructivist theories of ethnic politics. – Oxford University Press, 2012. – P. 69–70. – ISBN 978-019989315

Kahn, H. A., Leibowitz, H. M., Ganley, J. P. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. // *Am.J.Epidemiol.* – 1977. – Vol. 106. – Vol. 17–32.

Kai JY, Zhou M, Li DL. Smoking, dietary factors and major age-related eye disorders: an umbrella review of systematic reviews and metaanalyses // *Br J Ophthalmol.* – 2023. – Vol. 108. – № 1. – P. 51–57.

Kar, D., Clark, M.E., Swain, T.A. Local abundance of macular xanthophyll pigment is associated with rod- and cone-mediated vision in aging and age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2020. – Vol. 61. – P. 46.

Karimzad, S., Bilkhu, P.S., Wolffsohn, J.S. et al. Impact of bariatric surgery-induced weight loss on anterior eye health in patients with obesity. // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – P. 2462.

Kashiwagi, K., Shibuya, T., Tsukahara, S. De novo age-related retinal disease and intraocular-pressure changes during a 10-year period in a Japanese adult population. // *Jpn J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 49. – P. 36–40.

Kato, S., Takemori, M., Kitano, S. Retinopathy in older patients with diabetes mellitus. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2002. – Vol. 58. – P. 187–192

Katsi, V.K., Marketou, M.E., Vrachatis, D.A. Essential hypertension in the pathogenesis of agerelated macular degeneration: a review of the current evidence. // *Journal of hypertension*. – 2015. – Vol. 33. – № 12. – P. 2382–2388.

Katz, M.L., Robison, W.G., Jr. What is lipofuscin? Defining characteristics and differentiation from other autofluorescent lysosomal storage bodies. // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2002. – Vol. 34. – № 3. – P. 169–184.

Kawasaki, R, Wang, J.J., Ji, G.J. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: the Funagata study. // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115. – № 8. – P. 1376–1381

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. – Vol. 117. – № 5. – P. 921–927.

Kelli HM, Mehta A, Tahhan AS, Liu C, Kim JH, Dong TA, et al. Low educational attainment is a predictor of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. // *J Am Heart Associ.* – 2019. – Vol. 8. – № 17. – P. e013165

Keilhauer, C.N., Delori, FC. Near-infrared autofluorescence imaging of the fundus: visualization of ocular melanin. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2006. – Vol. 47. – P. 3556–3564.

Keisler-Starkley, K., Bunch, LN. Health Insurance Coverage in the United States. U.S. Government Publishing Office; 2020.

Kelvin Y.C. Teo, Satoko Fujimoto, Srinivas R. Sadda, Timothy Y.Y. Lai, Geographic Atrophy Phenotypes in Subjects of Different Ethnicity. // *Ophthalmology Retina.* – 2023. – Vol. 7. – № 7. – P. 593–604

Kennedy, C.J., Rakoczy, P.E., Constable, I.J. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. // *Eye.* – 1995. – Vol. 9. – P. 763–771.

Khan, J.C., Shahid, H., Thurlby, D.A., et al. Genetic Factors in BM $\bar{D}$ Study. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. // *Br J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – № 1. – P. 29–32.

Kim J.E., Mantravadi A.V., Hur E.Y., Covert D.J. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. // *Am J Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 146. – № 6. – P. 930–934.e1.

Kim, Y., Kim, C.G., Kim, J.W. Cumulative effect of metabolic syndrome on the risk of retinal vein occlusion in young patients: a nationwide population-based study. // *PLoS One.* – 2024. – Vol. 19. – P. 0.

Kiuchi, K., Matsuoka, M., Wu, J.C. et al. Mecamylamine suppresses basal and nicotine-stimulated choroidal neovascularization. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* – 2008. – Vol. 49. – № 4. – P. 1705–1711.

Klaassen, I., Van Noorden, C.J., Schlingemann, R.O. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. // *Prog Retin Eye Res.* – 2013. – Vol. 34. – P. 19–48.

Klaver, C.C., Assink, J.J., van Leeuwen, R. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. // *Invest Ophthalm Vis Sci.* – 2001. – Vol. 42. – № 10. – P. 2237–2241.

Klein, B.E.K., Klein, R., Jensen, S.C. Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. // *Transactions of the American Ophthalmological Society.* – 1994. – Vol. 92. – P. 289–297.

Klein, B.E, Klein, R, & Lee, K. E. Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. // *Am J Ophthalmol* – 1998. – Vol. 126. – P. 782–790.

Klein, B.E.K., Klein, R., Lee, K.E. Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the Beaver Dam Eye Study. // *American Journal of Ophthalmology.* – 2000. – Vol. 130. – № 3. – P. 322–326.

Klein, B.E., Klein, R., Lee, K.E., Jensen, SC. Measures of obesity and age-related eye diseases. // *Ophthalmic Epidemiol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 251–262.

Klein, R., Davis, M.D., Magli, Y.L., et al. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98. – P. 1128–1134.

Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E. Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. // *Ophthalmology*. – 1992. – Vol. 99. – P. 1527–1534.

Klein, R, Klein, B. E, & Linton, K. L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. // *Ophthalmology*. – 1992. – Vol. 99. – P. 933–943.

Klein, R, Klein, B. E, Linton, K. L, & Demets, D. L. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. // *American Journal of Epidemiology*. – 1993. – Vol. 137. – № 2. – P. 190–200.

Klein, R., Klein, B.E.K., Franke, T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye study. // *Ophthalmology*. – 1993. – Vol. 100. – P. 406–414.

Klein, R., Klein, B.E., Jensen, S.C, et al. The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy, and impaired vision. The Beaver Dam Eye Study. // *Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 101. – P. 1969–1979.

Klein, R., Klein, B.E., Jensen, S.C. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. // *Ophthalmology*. – 1997. – Vol. 104. – P. 1804–1812.

Klein, R., Klein, B.E., Jensen, S.C. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. // *Ophthalmology*. – 1997. – Vol. 104. – P. 7–21.

Klein R, Klein BEK, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. // *American Journal of Epidemiology*. – 1998. – Vol. 147. – № 2. – P. 103–110.

Klein, R., Clegg, L., Cooper, L.S. et al. Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. // *Arch.Ophthalmol*. – 1999. – Vol. 117. – P. 1203–1210.

Klein, R, Klein, B. E, Jensen, S. C, et al. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106. – P. 1056–1065.

Klein, R., Klein, B.E., Jensen, S.C. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. // *Archives of Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 119. – № 9. – P. 1354–1359.

Klein, R, Klein, B. E, Jensen, S. C. The relation of socioeconomic factors to the incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. // *Am J Ophthalmol*. – 2001. – Vol. 132. – P. 128–131

Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – P. 1767–1779.

Klein, R, Klein, B. E, Tomany, S. C. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. // *American Journal of Epidemiology*. – 2002. – Vol. 156. – № 7. – P. 589–598.

Klein, R., Klein, B.E., Tomany, S.C., Cruickshanks, K.J. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110. – P. 1273–1278.

Klein, R., Klein, B.E.K., Marino, E.K. Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110. – P. 25–33.

Klein, R., Klein, B.E., Tomany SC. Relation of statin use to the 5-year incidence and progression of age-related maculopathy. // *Arch Ophthalmol*. – 2003. – Vol. 121. – P. 1151–1155.

Klein, R., Klein, B.E., Knudtson, M.D. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. // *Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 113, № 3. – P. 373–380.

Klein, R., Deng, Y., Klein, B.E. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. // *Am J Ophthalmol*. – 2007. – Vol. 143. – P. 473–483.

Klein, R., Klein, B.E., Knudtson, M.D. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – P. 253–262.

Klein, R., Cruickshanks, K.J., Nash, S.D. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. // *Archives of Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 128. – № 6. – P. 750–758.

Klein, R., Cruickshanks, K.J., Myers, C.E. The relationship of atherosclerosis to the 10-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: The beaver dam studies. // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – № 5. – P. 1012–1019.

Klein, R., Lee, K.E., Gangnon, R.E. Incidence of visual impairment over a 20-year period: the Beaver Dam Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – P. 1210–1219.

Klein, M.L., Francis, P.J., Ferris, F.L. Risk assessment model for development of advanced age-related macular degeneration. // *Arch Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 129. – P. 1543–1550.

Klein, S., Gastaldelli, A., Yki-Järvinen, H., Scherer, P.E. Why does obesity cause diabetes? // *Cell Metab*. – 2022. – Vol. 34. – P. 11–20.

Karesvuo, P., Gursoy, U.K., Pussinen, P.J. Alveolar bone loss associated with age-related macular degeneration in males. // *J Periodontol*. – 2013. – Vol. 84. – P. 58–67.

Kim, I.K., Ji F, Morrison, M.A. Comprehensive analysis of CRP, CFH Y402H and environmental risk factors on risk of neovascular age-related macular degeneration. // *Mol Vis*. – 2008. – Vol. 14. – P. 1487–1495.

Kini, M.M., Leibowitz, H.M., Colton, T. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. // *Am. J.Ophthalmol*. – 1978. – Vol. 85. – P. 28–34.

Klaver, C.C., Kliffen, M. C. M. van Duijn, A. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am. J. Hum. Genet.*1998. – Vol. 63. – P. 200. – 206.

Knowler, W.C., Barrett-Connor, E., Fowler, S.E. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. // *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 346. – P. 393–403.

Knudtson, M.D., Klein, R., Klein, B.E.K. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. // *British Journal of Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 90. – № 12. – P. 1461–1463.

Koizumi, H., T. Yamagishi, T. Yamazaki. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 249. – P. 1123–1128

Koller, A., Brandl, C., Lamina, C. Relative telomere length is associated with age-related macular degeneration in women. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2022. – Vol. 63. – P. 30.

Kondo, S., Asano, M., Suzuki, H. Significance of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor for solid tumor growth, and its inhibition by the antibody. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1993. – Vol. 194. – P. 1234–1241

Kook Lee, Jin-Woo Kwon, Wan Jin Jahng. Age- And Sex-Based Evaluation of the Association Between Refractive Error and Age-Related Macular Degeneration in the Korean Population // *PLoS One.* 2020. – Vol. 15. – № 1. – P. e0228468.

Kotnala, A., Senthilkumari, S., Gong, W. Retinal pigment epithelium in human donor eyes contains higher levels of bisretinoids including A2E in periphery than macula. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2022. – Vol. 63. – P. 6.

