

ПАТОГЕНЕТИЧНО СПРЯМОВАНИЙ МЕТОД ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ

¹ Салдан Й.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3925-9197>

² Панченко Ю.О. <https://orcid.org/0000-0002-0256-8121>

¹ Малачкова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7899-379X>

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Вінниця, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Київ, Україна

malachkovanatalia@gmail.com

Актуальність. Вікова макулярна дегенерація – одна з найпоширеніших причин сліпоти в розвинених країнах, особливо у людей старше 60 років. Прогнозується збільшення захворюваності на ВМД до 288 мільйонів у 2040 році порівняно з 196 мільйонами у 2020 році. Серцево-судинні фактори, куріння, вживання алкоголю, надмірна вага, генетичні чинники, метаболічні порушення є факторами ризику розвитку ВМД. Серед метаболічних факторів, що можуть бути пов'язані з прогресуванням ВМД, визначають порушення ліпідного обміну, а також гіперреактивність пуринових рецепторів тромбоцитів. Для лікування ВМД зараз застосовують формулу AREDS2. Необхідні нові терапевтичні стратегії, спрямовані на корекцію метаболічних порушень для уповільнення розвитку пізніх стадій ВМД.

Ціль: дослідити ефективність вдосконаленого патогенетично спрямованого методу профілактики і лікування вікової макулярної дегенерації.

Матеріали та методи. Спостерігали за 40 пацієнтами (80 очей), віком 50-85 років, з ВМД 3 категорії (проміжна ВМД), яких було поділено на 2 групи.

До основної групи увійшли 20 пацієнтів (40 очей) 14 жінок і 6 чоловіків, яким було призначено комплексний препарат за стандартною схемою AREDS2, а також фенотібрат (200 мг) і клопидогрелю бісульфат (75 мг). Групу контролю склали 20 пацієнтів (40 очей) – 13 жінок і 7 чоловіків. Цим пацієнтам призначали стандартне лікування за AREDS2. Прогресування оцінювалось за результатами ОСТ макулярної ділянки за класифікацією AREDS та контролем МКГЗ. Термін спостереження – 2 роки.

Результати. У пацієнтів обох груп спостереження протягом 6 місяців від початку призначеної терапії не було відмічено ознак прогресування. У пацієнтів групи контролю прогресування захворювання було зафіксоване через 1 рік спостереження за обома визначеними критеріями. Зміни на ОСТ спостерігались у 7,5% пацієнтів групи контролю, а зниження МКГЗ – у 5%. У пацієнтів основної групи, які застосовували розширену терапевтичну схему, через 1 рік спостереження було відмічено прогресування за ОСТ ознаками у 2,5% випадків, але не спостерігалось погіршення МКГЗ. Через 2 роки спостереження ознаки прогресування за ОСТ були зафіксовані в основній групі на 50% менше, ніж в контрольній. За МКГЗ прогресування захворювання було виявлене у 15% основної групи і 30% контрольної.

Висновки. Дане дослідження доповнило вже існуючі терапевтичні стратегії профілактичного лікування ВМД.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація, прогресування, профілактика, лікування.

Актуальність. Вікова макулярна дегенерація є однією з найпоширеніших причин сліпоти в розвинених країнах, особливо у людей старше 60 років. Її розповсюдженість досягає 8,7% населення світу. Більшість великих епідеміологічних досліджень вікової макулярної дегенерації (ВМД) було проведено в Сполучених Штатах [1,2]. Дослідження Beaver Dam Eye Study оцінило поширеність пізніх форм

захворювання в 1,6% загальної популяції та 7,1% серед людей старше 75 років [3]. У Європі дані дослідження EUREYE узгоджуються з американськими даними та вказують на поширеність географічної атрофії у межах 1,2% і ексудативних форм – 2,3% [4]. За статистичними даними прогнозують збільшення кількості хворих на ВМД до 288 мільйонів у 2040 році порівняно з 196 мільйонами у 2020 році [5].

