

cataract with IOL flexible implantation (I stage) and selective laser trabeculoplasty (II stage), which was executed in 4-5 weeks after stage I. An obligatory condition was drug therapy of ophthalmotonus before implementation of stage I. Intraocular liquid sampling was performed during phacoemulsification in order to investigate the presence and level of cytokines – the tumor necrosis factor- α (TNF- α) and basic fibroblast growth factor (bFGF).

Results and discussion. The level of TNF- α varied from 1,11 to 140,55 pg/ml and made up $24,61 \pm 5,43$ pg/ml, bFGF – from 1,0 to 12,54 pg/ml and made up $3,33 \pm 0,44$ pg/ml. We found direct cross-correlation connection between the level of TNF- α and the duration and frequency of inflammatory postoperative complications. It was established direct cross-correlation between the level of bFGF and the character and frequency of scarring in the corner of front eye chamber as well as between the level of ophthalmotonus after the I and II stages of a two-stage treatment.

Conclusions. It was found that the TNF- α level in aqueous humor 36.36 pg/ml and above significantly increases the frequency and duration of inflammatory complications after FEC with IOL implantation (I phase), and at the level of 50.11 pg/ml – after selective laser trabeculoplasty (II round). It was found that when the level of bFGF in the aqueous humor of 3.1 pg/ml and above the scarring in the structures of the anterior chamber angle of the eye after the Stage I (FEC with IOL implantation) would develop; and at the level of 6.03 pg/ml and above – after stage II of a two-stage treatment (SLT) as a result there would be an increase in IOP. The level of cytokine TNF- α and bFGF in the aqueous humor of patients with primary glaucoma and cataracts can be a criterion prediction of reactive complications and IOP values after I and II stages of a two-stage treatment.

Key words: *primary glaucoma, intraocular fluid, tumor necrosis factor- α , fibroblast growth factor, cataracts, complications.*

Стаття надійшла до редакції 22.08.2017 р.

С. О. Риков¹, І. В. Шаргородська¹, С. С. Фролова²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України
– м. Київ, Україна,

² Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної
та клінічної медицини» Державного управління справами
– м. Київ, Україна

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

НОВІ МОЖЛИВОСТІ АКТИВНОГО МЕДИЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ХВОРИХ НА ВІКОВУ МАКУЛЯРНУ ДЕГЕНЕРАЦІЮ НА ПОЛІКЛІНІЧНОМУ ЕТАПІ

На сьогодні відомо більше 50 генів, відповідальних за порушення нормального перебігу метаболічних процесів у сітківці й пігментному епітелії. Особливий інтерес викликає порушення мутацій ряду генів, здатних призупинити прогресування вікової макулярної дегенерації (ВМД) або знизити ймовірність її розвитку. В статті наведено аналіз можливостей застосування генетичних методів дослідження для менеджменту хворих на ВМД на поліклінічному етапі. Обстежено 144 пацієнта (288 ока) з ВМД та 38 пацієнтів (76 очей) без ВМД. Встановлено три генотипи (ARMS2 rs10490924, CFH rs800292 і VEGFA rs2010963), які визначають розвиток ВМД з безпомилковим прогнозом на рівні 78,0 %, та два генотипа (CFH rs800292 і VEGFA rs699947), які визначають розвиток «вологої» форми ВМД з безпомилковим прогнозом на рівні 63,9 %. Розроблено модель прогнозування віку розвитку ВМД, яка має високий ступінь вірогідності ($r=0,73$; $p<0,0001$) і враховує гаплотип, ІМТ, стать та показники, котрі характеризують стиль життя та звички пацієнта.

Ключові слова: *вікова макулярна дегенерація, генетичні методи, ARMS2, CFH, VEGFA, менеджмент.*

Завдяки високому рівню розвитку сучасної медицини та генетики з'явилася можливість по-новому поглянути на патогенез багатьох захворювань, включаючи вікову макулярну дегенерацію (ВМД). На сьогодні відомо більше 50 генів, відповідальних за порушення нормального перебігу метаболічних процесів у сітківці й пігментному епітелії. Роль багатьох з них у

патогенезі ВМД до кінця незрозуміла. Однак встановлено факт їх особистої участі в багатьох патологічних процесах, включаючи порушення ліпідного обміну, розвиток оксидативного стресу, хронічного запалення, а також хоріоїдальної неоваскуляризації. Особливий інтерес викликає порушення мутацій ряду генів, здатних призупинити прогресування ВМД або знизити

ти ймовірність її розвитку [2]. На нових етапах нашого століття стрімкий розвиток генної інженерії є перспективним напрямком для пошуку нових методів лікування та профілактики низки тяжких інвалідизуючих захворювань органа зору, до яких і відноситься ВМД, особливо враховуючи нинішнє реформування медицини в умовах інтеграції України до європейського простору.

Для вирішення основної мети дослідження – з'ясування діагностичної значущості генетичного поліморфізму та прогнозування розвитку ВМД – було побудовано регресійну модель, яка дозволяла визначати ймовірність розвитку ВМД та її форм за даними генотипування та прогнозувати вік розвитку ВМД з урахуванням генотипу і клініко-лабораторних даних.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 182 пацієнта (364 ока), які проходили комплексне офтальмологічне та генетичне обстеження і були обізнані з характером дослідження. Дослідження було схвалене етичним комітетом Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Всі пацієнти, яким проводили обстеження, були розподілені на дві групи: *основну* та *групу порівняння*. *Основна група* включала 144 пацієнта (288 очей) з встановленим діагнозом ВМД, серед яких на 128 очах (44,45 % випадку) була визначена «суха» форма ВМД, а на 160 очах (55,55 % випадку) – «волога» форма захворювання. При розподілі пацієнтів використовували клінічну класифікацію Н. В. Пасечнікової (2010) [4].