Kremers, J.J., van Norren, D. Two classes of photochemical damage of the retina // *Lasers Light Ophthalmol* 1988. – Vol. 2. – P. 41–52.

Krishnaiah, S., Das, T., Nirmalan, P.K. et al. Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh eye disease study in South India. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2005. – Vol. 46. – № 12. – P. 4442–4449

Kruth, H.S. Histochemical detection of esterified cholesterol within human atherosclerotic lesions using the fluorescent probe filipin. // *Atherosclerosis.* 1984. – Vol. 51. – P. 281. – 292

Kruth, H.S. The fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. *Curr. Opin. Lipidol.* 1997. – Vol. 8. – P. 246. – 252.

Kubota, Y., Heiss, G., MacLehose, R.F. Association of educational attainment with lifetime risk of cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. // *JAMA Intern Med.* – 2017. – Vol. 177. – № 8. – P. 1165–1172.

Kulmala, J., Era, P., Pärssinen, O. Lowered vision as a risk factor for injurious accidents in older people. // *Aging Clinical and Experimental Research.* – 2008. – Vol. 20. – № 1. – P. 25–30.

La Torre, G., Pacella, E., Saulle, R. The synergistic effect of exposure to alcohol, tobacco smoke and other risk factors for age-related macular degeneration. // *Eur J Epidemiol* 2013. – Vol. 28. – P. 445–446.

Lamb, T.D. Evolution of phototransduction, vertebrate photoreceptors and retina. // *Prog Retin Eye Res.* – 2013. – Vol. 36. – P. 52–119.

Laraia, B.A. Food insecurity and chronic disease. // *Adv Nutr.* – 2013. – Vol. 4. – № 2. – P. 203–212.

La Torre, G., Pacella, E., Saulle, R. The synergistic effect of exposure to alcohol, tobacco smoke and other risk factors for age-related macular degeneration. // *Eur J Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 445–446.

Lavanya, R., Kawasaki, R., Tay, W.T. Hyperopic refractive error and shorter axial length are associated with age-related macular degeneration: the Singapore Malay Eye Study. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2010. – Vol. 51. – P. 6247–6252.

Lawlor, D. A, Smith, G. D, Rumley, A. Associations of fibrinogen and C-reactive protein with prevalent and incident coronary heart disease are attenuated by

adjustment for confounding factors. British Women's Heart and Health Study. // *Thromb.Haemost.* – 2005. – Vol. 93. – P. 955–963.

Lazreg, S., Delcourt, C., Zeggane, S. Age-related macular degeneration and its risk factors in north Africans living in Algeria and Italy. // *Ophthalmic Res.* – 2016. – Vol. 56. – P. 145–154.

Ledesma-Gil, G., Otero-Marquez, O., Alauddin, S. Subretinal drusenoid deposits are strongly associated with coexistent high-risk vascular diseases. // *BMJ Open Opth.* – 2022. – Vol. 7

Lee, A.Y., Wu, Y., Spaide, T. Exploring a structural basis for delayed rod-mediated dark adaptation in age-related macular degeneration via deep learning. // *Transl Vis Sci Technol.* – 2020. – Vol. 9. – P. 62.

Lee, J., Cooke, J.P. Nicotine and pathological angiogenesis. // *Life Sciences.* – 2012. – Vol. 91. – P. 1058–1064.

Lee, J.Y. Lee, D.H., Lee, J.Y. Correlation between subfoveal choroidal thickness and the severity or progression of nonexudative age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2013. – Vol. 54. – P. 7812–7818

Lee, S., Song, S.J., Yu, H.G. Current smoking is associated with a poor visual acuity improvement after intravitreal ranibizumab therapy in patients with exudative age-related macular degeneration. // *Journal of Korean Medical Science.* – 2013. – Vol. 28. – P. 769–774.

Lee, W.A., Cheng, C.L., Lee, C.H. et al. Risks of newly onset hemorrhagic stroke in patients with neovascular age-related macular degeneration. // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2017. – Vol. 26. – № 10. – P. 1277–1285.

Lee, Y., Lee, L., Zhang, L. Association between fatty acid intake and age-related macular degeneration: a meta-analysis. // *Front Nutr.* – 2024. – Vol. 11. – P. 1403987.

Leng, B., Jin, Y., Li, G. Socioeconomic status and hypertension: A meta-analysis. // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – № 2. – P. 221–229.

Lengyel, I., Tufail, A., Hosaini, H.A. Association of drusen deposition with choroidal intercapillary pillars in the aging human eye. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2004. – Vol. 45. – P. 2886–2892.

Leoci, C., Centonze, S., Guerra, V. Reliability and Validity of a Semiquantitative Food Frequency Questionnaire. // *Ital. Nutr. Clin. Prev.* – 1933. – Vol. 2. – P. 58–59.

Leske, M.C., Wu, S.Y., Hennis, A. Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. // *Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 113. – P. 29–35.

Leure-dupree, A.E, McClain, C.J. The effect of severe zinc deficiency on the morphology of the rat retinal pigment epithelium. // *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* – 1982. – Vol. 23. – P. 425–434.

Li, F-F, Wang, Y, Chen, L. Causal effects of serum lipid biomarkers on early age-related macular degeneration using Mendelian randomization. // *Genes Nutr.* – 2023. – Vol. 18. – P. 11–18.

Li, Y., Wang, J.W. Refractive Error and Risk of Early or Late Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 3. – P. e90897.

Liao, D., Mo, J., Duan, Y. Is age-related macular degeneration associated with stroke among elderly Americans? // *The Open Ophthalmology Journal.* – 2008. – Vol. 2. – № 1. – P. 37–42.

Lim, L.S., Cheung, C.Y., Lin X. Influence of refractive error and axial length on retinal vessel geometric characteristics. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 669–678.

Lim, L.S., Mitchell, P., Seddon, J.M., Holz, F.G., Wong, T.Y. Age-related macular degeneration. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 1728–1738.

Lim, L.S., Lim, X.H., Tan, L. Retinal vascular oxygen saturation and its variation with refractive error and axial length. // *Transl Vis Sci Technol.* – 2019. – Vol. 8. – P. 22.

Lim, L.S., Mitchell, P., Seddon, J.M. Age-related macular degeneration. // *Lancet* 2012–379. – P. 1728–1738.

Lin, A.C., Lee, C.S., Blazes, M. Assessing the clinical utility of expanded macular OCTs using machine learning. // *Transl Vis Sci Technol.* – 2021. – Vol. 10. – P. 32.

Lin, J.B., Halawa, O.A., Husain, D. Dyslipidemia in age-related macular degeneration. // *Eye (Lond).* – 2022. – Vol. 36. – P. 312–318.

Lin, J.M., Wan, L., Tsai, Y.Y. Pigment epithelium-derived factor gene Met72Thr polymorphism is associated with increased risk of wet age-related macular degeneration. // *Am J Ophthalmol* 2008. – Vol. 145. – P. 716–721.

Lin, Sh., Singh, K., Chao, D.L. Refractive Error and the Risk of Age-Related Macular Degeneration in the South Korean Population. // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* – 2016. – Vol. 5. – № 2. – P. 115–121.

Lindell, M., Kar, D., Sedova, A., et al. Volumetric reconstruction of a human retinal pigment epithelial cell reveals specialized membranes and polarized distribution of organelles. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2023. – Vol. 64. – P. 35.

Lindner, M., Bezatis, A., Czauderna, J. Choroidal thickness in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2015. – Vol. 56. – P. 875–882

Liu, A., Chang, J., Lin, Y. Long-Chain and Very Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Ocular Aging and Age-Related Macular Degeneration. // *J. Lipid Res.* – 2010. – Vol. 51. – P. 3217–3229.

Liu Z, Sun L, Zhu L. Hydroxytyrosol protects retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction. // *Journal of Neurochemistry.* – 2007. – Vol. 103. – № 6. – P. 2690–2700.

Liu, X. Overstimulation can create health problems due to increases in PI3K/Akt/GSK3 insensitivity and GSK3 activity. // *Springerplus.* – 2014. – Vol. 3. – P. 356.

López-Otin, C., Blasco, M.A., Partridge, L. Hallmarks of aging: an expanding universe. // *Cell.* – 2023. – Vol. 186. – P. 243–278.

Loucks, E.B., Buka, S.L., Rogers, M.L. Education and coronary heart disease risk associations may be affected by early-life common prior causes: A propensity matching analysis. // *Ann Epidemiol.* – 2012. – Vol. 22. – № 4. – P. 221–223.

Lu, M., Kuroki, M. Advanced Glycation End Products Increase Retinal Vascular Endothelial Growth Factor Expression. // *J. Clin. Investig.* – 1998. – Vol. 101. – P. 1219–1224.

Lüdtke, L., Jürgens, C., Ittermann, T. Age-related macular degeneration and associated risk factors in the population-based study of health in Pomerania (ship-trend) // *Med Sci Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 6383–6390.

Ludwig, C.A., Vail, D., Rajeshuni, N.A. Statins and the progression of age-related macular degeneration in the United States. // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16.

Luibl, V., Isas, J.M., Kaye, R. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers. // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 378–385.

McCarty, C.A., Mukesh, B.N., Guymer, R.H., et al. Cholesterol-lowering medications reduce the risk of age-related maculopathy progression // *Med J.* – 2001. – Vol. 175. – P. 340.

Mozaffarieh, M., Sacu, S., Wedrich, A. The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. // *Nutr J.* – 2003. – Vol. 2. – P. 20.

Ma, L., Wang, Y., Du, J. The association between statin use and risk of age-related macular degeneration. // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 18280–18287.

Maguire, M.G., Ying, G., McCannel, C.A. Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT) Research Group. Statin use and the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial. // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116. – P. 2381–2385.

Mainster, M. A., Turner, P. L. Retinal injuries from light: mechanisms, hazards and prevention // *Retina.* In / Ryan S. J., Hinton D. R., Schachar A. P. et al. eds.

Mainster, M. A. Light and macular degeneration: a biophysical and clinical perspective // *Eye.* – 1987. – Vol. 1. – P. 304–310. 32.

Mainster, M. A. Solar retinitis, photic maculopathy and the pseudophakic eye // *J. Am. Intraocul. Implant. Soc.* – 1978. – Vol. 4. – P. 84–86

Mainster, M. A. Violet and blue light blocking intraocular lenses: photoprotection versus photoreception // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 784–792.