Ймовірно, поширеність цього захворювання зростає внаслідок експоненціального старіння населення.

Захворюваність зростає з віком, тому вік, очевидно, є одним із найважливіших факторів [6]. Крім того, поширеність захворювання змінюється залежно від етнічного походження досліджуваних популяцій. Пізні форми ВМД більше поширені в європеїдних популяціях, ніж у темношкірих. З точки зору статі, дослідження Beaver Dam Study виявило вищу частоту вікової макулопатії у жінок старше 75 років порівняно з чоловіками того ж віку [3].

Численні дослідження встановили залежність між певними серцево-судинними факторами ризику та ВМД. Було виявлено кореляцію між неоваскулярною ВМД і серцево-судинними захворюваннями. Дані мультицентрового проспективного дослідження The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) показують вищий рівень смертності від серцево-судинних захворювань серед пацієнтів з ВМД [7].

Куріння є основним ідентифікованим фактором екологічного ризику. Також повідомляється, що споживання алкоголю створює вагомий вплив на розвиток вікової макулярної дегенерації. Індекс маси тіла також є доведеним фактором, що впливає на розвиток ВМД [8].

При дослідженні нових ланок патогенезу ВМД все частіше зустрічаються наукові праці, що підтверджують роль генетичних чинників. Так, поліморфізм алелей rs2010963 гена VEGFA корелює з виникненням друз середнього розміру, географічною атрофією та змінами пігментного епітелію при сухій формі ВМД, а на розвиток хоріоретинальної судинної проліферації може впливати мінорний генотип A/A та мінорна алель A поліморфізму rs699947 гена VEGFA та поліморфізм rs800292 гена CFH.

Також є дані прогностичного характеру стосовно можливого розвитку сухої чи вологої форми ВМД. За даними літератури, тип розвитку захворювання визначають поліморфізми rs800292 гена CFH та rs699947 гена VEGFA. Суха форма асоційована з наявністю предкових алелей (G та C), волога форма – з наявністю мінорних алелей (в обох випадках A) [9,10].

Однак, за результатами дослідження AREDS генотипи в визначених локусах статистично значуще не впливають на ефективність біологічних добавок для корекції метаболічних порушень, пов'язаних з прогресуванням ВМД [11]. Окислювальний стрес і запалення визнані одними з основних факторів ризику розвитку пізньої ВМД. Антиоксидантна композиція AREDS, що містить β -каротин, який був замінений на лютеїн і зеаксантин в AREDS2, призначається пацієнтам з ранньою та проміжною ВМД, щоб уникнути або уповільнити розвиток пізніх стадій ВМД (неоваскулярної (нВМД), або географічної атрофії (ГА)) [7,8,12].

В багатьох дослідженнях було показано, що метаболізм ліпідів задіяний у патофізіології ВМД [13]. Окислені ліпіди можуть безпосередньо сприяти ушкодженню клітин ПЕС, або призводити до утворення специфічних епітопів, які викликають імунну відповідь в тканинах сітківки при ВМД [14]. В експериментальних дослідженнях на тваринних моделях було продемонстровано, що системне застосування фенофібрату має потужний терапевтичний ефект для неоваскулярної ВМД [15].

Згідно з даними літератури підтверджується роль медіаторів запалення, катехоламінів, пуринових нуклеотидів і нуклеозидів в розвитку ВМД і виникненні серозного відшарування сітківки. Пуринові рецептори регулюють проліферацію ендотелію і неоваскулогенез, функцію ПЕС і апоптоз нейросенсорних клітин сітківки, розвиток запалення, а отже, їх можна використовувати для аналізу розвитку патологічних процесів сітківки при ВМД [16–18]. Останні дослідження свідчать, що гіперреактивність пуринових рецепторів тромбоцитів може бути пов'язана з прогресуванням ВМД [19,20].

Пізня ВМД (нВМД, або ГА) залишається невирішеною медичною проблемою, що становить серйозну загрозу втрати зору для мільйонів пацієнтів у всьому світі [1, 5].