Групу порівняння склали 76 очей (38 пацієнтів) без ВМД. Проводячи первинний скринінг пацієнтів цієї групи, особливу увагу звертали на відсутність супутньої очної патології. Слід зауважити, що критерії включення пацієнтів у дослідження були такі: вік пацієнта – 45 років і більше, наявність підтвердженої вікової макулярної дегенерації (*основна група*) або її відсутність (*група порівняння*). До критеріїв не включення входили такі: вік пацієнтів – менше 45 років, значне помутніння оптичних середовищ, що унеможливило проведення офтальмоскопії і ОСТ, наявність глаукоми або інших супутніх офтальмологічних захворювань, які могли істотно знижувати гостроту зору, опероване відшарування сітківки, вітреоретинальні або інші операції на очах протягом останніх 3 місяців, системні захворювання (цукровий діабет, ревматизм тощо), наявність психічних захворювань і розладів, які заважали розумінню пацієнтами умов участі в дослідженні. Обидві досліджувані групи були порівнянні за віком і статтю.

Комплексне офтальмологічне обстеження пацієнтів обох груп включало: збір скарг та анамнезу захворювання, візометрію, біомікроскопію (SL-3С, Topcon Corporation, Японія), тонометрію (СТ-80, Topcon Corporation, Японія), кераторефрактометрію

(RM-8800, Topcon Corporation, Японія), периметрію (Humphrey, Цейс), офтальмоскопію (SL-3С, Topcon Corporation, Японія; Ocular MaxField® 78D, США), вимірювання центральної товщини сітківки (ЦТС), визначення центрального об'єму сітківки (ЦОС) (3D-OCT-1000, Topcon Corporation, Японія). Усі результати фіксувалися в статистичній карті обстеження пацієнта.

Генетичні дослідження проводили під час основного візиту після стандартного офтальмологічного обстеження. Поліморфні варіанти ДНК-локусів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGF (rs2010963 і rs6921438) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу з використанням реактивів TaqMan® SNP Genotyping Assay, Life-technologies (США), застосовуючи автоматичний ампліфікатор Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). Отримані результати обробляли, статистично застосовуючи програми Microsoft Office Excel 2010, програмне забезпечення SPSS 11.0, MedStat (2004–2012).

Результати та їх обговорення. Отримані результати представлені в таблицях 1–2 та на рисунках 1–6.

Для вирішення мети дослідження та для обробки результатів обстеження всіх пацієнтів нами було використано метод побудови і аналізу логістичних моделей регресії і побудови таблиць спряженості. В якості факторних ознак для аналізу були використані такі показники: результати генотипування генів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 і rs699947). Модель була побудована на основі результатів дослідження 364 очей.

Для виявлення ознак (факторів), які найбільш пов'язані з ризиком розвитку ВМД, було використано метод покрокового виключення. Результуючою ознакою служив показник відсутності – «N» (*група порівняння*) або наявності – «Y» (*основна група*) ВМД. Крім того, для відбору предикторів, які мають найбільший вклад у прогнозування ймовірності розвитку ВМД, був проведений аналіз результуючих показників з використанням Wald-статистики, а також статистичної значущості їхньої відмінності порівняно з нульовою гіпотезою в плані формування регресійної моделі. Результати аналізу наведені в таблиці 1.

Аналіз результатів свідчив (табл. 1), що статистично значущий зв'язок з результуючим показником – наявністю ВМД показали індикаторні значення ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292) і VEGFA (rs2010963) при $p=0,035$, $p=0,002$ і $p=0,001$ відповідно. Враховуючи цей факт, при подальшому аналізі та побудові регресійного рівняння ці генотипи були відібрані в якості предикторів. Використовуючи значення результатів генотипування, було побудовано модель визначення ймовірності розвитку ВМД, крива характеристика якої наведена на рисунку 1.

Таблиця 1

Значущість предиктора при моделюванні ймовірності розвитку ВМД

Показники	ВМД, n=364		«Волога» форма ВМД, n=288	
	Wald	p	Wald	p
ARMS2 (rs10490924)	4,439	0,035	0,186	0,666
CFH (rs800292)	9,111	0,002	8,135	0,003
VEGFA (rs2010963)	11,202	0,001	0,741	0,389
VEGFA (rs699947)	0,758	0,384	8,545	0,003
Вільний показник	14,778	0,001	10,195	0,001

Примітки: Wald – результуючий показник Wald-статистики;
p – значущість різниць показників з нульовою гіпотезою

Таблиця 2

Результат регресійного аналізу для залежної змінної «вік розвитку ВМД»

Показники	Змінна	$\beta \pm SE$	t	p
Вільний показник		149,56±66,96	3,609	3,52E-04
ІМТ	X ₁	-0,387±0,164	-2,357	0,020
ARMS2	G ₁	-0,678±0,104	-2,258	0,025
Стать	X ₂	-5,640±1,626	-3,468	0,001
Місце проживання	X ₃	-1,864±0,885	-2,354	0,021
Паління	X ₄	-4,791±2,23	-2,145	0,034
Вживання алкоголю	X ₅	-1,660±0,907	-2,990	0,003
Заняття спортом	X ₆	2,316±0,877	3,150	0,002
Робота з іонізуючим випромінюванням	X ₉	-5,163±2,505	-2,061	0,041
Артеріальна гіпертензія	X ₁₀	5,067±1,553	3,262	0,001
Операції, травми очей	X ₁₁	6,054±1,351	4,479	1,60E-05

Примітки: β – коефіцієнт регресії;
SE – стандартна помилка β ;
t – критерій Стьюдента;
p – статистична значущість

Характер діаграми (рис. 1) свідчить про адекватність розрахованої регресійної моделі. Для визначення значимого зв'язку між ризиком розвитку ВМД і генотипами пацієнта ми розрахували площу під ROC-кривою, яка дорівнювала: $AUC=0,719 \pm 0,049$ при 95 % $BI=0,622-0,815$ та статистично значимо відрізнялася від 0,5 (значення, прийняте для нульової гіпотези; $p=3,50 \times 10^{-05}$), що підтверджувало значимість моделі та можливість застосування її для прогнозування ризиків розвитку ВМД.

Для визначення ступенів ризику в запропонованій моделі визначення ймовірності розвитку ВМД нами була розроблена наступна формула (1):

$$P_{ВМД} = 1 / (1 + e^{(210,166 - 0,579 * G_1 - 0,691 * G_2 - 0,803 * G_3)}) \quad (1),$$

де $P_{ВМД}$ – ймовірність розвитку ВМД; G_1-G_3 – індикаторні значення відповідних генотипів.

