

УДК: 617.735-007.17:617.751]-053.8/.9-092-07:575.191:577.21

Фролова С. С.

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ВМД В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІЧНИХ ТА ГЕНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ВИЗНАЧЕНИХ ПРИ ПЕРВИННОМУ СКРІНІНГУ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ)
Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (м. Київ)

ss.frolova@gmail.com

Робота була виконана в рамках НДР кафедри офтальмології НМАПО імені П.Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування і профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органу зору» (№ держреєстрації 0116U002821, дати виконання 2016-2020 роки).

Вступ. Слід зазначити, у загальній структурі сліпоти понад 60% припадає на дистрофічні зміни сітківки, серед яких вікова макулярна дегенерація (ВМД) займає далеко не останнє місце. Тривалий бессимптомний перебіг та несвоєчасна діагностика приводять до слабкозорості, зниження професійної працездатності з подальшою інвалідізацією по зору. Соціально-медична значимість цієї патології саме зумовлена швидкою втратою центрального зору та втратою працездатності [3]. Так, за останні 20 років щорічна кількість пацієнтів з цією патологією, вперше визнаних інвалідами по зору, збільшилася в 2,5 рази [5]. Вікова макулярна дегенерація відноситься до мультифакторіальних захворювань. Ведучими факторами ризику вважають: вік [1,15,21,22], жіночу стать [25,26], спадковість [4,6,17], етнічний фактор [13,16], паління [15,20], гіперметропічну рефракцію [2], надлишкова дія сонячного світла та іонізуючого випромінювання [2,7], стан після екстракції катаракти з імплантацією ІОЛ [10], системні фактори, такі як захворювання серцево-судинної системи (атеросклероз і артеріальна гіпертензія), незбалансоване харчування і гіперліпідемія [15,18], тощо.

У наукових дослідженнях останніх років розглядаються чотири основні теорії патогенезу ВМД [12], а саме:

1) первинне старіння ретинального пігментного епітелію і мембрани Бруха; 2) їх пошкодження продуктами перекисного окислення ліпідів і іншими продуктами метаболізму, що утворюються в ході «окислювального стресу»; 3) патологічні зміни гемодинаміки очного яблука, викликані порушенням кровообігу; 4) первинні генетичні дефекти.

Однак, в цілому, тактика і динаміка наукових досліджень патогенезу ВМД на сучасному етапі характеризуються неоднорідністю і відсутністю систематизованого, конструктивного підходу до вивчення явищ, що лежать в основі розвитку патологічних змін в задньому полюсі очного яблука. До сьогодні ще не закінчені дослідження в галузі вивчення впливу генів на розвиток захворювання. Генетичний компонент ВМД складає від 45% до 70% [29]. У низці публікацій останніх років вивчалось зв'язок показників ак-

тивності системної та місцевої запальної реакції, системи комплементу, рівня ферментемії та інших клініко-лабораторних показників з генетичними поліморфізмами при ВМД [19,30,28,27]. Однак результати досліджень різнобічні та дискусійні. В цілому, такі дані доводять патогенетичну значущість та розкривають механізми впливу поліморфних алелей на виникнення та тяжкість проявів захворювання. Таким чином, враховуючи результати досліджень багатьох авторів світових наукових шкіл актуальним та своєчасним є визначення ключових показників ліпідограми та показників загального аналізу крові у пацієнтів на ВМД, які досить легко можна визначити на поліклінічному етапі при первинному скрінингу пацієнтів, що дозволить сформувати алгоритм моніторингу пацієнтів з цією патологією.

Мета дослідження – визначення зв'язку клініко-лабораторних показників з генотипами поліморфізмів генів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 та rs699947) у різних групах хворих з віковою макулярною дегенерацією в українській популяції.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводилось на базі офтальмологічного відділення клініко-діагностичного центру Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, та клінічній базі кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика – Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока». В дослідженні приймали участь 182 пацієнта (364 ока), які були розділені згідно визначення стадії ВМД за новою клінічною класифікацією ВМД Н.В. Пасечнікової (2010) на групи наступним чином:

основна група – 288 очей (144 пацієнта): I підгрупа основної групи – «суха» форма – 128 очей (64 пацієнта) з віковою макулопатією або віковою макулярною дегенерацією (суха форма, на одному чи на обох очах); II підгрупа основної групи – «волога» форма – 160 очей (80 пацієнтів) з трансудативним відшаруванням пігментного епітелію сітківки (ексудативна форма ВМД, субретинальний фіброз на одному чи на обох очах).

Група порівняння склали 76 очей (38 пацієнтів) без вікової макулярної дегенерації.

Крім того, при проведенні дослідження проводився аналіз порівняння розподілу генотипів та алелей з ураженням одного або обох очей. Для цього використовували результати обстеження пацієнтів

основної групи. Розподіл пацієнтів здійснювали за умов наявності у оці макулярного набряку та/або субретинальної неоваскуляризації. Пацієнтів, що мали ураження одного ока, було 126, пацієнтів з двобічним ураженням – 18.

Офтальмологічні дослідження включали візометрію з розрахунком максимальної гостроти зору з корекцією, біомікроскопію переднього та заднього відрізка очей за допомогою щілинної лампи та лінзи для біомікроскопії (SL-3C, Topcon Corporation, Japan; Ocular MaxField® 78D, USA), рефрактометрію (RM- 8800, Topcon Corporation, Japan), пневмотонометрію (CT-80, Topcon Corporation, Japan), периметрію (Humphrey, Zeiss), оптичну когерентну томографію з розрахунком центральної товщини сітківки, величини набряку сітківки, визначення наявності або відсутності субретинальної неоваскуляризації (3D-OCT-1000, Topcon Corporation, Japan). У разі необхідності проводилася флюоресцентна ангиографія сітківки.