Malek, G., Li, C-M. Apolipoprotein B in cholesterol-containing drusen and basal deposits in eyes with age-related maculopathy. // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 413–425.

Maltzman, B. A., Mulvihill, M. N., Greenbaum, A. Senile macular degeneration and risk factors: a case-control study // *Ann Ophthalmol.* – 1979. – Vol. 11. – № 8. – P. 1197–1201.

Mao, F., Yang, X., Yang, K., et al. Six-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a rural Chinese population: the Handan Eye study. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2019. – Vol. 60. – P. 4966–4971.

Mares, J.A., Volland, R.P., Sondel, S.A. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. // *Arch Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129. – P. 470–480.

Mares-Perlman, J.A., Brady, W.E., Klein, R. Dietary fat and age-related maculopathy. // *Arch Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – P. 743–748.

Mares-Perlman, J.A., Fisher, A. I., Klein, R. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. // *Am J Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153. – P. 424–432.

Mares-Perlman, J.A., Klein, R., Klein, B.E. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. // *Arch Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114. – P. 991–997.

Margrain, T. Do Blue Light Filters Confer Protection against Age-Related Macular Degeneration? // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2004. – Vol. 23. – P. 523–531.

Martey, C.A., Pollock, S.J., Turner, C.K. Cigarette smoke induces cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E2 synthase in human lung fibroblasts: implications for lung inflammation and cancer. // *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2004. – Vol. 287. – № 5. – P. 981–991.

Matthew, S., Hunt Yewlin, E., Chee, S. Association of Environmental Factors with Age-Related Macular Degeneration using the Intelligent Research in Sight Registry // *Ophthalmology Science*. – 2022. – Vol. 2 – Issue 4: 100195

Mauschitz, M.M., Holz, F.G., Finger, R.P. Determinants of macular layers and optic disc characteristics on SD-OCT: the Rhineland Study. // *Transl Vis Sci Technol*. – 2019. – Vol. 8. – P. 34.

McCubrey, J.A., Lahair, M.M., Franklin, R.A. Reactive oxygen species-induced activation of the MAP kinase signaling pathways. // *Antioxid Redox Signal*. – 2006. – Vol. 8. – P. 1775–1789.

McGwin, G.Jr, Owsley, C., Curcio, C.A. The association between statin use and age related maculopathy. // *Br J Ophthalmol*. – 2003. – Vol. 87. – P. 1121–1125.

McGwin G, Owsley C, Curcio CA, Crain RJ. The association between statin use and age related maculopathy. // *American Journal of Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 137. – P. 217

McIntosh, R.L., Rogers, S.L., Lim, L. et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117. – P. 1113–1123.

McKibbin, M., Ali, M., Bansal, S. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. // *British Journal of Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 96. – № 2. – P. 208–212.

Mellerio, J. Light effects on the retina // *Principles and practice of ophthalmology*. Vol 1. / Albert D. M., Jakobiec F. A., eds. – Philadelphia: WB Saunders, 1994. – P. 1326–1345.

Mellerio, J. Yellowing of the human lens: nuclear and cortical contributions // *Vis Res*. – 1987. – Vol. 27. – P. 1581–1587.

Miao, Zhou, Pei-Chen, Duan, Michael, G, Quigley. Light and age-related macular degeneration (AMD): retinal light dose or irradiance (RI) varies inversely with axial length as does AMD risk. // *Investigative Ophthalmology & Vis Sci*. – 2016. – Vol. 57. – P. 4834.

Milton, RC, Clemons TE, Klien R, Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report no. 19. // *Ophthalmology*. 2005. – Vol. 112. – № 4. – P. 533–539.

Mir, S.M., Kanjilal, S., Ahmed, S.U. Omega-3 Fatty Acids in Inflammatory Diseases. *Omega-3 Fat. Acids*. 2016. – P. 141–155.

Mishima, K., Handa, J.T., Aotaki-Keen, A. Senescence-associated β -galactosidase histochemistry for the primate eye. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 1999. – Vol. 40. – № 7. – P. 1590–1593.

Mitchell, P., Jin, Wang. J. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. // *Archives of Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 120. – № 10. – P. 1357–1363.

Mitchell, P., Smith, W., Attebo, K., Wang, J.J. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue Mountains Eye study. // *Ophthalmology*. – 1995. – Vol. 102. – № 10. – P. 1450–1460.

Mitchell, P., Wang, J.J. Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. // *Aust N Z J Ophthalmol* – 1999. – Vol. 27. – P. 197–199.

Mitchell, P., Wang, J.J., Foran, S. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – № 6. – P. 1092–1097.

Mitchell, P., Smith, W., & Wang, J. J. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – P. 1359–1363

Miyazaki, M., Kiyohara, Y., Yoshida, A. The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2005. – Vol. 46. – № 6. – P. 1907–1910.

Miyazaki, M., Nakamura, H., Kubo, M. Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. // *British Journal of Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 87. – № 4. – P. 469–472.

Monnier, V.M., Sell, D.R., Genuth, S. Glycation products as markers and predictors of the progression of diabetic complications. // *Ann N Y Acad Sci* – 2005. – Vol. 1043. – P. 567–581.

Moon, B.G., Joe, S.G., Hwang, J.U. Prevalence and risk factors of early-stage age-related macular degeneration in patients examined at a health promotion center in Korea. // *Journal of Korean Medical Science*. – 2012. – Vol. 27. – P. 537–541.

Morrison, M.A., Silveira, A.C., 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. – Vol. 5. – № 6. – P. 538–568.

Moss, H.E. Bariatric surgery and the neuro-ophthalmologist. // *J Neuroophthalmol*. – 2016. – Vol. 36. – P. 78–84.

Moss, S.E., Klein, R., Klein, B.E. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – P. 789–794

Mukesh, B.N., Dimitrov, P.N., Leikin, S. Five-year incidence of age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – № 6. – P. 1176–1182.

Mullin, G.E., Dobs, A. Vitamin D and its role in cancer and immunity: a prescription for sunlight. // *Nutr Clin Pract*. – 2007. – Vol. 22. – № 3. – P. 305–322.

Munch, I.C., Linneberg, A., Larsen, M. Precursors of age-related macular degeneration: associations with physical activity obesity, and serum lipids in the inter99 eye study. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2013. – Vol. 54. – P. 3932–3940.

Nano, M.E., Lansingh, V.C., Pighin, M.S. et al. Risk factors of age-related macular degeneration in Argentina. // *Arq Bras Oftalmol*. – 2013. – Vol. 76. – P. 80–84.

Nasim Jamali, Shoujian Wang, Soesiawati R Darjatmoko. Vitamin D receptor expression is essential during retinal vascular development and attenuation of neovascularization by 1, 25(OH)2D3 // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 12. – P. e0190131

Neethu, A., Jayashree, K., Senthilkumar, G.P., et al. Circulating adiponin and vascular endothelial growth factor receptor-2 levels in age-related macular degeneration and T2DM patients-a cross-sectional study. // *J Fam Med Prim Care.* – 2020. – Vol. 9. – P. 4875–4879.

Ng Yin Ling, C., Lim, S.C., Jonas, J.B. Obesity and risk of age-related eye diseases: a systematic review of prospective population-based studies. // *Int J Obes (Lond).* – 2021. – Vol. 45. – P. 1863–1885

Ngai, L.Y., Stocks, N., Sparrow, J.M. The prevalence and analysis of risk factors for age-related macular degeneration: 18-year follow-up data from the Speedwell Eye study, United Kingdom. // *Eye.* – 2011. – Vol. 25. – P. 784–793.

Nguyen-Khoa, B. – A., Goehring, E. L., Werther, W. Hospitalized cardiovascular diseases in neovascular age-related macular degeneration. // *Archives of Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 126. – № 9. – P. 1280–1286.

Nitsch, D., Douglas, I., Smeeth, L., Fletcher, A. Age-related macular degeneration and complement activation-related diseases: a population-based case-control study. // *Ophthalmology* 2008. – Vol. 115. – P. 1904–1910.

Nocella C., Cammisotto V., Fianchini L., et al. Extra Virgin Olive Oil and Cardiovascular Diseases: Benefits for Human Health. // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* – 2018. – Vol. 18. – P. 4–13.

Noell, W. K., Walker, V.S., Kang, B. S. et al. Retinal damage by light in rats // *Invest. Ophthalmol.* – 1966. – Vol. 5. – P. 450–473.

Nolan, J., O'Donovan, O., Kavanagh, H. Macular pigment and percentage of body fat. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2004. – Vol. 45. – № 11. – P. 3940–3950.

Nolan, J.M., Stack, J., O'Connell, E., Beatty, S. The relationships between macular pigment optical density and its constituent carotenoids in diet and serum. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2007. – Vol. 48. – № 2. – P. 571–582.

Nolan, J.M., Stringham, J.M., Beatty, S. Spatial profile of macular pigment and its relationship to foveal architecture. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2008. – Vol. 49. – P. 2134–2142.

Nordestgaard, L.T., Tybjaerg-Hansen, A. Elevated apolipoprotein A1 and HDL cholesterol associated with age-related macular degeneration: 2 population cohorts. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2021. – Vol. 106. – P. E2749–E2758.

Obana, A., Gohto, Y., Sasano, H. Spatial distribution of macular pigment estimated by autofluorescence imaging in elderly Japanese individuals. // *Jpn J Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 64. – P. 160–170.

Oliva, M.S., Taylor H. Ultraviolet radiation and the eye. // *Int Ophthalmol Clin.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1–17.

Omenn, G.S., Goodman, G.E., Thornquist, M.D. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. // *New England Journal of Medicine.* – 1996. – Vol. 334. – № 18. – P. 1150–1155.

Orellana-Rios, J., Yokoyama, S., Agee, J.M. Quantitative fundus autofluorescence in non-neovascular age-related macular degeneration. // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* – 2018. – Vol. 49. – S34–S42.

Organisciak, D. T., Jiang, Y. L., Wang, H. M. The protective effect of ascorbic acid in retinal light damage of rats exposed to intermittent light. // *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* – 1990. – Vol. 31. – P. 1195–1202.

Ornek, N., Ornek, K., Aydin S. Serum vascular endothelial growth factor receptor-2 and adipon levels in age-related macular degeneration. // *Int J Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 9. – P. 556–560.

Orr, C.J., Keyserling, T.C., Ammerman, A.S. Diet quality trends among adults with diabetes by socioeconomic status in the U.S.: 1999–2014. // *BMC Endocr Disord.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 54.