Таким чином, щоб уникнути або уповільнити розвиток пізніх стадій ВМД (нВМД або ГА), необхідні нові терапевтичні стратегії, спрямовані на корекцію метаболічних порушень, пов'язаних з серцево-судинними захворюван-

нями, зі старінням, запаленням, окислювальним стресом, змінами ліпідного обміну при ранній і проміжній ВМД.

Ціль: дослідити ефективність вдосконаленого, патогенетично спрямованого методу профілактики і лікування вікової макулярної дегенерації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом даного дослідження була вікова макулярна дегенерація.

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.).

Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Спостерігали за 40 пацієнтами (80 очей), віком 50–85 років, з ВМД 3-ї категорії (проміжна ВМД), яких було поділено на 2 групи. Діагноз був встановлений за класифікацією AREDS, яка є загальноприйнятою на сьогоднішній день [9,10].

До основної групи увійшли 20 пацієнтів (40 очей) 14 жінок і 6 чоловіків, яким було призначено розроблену нами, покращену, патогенетично спрямовану схему профілактики та лікування ВМД, яка включала в себе комплексний препарат за стандартною схемою AREDS2 (лютеїн (10 мг), зеаксантин (2 мг), омега-3 жирні кислоти (ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) + докозагексаєнова кислота (ДГК) (650 мг/350 мг)), вітамін С (500 мг), вітамін Е (400 IU), оксид цинку (80 мг), оксид міді (2 мг)). Окрім стандартної схеми лікування, цим пацієнтам додатково було призначено фенотібрат (200 мг) і клопідогрелю бісульфат (75 мг).

Групу контролю склали 20 пацієнтів (40 очей), серед яких було 13 жінок і 7 чоловіків. Цим пацієнтам було призначено лише стандартну схему лікування відповідно до AREDS2 [8].

Пацієнти обох груп спостереження вико-

ристовували один і той самий комплексний препарат, який відповідав терапевтичній схемі AREDS2.

Критерії виключення: 1) наявність очного захворювання в будь-якому оці, яке могло б вплинути на оцінку стану сітківки; 2) попередні хірургічні процедури на сітківці або інші очні операції (крім видалення катаракти), які можуть ускладнити оцінку прогресування ВМД; 3) хронічна потреба в будь-яких системних або очних препаратах, які застосовуються для лікування інших захворювань, і можуть мати токсичний вплив для сітківки або зорового нерва; 4) попередній щоденний прийом будь-якого з препаратів, які вивчаються в дослідженні протягом 1 року або більше до дати дослідження; 5) підвищення внутрішньоочного тиску або підстави для діагнозу глаукома; 6) операція з видалення катаракти протягом 3 місяців або капсулотомія протягом 6 тижнів до кваліфікаційного візиту; 7) гострота зору нижча, ніж 20/32 за таблицею Снелена (74 літери).

Всім пацієнтам в ході динамічного спостереження виконували стандартні офтальмологічні обстеження: автокераторефрактометрію, візіометрію з оцінкою максимальної коригованої гостроти зору (МКГЗ), пневмотонометрію, статичну периметрію, кератопахиметрію, біомікроскопію, офтальмоскопію в умовах мідріазу за допомогою асферичної лінзи Volk Super /Field (NC USA), а також трьохдзеркальної лінзи Гольдмана, оптичну когерентну томографію (ОСТ) макулярної ділянки та ДЗН, а також фундус фото.

Прогресування оцінювалось за допомогою контролю МКГЗ а також за результатами ОСТ.

Визначення МГЗК виконували за допомогою автоматизованого робочого місця (Haag-Streit, Swiss) з використанням авторефрактометра (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan), комп'ютеризованого фороптера (Refractor RT-5100, Nidek, Japan) та проектора оптичних знаків (CP-770, Nidek, Japan). Підставою фіксації клінічно значимого прогресування було зниження зору на >10 літер. Оцінювали бінарні результати погіршення зору (наприклад, втрата >10 літер: 0 – ні або 1 – так).