Крім того, аналізуючи отримані результати, ми оцінювали баланс між чутливістю і специфічністю розробленої нами регресійної моделі порівняно з фактичною наявністю або відсутністю ВМД у пацієнтів, які взяли участь у дослідженні. Результат аналізу представлено на діаграмі, яка відображена на рис. 2.

Аналіз діаграми, а також класифікації результатів

за порівняльним аналізом розрахункових і фактичних даних показав, що в точці $P_{ВМД} > 0,493$ досягнуто оптимальний баланс між тією величиною, що безпомилко-

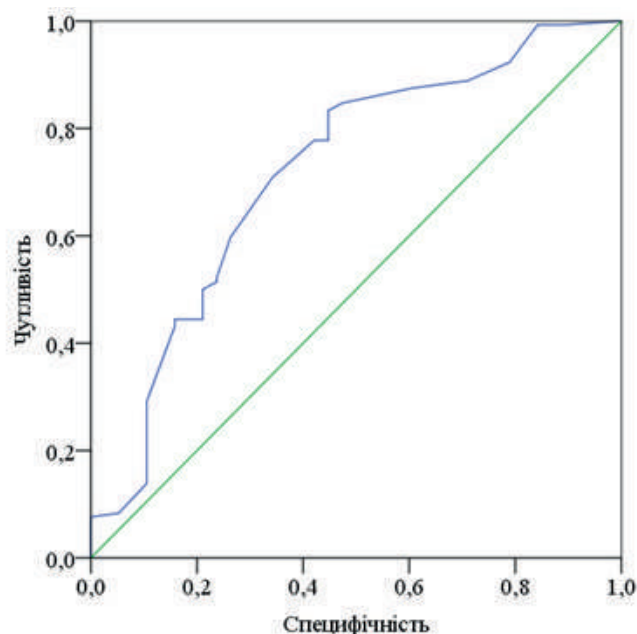


Рис. 1. ROC-крива логістичної регресійної моделі визначення ймовірності розвитку ВМД ($P_{ВМД}$) за результатам генотипування

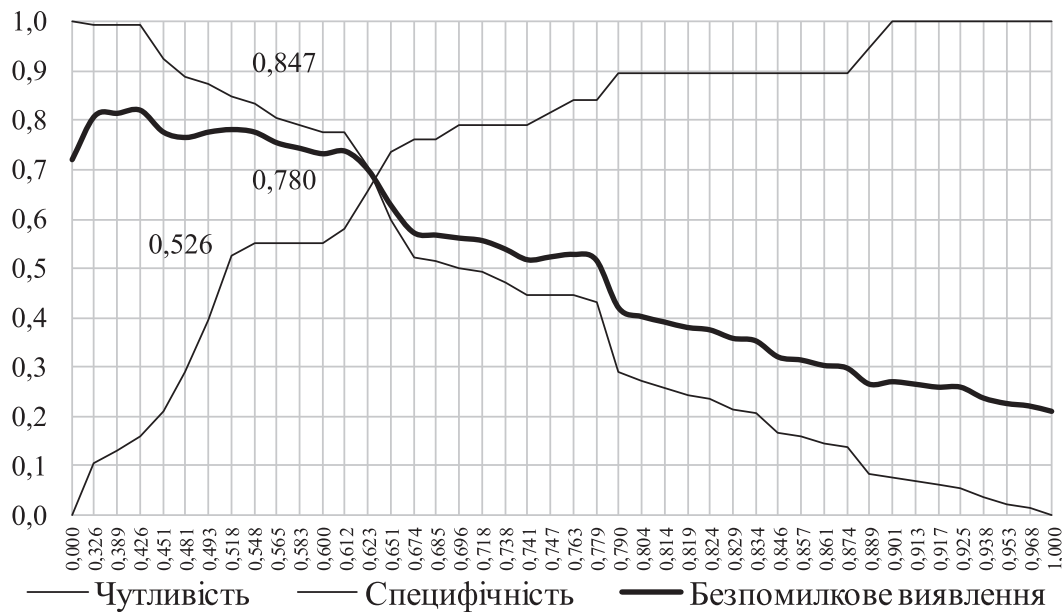


Рис. 2. Залежність чутливості та специфічності регресійної моделі від ймовірності розвитку ВМД ($P_{\text{ВМД}}$)

во виявляє патологію, і відповідністю прогнозованих результатів фактичним – позитивним і негативним. При обраному критичному значенні тесту його чутливість склала 78,0 %, специфічність – 84,7 % і точність – 81,4 % ($OR=6,162$; $LogOR=1,818$).

Таким чином, застосування розрахунку вірогідності розвитку ВМД за індикаторними значеннями генотипів ARMS2 (rs10490924); CFH (rs800292) і VEGFA (rs2010963) може з прогнозом у 78,0 % випадку підтвердити розвиток ВМД.

Крім того, під час проведення досліджень, використовуючи аналіз логістичних моделей регресії та побудови таблиць спряженості за результатами генотипування, ми аналізували фактори, найбільш

пов'язані з ризиком розвитку «вологої» форми ВМД. В якості факторних ознак використані результати генотипування генів ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 і rs699947). Логістична модель регресії була побудована на основі результатів дослідження 288 очей (основна група).

Під час проведення аналізу в якості результуючої ознаки було використано показник відсутності – «N» (I підгрупа основної групи) або наявності – «Y» (II підгрупа основної групи) «вологої» форми ВМД. Використовуючи Wald-статистику, ми провели аналіз результуючих показників і відібрали предиктори, які мали найбільший вклад в прогнозування ймовірності розвитку «вологої» форми ВМД. Враховуючи статистичну значущість їхньої відмінності порівняно з нульовою гіпотезою (табл. 1), була сформована регресійна модель.

Як показали результати аналізу, статистично значущий зв'язок з результуючим показником наявності «вологої» форми ВМД у пацієнтів виявили індикаторні значення поліморфізмів: CFH (rs800292) і VEGFA (rs699947) з $p=0,003$ в обох випадках. Ці показники генотипування були відібрані нами в якості предикторів для побудови регресійної моделі визначення ймовірності розвитку «вологої» форми ВМД, крива характеристика якої наведена на рисунку 3.