Лабораторні дослідження включали визначення показників загального аналізу крові (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ, гемоглобіну), глюкози крові та ключових показників ліпідограми (холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), індексу атерогенності (ІА), тригліцеридів. Усі результати досліджень фіксували в статистичній карті обстеження пацієнта.

Поліморфні варіанти генів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 та rs699947) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням реактивів TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies (США) в автоматичному ампліфікаторі Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010 та пакета програм SPSS 11.0, MedStat (2004-2012) використовуючи дисперсійний аналіз порівняння середніх величин. У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0.05.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані результати вивчення взаємозв'язку поліморфізмів генів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 та rs699947) у різних групах хворих на ВМД з клінічними, офтальмологічними та лабораторними показниками по групах хворих наведено в **таблицях 1-4**. Табличний матеріал включає в себе лише показники, значення яких статистично значуще розрізнялися у залежності від генотипу ($p < 0,05$).

Як свідчать результати, в групі порівняння (**табл. 1**) наявність предкової гомозиготи G/G у поліморфізмі гена ARMS rs10490924 визначало більші показники індексу маси тіла (ІМТ), центральної товщини сітківки (ЦТС), а також вмісту у крові ліпопротеїдів наднизької щільності (ЛПДНЩ) і глюкози. Однак рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) був значно нижчим. Такі показники більшою мірою ха-

рактерні для порушень ліпідного обміну – ожиріння та атерогенної дисліпідемії.

В той же час поліморфізм rs800292 гена CFH мав виражений взаємозв'язок з ІМТ, рівнем у крові холестерину і тригліцеридів (ТГ). У носіїв мінорної алелі А також відмічався більший рівень у крові холестерину та ТГ.

Крім того, аналіз результатів показав, що поліморфізми гена VEGFA також були зв'язані з показниками ліпідограми крові. У носіїв мінорної гомозиготи С/С rs2010963 визначалися більші рівні холестерину, ТГ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та індексу атерогенності (ІА). Проте більший вміст у крові лейкоцитів, тромбоцитів і менше значення ШОЕ були притаманними для носіїв мінорної алелі rs699947.

На наш погляд, виявлені тенденції у пацієнтів групи порівняння, безумовно, відбивають стан індивідуальної реактивності гуморальних регуляторних систем і можуть сприяти розвитку захворювання. Отримані дані були враховані при подальшому аналізі взаємозв'язків клініко-лабораторних показників з поліморфними генотипами при ВМД (у пацієнтів основної групи).

При аналізі результатів у пацієнтів основної групи, а саме І підгрупи, які мали «суху» форму ВМД (**табл. 2**), носіям мінорної алелі Т поліморфізму rs10490924 ARMS2 були притаманні менша тривалість розвитку хвороби та більший вміст у крові холестерину та ЛПНЩ, а також більші значення ІА, які вже знаходилися у зоні патологічних значень. Аналогічні дані отримані й для мінорної алелі А rs800292 гена CFH, для носіїв якої були характерні більші значення ЦТС, вмісту у крові холестерину, ЛПНЩ та ЛПДНЩ, індексу атерогенності. Також притаманним було збільшення кількості у крові еритроцитів та тромбоцитів.

Отже, такі дані вказують на патогенетичне значення мінорних (ризикових по виникненню до ВМД) алелей цих поліморфізмів, які, на відміну від групи порівняння, обумовлюють гіперхолестеринемію, атерогенну дисліпідемію та згущення крові. Всі ці фактори мають певне патогенетичне значення для ВМД [8,11,14].

Носії ризикових алелей поліморфізмів гена VEGFA відрізнялися більшими значеннями у крові ТГ і глюкози (rs2010963), та ІМТ, холестерину, ЛПДНЩ (rs699947). Тобто, в цілому, також мали патогенетичне значення для розвитку ВМД.

Аналіз показників у пацієнтів ІІ підгрупи основної групи, які мали «вологу» форму ВМД показав наступне (**табл. 3**). Носії мінорної алелі Т поліморфізму rs10490924 гена ARMS2 мали істотно меншу гостроту зору на обох очах. При цьому, на відміну від пацієнтів І підгрупи основної групи («суха» форма ВМД), вони мали менші значення рівнів у крові ТГ, ЛПДНЩ, глюкози, а також лейкоцитів та гемоглобіну.

Носії мінорної алелі А поліморфізму rs800292 гена CFH також мали істотно нижчу гостроту зору на обох очах, значно більшу ЦТС, вищий рівень у крові ТГ та більше значення індексу атерогенності. Крім того, ШОЕ у них була нижчою. Загалом, зміни клініко-лабораторних показників у пацієнтів ІІ підгрупи

Таблиця 1.

Залежність офтальмологічних та клініко-лабораторних показників від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів без ВМД (група порівняння), n= 76

основної групи були не такі виражені, як у пацієнтів I підгрупи, що мали «суху» форму ВМД (табл. 2).

Отже при «вологій» формі мінорні ризикові алелі цих поліморфізмів не були пов'язані з такими патогенетичними факторами, як гіперхолестеринемія, атерогенна дисліпідемія та гемоконцентрація.