За результатами OCT макулярної ділянки, яку проводили на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO, фіксували прогресування за класифікацією AREDS.

Дані фундус фото оцінювали за допомогою стандартизованої розмітки для оцінки розміру, площі та розташування аномалій. Радіуси кіл сітки дорівнюють одній третині, 1 і 2 діаметрам диска відповідно, а їх площі дорівнюють 4/9, 4 і 16 площам диска (DA). Радіус центрального кола сітки дорівнює 500 мкм, середнього (внутрішнього) кола — 1500 мкм, а зовнішнього кола — 3000 мкм. Стандартні кола мають такі діаметри та площі: C-0, 63 мкм і 0,0017 DA; C-1, 125 мкм і 0,0069 DA; C-2, 250 мкм і 0,028 DA; I-2, 354 мкм і 0,056 DA; O-2, 650 мкм і 0,19 DA; і 0,5 DA, 1061 мкм і 0,50 DA. Додаткове коло I-1 (діаметр 175 мкм) використовується для визначення найменшої області депігментації, яку можна класифікувати як географічну атрофію [7].

У класифікації AREDS площа, зайнята друзами (всіх розмірів і типів разом), і області гіперпігментації, які, як вважають, пов'язані з ВМД, депігментацією пігментного епітелію сітківки (RPE) і ГА, оцінювались за порядковими шкалами в кожному з 3 визначених зон: в межах однієї третини діаметра диска (DD) від центру макули (центральне підполе сітки), в межах 1 DD від центру (центральне плюс 4 внутрішні підполя сітки, які називаються внутрішньою зоною), і в межах 2 DD від центру, тобто сітківки в цілому. Найбільший наявний розмір друз оцінювався лише для сітківки в цілому. Переважання м'яких нечітких друз оцінювали окремо в кожній із 3 зон: центральне підполе окремо, 4 внутрішні підполя разом і 4 зовнішні підполя разом.

Географічну атрофію визначали як ділянку часткової або повної депігментації RPE на фотографіях очного дна, яка мала принаймні 2 з наступних 3 характеристик: кругла або овальна форма, чіткі краї та видимість підлеглих великих хоріоїдальних судин. Депігментація поруч із дископодібними рубцями не класифікувалася як ГА.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета

програм SPSS 61 11.0, MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Рівень значущості відмінностей результатів основної у порівнянні з групою контролю, розрахований за допомогою кутового перетворення Фішера. У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Термін спостереження – 2 роки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В даному дослідженні у пацієнтів обох груп спостереження протягом 6 місяців від початку призначеної терапії не було відмічено ознак прогресування ВМД.

У пацієнтів групи контролю прогресування захворювання було зафіксоване через 1 рік спостереження за обома визначеними критеріями. Зміни на OCT спостерігались у 7,5% пацієнтів групи контролю, а зниження МКГЗ – у 5%. У пацієнтів основної групи, які застосовували вдосконалений патогенетично спрямований метод лікування, через 1 рік спостереження було відмічено прогресування за OCT ознаками у 2,5% випадків, але не спостерігалось погіршення МКГЗ.

Через 2 роки спостереження ознаки прогресування за OCT були зафіксовані в основній групі на 50% менше, ніж в контрольній. За МКГЗ прогресування захворювання було виявлене у 15% основної групи і 30% контрольної.

Динаміка прогресування ВМД за AREDS – вихідний рівень, через 6 місяців, через рік, через 2 роки після початку лікування в основній і контрольній групах (% , M+m) представлена в табл 1.

За результатами, відображеними в табл.1 можна відмітити статистично значиму різницю в динаміці прогресування ВМД між двома групами спостереження – основною і контрольною. В основній групі відмічається повільніше прогресування захворювання протягом 2-річного спостереження. Вплив на додаткові патогенетичні механізми, задіяні при даній патології, є ефективним для сповільнення темпів прогресування ВМД.