Ortolan, D., Sharma, R., Volkov, A. Single-cell-resolution map of human retinal pigment epithelium helps discover subpopulations with differential disease sensitivity. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2022. – Vol. 119. – P. e2117553119.

Ostenfeld-Akerblom, A. Age-related macular degeneration in Inuit. // *Acta Ophthalmol.Scand.* – 1999. – Vol. 77. – P. 76–78

Owen, C.G., Jarrar, Z., Wormald, R. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. // *Br J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96. – P. 752–756.

Owen, L.A., Shakoar, A., Morgan, D.J. The Utah Protocol for postmortem eye phenotyping and molecular biochemical analysis. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2019. – Vol. 60. – P. 1204–1212

Owsley, C., Jackson, G.R., Cideciyan, A.V. Psychophysical evidence for rod vulnerability in age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2000. – Vol. 41. – P. 267–273.

Ozguner, F., Koyu, A., Cesur, G. Active smoking causes oxidative stress and decreases blood melatonin levels. // *Toxicology and Industrial Health.* – 2005. – Vol. 21. – № 1-2. – P. 21–26.

Pagliarini, S., Moramarco, A., Wormald, R.P. Age-related macular disease in rural southern Italy. // *Arch Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 115. – P. 616–622

Pallikaris, I.G., Kymionis, G.D., Ginis, H.S. Ocular rigidity in patients with age-related macular degeneration. // *Am J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141. – P. 611–615.

Pan, CW, et al. Differential associations of myopia with major age-related eye diseases: the Singapore Indian Eye Study. // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120. – №2. – P. 284–291.

Pan, C.W., Ikram, M.K., Cheung, C.Y. Refractive Errors and Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120. – № 10. – P. 2058–2065

Parekh, N., Chappell, R.J., Millen, A.E. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the third National Health and nutrition examination survey, 1988 through 1994. // *Arch Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125. – P. 661–669.

Park, S.J., Lee, J.H., Woo, S.J. Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. // *Ophthalmology.* 2014. – Vol. 121. – № 9. – P. 1756–1765.

Park, K.H., Song, S.J., Lee, W.K., et al. The Results of Nation-Wide Registry of Age-related Macular Degeneration in Korea. // *J. Korean Ophthalmol. Soc.* 2010. – Vol. 51. – P. 516–523.

Patil, K., Mishra, H.P., Pal, G. et al. Understanding the association between obesity and obstructive sleep apnea syndrome: a case-control study. // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15. – P. 124–128.

Patryas, L., Parry, N.R., Carden, D. Assessment of age changes and repeatability for computer-based rod dark adaptation. Graefe's archive for clinical and experimental

ophthalmology. // Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie – 2013.

Patton, W.P., Chakravarthy, U., Davies, R.J. Comet assay of UV-induced DNA damage in retinal pigment epithelial cells. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1999. – Vol. 40. – P. 3268–3275.

Patton, W.P., Routledge, M.N., Jones, G.D., et al. Retinal pigment epithelial cell DNA is damaged by exposure to benzo[a]pyrene, a constituent of cigarette smoke. // Experimental Eye Research. – 2002. – Vol. 74. – № 4. – P. 513–522.

Pauleikhoff, D., Harper, C.A., Marshall, J. Aging changes in Bruch's membrane: a histochemical and morphological study. // Ophthalmology. – 1990. – Vol. 97. – P. 171–178.

Pauleikhoff, D. Neovascular age-related macular degeneration: Natural History and Treatment Outcomes. // Retina. – 2005. – Vol. 25. – P. 1065–1084

Paunksnis, A., Cimbalas, A., Cerniauskiene, L.R. Early age-related maculopathy and risk factors of cardiovascular disease in middle-aged Lithuanian urban population. // Eur J Ophthalmol. – 2005. – Vol. 15. – P. 255–262.

Peiretti, E., Mandas, A., Abete, C. Age-related macular degeneration and cognitive impairment show similarities in changes of neutral lipids in peripheral blood mononuclear cells. // Exp Eye Res. – 2014. – Vol. 124. – P. 11–16.

Pennington, K.L., Deangelis, M.M. Epidemiology of age-related macular degeneration: associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. // Eye Vis. – 2016. – Vol. 3. – № 34. – P. 234–238.

Peponis, V., Chalkiadakis, S.E., Bonovas, S. The controversy over the association between statins use and progression of age-related macular degeneration: a mini review. // Clin Ophthalmol. – 2010. – Vol. 9. – № 4. – P. 865–869

Pertl, L., Kern, S., Weger, M. High-density lipoprotein function in exudative age-related macular degeneration. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11.

Pham, T.Q. Rochtchina, E., Mitchell, P. Sunlight related factors and the 10-year incidence of age-related maculopathy. // Ophthalmic Epidemiol-2009. – Vol. 16. – № 2. – P. 136–141.

Pieper, D., Mathes, T., Eikermann, M. Can AMSTAR also be applied to systematic reviews of non-randomized studies? // BMC Res Notes. – 2014. – Vol. 7. – P. 609.

Pikuleva, I., Curcio, C.A. Cholesterol in the retina: the best is yet to come. // Prog Ret Eye Res. – 2014. – Vol. 41. – P. 64–89.

Pollreis, A., Reiter, G.S., Bogunovic, H. Topographic distribution and progression of soft drusen in age-related macular degeneration implicate neurobiology of the fovea. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2021. – Vol. 62. – P. 26.

Polska, E., Simader, C., Weigert, G. et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2007. – Vol. 48. – № 8. – P. 3768–3774.

Pons, M., Marin-Castaño, M.E. Cigarette smoke-related hydroquinone dysregulates MCP-1, VEGF and PEDF expression in retinal pigment epithelium in vitro and in vivo. // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – № 2 – e16722

Prins, S.J., Kajeepeta, S., Hatzenbuehler, M.L. School health predictors of the school-to-prison pipeline: Substance use and developmental risk and resilience factors. // J Adolesc Health. – 2022. – Vol. 70. – №3. – P. 463–469.

Qian-Yu Zhang, Li-Jun Tie, Shan-Shan Wu. Overweight, Obesity, and Risk of Age-Related Macular Degeneration // *Invest Ophthalmol Vis Sci* – 2016. – Vol. 57. – № 3. – P. 1276–1283.

Qin, L., Mroczkowska, S.A., Ekart, A., et al. Patients with early age-related macular degeneration exhibit signs of macro- and micro-vascular disease and abnormal blood glutathione levels. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 252. – P. 23–30.

Querques, G., Forte, R., Souied, E.H. Retina and Omega-3. // *J. Nutr. Metab*. 2011. – Vol. 12. – 748361. – P. 12.

Quigley, M.G., Powell, I., Wittich Walter. Light and age-related macular degeneration: retinal light dose or irradiance (RI) varies inversely with axial length as does AMD risk. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2016. – Vol. 57. – P. 4981.

Quinn, N., Csincsik, L., Flynn, E. The clinical relevance of visualising the peripheral retina. // *Prog Retin Eye Res*. – 2018. – Vol. 68. – P. 83–109

Raman, R., Pal, S.S., Ganesan, S. The prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in rural-urban India, Sankara Nethralaya Rural-Urban Age-related Macular Degeneration Study, Report No. 1. // *Eye (Lond)*. – 2016. – Vol. 30. – P. 688–697.

Randomized, A. 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. // *Arch Ophthalmol* – 2001. – Vol. 119. – № 8. – P. 1417–1436

Reale, E., Groos S., Eckardt, U. New components of ‘basal laminar deposits’ in age-related macular degeneration. // *Cells Tissues Organs*. – 2009. – Vol. 190. – P. 170–181

Reibaldi, M., Longo, A., Pulvirenti A. Geo-Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration: New Clues Into the Pathogenesis // *Am J Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 161. – P. 78–93.e1-2.

Reins, R.Y., McDermott, A.M. Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential. // *Exp Eye Res*. – 2015. – Vol. 134. – P. 101–110.

Reiter, G.S., Hacker, V., Told, R. Longitudinal changes in quantitative autofluorescence during progression from intermediate to late age-related macular degeneration. // *Retina*. – 2021. – Vol. 41. – P. 1236–1241.

Rennie, C.A., Stinge, A., King, E.A. Can genetic risk information for age-related macular degeneration influence motivation to stop smoking A pilot study. // *Eye*. – 2012. – Vol. 26. – № 1. – P. 109–118.

Reyes, H., Reisz-Porszasz, S., Hankinson, O. Identification of the Ah receptor nuclear translocator protein (Arnt) as a component of the DNA binding form of the Ah receptor // *Science*. – 1992. – Vol. 256. – P. 1193–1195.

Richardson, S.J., Carroll, C.B., Close, J. Research with older people in a world with COVID-19: identification of current and future priorities, challenges and opportunities. // *Age Ageing*. – 2020. – Vol. 49. – P. 901–916.

Rim, PHH, de Vasconcellos, J.P.C., de Melo, M.B. Correlation between genetic and environmental risk factors for age-related macular degeneration in Brazilian patients. // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17. – P. 1–11.

Rim, T.H., Kawasaki, R., Tham, Y. Prevalence and pattern of geographic atrophy in Asia: The Asian Eye Epidemiology Consortium. // *Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 1371–1381

Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: report AREDS Group. // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 107. – № 3. – P. 2224–2232.

Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. // *Archives of Ophthalmology*. – 1992. – Vol. 110. – P. 1701–1708.

Ristau, T., Ersoy, L., Hahn, M. Nongenetic risk factors for neovascular age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2014. – Vol. 55. – P. 5228–5232.

Ritter, L.L., Klein, R., Klein, B.E. Alcohol use and age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. // *Am.J Ophthalmol*. – 1995. – Vol. 120. – P. 190–196.

Roduit, R., Schorderet, D.F. MAP kinase pathways in UV-induced apoptosis of retinal pigment epithelium ARPE19 cells. // *Apoptosis Int J Programmed Cell Death*. – 2008. – Vol. 13. – P. 343–353.

Rofagha, S., Bhisitkul, R.B., Boyer, D.S. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – № 11. – P. 2292–2299.

Rogers, S., McIntosh, R.L., Cheung, N., et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117. – P. 313–319.

Roh, M.I., Kim, J.H., Byeu, S.H. Estimated prevalence and risk factor for age-related maculopathy. // *Yonsei Med J*. – 2008. – Vol. 49. – P. 931–941.