Носії ризикових алелей поліморфізмів гена VEGFA відрізнялися більшими тривалістю хвороби та величинами ЦТС, істотно меншою гостротою зору та кількістю у крові тромбоцитів. При чому фактор гостроти зору та кількість тромбоцитів був найбільш виражений для rs699947 гена VEGFA. Чіткого зв'язку з показниками ліпідограми визначено не було. Тобто, патогенетичне значення для розвитку «вологої» форми ВМД, також як і для rs10490924 та rs800292 полягало у інших патогенетичних механізмах, які призводили до зниження гостроти зору та набряку сітківки.

Як свідчать результати клінічних досліджень останніх років [23,24,31], поліморфні варіанти генів, які мають відношення до розвитку ВМД, сприяють найшвидшому залученню у патологічний процес парного ока.

При проведенні дослідження, нами було проведено порівняння розподілу генотипів та алелей з ураженням одного або обох очей (табл. 4), використовуючи результати обстеження пацієнтів основної групи.

Аналіз отриманих даних показав (табл. 4), що всі досліджені поліморфізми мають значущий зв'язок із двобічним ураженням при ВМД. Особливо це стосувалося rs800292 гена CFH: ризик двобічного ураження для носіїв мінорної гомозиготи G/G був збільшений у 19,2 рази (OR=19,24; 95% ВІ 6,01-61,61). Мінорна гомозигота A/A поліморфізму rs699947 гена VEGFA підвищувала такий ризик у 7,4 рази (OR=7,38; 95% ВІ 2,19-24,82), мінорна гомозигота C/C поліморфізму rs2010963 гена VEGFA – у 3,6 рази (OR=3,58; 95% ВІ 1,23-10,41) і мінорна гомозигота T/T поліморфізму rs10490924 гена ARMS2

– у 1,8 рази (OR=1,84; 95% ВІ 0,36-9,46). Для останнього поліморфізму зв'язок з двобічним ураженням мала також гетерозигота G/T, яка підвищувала його ризик у 4,0 рази (OR=4,00; 95% ВІ 0,88-18,21).

Предкові гомозиготи знижували ризик двобічного ураження у 14,3 рази (поліморфізм rs10490924 гена ARMS2), у 12,5 рази (поліморфізми rs800292 гена CFH і rs699947 гена VEGFA) та у 3,8 рази (поліморфізми rs2010963 гена VEGFA).

Таким чином, результати проведених нами досліджень у хворих з української популяції при стратифікації за можливістю розвитку ВМД в залежності від клінічних та генетичних показників показали, що при «сухій» формі ВМД поліморфізми rs10490924 гена ARMS2 і rs800292 гена CFH мали патогенетич-

Показник	ARMS2, rs10490924			Критерій F	Рівень значущості відмінності, p
	G/G (n=16)	G/T (n=22)	T/T (n=0)		
ІМТ, кг/м ²	30,08±0,64	27,67±0,51	–	8,928	0,005
ЦТС, мкм	227,50±3,02	213,55±2,82	–	11,098	0,002
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39±0,03	0,30±0,03	–	4,297	0,045
ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,04	1,44±0,06	–	7,779	0,008
Глюкоза, ммоль/л	5,24±0,18	4,70±0,09	–	8,559	0,006
	CFH, rs800292				
	G/G (n=22)	G/A (n=14)	A/A (n=2)		
ІМТ, кг/м ²	28,09±0,55	30,05±0,65	28,04±1,41	4,244	0,022
Хол, ммоль/л	4,44±0,16	5,53±0,28	5,55±0,32	8,766	0,001
ТГ, ммоль/л	1,72±0,12	1,94±0,18	1,40±0,40	3,688	0,035
	VEGFA, rs2010963				
	G/G (n=20)	G/C (n=16)	C/C (n=2)		
Хол, ммоль/л	4,98±0,18	4,58±0,24	7,20±0,10	8,042	0,001
ТГ, ммоль/л	1,87±0,11	1,49±0,19	2,65±0,05	4,134	0,024
ЛПНЩ, ммоль/л	2,75±0,22	2,39±0,25	4,55±0,05	4,297	0,021
ІА, ум.од.	3,54±0,16	2,61±0,12	3,95±0,05	12,032	1,05E-04
Тромбоцити, Г/л	193,0±5,9	206,1±3,8	342,50±7,50	42,785	3,98E-10
	VEGFA, rs699947				
	C/C (n=8)	C/A (n=30)	A/A (n=0)		
Лейкоцити, Г/л	5,65±0,35	6,65±0,21	-	4,879	0,034
Тромбоцити, Г/л	182,3±10,2	212,8±7,2	-	4,141	0,049
ШОЕ, мм/год.	11,50±2,01	8,67±0,37	-	5,265	0,028

Примітка: ІА – індекс атерогенності; ІМТ – індекс маси тіла; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди наднизької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ТГ – тригліцериди; Хол – холестерин.

Таблиця 2.