Операційні характеристики діаграми (рис. 3) є свідченням адекватності розробленої регресійної моделі і підтверджують наявність значущого зв'язку між ризиком розвитку «вологої» форми ВМД і генотипами пацієнта CFH (rs800292) і VEGFA (rs699947). Площа під ROC-кривою дорівнювала: $AUC=0,704\pm 0,043$ при 95 % $BI=0,619-0,788$, що статистично значимо відрізнялося від 0,5 (значення, прийняте для нульової гіпотези; $p=2,8\times 10^{-05}$).

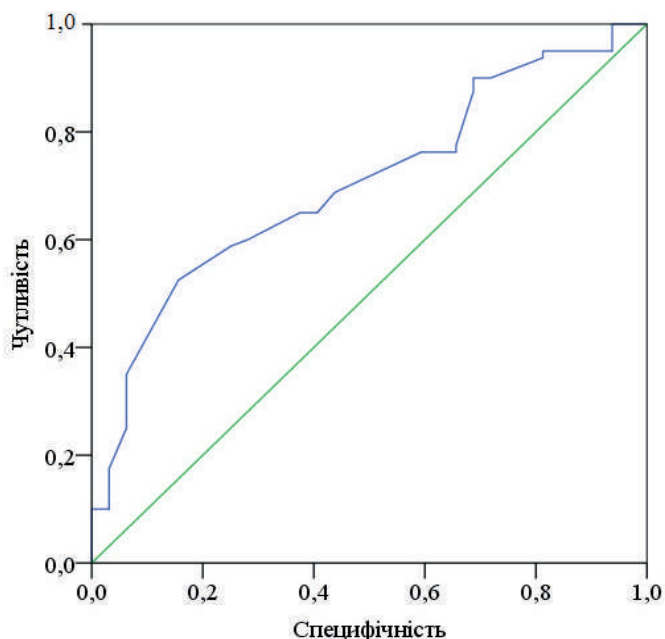


Рис. 3. ROC-крива логістичної регресійної моделі визначення ймовірності розвитку «вологої» форми ВМД ($P_{\text{ВМД-вол}}$) за результатами генотипування

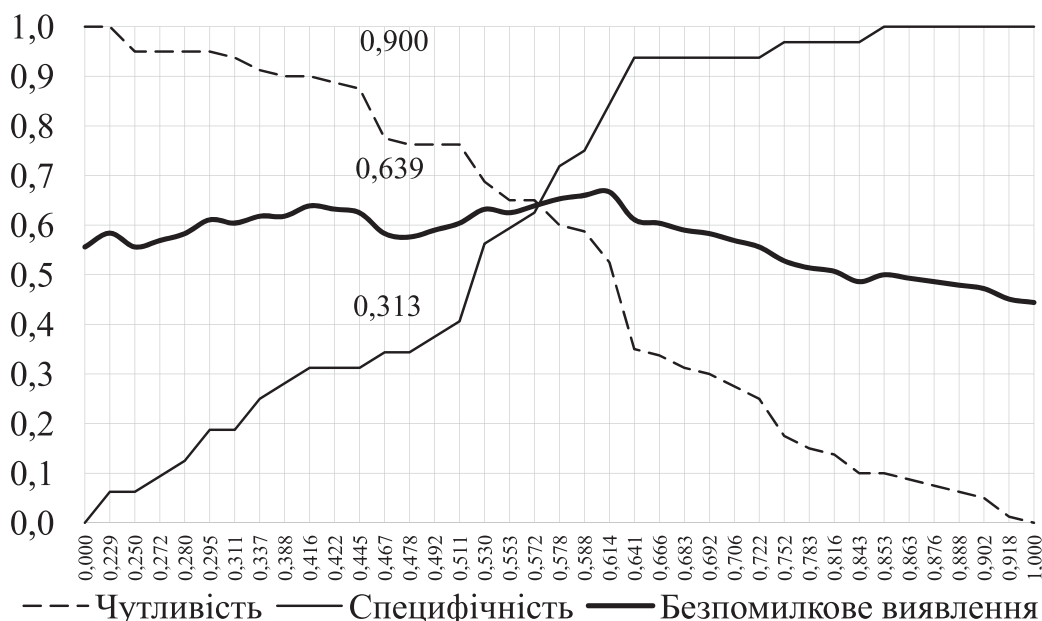


Рис. 4. Залежність чутливості та специфічності регресійної моделі від ймовірності розвитку «волової» форми ВМД (P_{ВМД-вол})

Слід також зауважити, що для визначення ступенів ризику в розробленій моделі визначення ймовірності розвитку «волової» форми ВМД нами була запропонована наступна формула (2):

$$P_{\text{ВМД-вол}} = 1 / (1 + e^{(198,012 - 0,455 * G_2 - 1,108 * G_4)}) \quad (2),$$

де P_{ВМД-вол} – ймовірність розвитку «волової» форми ВМД; G₂ і G₄ – індикаторні значення відповідних генотипів.

Протягом дослідження ми також оцінили баланс між чутливістю і специфічністю розробленої регресійної моделі порівняно з фактичною наявністю або відсутністю «волової» форми ВМД у пацієнтів основної групи. Результати аналізу представлено на діаграмі (рис. 4).

Проведений класифікаційний аналіз результатів регресійної моделі при порівнянні розрахункових і фактичних даних показав, що в точці P_{ВМД-вол} > 0,416 досягнутий оптимальний баланс між безпомилковим виявленням «волової» форми ВМД і відповідністю прогнозованих результатів фактичним. При обраному критичному значенні тесту його чутливість складала 63,9 %, специфічність – 90,0 % і точність – 76,9 % (OR=1,926; LogOR=0,656).

Таким чином, застосування розрахунку вірогідності розвитку «волової» форми ВМД за індикаторними значеннями генотипів CFH (rs800292) і VEGFA (rs699947) може з прогнозом у 63,9 % випадку підтвердити розвиток «волової» форми ВМД.

На сьогодні, незважаючи на численні дослідження, присвячені ВМД, етіологія і патогенез цього захворювання залишаються остаточно не з'ясованими. Вікова макулярна дегенерація відноситься до мультифакторіальних захворювань. Відповідно до сучасних

уявлень головним фактором ризику розвитку ВМД є вік, з яким, як свідчать останні світові дослідження, є пряма залежність частоти виникнення захворювання [1, 2, 7, 14]. Так, згідно досліджень Beaver Dam Eye Study [2, 15], за 10 років спостережень захворюваність на ВМД збільшилася з 4,2 % у пацієнтів у віці 43–54 років і до 46,2 % серед людей 75 років і старших.