Динамічні, клінічно значимі зміни МКГЗ

Таблиця 1

Динаміка прогресування ВМД за AREDS - вихідний рівень, через 6 місяців, через рік, через 2 роки після початку лікування в основній і контрольній групах (% , M+m)

	Частота пргресування ВМД за ОСТ через 6 місяців	Частота пргресування ВМД за ОСТ через 1 рік	Частота пргресування ВМД за ОСТ через 2 роки
Основна група	0	2,5% (1)	17,5% (7) *
Група контролю	0	7,5% (3)	35% (14)
		$\varphi=1.061$, $p=0.14$	$\varphi=1.8$, $p=0.04$
<i>Примітка:</i> рівень значущості відмінностей у порівнянні з групою контролю $p \leq 0,05$, розрахований за допомогою кутового перетворення Фішера.			

Таблиця 2

Динамічні, клінічно значимі зміни МКГЗ (погіршення зору на >10 літер за таблицею Снелена) порівняно з вихідним рівнем – через 6 місяців, через рік, через 2 роки в основній і контрольній групах (% , M+m)

	Частота зниження МКГЗ через 6 місяців	Частота зниження МКГЗ через 1 рік	Частота зниження МКГЗ через 2 роки
Основна група	0	0*	15% (6) *
Група контролю	0	5% (2)	30% (12)
		$\varphi=2.017$, $p=0.02$	$\varphi=1.63$, $p=0.05$
<i>Примітка:</i> рівень значущості відмінностей у порівнянні з групою контролю $p \leq 0,05$, розрахований за допомогою кутового перетворення Фішера.			

(погіршення зору на >10 літер таблицею Снелена) порівняно з вихідним рівнем – через 6 місяців, через рік, через 2 роки в основній і контрольній групах представлені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, клінічно значиме зниження МКГЗ, пов'язане з прогресуванням ВМД, протягом 2 років спостереження відмічалось в обох групах. За весь термін спостереження в основній групі відмічалось клінічно значиме зниження МКГЗ у 15% випадків. У групі контролю зниження МКГЗ, яке пов'язували з прогресуванням ВМД, фіксувалось у 30% випадків. Важливо також відмітити, що поява функціональних порушень в контрольній групі відмічалась раніше, ніж основній, що свідчило про ефективність вдосконаленого патогенетично спрямованого методу лікування для сповільнення темпів прогресування ВМД.

Результати даного дослідження, представлені вище, підтверджують механізми, висвітлені в літературі. Корекція метаболічних

порушень має принципове значення для прогресування ВМД. Для лікування ВМД зараз застосовують формулу AREDS2 [8]. В даному контексті вагомим є той факт, що на сьогодні спостерігається зменшення поширеності пізньої ВМД. У звіті AREDS № 822 встановлено значний зв'язок між використанням антиоксидантів (вітамінів С і Е та бета-каротину) і цинку та зниженим ризиком ексудативної ВМД порівняно з плацебо. Мета-аналіз використання омега-3 підтвердив зв'язок зі зниженням ризику розвитку ВМД [21]. Лютеїн і зеаксанти належать до сімейства ксантофілових каротиноїдів, які накопичуються в сітківці ока, з максимальною концентрацією в макулі і як мембранні атиоксиданти запобігають утворенню активних форм кисню. Результати досліджень свідчать про ефективність цих нутрієнтів для сповільнення прогресування ВМД [1]. Дослідження NAT 2 підтвердило ефективність добавок ДГК та ЕПК у пацієнтів з віковою

макулопатією для запобігання хоріоїдальної неоваскуляризації і виявило значне зниження (на 68%) ризику розвитку ексудативної форми захворювання [22].