Залежність офтальмологічних та клініко-лабораторних показників від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів з ВМД («суха» форма – I підгрупа основної групи), n= 128

Показник	ARMS2, rs10490924			Критерій F	Рівень значущості відмінності, p
	G/G (n=18)	G/T (n=42)	T/T (n=4)		
ТХ, роки	7,56±1,80	2,33±0,50	4,50±2,02	7,193	0,002
Хол, ммоль/л	5,48±0,26	5,57±0,17	7,40±1,56	4,123	0,021
ЛПНЩ, ммоль/л	3,41±0,21	3,70±0,15	5,45±1,36	5,620	0,006
ІА, ум.од.	3,04±0,31	3,44±0,20	5,20±0,92	4,379	0,017
	CFH, rs800292				
	G/G (n=32)	G/A (n=24)	A/A (n=8)		
ТХ, роки	4,06±0,98	1,58±0,16	10,50±2,51	10,965	8,55E-05
ЦТС, OD, мкм	221,75±3,93	247,75±6,16	265,13±32,30	5,331	0,007
ЦТС, OS, мкм	234,63±5,17	241,58±4,94	287,75±33,15	5,486	0,006
Хол, ммоль/л	5,53±0,17	5,26±0,21	7,35±0,72	10,071	1,66E-04
ЛПНЩ, ммоль/л	3,73±0,16	3,25±0,19	5,13±0,62	9,597	2,38E-04
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,24±0,02	0,21±0,02	1,45±1,11	4,569	0,014
ЛПВЩ, ммоль/л	1,27±0,05	1,51±0,07	1,21±0,06	4,948	0,010
ІА, ум.од.	3,49±0,19	2,92±0,31	4,83±0,44	6,767	0,002
Еритроцити,Т/л	4,79±0,07	4,60±0,07	4,90±0,03	3,324	0,043
Тромбоцити, Г/л	210,4±6,3	234,9±9,4	248,5±18,1	3,876	0,026
	VEGFA rs2010963				
	G/G (n=22)	G/C (n=30)	C/C (n=12)		
ТХ, роки	3,55±1,07	2,60±0,67	8,00±2,19	5,011	0,010
ТГ, ммоль/л	1,24±0,13	1,05±0,05	1,67±0,21	5,952	0,004
Глюкоза, ммоль/л	5,26±0,12	5,11±0,10	6,05±0,26	9,434	2,69E-04
Тромбоцити, Г/л	235,4±11,6	227,9±5,3	195,3±12,2	3,753	0,029
Гемоглобін, г/л	133,73±3,07	140,00±1,61	151,00±3,54	8,543	0,001
	VEGFA rs699947				
	C/C (n=22)	C/A (n=40)	A/A (n=2)		
ТХ, роки	5,36±1,37	2,45±0,51	18,00±2,00	12,609	2,61E-05
ІМТ, кг/м ²	25,88±0,53	26,79±0,53	32,66±0,67	4,658	0,013
Хол, ммоль/л	6,10±0,34	5,31±0,15	7,70±0,90	5,777	0,005
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,27±0,03	0,22±0,02	4,75±4,51	29,072	1,36E-09
Глюкоза, ммоль/л	5,70±0,19	5,16±0,08	5,10±0,20	4,666	0,013

Примітка: ІА – індекс атерогенності; ІМТ – індекс маси тіла; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди наднизької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ТГ – тригліцериди; ТХ – тривалість хвороби; Хол – холестерин.

не значення та сприяли гіперхолестеринемії, атерогенній дисліпідемії та згущенню крові. У меншій мірі це було характерно для поліморфізмів гена VEGFA. При «вологій» формі ВМД поліморфізми вказаних генів не були пов'язані з цими патогенетичними факторами, але сприяли істотно нижчій гостроті зору на обох очах та набряку сітківки. Мінорні гомозиготні генотипи всіх досліджених поліморфізмів суттєво збільшували ризик двобічного ураження при ВМД, тоді як предкові гомозиготи такий ризик суттєво зменшували.

Результати проведених досліджень показали високу значимість генетичного методу для оцінки можливих факторів ризику розвитку різних форм ВМД. Широка поширеність вікової макулярної дегенерації серед старших вікових груп та темпи зростання рівнів захворюваності, складність лікування розвинутих її форм робить проблему ранньої діагностики та можливості спостереження за перебігом даної хвороби актуальною проблемою сучасної офтальмології. Незважаючи на існуючі світові сучасні можливості виявлення генів-позитивних по даному захворюванню груп, генетичні дослідження, які проводяться в нашій країні поодинокі та не впроваджені в достатній мірі для проведення скринінгу ВМД і визначення груп ризику для її ускладнених форм [9].

Хоча ВМД є хворобою вікового характеру, однак стверджувати, що всі люди, що досягли похилого віку, обов'язково нею захворюють, не можливо. В зв'язку з цим існує велика необхідність у виявленні об'єктивних ознак максимально раннього початку дегенеративного процесу, а також визначенні критеріїв його прогресування. Загально відомо про великі складнощі у лікуванні пізніх форм вікової макулярної дегенерації та неможливість повернення втрачених зорових функцій. Проте гарна відповідь на рано почате консервативне лікування робить питання щодо ранньої діагностики ВМД надзвичайно актуальним і своєчасним. Тому сучасна офтальмо-

Залежність офтальмологічних та клініко-лабораторних показників від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів з ВМД («волога» форма – II підгрупа основної групи), n= 160

гія вимушена шукати такі методи дослідження, які дозволять скласти уявлення про тонкі функціональні порушення структур, на самому ранньому етапі втягування в патологічний процес при ВМД, в ідеалі, на доклінічному етапі розвитку цього захворювання. Необхідно мати можливість виділити пацієнтів у групи максимального ризику розвитку дистрофічного процесу центральної області сітківки за різними його формами, для зміни та коригування режиму їх диспансерного спостереження, формування відповідних рекомендацій по стилю життя та прийому профілактичних препаратів. Все це буде сприяти цільовому максимально довгому збереженню зорових функцій у пацієнтів з такими важкими, інвалідизуючими захворюваннями, як вікова макулярна дегенерація [9]. Крім того, формування груп ризику та впровадження визначення генетичних маркерів допоможе у плануванні індивідуального менеджменту для кожного пацієнта без ВМД, що значно підвищить якість офтальмологічної допомоги на первинному та вторинному рівні надання медичної допомоги населенню України.