Тим часом, відомі ще два фактори ризику розвитку ВМД, значимість яких підтверджена в багатьох дослідженнях: до них відносяться раса і паління. Поширеність ВМД серед представників різних етнічних груп неоднакова. Дані, які були отримані в дослідженнях Macular Photocoagulation Study та Baltimore Eye Study [2, 5, 8], свідчать про те, що пізні стадії ВМД у представників білої раси виявляються частіше, ніж у представників негроїдної раси. Однак, які механізми лежать в основі цього, досі невідомо, проте існує теорія, згідно з якою меланін захищає клітини пігментного шару сітківки від накопичення ліпофусцину, який є маркером клітинного старіння і грає одну з провідних ролей в патогенезі захворювання [2, 3, 12].

Крім того, достовірно встановлено, що куріння подвоює ризик розвитку ВМД. При цьому велике значення має кількість викурених «пачко-років», та чим їх більше, тим ризик вищий. У той же час припинення куріння може знижувати ймовірність розвитку ВМД [2, 7, 13]. До інших чинників ризику, які можуть сприяти виникненню ВМД, відносять захворювання серцево-судинної системи (атеросклероз і артеріальна гіпертензія), незбалансоване харчування, гіперліпідемія [2, 11] тощо. Рядом досліджень встановлено [2, 7], що ризик розвитку ВМД вищий у людей, які надмірно вживають в їжу продукти, багаті насичени-

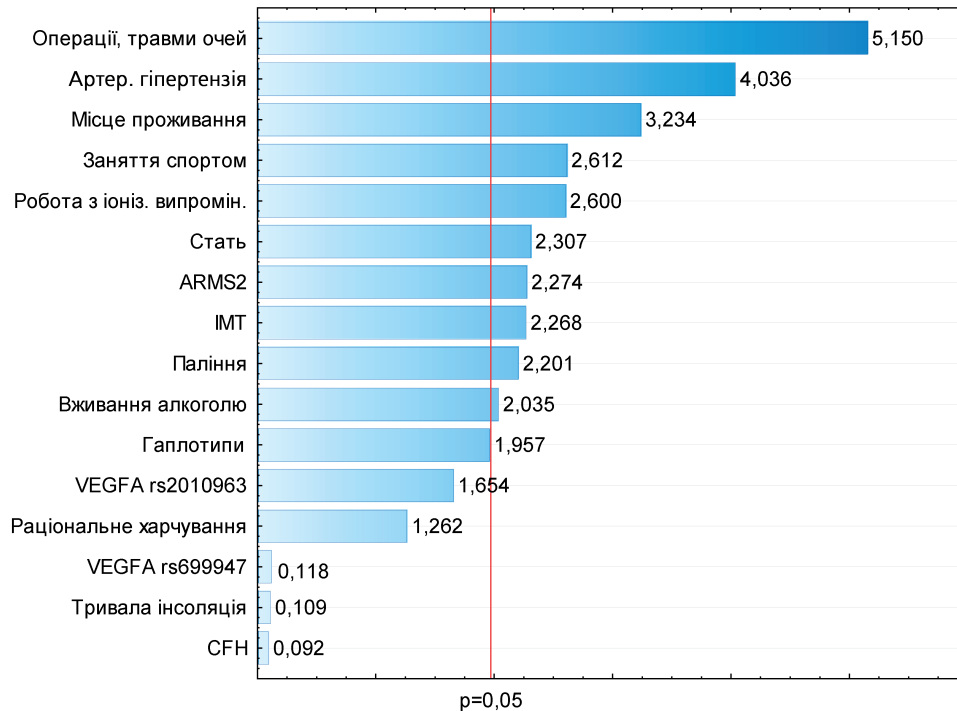


Рис. 5. Діаграма Парето: коефіцієнти Стьюдента (t) – по горизонтальній осі відсортовано за зниженням коефіцієнтів регресії предикторів для залежної змінної «вік розвитку ВМД». Межа значущості (p=0,05) – зображена червоною лінією

ми жирами і холестерином. Таким чином, як підвищене вживання холестерину, так і куріння збільшують ризик розвитку ВМД в 2 рази [2, 6]. В сучасній літературі [2, 6] описано той факт, що при клінічно вираженому атеросклерозі ризик ураження макулярної області зростає в 3 рази, а при наявності гіпертонічної хвороби – в 7 разів. Крім того, наявність атеросклеротичних бляшок у стовбурі сонної артерії збільшує частоту розповсюдженості ВМД в 2,5 разу, а бляшки в області біфуркації сонних артерій – в 4,7 разу [1, 6].

Багатьма дослідниками доведено [2, 6, 7, 11], що незбалансоване харчування, малорухливий спосіб життя сприяють початку передчасного клітинного старіння. Тенденція до зростання числа осіб похилого віку в світі призводить до щорічного збільшення захворюваності на ВМД. У зв'язку з цим проведення досліджень, спрямованих на визначення інших факторів, котрі впливають на розвиток і перебіг захворювання, становить величезний науковий і практичний інтерес. Свочасне виявлення перших ознак захворювання, поряд з розробкою нових методів лікування, а особливо профілактики даного захворювання на її субклінічній стадії, є на сьогодні актуальною соціально-економічною проблемою сучасної офтальмології.

Таким чином, під час проведення наших досліджень ми ставили перед собою завдання розробити спосіб прогнозування віку розвитку ВМД. Для цього був проведений багатофакторний регресійний аналіз клініко-лабораторних показників пацієнтів, які могли бути доступні для дослідження у період, що передував розвитку ВМД. До них були віднесені показни-

ки, які залишаються незмінними в ході всього життя – результати генотипування ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 і rs699947) та їхні гаплотипи, а також показники, котрі характеризують соціально-побутові і анамнестичні дані: «стать», «операції і травми очей», а також «місце проживання» (місто чи село), «паління», «вживання алкоголю», «заняття спортом», «раціональне харчування», «тривала інсоляція», «робота з іонізуючим випромінюванням», «артеріальна гіпертензія».