Окрім цього, вагомою є роль рівня ліпідів крові на розвиток ВМД, яка також розглядалася в багатьох дослідженнях. Окислені ЛПНЩ, можуть виступати в якості тригерного механізму прозапальних процесів внаслідок активації комплементу [13]. Прогресуюче накопичення ліпідів викликає апоптоз клітин ПЕС, який вважається початковим етапом ВМД [23]. Тому при даній патології важливою є корекція ліпідного спектру. За стандартною схемою вплив на ліпідний спектр здійснювався в основному за рахунок omega-3 жирних кислот. Даний механізм впливу потенційно може бути розширений за рахунок фенофібратів, ефективність застосування яких при даній патології підтверджується в даному дослідженні.

Завдяки секреції пуринів, тромбоцити відіграють важливу роль в регуляції судинного тону як в фізіологічних, так і патофізіологічних умовах [16,17]. Порушення метаболізму пуринів в тромбоцитах призводить до підвищення секреції АТФ і АДФ та їх паракринний вплив на ендотелій та гладкі м'язи стінки судин ока [24]. Рецептори P2Y представлені на гладких м'язцях судин, при зв'язуванні із АДФ відтворюють вазоконстрикцію [25]. Теоретичним підґрунтям взаємодії P2Y- і ФАТ-рецепторів у внутрішньоклітинній сигналізації, може бути сумісний вплив лігандів АТФ і ФАТ на відповідні рецептори, які асоційовані з Gq-білком, що забезпечує зростання активності фосфоліпази С β . Взаємодія даних рецепторів проглядається і в контексті підтримки запалення шляхом формування TLR, коли активні тромбоцити секретиють АДФ і, тим самим, через P2Y-рецептори стимулюють лейкоцити, останні, в свою чергу, продукують ФАТ і підтримують активність тромбоцитів. За таких умов одним із ключових факторів прогресування ВМД є аденозин [19,20,26,27]. Враховуючи цей факт, для профілактики прогресування ВМД у

пацієнтів основної групи спостереження в даному дослідженні до стандартної терапевтичної схеми було додано клопидогрелю бісульфат – антагоніст рецептора P2Y₁₂, в стандартній терапевтичній добовій дозі. Результати, отриманні в даному дослідженні, підтверджують, що вплив на порушення пуринового метаболізму попереджує прогресування ВМД, так як прогресування ВМД у пацієнтів основної групи було повільнішим, ніж у пацієнтів групи контролю, які використовували стандартну схему лікування.

Незважаючи на зростаючу кількість досліджень, спрямованих на визначення і оцінку потенційного впливу на патофізіологічні процеси при ВМД, необхідне подальше накопичення клінічного досвіду в цьому напрямку, через серйозну загрозу втрати зору для мільйонів пацієнтів у всьому світі внаслідок неоваскулярної ВМД або географічної атрофії.