Висновки. Поєднання визначення клінічних та генетичних показників при первинному скринінгу на поліклінічному етапі – сучасні та перспективні способи ранньої, доклінічної діагностики пацієнтів на ВМД.

Дослідження визначили, що при «сухий» формі ВМД поліморфізми rs10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH, rs2010963 гена VEGFA і rs699947 гена VEGFA мають патогенетичне значення та сприяють гіперхолестеринемії, атерогенній дисліпідемії та згущенню крові.

Показник	ARMS2, rs10490924			Критерій F	Рівень значущості відмінності, p
	G/G (n=16)	G/T (n=58)	T/T (n=6)		
МГЗК, OD	0,49±0,09	0,36±0,04	0,11±0,05	3,170	0,048
МГЗК, OS	0,55±0,07	0,36±0,04	0,22±0,07	3,522	0,034
ТГ, ммоль/л	1,71±0,19	1,31±0,09	0,85±0,09	4,011	0,022
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39±0,04	0,26±0,02	0,16±0,03	7,503	0,001
Лейкоцити, Г/л	7,63±0,54	6,34±0,17	5,57±0,52	6,192	0,003
Гемоглобін, г/л	153,69±2,63	137,00±1,75	139,50±5,51	10,586	8,67E-05
	CFH, rs800292				
	G/G (n=23)	G/A (n=37)	A/A (n=20)		
МГЗК, OD	0,62±0,07	0,33±0,05	0,13±0,04	16,753	9,11E-07
МГЗК, OS	0,55±0,06	0,40±0,05	0,17±0,04	9,796	1,62E-04
ЦТС, OD, мкм	240,7±9,3	335,6±25,0	386,8±34,1	7,087	0,001
Хол, ммоль/л	6,26±0,22	5,34±0,16	6,34±0,27	8,289	0,001
ТГ, ммоль/л	0,98±0,08	1,41±0,11	1,69±0,19	6,362	0,003
ЛПНЩ, ммоль/л	4,40±0,18	3,38±0,15	4,13±0,27	8,452	4,80E-04
ІА, ум.од	3,15±0,25	3,42±0,17	4,10±0,28	3,817	0,026
Лейкоцити, Г/л	6,01±0,21	7,05±0,28	6,21±0,35	3,968	0,023
ШОЕ, мм/год.	10,09±0,94	10,70±0,64	6,95±0,45	6,865	0,002
	VEGFA rs2010963				
	G/G (n=21)	G/C (n=45)	C/C (n=14)		
ТХ, роки	2,48±0,30	3,84±0,52	5,21±1,07	3,175	0,047
ЦТС, OD, мкм	291,86±25,94	301,62±18,41	427,57±47,71	5,453	0,006
Хол, ммоль/л	6,50±0,26	5,44±0,14	6,21±0,29	8,358	0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	4,51±0,22	3,45±0,16	4,21±0,18	9,316	2,38E-04
ШОЕ, мм/год.	11,00±0,69	9,89±0,65	6,50±0,49	6,385	0,003
	VEGFA rs699947				
	C/C (n=10)	C/A (n=58)	A/A (n=12)		
ТХ, роки	1,50±0,27	3,47±0,41	6,83±0,94	9,637	1,84E-04
МГЗК, OD	0,55±0,09	0,38±0,04	0,14±0,07	4,602	0,013
МГЗК, OS	0,69±0,07	0,38±0,04	0,18±0,05	9,005	3,06E-04
ЦТС, OD, мкм	311,30±31,99	291,16±14,38	474,00±58,57	10,455	9,62E-05
Тромбоцити, Ед/л	188,50±14,00	210,71±6,30	242,17±11,11	3,847	0,026
Гемоглобін, г/л	149,60±2,33	140,52±1,98	133,00±3,03	3,931	0,024

Примітка: ІА – індекс атерогенності; ІМТ – індекс маси тіла; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди наднизької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; МГЗК – максимальна гострота зору з корекцією; ТГ – тригліцериди; ТХ – тривалість хвороби; Хол – холестерин.

Таблиця 4.

Значущість відмінностей (р за критерієм χ^2) в розподілі генотипів та алелей поліморфізмів між пацієнтами, які мають ВМД на одному оці або на обох очах, ступінь асоціації генотипів з ураженням одного або обох очей (OR) при вірогідному інтервалі 95%, n= 162

В той же час, при «вологій» формі ВМД поліморфізми вказаних генів не пов'язані з цими патогенетичними факторами.

Перспективи подальших досліджень. Проведений аналіз літератури свідчить про те, що доклінічна діагностика ВМД є актуальним завданням офтальмології на сучасному етапі. Тому своєчасним видається провести подальше поглиблене дослідження визначення поліморфізмів генів ARMS2 (rs10490924), CFH(rs800292), VEGFA (rs2010963 та rs699947) з розвитком ВМД у пацієнтів Української популяції і науково обґрунтувати модель індивідуального генетичного менеджменту та удосконалити організацію офтальмологічної допомоги пацієнтам з ВМД на поліклінічному етапі.