Для вирішення цієї задачі в подальший аналіз були включені результати обстеження пацієнтів обох груп – 182 пацієнта (364 ока). В якості результуючої ознаки використана кількісна змінна – «вік пацієнта». В якості факторних ознак обрані результати генотипування ARMS2 (rs10490924), CFH (rs800292), VEGFA (rs2010963 і rs699947), їхні гаплотипи, а також згадані вище соціально-побутові і анамнестичні дані. Під час побудови регресійних моделей були виконані необхідні перетворення категоріальних величин в індикаторні змінні. Для відбору чинників, які мають найбільший зв'язок з віком пацієнтів, був проведений множинний лінійний регресійний аналіз. Графічне відображення значущості і вірогідності коефіцієнтів регресії відібраних предикторів представлено на діаграмі Парето, рисунок 5.

Як видно на діаграмі (рис. 5), в якості предикторів регресійної моделі були відібрані такі чинники: «індекс маси тіла (ІМТ)» (t=-2,27; p=0,024); ARMS2 (t=-2,27; p=0,024); «стать» (-2,31; p=0,022); «місце проживання» (t=-3,23; p=0,001); «паління» (t=-2,20;

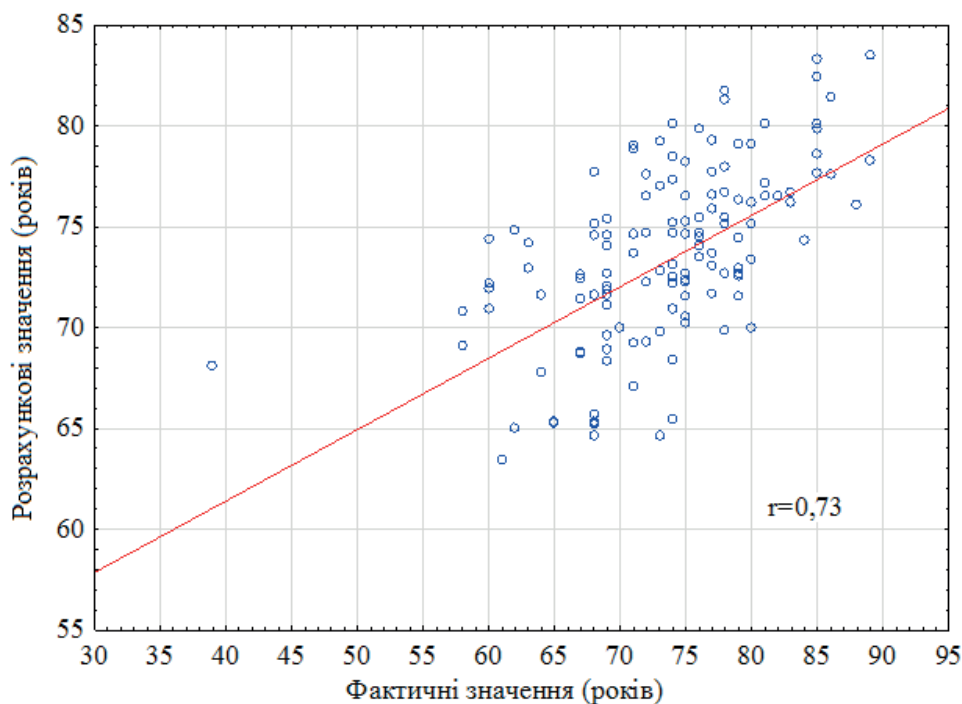


Рис. 6. Фактичні значення (зображені колами) і розрахункові значення (зображені червоною лінією) віку розвитку ВМД (років)

$p=0,029$); «вживання алкоголю» ($t=-2,04$; $p=0,043$); «заняття спортом» ($t=2,61$; $p=0,010$); «робота з іонізуючим випромінюванням» ($t=-2,60$; $p=0,010$); «артеріальна гіпертензія» ($t=4,04$; $p<0,0001$); «операції і травми очей» ($t=5,15$; $p<0,0001$).

Результати визначення величин коефіцієнтів регресії (β) для відібраних предикторів, а також значущість їхніх відмінностей порівняно з нульовою гіпотезою представлені в таблиці 2.

Завдяки аналізу основних характеристик множинної лінійної регресії нами була побудована формула для розрахунку результуючої змінної «вік розвитку ВМД» (3).

$$\text{Вік розвитку ВМД} = 149,56 - 0,387 * X_1 - 0,678 * G_1 - 5,640 * X_2 - 1,864 * X_3 - 4,791 * X_4 - 1,660 * X_5 + 2,316 * X_6 - 5,163 * X_9 + 5,067 * X_{10} + 6,054 * X_{11} \quad (3),$$

де назви змінних і їхні індикаторні значення відповідають даним, наведеним у таблиці 2.

Графічне відображення взаємовідносин між фактичним і розрахованим віком розвитку ВМД, який було розраховано завдяки застосуванню розробленої нами формули (3), представлено на рисунку 6.

Таким чином, розроблена нами формула прогнозування віку розвитку ВМД з високим ступенем вірогідності (коефіцієнт множинної кореляції $r=0,73$; коефіцієнт детермінації $R_2=0,54$ ($F=16,94$; $p<0,0001$)) дозволяє визначити ймовірний вік розвитку ВМД у кожного конкретного пацієнта.

Згідно з моделлю та результатами проведеного дослідження, до впливових факторів на вік розвитку ВМД увійшли 10 показників (змінних). Серед них

найбільший вплив на вік розвитку ВМД має генотип rs10490924 ARMS2 пацієнта. Так, при мінімальній величині його індикаторного значення прогнозований вік без урахування інших факторів складає 91,1 року, тоді як при максимальній величині – 89,7 року. На другому місці за впливом на вік розвитку ВМД постає ІМТ, наприклад, при ожирінні I стадії (ІМТ=30 $кг/м^2$) вік розвитку ВМД «омолоджується» на 11,6 року.

Зменшують вік розвитку ВМД також жіноча стать (на 1,1 року), проживання у сільській місцевості (на 3,7 року), паління (на 4,8 року), вживання алкоголю (на 1,7 року), робота з іонізуючим випромінюванням (на 5,2 року). На противагу цьому заняття спортом (на 2,3 року), артеріальна гіпертензія (на 5,1 року) та операції, травми очей (на 6,05 року) збільшують прогнозований вік розвитку ВМД.