Ross, R.D., Barofsky, J.M., Cohen, G. Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularization, and systemic vascular disease in patients with age-related macular degeneration. // *Am J Ophthalmol*. – 1998. – Vol. 125. – P. 71–80.

Ross, R.J., Verma, V., Rosenberg, K.I. Genetic markers and biomarkers for age-related macular degeneration. // *Expert Review of Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 2. – P. 443–457.

Roth, F., Bindewald, A., Holz, F.G. Key pathophysiologic pathways in age-related macular disease. // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 242. – № 8. – P. 710–716.

Ruberti, J.W., Curcio, C.A. Quick-freeze/deep-etch visualization of age-related lipid accumulation in Bruch's membrane. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2003. – Vol. 44. – P. 1753–1759.

Rudolf, M., Clark, M.E., Chimento, M. Prevalence and morphology of druse types in the macula and periphery of eyes with age-related maculopathy. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2008. – Vol. 49. – P. 1200–1209.

Rudolf, M., Curcio, C.A. Esterified cholesterol is highly localized to Bruch's membrane, as revealed by lipid histochemistry in whole mounts of human choroid. // *J. Histochem. Cytochem*. – 2009. – Vol. 57. – P. 731–739

Rudnicka, A.R., Zakariya, J., Richard, W. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – № 3. – P. 571–580.

Ruiz-Medrano, J., Montero, J.A., Flores-Moreno, I. Myopic maculopathy: current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). // *Prog Retin Eye Res.* – 2019. – Vol. 69. – P. 80–115.

Seddon, J.M., Cote, J., Rosner, B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. // *Arch Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 1728–1737.

Seddon, J.M., Rosner, B., Sperduto, R.D. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. // *Arch Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1191–1199.

Smith, W., Mitchell, P., Leeder, S.R. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. // *Arch Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116. – P. 583–587.

Smith, W., Assink, J., Klein, R. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108. – P. 697–704

Salcedo-Villanueva, G., Lopez-Contreras, Y., Gonzalez, HLA. Fundus autofluorescence in premature infants. // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 8823.

Sam Sadigh, Xunda Luo, Artur V Cideciyan. Drusen and photoreceptor abnormalities in African-Americans with intermediate non-neovascular age-related macular degeneration. // *Curr Eye Res* – 2015. – Vol. 40. – № 4. – P. 398–406

Sandberg, M.A., Tolentino, M.J., Miller, S. Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. // *Ophthalmology* – 1993. – Vol. 100. – P. 1009–1013.

Sandberg, M.A., Gaudio, A. R., Miller, S. Iris pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol.Vis. Sci.* – 1994. – Vol. 35. – P. 2734–2740.

Sandelowski, M. Sample size in qualitative research. // *Res Nurs Health.* – 1995. – Vol. 18. – P. 179–183.

Sara Velilla, José Javier García-Medina. Smoking and Age-Related Macular Degeneration: Review and Update. // *J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 895147.

Sarks, J.P., Sarks, S.H., Killingsworth, M.C. Morphology of early choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: correlation with activity. // *Eye.* – 1997. – Vol. 11. – P. 515–522.

Sarks, S., Cherepanoff, S., Killingsworth, M., Sarks, J. Relationship of basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2007. – Vol. 48. – P. 968–977.

Sarks, S.H. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. // *Br J Ophthalmol.* – 1976. – Vol. 60. – P. 324–341.

Sasongko, M.B., Wong, T.Y. Serum apolipoproteins are associated with systemic and retinal microvascular function in people with diabetes. // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 61. – P. 1785–1792.

Sastry, B.V. Hemontolor, M. E. Influence of nicotine and cotinine on retinal phospholipase A2 and its significance to macular function. // *J Ocul. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 14. – P. 447–458.

Saunier, V., Merle, B.M.J., Delyfer, M.N. et al. Incidence of and risk factors associated with age-related macular degeneration four-year follow-up from the ALIENOR study. // *JAMA Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 136. – P. 473–481.

Saw, S.M, Gazzard, G., Shih-Yen, E.C., Chua, W.H. Myopia and associated pathological complications. // *Ophthalmic Physiol Opt.* – 2005. – Vol. 25. – P. 381–391.

Schaumberg, D.A., Christen, W.G., Hankinson, S.E., Glynn, R.J. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. // *Archives of Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 119. – № 9. – P. 1259–1265.

Schick, T., Ersoy, L., Lechanteur, Y.T. History of sunlight exposure is a risk factor for age-related macular degeneration. // *Retina.* – 2016. – Vol. 36. – P. 787–790.

Schultz, W.M., Kelli, M.H., Lisko, J.C. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: Challenges and interventions. // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137. – № 20. – P. 2166–2178.

Schwingshackl L., Christoph M., Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function—A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7. – P. 7651–7675.

Seddon JM, Cote J, Davis N. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. // *Arch. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121. – № 6. – P. 785–972.

Seddon JM, Gensler G, Milton RC. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. // *Journal of the American Medical Association.* – 2004. – Vol. 291. – № 6. – P. 704–710.

Sekhon, M., Cartwright, M, Francis, J.J. Acceptability of healthcare interventions: An overview of reviews and development of a theoretical framework. // *BMC Health Serv Res.* – 2017. – Vol. 17. – P. 88.

Semba, R.D., Moaddel, R., Cotch, M.F. Serum lipids in adults with late age-related macular degeneration: a case-control study. // *Lipids Health Dis.* – 2019. – Vol. 18. – № 7.

Semba, RD. *Handbook of Nutrition and Ophthalmology.* Totowa: Humana Press, 2007.

Senra, H., Ali Z, Balaskas, K., Aslam, T. Psychological impact of anti-VEGF treatments for wet macular degeneration: a review. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 254. – P. 1873–1880.

Sergienko, N.M., Shargorogska, I. The scleral rigidity of eyes with different refractions. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 250. – P. 1009–1012

Shalev V, Srur M, Goldshtein I. Statin Use and the Risk of Age Related Macular Degeneration in a Large Health Organization in Israel. // *Ophthalmic Epidemiology.* – 2011. – Vol. 18. – P. 83–90.

Shang, X., Zhu, Z., Zhang, X. Adiposity by differing measures and the risk of cataract in the UK Biobank: the importance of diabetes. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2021. – Vol. 62. – P. 19.

Shapira, Y., Agmon-Levin, N., Shoenfeld, Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. // *J Autoimmun.* – 2010. – Vol. 34. – № 3 – P. J168–J177.

Shariq, O.A., McKenzie, T.J. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. // *Gland Surg.* – 2020. – Vol. 9. – P. 80–93.

Sharma, A. Neekhara, A., Gramajo, A.L. Effects of Benzo(e)Pyrene, a toxic component of cigarette smoke, on human retinal pigment epithelial cells in vitro. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2008. – Vol. 49. – № 11. – P. 5111–5117.

Sharma, A., Patil, J.A., Gramajo, A.L. Effects of hydroquinone on retinal and vascular cells in vitro. // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 60. – P. 189–193.

Shen, X, Jia, L.H., Zhao, P. Changes in blood oxidative and antioxidant parameters in a group of Chinese patients with age-related macular degeneration. // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2012. – Vol. 16. – P. 201–204.

Sheraidah, G., Steinmetz, R., Maguire, J. Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age. // *Ophthalmology* – 1993. – Vol. 100. – P. 47–51.

Shuai-Chun Lin, Kuldev Singh, Daniel L Chao. Refractive Error and the Risk of Age-Related Macular Degeneration in the South Korean Population. // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. – 2016. – Vol. 5. – № 2. – P. 115–121.

Silver, S.R., Li, J., Quay, B. Employment status, unemployment duration, and health-related metrics among US adults of prime working age: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2018–2019. // *Am J Ind Med*. – 2022. – Vol. 65. – № 1. – P. 59–71.

Silverman, J., Krieger, J., Kiefer, M. The relationship between food insecurity and depression, diabetes distress and medication adherence among low-income patients with poorly-controlled diabetes. // *J Gen Intern Med*. – 2015. – Vol. 30. – № 10. – P. 1476–1480.

Simader, C., Ritter, M., Bolz, M. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121. – № 6. – P. 1237–1245.

Sims, M., Kershaw, K.N., Breathett, K. Importance of housing and cardiovascular health and well-being: A scientific statement from the American Heart Association. // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2020. – Vol. 13. – № 8. – P. e000089.

Singh, RP, Boyer, DS, Lad, E.G. Efficacy of Intravitreal Pegcetacoplan in Geographic Atrophy: 24-Month Results from the Phase 3 OAKS and DERBY Trials. 2022.

Smeeth, L., Cook, C. A case control study of age related macular degeneration and use of statins. // *American Journal of Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 141. – P. 238.

Smith, E.B. The relationship between plasma and tissue lipids in human atherosclerosis. // *Adv. Lipid Res*. – 1974. – Vol. 12. – P. 1–49.

Smith, W., Mitchell, P., Leeder, S.R. Smoking and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye study. // *Archives of Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 114. – № 12. – P. 1518–1523

Smith, W., Mitchell, P., Leeder, S.R., Wang, J.J. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. // *Arch. Ophthalmol*. – 1998. – Vol. 116. – P. 583–587.

Smith, W., Assink, J, Klein, R. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108. – № 4. – P. 697–704.

Snodderly, D.M., Auran, J.D., Delori, F.C. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1984. – Vol. 25 – P. 674–685.

Song, S.J., Youm, D.J., Chang, Y. Age-related macular degeneration in a screened South Korean population: prevalence, risk factors, and subtypes. // *Ophthalmic Epidemiol*. – 2009. – Vol. 16. – P. 304–310

Song, S.O., Lee, Y.-h., Kim, D.W., et al. Trends in Diabetes Incidence in the Last Decade Based on Korean National Health Insurance Claims Data. // ENM. – 2016. – Vol. 31. – P. 292–299.

Soulis, T., Thallas, V., Youssef, S. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. // Diabetologia. – 1997. – Vol. 40. – P. 619–628.

Spaide, R.F., Jaffe, G.J., Sarraf, D. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. // Ophthalmology. – 2020. – Vol. 127. – P. 616–636.

Sparrow, J.M., Dickinson, A.J., Duke, A.M. Seven year follow-up of age-related maculopathy in an elderly British population. // Eye – 1997. – Vol. 11. – P. 315–324

Sparrow, J.R., Gregory-Roberts, E., Yamamoto, K., et al. The bisretinoids of retinal pigment epithelium. // Prog Ret Eye Res. – 2012. – Vol. 31. – P. 121–135.