Генотипи	ARMS2 rs10490924					
	2 ока	1 око	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
G/G	0,000	0,270	6,49	0,04	0,07	0,00-1,24
G/T	0,889	0,667			4,00	0,88-18,21
T/T	0,111	0,063			1,84	0,36-9,46
CFH rs800292						
G/G	0,056	0,429	37,18	9,0E-9	0,08	0,01-0,61
G/A	0,222	0,452			0,35	0,11-1,11
A/A	0,722	0,119			19,24	6,01-61,61
VEGFA rs2010963						
G/G	0,111	0,325	7,38	0,02	0,26	0,06-1,18
G/C	0,500	0,524			0,91	0,34-2,44
C/C	0,389	0,151			3,58	1,23-10,41
VEGFA rs699947						
C/C	0,000	0,254	16,37	0,0003	0,08	0,00-1,34
C/A	0,667	0,683			0,93	0,33-2,66
A/A	0,333	0,063			7,38	2,19-24,82

Література

1. Astakhov YU.S. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya / YU.S. Astakhov, A.B. Lisochkina, F.Ye. Shadrichiev // V kn.: Oftal'mologiya. Klinicheskiye rekomendatsii. – M., 2006. – S. 164-188.
2. Bezdetko P.A. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya: metod. ukaz. dlya studentov-inostrantsev / P.A. Bezdetko, N.V. Panchenko, Ye.P. Muzhichuk [i dr.]. – Khar'kov: KHNMU, 2015. – S. 3-11.
3. Bezkorovayna I.M. Faktori riziku viniknennya vikovoi makulyarnoi degeneratsii / I.M. Bezkorovayna // Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik. – 2013. – T. 16, № 3 (2). – S. 29-31.
4. Belehova S.G. Rol' geneticheski determinirovannykh faktorov v patogeneze vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii / S.G. Belehova, YU.S. Astakhov // Oftal'mol. vedomosti. – 2015. – № 4. – S. 30-39.
5. Dunayeva M.V. Kollagenoplastika s retinalaminom v lechenii vozrastnoy makulodistrofii / M.V. Dunayeva // «Zdorov'ye Ukrainy». – 2009. – № 9. – S. 62-63.
6. Yegorov V.V. Kliniko-morfometricheskiye osobennosti izmeneniy makuly u bol'nykh sakharnym diabetom posle fakoemul'sifikatsii katarakty / V.V. Yegorov, A.V. Yegorova, G.P. Smolyakova // Vestn. oftal'mol. – 2008. – № 1. – S. 22-25.
7. Yegorov Ye.A. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya. Voprosy patogeneza, diagnostiki i lecheniya / Ye.A. Yegorov, I.A. Romanenko // RMZH «Klinicheskaya oftal'mologiya». – 2009. – № 1. – S. 42.
8. Yegorov Ye.A. Sovremennyye napravleniya v lechenii involyutsionnoy tsentral'noy khorioretinal'noy distrofii / Ye.A. Yegorov, D.V. Kats // Aktual'nyye voprosy terapii. – 2006. – № 5. – S. 2-6.
9. Zykova A.V. Vozmozhnosti ranney diagnostiki i dinamicheskogo nablyudeniya techeniya vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii / A.V. Zykova, I.S. Yushkova, V.M. Rzayev, E.N. Eskina // Vestnik oftal'mologii. – 2014. – № 3. – S. 60-66.
10. Linnik L.F. Razrabotka i vnedreniye v praktiku iskusstvennykh khrustalikov glaza s yestestvennoy spektral'noy kharakteristikoy / L.F. Linnik, K.H.P. Takhchidi, M.A. Ostrovskiy [i dr.] // Zdravookhraneniye i medtekhnika. – 2004. – T. 9, № 5. – S. 35-36.
11. Nashchenkova O.V. Primeneniye biologicheskii aktivnykh veshchestv v lechenii vozrastnoy makulodistrofii / O.V. Nashchenkova // Klin. oftal'mol. – 2004. – T. 5, № 2. – S. 82-84.
12. Khoroshikh YU.I. Sovremennyye vzglyady na problemu patogeneza i lecheniya «vlazhnoy» formy vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii / YU.I. Khoroshikh, O.I. Krivosheina // Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya. – 2014. – № 2. – S. 1-22.
13. Bressler S.B. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group / S.B. Bressler, M.G. Maguire, N.M. Bressler, S.L. Fine // Arch Ophthalmol. – 1990. – Vol. 108. – P. 1442-1447.
14. Cherney E.F. Pathogenesis of vascular macular degeneration / E.F. Cherney // Ophthalmological Congress "White Nights": abstracts book. – St. Petersburg, 2001. – P. 3-5.
15. Clemons T.E. 3rd. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19 / T.E. Clemons, R.C. Milton, R. Klein, J.M. Seddon, F.L. Ferris // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112 (4). – P. 33-99.
16. Friedman D.S. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey / D.S. Friedman, J. Katz, N.M. Bressler, B. Rahmani, J.M. Tielsch // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106. – P. 1049-1055.