Задля прикладу проведемо розрахунок прогнозу віку розвитку ВМД у гіпотетичного хворого, використовуючи запропоновану формулу 3. Припустимо, що чоловік з генотипом ARMS2 rs10490924 G/T, ІМТ=31 $кг/м^2$, що мешкає у місті, палить, вживає алкоголь, не займається спортом, не працював з іонізуючою радіацією, має артеріальну гіпертензію та протягом життя не мав очних операцій та травм. За наведеним розрахунком (3) прогнозований вік розвитку ВМД у цього хворого = 64,6 року.

При розрахунку прогнозованого віку розвитку ВМД та порівнянні його з фактичним для пацієнтів, які були залучені до даного дослідження, було отримано майже ідентичні результати (фактичний вік – $73,83 \pm 0,48$ року; розрахований – $73,83 \pm 0,29$ року; $pW=0,27$).

Таким чином, завдяки досягненням в лабораторній діагностиці все більше уваги в останні роки приділяється вивченню генетичних мутацій, які, як свідчать результати досліджень, лежать в основі розвитку ВМД. Проведені численні дослідження продемонстрували спадковий характер процесу розвитку цього захворювання [2, 9, 10]. Однак, в цілому, тактика і динаміка наукових досліджень у цьому напрямку на сучасному етапі характеризуються неоднорідністю та відсутністю систематизованого, конструктивного підходу до вивчення явищ, котрі лежать в основі розвитку патологічних змін у задньому полюсі очного яблука. На сьогодні внесок змін експресії ряду генів (ARMS2, CFH, VEGF, PEDF, PHD2 тощо) у процесі нормального фізіологічного старіння і, тим більше, в розвиток ВМД, особливо на ранніх стадіях, залишається до кінця неясним у силу складності проведення таких досліджень на людях. Проте ці дані відкривають нові можливості в пошуках альтернативних методів діагностики, лікування і, особливо, профілактики ВМД. Профілактична спрямованість – важливий принцип сучасної медицини. Прогнозування ризику розвитку окремих захворювань, доклінічна їх діагностика, своєчасність інформування пацієнта, а також застосування профілактичних заходів – найважливіші складники щоденної практики лікаря-офтальмолога першої та другої ланки надання спеціалізованої офтальмологічної допомоги. Інтеграція нових знань і вмінь у постійний процес надання медичної допомоги людині від народження до завершення її життєвого шляху підвищує якість такої практики. При цьому пацієнти виграють від більш цілісного підходу до їхнього здоров'я та ширших можливостей щодо отримання своєчасної адекватної спеціалізованої офтальмологічної допомоги на місцевому рівні. Впровадження новітніх технологій та моделей діагностики із застосуванням генетичних маркерів до активного медичного менеджменту хворих на ВМД на поліклінічному етапі дозволить підвищити не тільки якість надання медичної допомоги населенню, але й задовольнить потреби і якість життя конкретного пацієнта, підвищить потенціал суспільного здоров'я. Це – медицина майбутнього у вітчизняній охороні здоров'я.

Висновки

Побудова моделей логістичної регресії визначала три генотипи (ARMS2 rs10490924, CFH rs800292 і VEGFA rs2010963), які прогнозують розвиток ВМД (ймовірності розвитку ВМД більш ніж 0,493) з прогнозом на рівні 78,0 %, та два генотипи (CFH rs800292 і VEGFA rs699947), які прогнозують розвиток «вологоді» форми ВМД (ймовірності розвитку ВМД більш ніж 0,416) з прогнозом на рівні 63,9 %.

Розроблена модель прогнозування віку розвитку ВМД, яка враховує гаплотип, ІМТ, стать та показни-

ки, котрі характеризують стиль життя та звички пацієнта, має високий ступінь вірогідності (коефіцієнт множинної кореляції $R=0,73$; коефіцієнт детермінації $R_2=0,54$ ($F=16,94$; $p<0,0001$)).

Література

1. Астахов Ю. С. Возрастная макулярная дегенерация / Ю. С. Астахов, А. Б. Лисочкина, Ф. Е. Шадричев // Офтальмология. Клинические рекомендации. – Москва, 2006. – С. 164–188.
2. Белехова С. Г. Роль генетически детерминированных факторов в патогенезе возрастной макулярной дегенерации / С. Г. Белехова, Ю. С. Астахов // Офтальмологические ведомости. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 30–39.
3. Миронова Э. М. Роль пигментного эпителия и взаимодействующих с ним структур в патогенезе глазных заболеваний: автореф. дис. на соиск. учен. степени докт. биол. наук / Э. М. Миронова. – М., 1990. – 32 с.
4. Пасечникова Н. В. Клінічна класифікація і тактика лікування пацієнтів із віковою макулярною дегенерацією / Н. В. Пасечникова, А. Р. Король // Офтальмологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 38–41.
5. 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 Ophthalmology. – 1990. – Vol. 108. – P. 1442–1447.
6. Cherney E. F. Патогенез сосудистой макулодистрофии / Е. F. Cherney // Офтальмологический конгресс «Белые ночи»: тез. докл. – СПб., 2001. – P. 3–5.
7. Clemons T. E. 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 [et al.] // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112 (4). – P. 33–99.
8. 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 [et al.] // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106. – P. 1049–1055.
9. Gass D. J. Drusen and disciform macular detachment and degeneration / D. J. Gass // Trans Am Ophthalmol Soc. – 1972. – Vol. 70. – P. 409–436.
10. Hammond C. J. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study / C. J. Hammond, A. R. Webster, H. Snieder [et al.] // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – P. 730–736.
11. Kabasawa S. Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular de-

- generation in a Japanese population / S. Kabasawa, K. Mori, K. Horie-Inoue [et al.] // *Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 118. – P. 1082–1088.
12. *Kawasaki R.* Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population. The Funagata Study / R. Kawasaki, J. J. Wang, G. J. Ji, B. Taylor [et al.] // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115. – P. 1376–1381.
13. *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 neovascularization / J. C. Khan, D. A. Thurlby, H. Shahid [et al.] // *Br J Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 90. – P. 75–80.
14. *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.
15. *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.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АКТИВНОГО МЕДИЦИНСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА БОЛЬНЫХ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ НА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