Sperduto, R.D., Hiller, R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. // Archives of ophthalmology. – 1986. – Vol. 104. – № 2. – P. 216–219.

Spraul, C.W., Lang, G.E., Grossniklaus, H.E. Morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in eyes with age-related macular degeneration. // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 1996. – Vol. 37. – № 13. – P. 2724–2735.

Spruill, T.M. Chronic psychosocial stress and hypertension // Curr Hypertens Rep. – 2010. – Vol. 12. – № 1. – P. 10–16.

Srinivasan, S., Swaminathan, G., Kulothungan, V. et al. Age-related macular degeneration in a South Indian population, with and without diabetes. // Eye. – 2017. – Vol. 31. – P. 1176–1183.

Staurengi, G., Sadda, S., Chakravarthy, U., Spaide, R.F. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN*OCT consensus. // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – P. 1572–1578.

Sterne, J.A., Gavaghan, D., Egger, M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. // J Clin Epidemiol. – 2000. – Vol. 53. – P. 1119–1129.

Stitt, A.W. AGE and diabetic retinopathy. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2010. – Vol. 51. – P. 4867–4874.

Strohmaier, S., Devore, E.E., Zhang, Y. A review of data of findings on night shift work and the development of DM and CVD events: A synthesis of the proposed molecular mechanisms. // Curr Diab Rep. – 2018. – Vol. 18. – № 12. – P. 132.

Stroup, D.F., Berlin, J.A., Morton, S.C. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. // JAMA – 2000. – Vol. 283. – P. 2008–2012.

Strunz, T., Lauwen, S., Kiel, C. A transcriptome-wide association study based on 27 tissues identifies 106 genes potentially relevant for disease pathology in age-related macular degeneration. // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10. – P. 1584.

Sui, G.Y., Liu, G.C. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. // Br J Ophthalmol. – 2013. – Vol. 97. – № 4 – P. 389–394.

Sun, C., Klein, R., Wong, T.Y. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease and stroke: The Cardiovascular Health Study. // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116. – № 10. – P. 1913–1919.

Sungsoon Hwang, Se Woong Kang, Sang Jin Kim. Diabetes-Related Risk Factors for Exudative Age-Related Macular Degeneration: A Nationwide Cohort Study of a Diabetic Population // *Investigative Ophthalmology & Vis Sci*. – 2023. – Vol. 64. – № 10. – P. 1245. – 1255.

Sura, A.A., Chen, L., Messinger, J.D. Measuring the contributions of basal laminar deposit and Bruch's membrane in age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2020. – Vol. 61. – № 19.

Taba Oguido, A.P.M. Prevalence of age-related macular degeneration in Japanese immigrants living in Londrina (PR)- Brazil. // *Arq Bras.Oftalmol*. – 2008. – Vol. 71. – P. 375–380.

Tabas, I., Williams, K.J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 1832–1844

Tak, Y.J., Lee, S.Y. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand? // *Curr Obes Rep*. – 2021. – Vol. 10. – P. 14–30

Takahashi, A., Ooto, S., Yamashiro, K. Pachychoroid geographic atrophy: clinical and genetic characteristics. // *Ophthalmol Retina*. – 2018. – Vol. 2. – P. 295–305

Takeuchi, A., Takeuchi, M., Oikawa, K. Effects of dioxin on vascular endothelial growth factor production in the retina associated with choroidal neovascularization. // *Invest Ophthalmology Vis Sci*. – 2009. – Vol. 50. – № 7– P.3410–3416.

Tamakoshi, A., Yuzawa, M., Matsui, M. Smoking and neovascular form of age related macular degeneration in late middle aged males: findings from a case-control study in Japan. // *British Journal of Ophthalmology*. – 1997. – Vol. 81. – № 10. – P. 901–904.

Tan, J.S., Wang, J.J. Dietary Fatty Acids and the 10-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Blue Mountains Eye Study. // *Arch. Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 127. – P. 656–665.

Tan, J.S.L., Mitchell, P., Kifley, A. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the blue mountains eye study. // *Archives of Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 125. – № 8. – P. 1089–1095

Tan, J.S.L., Mitchell, P., Smith, W., Wang, J.J. Cardiovascular risk factors and the longterm incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – № 6. – P. 1143–1150.

Tan, R.S., Guymer, R.H., Aung, K.Z. Longitudinal assessment of rod function in intermediate age-related macular degeneration with and without reticular pseudodrusen. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2019. – Vol. 60. – P. 1511–1518.

Tang, N., Ma, J., Tao, R. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. // *Sci Rep*. – 2022. – Vol. 12. – P. 927.

Tang, D., Macniven, R., Bender, N. Development, implementation and evaluation of the Online Movement, Interaction and Nutrition for Greater Lifestyles in the Elderly (MINGLE) program: the protocol for a pilot trial. // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17. – P. e0267581.

Taniguchi, H., Shiba, T., Takahashi, M., et al. Cardio-ankle vascular index elevation in patients with exudative age-related macular degeneration. // *J Atheroscler Thromb.* – 2013. – Vol. 20. – P. 903–910.

Tao, Y., Jonas, J.B. Refractive error and smoking habits in exudative age-related macular degeneration in a hospital-based setting. // *Eye (Lond).* – 2010. – Vol. 24. – P. 648–652.

Taskintuna, I., Elsayed, M. E. & Schatz, P. Update on clinical trials in dry age-related macular degeneration. // *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 13–26.

Tatoli, R., Lampignano, L., Donghia, R. Dietary Customs and Social Deprivation in an Aging Population From Southern Italy: A Machine Learning Approach. // *Front. Nutr.* – 2022. – Vol. 9. – P. 811076.

Taubitz, T., Fang, Y., Biesemeier, A. Age, lipofuscin and melanin oxidation affect fundus near-infrared autofluorescence. // *EBioMedicine.* – 2019. – Vol. 48. – P. 592–604.

Taylor, DJ, Jones, L., Binns, A.M. ‘You’ve got dry macular degeneration, end of story’: A qualitative study into the experience of living with non-neovascular age-related macular degeneration. // *Eye.* – 2020. – Vol. 34. – P. 461–473.

Taylor, H.R., Munoz, B., West, S. Visible light and risk of age-related macular degeneration. // *Trans Am Ophthalmol Soc.* – 1990. – Vol. 88. – P. 163–173.

Taylor, H.R., West, S., Munoz, B., Rosenthal, F.S. The long-term effects of visible light on the eye. // *Arch Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 110. – P. 99–104.

Taylor, L.A. Housing and health: An overview of the literature. // *Health Affairs Health Policy Brief.* – 2018.

Te Vazquez, J., Feng, S.N., Orr, C.J. Food insecurity and cardiometabolic conditions: A review of recent research. // *Curr Nutr Rep.* – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 243–54.

Thee, E.F., Meester-Smoor, M.A. Performance of classification systems for age-related macular degeneration in the Rotterdam study. // *Transl Vis Sci Technol.* – 2020. – Vol. 9. – P. 26.

Thomson, R.J., Chazaro, J., Otero-Marquez, O. Subretinal drusenoid deposits and soft drusen: are they markers for distinct retinal diseases? // *Retina.* – 2022. – Vol. 42. – P. 1311–1318.

Tielsch, J.M., Sommer, A., Katz, J. Socioeconomic status and visual impairment among urban Americans. Baltimore Eye Survey Research Group. // *Arch. Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 109. – P. 637–641.

Tisi, A., Feligioni, M. The Impact of Oxidative Stress on Blood-Retinal Barrier Physiology in Age-Related Macular Degeneration. // *Cells* – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 64

Tomany, S.C., Cruickshanks, K.J., Klein, R. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. // *Arch Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122. – № 5. – P. 750–757.

Tomany, S.C., Klein, R., Klein, B.E. The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye study. // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – P. 1526–1533.

Tomany, S.C., Wang, J.J. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – № 7. – P. 1280–1287.

Topouzis, F., Anastasopoulos, E. Association of diabetes with age-related macular degeneration in the EUREYE study. // *Br J Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 93. – P. 1037–1041.

Torquati, L., Mielke, G.I., Brown, W.J. Shift work and the risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. // *Scand J Work Environ Health*. – 2018. – Vol. 44. – № 3. – P. 229–238.

Totan, Y., Yagci, R., Bardak, Y. Oxidative macromolecular damage in age-related macular degeneration. // *Curr Eye Res*. – 2009. – Vol. 34. – P. 1089–1093.

Toussaint, O., Medrano, E., Von Zglinicki T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. // *Experimental Gerontology*. – 2000. – Vol. 35. – № 8. – P. 927–945.

Tratsk, K.S., Thanos, S. UV irradiation causes multiple cellular changes in cultured human retinal pigment epithelium cells. // *Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2003. – Vol. 241. – P. 852–859.

Tsang, N.C.K., Penfold, P.L., Snitch, P.J. Serum levels of antioxidants and age-related macular degeneration. // *Doc Ophthalmol*. – 1992. – Vol. 81. – P. 387–400.

Tsao, S.W., Fong, D.S. Do Statins Have a Role in the Prevention of Age-Related Macular Degeneration? // *Drugs & Aging*. – 2013. – Vol. 30. – P. 205–213.

Tsujikawa, A., Takahashi, K., Obata C. Dry age-related macular degeneration in the Japanese population. // *Jpn J Ophthalmol*. – 2022. – Vol. 66. – P. 8–13

Tuo, J., Ross, R.J., Herzlich, A.A. A high omega-3 fatty acid diet reduces retinal lesions in a murine model of macular degeneration. // *Am J Pathol*. – 2009. – Vol. 175. – P. 799–807.

Turnbull, D.J., Parisi, A.V., Kimlin, M.G. Vitamin D effective ultraviolet wavelengths due to scattering in shade // *J Steroid Biochem Mol Biol* – 2005. – Vol. 96. – P. 431–436

Turner, N., Robker, R.L. Developmental programming of obesity and insulin resistance: does mitochondrial dysfunction in oocytes play a role? // *Mol Hum Reprod*. – 2014. – Vol. 11. – P. 134–139

Uetama, T., Ohno-Matsui, K., Nakahama, K-I. Phenotypic change regulates monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene expression in human retinal pigment epithelial cells. // *J. of Cellular Physiology*. – 2003. – Vol. 197. – № 1. – P. 77–85.