17. Gass D.J. Drusen and disciform macular detachment and degeneration / D.J. Gass // *Trans Am Ophthalmol Soc.* – 1972. – Vol. 70. – P. 409-436.
18. Kabasawa S. Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population / S. Kabasawa, K. Mori, K. Horie Inoue [et al.] // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 118. – P. 1082-1088.
19. Kawa M.P. Complement system in pathogenesis of AMD: dual player in degeneration and protection of retinal tissue / M.P. Kawa, A. Machalinska, D. Roginska, B. Machalinski // *J. Immunol. Res.* – 2014. – 483960. — doi: 10.1155/2014/483960.
20. Khan J.C. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation / J.C. Khan, D.A. Thurlby, H. Shahid [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 75-80.
21. Klein R.J. Ten year incidence and progression of age related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study / R.J. Klein, B.E. Klein, S.C. Tomany [et al.] // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1767-1779.
22. Klein R.J. Complement factor H polymorphism in age related macular degeneration / R.J. Klein, C. Zeiss, E.Y. Chew [et al.] // *Science.* – 2005. – Vol. 308. – P. 385-389.
23. Lechanteur Y.T. Association of Smoking and CFH and ARMS2 Risk Variants With Younger Age at Onset of Neovascular Age-Related Macular Degeneration / Y.T. Lechanteur, P.L. van de Camp, D. Smailhodzic [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 133 (5). – P. 533-541. — doi: 10.1001/jama-ophthalmol.2015.18.
24. Miyake M. Pachychoroid neovasculopathy and age-related macular degeneration / M. Miyake, S. Ooto, K. Yamashiro [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 6 (5). – P. 162-174. — doi: 10.1038/srep16204.
25. O'Shea J.G. Age-related macular degeneration / J.G. O'Shea // *Postgrad. Med. J.* – 1998. – Vol. 74 (840). – P. 203-207.
26. O'Shea J.G. Age-related macular degeneration: a leading cause of blindness / J.G. O'Shea // *Med. J. Aust.* – 1996. – Vol. 165 (10). – P. 561-564.
27. Paun C.C. A Novel Complotype Combination Associates with Age-Related Macular Degeneration and High Complement Activation Levels in vivo / C.C. Paun, Y.T. Lechanteur, J.M. Groenewoud [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 31 (6). – P. 265-268. — doi: 10.1038/srep26568.
28. Ristau T. Impact of the common genetic associations of age-related macular degeneration upon systemic complement component C3d levels / T. Ristau, C. Paun, L. Ersoy [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 27; 9 (3). – P. 934-959. — doi: 10.1371/journal.pone.0093459.
29. Seddon J.M. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences / J.M. Seddon, J. Cote, W.F. Page, S.H. Aggen, M.C. Neale // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123 (3). – P. 321-327.
30. Soheilian R. C-reactive protein and complement factor H polymorphism interaction in advanced exudative age-related macular degeneration / R. Soheilian, M.H. Jabbarpour Bonyadi, H. Moein [et al.] // *Int. Ophthalmol.* – 2016. – P. 17-28.
31. Tamura H. Association of ARMS2 genotype with bilateral involvement of exudative age-related macular degeneration / H. Tamura, A. Tsujikawa, K. Yamashiro [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 154 (3). – P. 542-548. — e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.042.

УДК 617.735-007.17:617.751]-053.8/.9-092-07:575.191:577.21

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ВМД В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІЧНИХ ТА ГЕНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ВИЗНАЧЕНИХ ПРИ ПЕРВИННОМУ СКРІНІНГУ

Фролова С. С.

Резюме. Вікова макулярна дегенерація відноситься до мультифакторіальних захворювань. Ведучими факторами ризику вважають: вік, жіночу стать, спадковість, етнічний фактор, паління, гіперметропічну рефракцію, надлишкова дія сонячного світла та іонізуючого випромінювання, стан після екстракції катаракти з імплантацією ІОЛ, системні фактори. Однак, тактика і динаміка наукових досліджень патогенезу ВМД на сучасному етапі характеризуються неоднорідністю і відсутністю систематизованого, конструктивного підходу. Остаточо не визначено та не закінчені дослідження щодо вивчення впливу генів на розвиток захворювання. В статті представлено аналіз дослідження зв'язку клініко-лабораторних показників з генотипами поліморфізмів генів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 та rs699947) у різних групах хворих з віковою макулярною дегенерацією в українській популяції. В дослідженні приймали участь 182 пацієнта (364 ока) з «сухою» (64 пацієнта) і «вологою» (80 пацієнтів) формами ВМД. Всім пацієнтам було проведено комплексне офтальмологічне та лабораторне дослідження. Поліморфні варіанти генів визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням реактивів TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies (США) в автоматичному ампліфікаторі Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat (2004-2012). Результати досліджень вказують на патогенетичне значення мінорних (ризикових по виникненню ВМД) алелей поліморфізмів rs800292 гена CFH, rs2010963 і rs699947 гена VEGFA які, на відміну від групи порівняння, обумовлюють гіперхолестеринемію, атерогенну дисліпідемію та згущення крові. Всі ці фактори мають певне патогенетичне значення для «сухої» форми ВМД. При «вологій» формі мінорні ризикові алелі поліморфізму rs10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH не були пов'язані з такими патогенетичними факторами. Крім того, аналіз результатів вказував, що всі досліджені поліморфізми мають значущий зв'язок із двобічним ураженням при ВМД. Особливо це стосувалося rs800292 гена CFH.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація, поліморфізм, алелі, гени, ARMS2, CFH і VEGFA.

УДК 617.735-007.17:617.751]-053.8/.9-092-07:575.191:577.21

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ВМД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ ПРИ ПЕРВИЧНОМ СКРИНИНГЕ

Фролова С. С.