ВИСНОВКИ

1. Дане дослідження розширило уявлення щодо профілактичного лікування ВМД. Було доповнено вже існуючі терапевтичні стратегії через вплив на додаткові патофізіологічні чинники, задіяні в даному захворюванні.
2. Виявлено, що корекція ліпідного спектру, розширена за рахунок застосування фенофібратів, може бути ефективною для сповільнення темпів прогресування ВМД.
3. В результаті проведеного дослідження виявлено, що вплив на порушення пуринового метаболізму попереджує прогресування ВМД.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Camelo S, Latil M, Veillet S, Dilda PJ, Lafont R. Beyond AREDS Formulations, What Is Next for Intermediate Age-Related Macular Degeneration (iAMD) Treatment? Potential Benefits of Antioxidant and Anti-inflammatory Apocarotenoids as Neuroprotectors. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Dec. DOI: 10.1155/2020/4984927.
2. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Honeycutt AA, Lesesne SB, Saaddine J; Vision Health Cost-Effectiveness Study Group. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol*. 2009 Apr. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.58.
3. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992. DOI: 10.1016/s0161-6420(92)31871-8
4. Augood CA. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans. *Archives of Ophthalmology [Internet]*. 2006. DOI:10.1001/archophth.124.4.529.
5. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
6. Blasiak J, Sobczuk P, Pawlowska E, Kaarniranta K. Interplay between aging and other factors of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Ageing Res Rev*. 2022 Nov. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101735.
7. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R, Ferris FL, Bressler SB, Milton RC; Age-Related Eye Disease Study Group. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*. 2005 Nov. DOI: 10.1001/archophth.123.11.1484.
8. Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, et al. The Age-related Eye Disease Study 2 (AREDS2). *Ophthalmology [Internet]*. 2012. DOI:10.1016/j.opht.2012.05.027.
9. Frolova S., Shargorods'ka I. The effectiveness of determining risk factors for the development of age-related macular degeneration [Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули]. In: The second international scientific congress of scientists of Europe as part of II International Scientific Forum of Scientists «East - West». (Austria – Russia – Kazakhstan – Canada – Ukraine – Czech Republic); 2018 May 10-11; Vienna. Vienna: abstract book; 2018.
10. Shargorods'ka I, Frolova S. The effectiveness of determining risk factors for the development of age-related macular degeneration. [Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули] In: Naukovo-praktichna konferenciya oftal'mologiv Ukraïni «Sheval'ovs'ki chitannya`19»; 2019 Jun; Zaporizhzhya. Zaporizhzhya: abstract book; 2019.
11. Chew EY, Klein ML, Clemons TE, Agrón E, Ratnapriya R, Edwards AO, Fritsche LG, Swaroop A, Abecasis GR; Age-Related Eye Disease Study Research Group. No clinically significant association between CFH and ARMS2 genotypes and response to nutritional supplements: AREDS report number 38. *Ophthalmology*. 2014 Nov. DOI: 10.1016/j.opht.2014.05.008.
12. Evans JB, Syed BA. New hope for dry AMD? *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Jul. DOI: 10.1038/nrd4038.
13. Láíns I, Kelly RS, Miller JB, Silva R, Vavvas DG, Kim IK, Murta JN, Lasky-Su J, Miller JW, Husain D. Human Plasma Metabolomics Study across All Stages of Age-Related Macular Degeneration Identifies Potential Lipid Biomarkers. *Ophthalmology*. 2018 Feb. DOI: 10.1016/j.opht.2017.08.008.
14. Ebrahimi KB, Fijalkowski N, Cano M, Handa, JT. Decreased membrane complement regulators in the retinal pigmented epithelium contributes to age-related macular degeneration. *J. Pathol*. 2013.

15. Qiu F, Meng T, Chen Q, Zhou K, Shao Y, Matlock G, Ma X, Wu W, Du Y, Wang X, Deng G, Ma JX, Xu Q. Fenofibrate-Loaded Biodegradable Nanoparticles for the Treatment of Experimental Diabetic Retinopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Mol Pharm*. 2019 May 6. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01319.
16. Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, Haskó G. The Purinergic System as a Pharmacological Target for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Pharmacological Reviews* [Internet]. 2019. DOI:10.1124/pr.117.014878.
17. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circulation Research* [Internet]. 2017. DOI:10.1161/circresaha.116.309726.
18. Huang Z, Xie N, Illes P, Di FV, Ulrich H, Semyanov A, et al. From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2021. DOI:10.1038/s41392-021-00553-z.
19. Kovalchuk H. Geographic atrophy in patients with dry form of age-related macular degeneration: modern problems of pathogenesis and prospects for diagnosis of progression. [Географічна атрофія у пацієнтів із сухою формою вікової дегенерації макули: сучасні проблеми патогенезу та перспективи діагностики прогресування.] *BULLETIN OF PROBLEMS IN BIOLOGY AND MEDICINE*. 2019.
20. Mogilevskyy SU, Kovalchuk HV. System analysis of factors in the pathogenesis of drusen formation in AMD [Системний аналіз патогенетичних чинників друзогенезу при віковій дегенерації макули]. *Oftalmologicheskii Zhurnal* [Internet]. 2020. DOI:10.31288/oftalmolzh202025055.
21. M van Lookeren Campagne, LeCouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol*. 2014 Jan. DOI: 10.1002/path.4266.
22. Querques G, Merle BM, Pumariega NM, Benlian P, Delcourt C, Zourdani A, Leisy HB, Lee MD, Smith RT, Souied EH. Dynamic Drusen Remodelling in Participants of the Nutritional AMD Treatment-2 (NAT-2) Randomized Trial. *PLoS One*. 2016 Feb. DOI: 10.1371/journal.pone.0149219.
23. Dunaief JL. The Role of Apoptosis in Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 2002. DOI:10.1001/archophth.120.11.1435.
24. Fletcher EL. 2016 Glenn A. Fry Award Lecture: Mechanisms and Potential Treatments of Early Age-Related Macular Degeneration. *Optom Vis Sci*. 2017. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001124
25. Kylhammar D, Bune LT, Rådegran G. P2Y1 and P2Y12 receptors in hypoxia- and adenosine diphosphate-induced pulmonary vasoconstriction in vivo in the pig. *Eur J Appl Physiol*. 2014. DOI: 10.1007/s00421-014-2921-y
26. Ventura ALM, Dos Santos-Rodrigues A, MiPlhell CH, Faillace MP. Purinergic signaling in the retina: From development to disease. *Brain Res Bull*. 2019.
27. Vessey KA, Gu BJ, Jobling AI, Phipps JA, Greferath U, Tran MX, Dixon MA. Loss of function of p2x7 receptor scavenger activity in aging mice: a novel model for investigating the early pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Pathol*. 2017. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.016