Ueda-Arakawa, N., Ooto, S., Nakata, I, et al. Prevalence and genomic association of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. // *Am J Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 155. – P. 260–269.

Ulvik, S.O., Seland, J.H., Wentzel-Larsen, T. Refraction, axial length and age-related maculopathy. // *Acta Ophthalmol Scand*. – 2005. – Vol. 83. – P. 419–423.

Ulaş, F., Balbaba, M., Özmen, S. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, serum lipids, C-reactive protein and body mass index with age-related macular degeneration. // *Int Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 33. – P. 485–491.

Ulvik SO, Seland JH, Wentzel-Larsen T Refraction, axial length and age-related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005. 83. – P. 419–423.

Vidaurri, J.S., Pe'er, J., Halfon, S.T. Association between drusen and some of the risk factors for coronary artery disease. // *Ophthalmologica*. – 1984. – Vol. 188. – P. 243–247.

Vingerling, J.R., Dielemans, I., Bots, M. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. // *Am J Epidemiol* – 1995. – Vol. 142. – P. 404–409.

Vaicaitiene, R., Luksiene, D.K., Paunksnis, A. et al. Age-related maculopathy and consumption of fresh vegetables and fruits in urban elderly. // *Medicina (Kaunas)*. – 2003. – Vol. 39. – P. 1231–1236.

Van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2003. – Vol. 44. – № 9. – P. 3771–3777.

van Leeuwen, R., Klaver, C.C.W., Vingerling, J.R. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. // *Archives of Ophthalmology*. 2003. – Vol. 121. – № 4. – P. 519–526.

Van Leeuwen, R, Klaver, C.C, Vingerling, J. R. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. // *Eur.J Epidemiol*. – 2003. – Vol. 18. – P. 845–854.

Van Norren, D., Vos, J.J. Spectral transmission of the human ocular media // *Vis. Res.* – 1974. – Vol. 14. – P. 1237–1244.

Vannewkirk, M.R, Nanjan, M.B, Wang, J.J., et al. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. // *Ophthalmology* – 2000. – Vol. 107. – P. 1593–1600.

Varma, R., Fraser-Bell, S. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – №7. – P. 1288–1297.

Vassilev, Z.P., Ruigomez, A., Soriano-Gabarro M. Diabetes, cardiovascular morbidity, and risk of age-related macular degeneration in a primary care population. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*, – 2015. – Vol. 56. – № 3. – P. 1585–1592.

Vavvas, D.G., Daniels, A.B., Kapsala, Z.G. Regression of some high-risk features of age-related macular degeneration (AMD) in patients receiving intensive statin treatment. // *EBioMedicine*. – 2016. – Vol. 5. – P. 198–203.

Venza, I., Visalli, M., Cucinotta, M., Teti, D. Association between oxidative stress and macromolecular damage in elderly patients with age-related macular degeneration. // *Aging Clin Exp Res*. – 2012. – Vol. 24. – P. 21–27

Vercammen, K.A., Moran, A.J., McClain, A.C. Food security and 10-year cardiovascular disease risk among U.S. adults. // *Am J Prev Med*. – 2019. – Vol. 56. – № 5. – P. 689–697.

Vidaurri JS, Pe'er J, Halfon ST. Association between drusen and some of the risk factors for coronary artery disease. // *Ophthalmologica* – 1984. – Vol. 188. – P. 243–247.

Vilariño-García, T., Polonio-González, M.L., Pérez-Pérez, A. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes. // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25. – P. 2338.

Vinding, T., Appleyard, M., Nyboe, J., Jensen, G. Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. // *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. – 1992. – Vol. 70. – P. 66–72.

Vingerling, J.R., Dielemans, I., Bots, M.L. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis – the Rotterdam study. // *Am J Epidemiol.* – 1995. – Vol. 142. – P. 404–409.

Vingerling, J., Dielemans, I., Hofman, A. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. // *Ophthalmology.* – 1995. – Vol. 102. – P. 205–210.

Virgile, M., Tuttle, D., Katz, J. Cognitive pretesting of 2019 American Housing Survey module on housing insecurity research and methodology directorate.

Voichanski, S., Bousquet, E., Abraham, N. En face OCT illustrates the trizonal distribution of drusen and subretinal drusenoid deposits in the macula // *Am J Ophthalmol.* – 2024. – Vol. 261. – P. 187–198.

Voigt, A.P., Mullin, N.K., Stone, E.M. Single-cell RNA sequencing in vision research: insights into human retinal health and disease. // *Prog Retin Eye Res.* – 2020. – P. 100934.

von der Emde, L., Mallwitz, M., Vaisband, M. Retest variability and patient reliability indices of quantitative fundus autofluorescence in age-related macular degeneration: a MACUSTAR study report. // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13. – P. 17417.

Voutilainen-Kaunisto, R.M., Terasvirta, M.E. Age-related macular degeneration in newly diagnosed type 2 diabetic patients and control subjects: a 10-year follow-up on evolution, risk factors, and prognostic significance. // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1672–1678.

Wagner-Schuman, M., Dubis, A.M., Rick, N. Nordgren Race- and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology // *Invest Ophthalmol Vis Sci* – 2011. – Vol. 52. – № 1. – P. 625–34.

Wang, Q, Chappell, R.J., Klein, R. et al. Pattern of age-related maculopathy in the macular area. The Beaver Dam eye study. // *Invest Ophthalmol Visual Sci.* – 1996. – Vol. 37. – P. 2234–2242.

Wonyoung Jung, Je Moon Yoon, Kyungdo Han. Association between Age-Related Macular Degeneration and the Risk of Diabetes Mellitus: A Nationwide Cohort Study. // *Biomedicines* – 2022. – Vol. 10 – Issue 10. – P. 2435

Weiner, D.E., Tighiouart, H., Reynolds, R. Kidney function, albuminuria and age-related macular degeneration in NHANES III. // *Nephrol Dial Transplant.* 2011. – Vol. 26. – P. 3159–3165.

Wetterau, J.R., Aggerbeck L.P. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. // *Science.* – 1992. – Vol. 258. – P. 999–1001

Wieberdink, R. G., Ho, L., Ikram, M.K. Age-related macular degeneration and the risk of stroke: The Rotterdam Study. // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – № 8. – P. 2138–2142.

Wonyoung, Jung, Je Moon Yoon, Kyungdo Han. Association between Age-Related Macular Degeneration and the Risk of Diabetes Mellitus: A Nationwide Cohort Study. // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10. – P. 2435

Wang, J.Y., Xue, S., Thapa. Relation between age-related macular degeneration and cardiovascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Biomed Res Int.* – 2016. – Vol. 101. – P. 8212063

Wang, J.J., Mitchell, P., Smith, W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1998. – Vol. 39. – P. 2167–2171.

- Wang, J.J., Rochtchina, E., Lee, A.J., et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – P. 92–98.
- Wang, L., Clark, M.E., Crossman, D.K. Abundant lipid and protein components of drusen. // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5. – №4. – P. e10329
- Wang, Q., Klei, B. E., Klein, R., Moss, S. E. Refractive status in the Beaver Dam Eye Study. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1994. – Vol. 35. – № 1. – P. 4344–4347.
- Wang, S., Xu, L., Jonas, J.B. Dyslipidemia and eye diseases in the adult Chinese population: the Beijing Eye study. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7
- Wang, Y., Huang, C., Tseng, Y. Refractive Error and Eye Health: An Umbrella Review of Meta-Analyses. // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – P. 759767.
- Wang Y., Wang M., Zhang X. The association between the lipids levels in blood and risk of age-related macular degeneration. // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8. – P. 663.
- Waspodo, N., Giffari, Makkaraka, M.A. Role of excessive weight in intraocular pressure: a systematic review and meta-analysis. // *BMJ Open Ophthalmol*. – 2023. – Vol. 8. – P. 123–128
- Wassel, J., Davis, S., Bardsley, W., Boulton, M. The photoreactivity of the retinal age pigment lipofuscin // *J. Biol. Chem*. – 1999. – Vol. 274. – P. 23828–23832.
- Waugh, N., Loveman, E., Colquitt, J. Treatments for dry age-related macular degeneration and Stargardt disease: a systematic review. // *Health Technol Assess*. – 2018. – Vol. 22. – P. 1–168.
- Weiter, J.J., Delori, F. C, Wing, G. L, & Fitch, K. A. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. // *Am J Ophthalmol* – 1985. – Vol. 99. – P. 185–187.
- West, S. K, Rosenthal, F.S., Bressler, N. M. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. // *Arch.Ophthalmol*. – 1989. – Vol. 107. – P. 875–879.
- Wilder, M.E., Kulie, P., Jensen, C. The impact of social determinants of health on medication adherence: A systematic review and meta-analysis. // *J Gen Intern Med*. – 2021. – Vol. 36. – № 5– P. 1359–1370.
- Williams, D.R., Priest, N., Anderson, N. Understanding associations between race, socioeconomic status and health: Patterns and prospects. // *Health Psychol*. – 2016. – Vol. 35. – № 4. – P. 407–411.
- Wills, N.K., Ramanujam, V.M.S., Chang, J. Cadmium accumulation in the human retina: effects of age, gender, and cellular toxicity. // *Experimental Eye Research*. – 2008. – Vol. 86. – № 1. – P. 41–51.
- Wong, T. Y., Klein R., Sun C. Age-related macular degeneration and risk for stroke. // *Annals of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 145. – № 2. – P. 98–106.
- Wong, T.Y., Klein, R., Klein, B.E., Tomany S.C. Refractive errors and 10-year incidence of age-related maculopathy. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2002. – Vol. 43. – P. 2869–2873.
- Wong, W.L., Su, X, Li, X. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet Global Health*. 2014. – Vol. 2. – № 2 – e106–e116.
- Woo, J.H., Sanjay, S., Au Eong, K.G. The epidemiology of age-related macular degeneration in the Indian subcontinent. // *Acta Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 87. – P. 262–269.

Wood, A., Jeremy, A. Guggenheim. Refractive Error Has Minimal Influence on the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study // *Am J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 206. – P. 87–93.

Wu, J., Uchino, M., Sastry, S.M., Schaumberg D.A. Age-related macular degeneration and the incidence of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – № 3. – P. e89600

Wu, Z., Fletcher, E.L., Kumar, H. Reticular pseudodrusen: a critical phenotype in age-related macular degeneration. // *Prog Retin Eye Res.* – 2021. – Vol. 88 – e: 101017.