Резюме. Возрастная макулярная дегенерация относится к мультифакториальным заболеваниям. Ведущими факторами риска считают возраст, женский пол, наследственность, этнический фактор, курение, гиперметропическую рефракцию, избыточное воздействие солнечного света и ионизирующего излучения, состояние после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ, системные факторы. Однако, тактика и динамика научных исследований патогенеза ВМД на современном этапе характеризуются неоднородностью и отсутствием систематизированного, конструктивного подхода. Окончательно не определены и не закончены

исследования по изучению влияния генов на развитие заболевания. В статье представлено анализ исследования связи клинико-лабораторных показателей с генотипами полиморфизмов генов ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 и rs699947) в разных группах больных с возрастной макулярной дегенерацией в украинской популяции. В исследовании принимали участие 182 пациента (364 глаза) с «сухой» (64 пациента) и «влажной» формами ВМД. Всем пациентам было проведено комплексное офтальмологическое и лабораторные исследования. Полиморфные варианты генов определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием реактивов TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies (США) в автоматическом амплификаторе Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS 11.0, MedStat (2004-2012). Результаты исследования указывают на патогенетическое значение минорных (рисковых по возникновению ВМД) аллелей полиморфизмов rs800292 гена CFH, rs2010963 и rs699947 гена VEGFA, которые, в отличие от группы сравнения, обуславливают гиперхолестеринемию, атерогенную дислипидемию и сгущение крови. Все эти факторы имеют определенное патогенетическое значение для ВМД. При «влажной» форме минорные рисковые аллели полиморфизма rs10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH не были связаны с такими патогенетическими факторами. Кроме того, анализ результатов указывал, что все исследованные полиморфизмы имеют значимую связь с двусторонним поражением при ВМД. Особенно это касалось rs800292 гена CFH.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, полиморфизм, аллели, гены, ARMS2, CFH и VEGFA.

UDC 617.735-007.17:617.751]-053.8/.9-092-07:575.191:577.21

FORECASTING THE AMD DEVELOPMENT ACCORDING TO CLINICAL AND GENETIC INDICATORS, DETERMINED DURING PRIMARY SCREENING

Frolova S. S.

Abstract. Age-related macular degeneration refers to multifactorial diseases. The leading risk factors are age, female sex, heredity, ethnic factor, smoking, hypermetropic refraction, excessive sunlight and ionizing radiation, state after the extraction of cataracts with IOL implantation, systemic factors such as cardiovascular disease (arteriosclerosis and arterial Hypertension), unbalanced diet and hyperlipidemia, etc. However, the tactics and dynamics of scientific research on the pathogenesis of AMD are nowadays characterized by heterogeneity and the lack of a systematic and constructive approach to the study of the phenomena underlying the development of pathological changes in the posterior pole of the eyeball. The studies on the influence of genes on the development of the disease have neither been completely defined nor finished yet.

The aim of this study was to determine the relationship between the clinical and laboratory parameters and the genotypes of ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), and VEGFA (rs2010963 and rs699947) polymorphisms in different groups of patients with age-related macular degeneration within the Ukrainian population.

Object and methods. The study involved 182 patients (364 eyes). The main group consisted of 144 patients, including the 64 patients who had the “dry” form of AMD and 80 patients with the “wet” form of AMD. A comparison group consisted of 38 patients (with no age-related macular degeneration in both eyes).

Ophthalmic studies included visometry, refractometry, pneumotonometry, perimetry, biomicroscopy of the anterior and posterior sections of the eye with a slit lamp and lenses for biomicroscopy, optical coherent tomography with the calculation of the central thickness of the retina, retinal edema values, determination of the presence or absence of subretinal neovascularization, and, if necessary, fluorescence angiography of the retina. Laboratory studies included determination of complete blood count values (erythrocytes, leukocytes, platelets, ESR, haemoglobin), blood glucose and lipidogram key indicators (cholesterol, low-density lipoproteins (LDL), very-low-density lipoproteins (VLDL), high-density lipoproteins (HDL), Atherogenicity index (IAP), and triglycerides).

Polymorphic variants of ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800,292), VEGFA (rs2010963 and rs699947) were determined during the polymerase chain reaction conducted in real time with the help of such reagents as TaqMan® SNP Genotyping Assay, and Life-technologies (USA) in Thermocyclers Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, USA) auto amplifier. Statistical analysis was performed with the help of SPSS 11.0, and MedStat (2004-2012) software package.

Results. Therefore, such data indicate the pathogenic significance of the minor (constituting the risk of AMD occurrence) alleles of polymorphisms CFH rs800292, VEGFA rs2010963 and rs699947, which, unlike in the case of the control group, cause hypercholesterolemia, atherogenic dyslipidemia and blood thickening. All these factors have a certain pathogenic significance for “dry” form of AMD. In the case of the “wet” form the minor risk alleles of ARMS2 rs10490924 and CFH rs800292 polymorphisms have not been associated with such pathogenic factors. Analysis of the obtained data showed that all polymorphisms studied have a significant relationship with the bilateral lesion in the case of AMD. This was especially true for CFH rs800292.

Conclusions. In the case of the “dry” form of AMD the polymorphisms of ARMS2 rs10490924 and CFH rs800292 have had a pathogenic significance and contributed to hypercholesterolemia, atherogenic dyslipidemia and blood thickening. To a lesser extent, this has also been true for polymorphisms of VEGFA. In the case of the “wet” form, the polymorphisms of these genes have not been associated with these pathogenic factors, but contributed significantly to lower visual acuity in both eyes, as well as to edema of the retina. Minor homozygous genotypes of all polymorphisms studied increase the risk of bilateral lesion in the case of AMD significantly, while ancestral homozygotes reduce this risk dramatically.

Keywords: age-related macular degeneration, polymorphism, alleles, genes, ARMS2, CFH and VEGFA.

Рецензент — проф. Безкоровайна І. М.

Стаття надійшла 12.06.2017 року