PATHOGENETICALLY DIRECTED METHOD OF PREVENTION
AND TREATMENT OF AGE-MACULAR DEGENERATION¹ Saldan Y. R., ² Panchenko Y.O., ¹ Malachkova N.V.¹ Vinnytsia National Medical University named after E. Pirogov
Vinnytsia, Ukraine² P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine
Kyiv, Ukraine

malachkovanataliia@gmail.com

Background. Age-related macular degeneration is one of the most common causes of blindness in developed countries, especially in people over 60 years old. The incidence of AMD is projected to increase to 288 million in 2040 compared to 196 million in 2020. Cardiovascular factors, smoking, alcohol consumption, overweight, genetic factors, and metabolic disorders are risk factors for the development of AMD. There are disorders of lipid metabolism, as well as hyperreactivity of platelet purine receptors may be associated with the progression of AMD. The AREDS2 formula is currently used to treat AMD. New therapeutic strategies aimed to correct metabolic disorders are needed to decrease the development of the late stages of AMD.

Aim: to investigate the effectiveness of improving pathogenetically directed method of prevention and treatment of age-related macular degeneration.

Materials and methods. We observed 40 patients (80 eyes), aged 50-85 years, with AMD of category 3 (intermediate AMD), who were divided into 2 groups. The main group included 20 patients (40 eyes), 14 women and 6 men, who have prescribed a complex drug according to the standard AREDS2 scheme, as well as fenofibrate (200 mg) and clopidogrel bisulfate (75 mg). The control group included 20 patients (40 eyes), 13 women and 7 men. These patients received AREDS2 standard treatment. Progression was evaluated according to the results of OCT of the macular area according to the AREDS classification and control of corrected visual acuity (CVA). The observation period was 2 years.

Results. No signs of progression were noted in patients of both observation groups within 6 months from the start of the prescribed therapy. In the patients of the control group, the progression of the disease was recorded after 1 year of observation according to both defined criteria. Changes in OCT were observed in 7,5% of patients in the control group, and a decrease in CVA- in 5%. In the patients of the main group who used the extended therapeutic regimen, after 1 year of follow-up, progression according to OCT signs was noted in 2,5% of cases, but there was no worsening of CVA. After 2 years of observation, signs of progression according to OST were recorded in the main group by 50% less than in the control group. According to CVA, disease progression was detected in 15% of the main group and 30% of the control group.

Conclusions. This study complemented already existing therapeutic strategies for the preventive treatment of AMD.

Key words: age-related macular degeneration, progression, prevention, treatment.