С. А. Рыков, И. В. Шаргородская, С. С. Фролова

На сегодняшний день известно более 50 генов, ответственных за нарушения нормального течения метаболических процессов в сетчатке и пигментном эпителии. Особый интерес вызывает мутация ряда генов, способных приостановить прогрессирование ВМД или снизить вероятность ее развития. В статье приведен анализ возможностей применения генетических методов исследования для менеджмента больных с ВМД на поликлиническом этапе. Обследовано 144 пациента (288 глаз) с ВМД и 38 пациентов (76 глаз) без ВМД. Установлено три генотипа (ARMS2 rs10490924, CFH rs800292 и VEGFA rs2010963), которые определяют развитие ВМД с прогнозом на уровне 78,0 %, и два генотипа (CFH rs800292 и VEGFA rs699947), которые определяют развитие «влажной» формы ВМД с прогнозом на уровне 63,9 %. Разработана модель прогнозирования возраста развития ВМД, которая имеет высокую степень достоверности ($r=0,73$; $p<0,0001$) и учитывает гаплотип, ИМТ, пол и показатели, характеризующие стиль жизни и привычки пациента.

Ключевые слова: *возрастная макулярная дегенерация, генетические методы, ARMS2, CFH, VEGFA, менеджмент.*

NEW POSSIBILITIES OF ACTIVE MEDICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH AMD AT THE POLYCLINIC STAGE

S. O. Rykov¹, I. V. Shargorodska¹, S. S. Frolova^{1,2}

¹ National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupryk
of the Ministry of Public Health of Ukraine
Kyiv, Ukraine

² State Institution of Science “Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine”
State Administrative Department
Kyiv, Ukraine

Summary. Due to the high level of the development of modern medicine and genetics, an opportunity to take a new look at the pathogenesis of many diseases, including age-related macular degeneration (AMD), has emerged. The mutation of a number of genes that can suppress the progression of AMD or reduce the likelihood of its development is of particular interest. New milestones of our century demonstrate the rapid development of genetic engineering, which is a promising direction for the search for new methods of treatment and prevention of a number of severe disabling diseases of the organ of vision, including AMD.

The aim of this study was to determine the diagnostic significance of genetic polymorphism and predict the development of AMD. For its accomplishment, a regression model was developed, which enabled determining the probability of AMD development and its forms according to genotype data, as well as predicting the age of the development of AMD with the genotype and clinical and laboratory data was taken into account.

Materials and methods. The study included 182 patients (364 eyes), who underwent a complex ophthalmic and genetic examination and were aware of the nature of the study. All these patients were divided into two groups: the main and the comparison group. The main group included 144 patients (288 eyes) diagnosed with AMD, of which 128 eyes (44.45 % of all cases) had a “dry” form of AMD, and 160 eyes (55.55 % of all cases) – the wet form. The comparison group included 76 eyes (38 patients) without AMD. Genetic studies were conducted during the main visit

after a standard ophthalmic examination. Polymorphic variants of ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGF, rs2010963 and rs6921438 DNA loci were determined during the real-time polymerase chain reaction (PCR) with the help of TaqMan®SNP Genotyping Assay, Life-technologies reagents (USA), with the Real-Time PCR System 7500 automatic amplifier (Applied Biosystems, USA) employed. The results obtained were statistically processed in Microsoft Office Excel 2010, SPSS 11.0 and MedStat (2004–2012) software.

Results. The analysis of the results demonstrated that a statistically significant relationship with the resulting indicator – the presence of the AMD, was showcased by the indicator values of ARMS2 (rs10490924); CFH (rs800292) and VEGFA (rs2010963) with $p=0.035$; $p=0.002$ and $p=0.001$, respectively, which determine the development of AMD (the probabilities of AMD development reach the value of more than 0.493) with an infallible forecast at the rate of 78.0 %. On the basis of the values of the genotyping results, a model for determining the probability of AMD development there was designed.

We have developed the following formula (1) to define the degrees of risk in the proposed model for determining the probability of AMD development:

$$P_{AMD} = 1 / (1 + e^{(210,166 - 0,579 * G_1 - 0,691 * G_2 - 0,803 * G_3)}) \quad (1),$$

where P_{AMD} is the probability of AMD development; G_1 – G_3 – the indicative values of the corresponding genotypes.

In addition, the results of the analysis demonstrated that a statistically significant relationship with the resulting indicator of presence of the “wet” form of AMD in patients was revealed by the indicative values of polymorphisms: CFH (rs800292) and VEGFA (rs699947) with $p = 0.003$ in both cases, which determine the development of the “wet” form of AMD (the probabilities of AMD development reach the value of more than 0,416) with an infallible forecast at the rate of 63,9 %.

We have developed the following formula (2) to define the degrees of risk in the developed model for determining the probability of the development of the “wet” form of AMD:

$$P_{AMD-WET} = 1 / (1 + e^{(198,012 - 0,455 * G_2 - 1,108 * G_4)}) \quad (2),$$

where $P_{AMD-WET}$ is the probability of the development of the “wet” form of AMD; G_2 and G_4 – the indicative values of the corresponding genotypes.

On the basis of the analysis of the multiple linear regression of main characteristics, we have developed a formula “Age of development of AMD” (3) for calculating the resulting variable.

$$\text{Age of development of AMD} = 149,56 - 0,387 * X_1 - 0,678 * G_1 - 5,640 * X_2 - 1,864 * X_3 - 4,791 * X_4 - 1,660 * X_5 + 2,316 X_6 - 5,163 * X_9 + 5,067 * X_{10} + 6,054 * X_{11} \quad (3),$$

where the names of the variables and their indicative values correspond to the data.

Conclusion. The developed model of prediction of the age of development of the AMD, which takes into account the haplotype, BMI, sex and indicators characterizing the lifestyle and habits of the patient and has a high degree of probability (coefficient of multiple correlation: $R = 0.73$; determination coefficient: $R_2 = 0,54$ ($F = 16,94$; $p < 0,0001$)).

Key words: *Age-related macular degeneration, “wet” form of AMD polymorphism, alleles, genes, ARMS2, CFH and VEGFA.*

Стаття надійшла до редакції 30.08.2017 р.