Xiayan, Xu, Jing, Wu, Xiaoning, Yu. Regional differences in the global burden of age-related macular degeneration BMC. // *Public Health.* – 2020. – Vol. 20 – Article №: 410.

Xu, L., Li, Y., Zheng, Y., Jonas, J.B. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. // *Br J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 1087–1090.

Xu, L., Xie, X.W., Wang, Y.X., Jonas, J.B. Ocular and systemic factors associated with diabetes mellitus in the adult population in rural and urban China. The Beijing Eye Study. // *Eye (Lond).* – 2009. – Vol. 23. – P. 676–682

Xu, L., Wang, Y.X., Jonas, J.B. Level of education associated with ophthalmic diseases. The Beijing Eye Study. // *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 248. – P. 49–57

Xue, C.C., Cui, J. Peripheral monocyte count and age-related macular degeneration. The Tongren Health Care study. // *Am J Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 227. – P. 143–153.

Xue Chen, Shi Song Rong, Qihua Xu Diabetes Mellitus and Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 19. – № 9. – P. e108196.

Yam, J.C., Kwok, A.K. Ultraviolet light and ocular diseases. // *Int Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 383–400.

Yanbaeva, D.G., Dentener, M.A., Creutzberg, E.C. Systemic effects of smoking. // *Chest.* 2007. – Vol. 131. – № 5. – P. 1557–1566.

Yang, K., Zhan, S.Y., Liang, Y.B. Association of dilated retinal arteriolar caliber with early age-related macular degeneration: the Handan Eye Study. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 250. – P. 741–749.

Yao J, Liu X, Yang Q, et al. Proteomic analysis of the aqueous humor in patients with wet age-related macular degeneration. // *Proteomics.* 2013

Yasuda, M., Kiyohara, Y., Hata, Y., et al. Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population. the Hisayama Study. // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116. – P. 2135–2140.

Ying Li, JiWen Wang, Xiao Jing Zhong, et al. Refractive Error and Risk of Early or Late Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 3. – P. e90897.

Yin-hao Wang, Chen Huang, Yu-lin Tseng, Jing Zhong, and Xue-min Li Refractive Error and Eye Health: An Umbrella Review of Meta-Analyses. // *Front Med (Lausanne)* – 2021. – Vol. 8. – P. 759767.

Yip, J.L., Khawaja A.P., Chan M.P. Cross sectional and longitudinal associations between cardiovascular risk factors and age related macular degeneration in the EPIC-Norfolk Eye study. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10

Yongpeng, Z., Yaxing, W., Jinqiong, Z. The association between diabetic retinopathy and the prevalence of age-related macular degeneration–The Kailuan Eye Study. // *Front Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 922289.

You, Q.S. Xu, L. Yang, H. Five-year incidence of age-related macular degeneration: the Beijing Eye Study. // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – P. 2519–2525.

You, J.I., D.G. Kim, S.Y. Yu, Correlation between topographic progression of geographic atrophy and visual acuity changes. // *Korean J Ophthalmol*, – 2021. – Vol. 35. – P. 448–454

Youn, HY, McCanna, DJ, Sivak, JG. In vitro ultraviolet-induced damage in human corneal, lens, and retinal pigment epithelial cells. // *Mol Vis*. – 2011. – Vol. 17. – P. 237–246.

Yu AL, Birke K, Burger J, Welge-Lussen U. Biological effects of cigarette smoke in cultured human retinal pigment epithelial cells. // *PLoS ONE*. – 2012. – 748501

Yu AL, Fuchshofer R, Kook D. Subtoxic oxidative stress induces senescence in retinal pigment epithelial cells via TGF- β release. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2009. – Vol. 50. – №2. – P. 926–935.

Yu M, Liu Q, Sun J, Yi K, Wu L, Tan X. Nicotine improves the functional activity of late endothelial progenitor cells via nicotinic acetylcholine receptors. // *Biochemistry and Cell Biology*. – 2011. – Vol. 89. – № 4. – P. 405–410.

Yun C, Ahn J, Kim M. Ocular perfusion pressure and choroidal thickness in early age-related macular degeneration patients with reticular pseudodrusen. // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2016. – Vol. 57. – № 15. – P. 6604–6609.

Yuan D, Yuan S, Liu Q (2013) The age-related maculopathy susceptibility 2 polymorphism and polypoidal choroidal vasculopathy in Asian populations: a meta-analysis. // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – P. 2051–2057.

Yurtseven, O.G., Aksoy, S., Arsan, A.K. Evaluation of the Relationship Between Age-related Macular Degeneration and Refractive Error, Socio-demographic Features, and Biochemical Variables in a Turkish Population. // *Turk J Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 48. – № 5. – P. 238–244.

Zarbin, M.A. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. // *Arch Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 122. – № 4. – P. 598–614.

Zhang, Q.Y., Tie, L.J., Wu, S.S., et al. Overweight, obesity, and risk of age-related macular degeneration. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2016. – Vol. 57. – P. 1276–1283.

Zhang, W., Liu, H, Al-Shabraway, M., Caldwell, R. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications. // *J Cardiovasc Dis Res*. – 2011. – Vol. 2. – P. 96–103.

Zhang, Y., Wang, X., Blanco, E., et al. Photoreceptor perturbation around subretinal drusenoid deposits revealed by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. // *Am J Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 158. – P. 584–596.e581.

Zheng, Q., Zong, Y., Li, L., Huang, X., Lin, L., Yang, W. Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in high myopia. // *Ophthalmic Physiol Opt*. – 2015. – Vol. 35. – P. 562–569.

Zhou H, Zhang H, Yu A., et al. Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. // *BMC Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 18. – P. 331–331.

Zhou, Yanping, Wenchang Jia, Jianling Song, Burdens and trends of age-related macular degeneration at global, regional, and national levels, 1990–2021: findings from the 2021 global burden of disease study // *Eye*. – 2025. – Vol. 39,. – P. 1517–1525

Zouache Moussa A, Giuliana Silvestri, Winfried M Amoaku. Comparison of the Morphology of the Foveal Pit Between African and Caucasian Populations // *Transl Vis Sci Technol*. – 2020. – Vol. 9. – № 5. – P. 24.

Zhu, B-Q, Parmley, W.W. Hemodynamic and vascular effects of active and passive smoking. // *American Heart Journal*. – 1995. – Vol. 130. – № 6. – P. 1270–1275.

Zipp, K. How Do You Measure Solar Energy? Solar Power World (2013)

Zouache, M.A. Variability in retinal neuron populations and associated variations in mass transport systems of the retina in health and aging. // *Front Aging Neurosci*. – 2022. – Vol. 14. – P. 778404.

Интернет-источники:

www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015.

www.ophtalmologyscience.org

http://gsp.humboldt.edu/OLM/Courses/GSP_216_Online/lesson2-1/scatter.html

<https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/uvradiation.pdf>

<https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/uvradiation.pdf>

[https://www.solarpowerworldonline.com/2013/04/how-do-you-measure-solar-energy/#:~:text=Global%20Horizontal%20Irradiance%20\(GHI\)%2C,in%20units%20of%20W%2Fm2](https://www.solarpowerworldonline.com/2013/04/how-do-you-measure-solar-energy/#:~:text=Global%20Horizontal%20Irradiance%20(GHI)%2C,in%20units%20of%20W%2Fm2)

<http://www.rchfh.org/wp-content/uploads/2019/01/Healthy-Homes.pdf>

<https://www.ers.usda.gov/data-products/ag-and-food-statistics-charting-the-essentials/food-security-and-nutrition-assistance/#:~:text=Food%20insecurity%20was%20lower%20in,2011%20and%20has%20declined%20since>

http://gsp.humboldt.edu/OLM/Courses/GSP_216_Online/lesson2-1/scatter.html

<https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/uvradiation.pdf>

<https://www.healthcare.gov/glossary/federal-poverty-level-fpl/>

<http://www.rchfh.org/wp-content/uploads/2019/01/Healthy-Homes.pdf>

<https://www.kcmo.gov/home/showpublisheddocument/6700/637571825259646357>

<https://www.kcmo.gov/home/showpublisheddocument/6700/637571825259646357>

<https://www.worldobesity.org/news/>

[economic-impact-of-overweight-and-obesity-to-surpass-4-trillion-by-2035](#)

<https://www.worldobesity.org/news/>

[economic-impact-of-overweight-and-obesity-to-surpass-4-trillion-by-2035](#)

<https://www.kcmo.gov/home/showpublisheddocument/6700/637571825259646357>

<https://www.healthcare.gov/glossary/federal-poverty-level-fpl/>

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_217_allegato.pdf

https://maps.nrel.gov/nsrdb-viewer/?aL=x8CI3i%255Bv%255D%3Dt%26VRLt_G%255Bd%255D%3D1%26oZt_aP%255Bv%255D%3Dt%26oZt_aP%255Bd%255D%3D2&bL=clight&cE=0&lR=0&mC=4.740675384778373%2C23.203125&zL=2,

<https://ocrdata.ed.gov/assets/downloads/CRDC-School-Discipline-Snapshot.pdf>
<https://www.huduser.gov/portal/pdredge/pdr-edge-frm-assst-sec-111918.html>
<https://www.ethnicity-facts-figures.service.gov.uk/uk-population-by-ethnicity/national-and-regional-populations/regional-ethnic-diversity/latest>
<https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/uvradiation.pdf>
https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm
<https://www.ers.usda.gov/data-products/ag-and-food-statistics-charting-the-essentials/food-security-and-nutrition-assistance/#:~:text=Food%20insecurity%20was%20lower%20in,2011%20and%20has%20declined%20since>
<https://www.ers.usda.gov/media/8279/ad2012.pdf>
<https://www.worldobesity.org/news/economic-impact-of-overweight-and-obesity-to-surpass-4-trillion-by-2035>
<https://www.worldobesity.org/news/economic-impact-of-overweight-and-obesity-to-surpass-4-trillion-by-2035>
<https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/uvradiation.pdf>
http://clinicalstudies.info.nih.gov/cgi/wais/bold032001.pl?A_EI-0025.html@lutein200
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009619/>
<http://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-pharmaceuticals-announces-18-month-results-phase-2-study>

Формат 60х90/16, объем 18,25 усл. печ. л.
Бумага 80 г/м². Офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Тираж 1000 Заказ № 2026-449-мб
Отпечатано в типографии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, Москва, ул. Живописная, 46
Тел. +7 (499) 190-93-90
redm@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru

