

# Ожирение как фактор риска неэффективности антиангиогенного лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации

В.Г. Лихванцева<sup>1,2</sup>А.С. Геворкян<sup>2</sup>С.Г. Капкива<sup>1,2</sup>С.И. Рычкова<sup>3,4</sup>Т.Е. Борисенко<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»  
Федерального медико-биологического агентства  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>2</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»  
Федерального медико-биологического агентства  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН  
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «Федеральный  
медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):128–137

**Цель исследования:** оценка ожирения как фактора риска плохого исхода (неэффективности) антиангиогенного лечения больных неоваскулярной ВМД. **Пациенты и методы.** Был изучен индекс массы тела (ИМТ) у 84 пациентов (92 глаза) с неоваскулярной ВМД, которых лечили интравитреальными инъекциями Эйлеа в фиксированном режиме. **Результаты.** Было установлено, что плохой исход лечения в подгруппе с прогрессированием заболевания ассоциировался с ожирением 1–2-й степени; средние показатели ИМТ в этой подгруппе (с ухудшением морфоструктурных показателей сетчатки) достоверно превышают показатели идеальных респондентов:  $31,5 \pm 0,8$  против  $28,6 \pm 1,1$  ( $p = 0,04$ ); частота лиц с ожирением доминирует: 72 %. Вместе с тем обнаружена умеренная обратная достоверная связь ИМТ с другим фактором риска — систолическим артериальным давлением (САД). Было выдвинуто предположение, что ожирение опосредованно влияет на исход лечения, поскольку связано с влиянием на систолическое артериальное давление ( $p = 0,01$ ). Аргументом в пользу этого предположения служит и более высокий коэффициент корреляции САД с исходом лечения. Ожирение способствует развитию артериальной гипертензии, повышая риск плохого исхода лечения нВМД. Это объясняет связь ожирения с прогрессированием морфоструктурных изменений в сетчатке в группе нереспондентов с нВМД. **Заключение.** Продемонстрирована причинно-следственная связь ожирения с исходом антиангиогенного лечения больных с нВМД. Полученные данные позволяют отнести ожирение к факторам умеренного риска плохого исхода антиангиогенного лечения больных с нВМД. Принимая во внимание тот факт, что ожирение — модифицируемый фактор, который можно устранить, у этих пациентов появляются возможности для снижения риска неблагоприятного исхода лечения нВМД.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, фактор риска плохого ответа на лечение, ожирение

**Для цитирования:** Лихванцева В.Г., Геворкян А.С., Капкива С.Г., Рычкова С.И., Борисенко Т.Е. Ожирение как фактор риска неэффективности антиангиогенного лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2024;21(1):128–137. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-128-137>

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**



# Obesity as a Risk Factor for the Ineffectiveness of Antiangiogenic Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration

V.G. Likhvantseva<sup>1,2</sup>, A.S. Gevorgyan<sup>1</sup>, S.G. Kapkova<sup>1,2</sup>, S.I. Rychkova<sup>3,4</sup>, T.E. Borisenko<sup>5</sup>

<sup>1</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency  
15 Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>2</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized  
Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical Biological Agency  
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

<sup>3</sup> A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences  
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

<sup>4</sup> Medico-Biological University of Innovation and Continuing Education of Russian State Research Center —  
Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>5</sup> Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

## ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):128-137

**Purpose:** evaluation of obesity as a risk factor for poor outcome (ineffectiveness) of antiangiogenic treatment of patients with neovascular AMD. **Patients and methods.** Body mass index (BMI) was studied in 84 patients (92 eyes) with neovascular AMD who were treated with intravitreal injections of Eilea in a fixed mode. **Results.** It was found that a poor treatment outcome in the subgroup with disease progression was associated with obesity of 1–2 degrees; the average BMI in this subgroup (with a deterioration in the morpho-structural parameters of the retina) significantly exceeds the indicators of ideal respondents, for comparison:  $31.5 \pm 0.8$  versus  $28.6 \pm 1.1$  ( $p = 0.04$ ); and the incidence of obese individuals is dominant: 72 %. At the same time, a moderate inverse reliable relationship of BMI with another risk factor — systolic blood pressure (SBP) was found. In this regard, we suggested that obesity indirectly affects the outcome of treatment, since it is "tied" to systolic blood pressure ( $p = 0.01$ ). An argument in favor of this assumption is a higher correlation coefficient of SAD with the outcome of treatment. The authors hypothesized that obesity contributes to the development of hypertension by increasing the risk of poor outcome of nAMD treatment. The hypothesis explained the association of obesity with the progression of morphostructural changes in the retina in the group of non-respondents with nAMD. **Conclusion.** Studies have demonstrated a causal relationship between obesity and the outcome of antiangiogenic treatment of patients with nAMD. The data obtained allow us to attribute OBESITY to moderate risk factors for a poor outcome of antiangiogenic treatment of patients with nAMD. Taking into account the fact that OBESITY is a modifiable factor that can be eliminated with certain efforts, opportunities are revealed to reduce the risk of an unfavorable outcome of treatment of patients with nAMD.

**Keywords:** age-related macular degeneration, antiangiogenic therapy, risk factor for poor response to treatment, obesity

**For citation:** Likhvantseva V.G., Gevorgyan A.S., Kapkova S.G., Rychkova S.I., Borisenko T.E. Obesity as a Risk Factor for the Ineffectiveness of Antiangiogenic Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):128-137. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-128-137>

**Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

## ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — мультифакторное заболевание нейродегенеративного характера, поражающее лиц пожилого возраста. ВМД развивается в результате сложного взаимодействия генетических, биологических и экологических факторов риска [1]. Факторами риска (ФР) называют «потенциально опасные для здоровья факторы экологического и социального характера, окружающей и производственной среды, среды обитания, а также поведенческие, биологические, генетические (индивидуальные) факторы, повышающие вероятность развития заболеваний,

их прогрессирования и неблагоприятного исхода» [2]. Отнесение того или иного фактора к факторам риска требует подтверждения наличием причинно-следственной связи между фактором и изучаемым заболеванием. При ВМД к факторам риска, наряду с возрастом, наследственностью, курением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, атеросклеротическим поражением сонных артерий, относят ожирение. Связь ожирения с повышением вероятности развития ранней или поздней ВМД отражена в различных популяционных исследованиях: Blue Mountains Eye Study [3–6], Rotterdam Eye study [7, 8], POLA [9, 10], Los Angeles

V.G. Likhvantseva, A.S. Gevorgyan, S.G. Kapkova, S.I. Rychkova, T.E. Borisenko

Contact information: Likhvantseva Vera G. [likhvantseva-4@yandex.ru](mailto:likhvantseva-4@yandex.ru)

Obesity as a Risk Factor for the Ineffectiveness of Antiangiogenic Treatment of Neovascular...

Latinos Eye Study [11], Reykjavik Eye Study [12, 13], Beijing eye study [14], Copenhagen City Eye Study [15, 16], Andhra Pradesh Eye Disease Study [17], Hisayama [18, 19] и др. [20, 21]. Однако истинный характер причинно-следственной связи между ожирением и ВМД так и не раскрыт до конца. Так, отсутствуют исследования, посвященные оценке ожирения в качестве фактора риска плохого ответа на лечение больных с неоваскулярной ВМД (нВМД). Это и стало целью настоящего исследования.

**Цель работы:** дать оценку ожирению как фактору риска плохого исхода (неэффективности) антиангиогенного лечения больных нВМД.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное когортное исследование, которое включало 84 пациента (92 глаза; 29 мужчин и 55 женщин) с впервые выявленным диагнозом неоваскулярной ВМД (макулярная неоваскуляризация, МНВ) и признаками активности заболевания, возрастной диапазон от 52 до 97 лет. Большинство глаз (55,5 %) было факичными, реже (44,5 %) — артифакичными.

Из данных анамнеза учитывали перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз эмболии, атеросклероз, гипертоническую болезнь, заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, легочные заболевания, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гипотиреоз, диффузно-токсический зоб, тиреодит и другие аутоиммунные и наследственные заболевания. Тип ожирения у пациентов не дифференцировали, рассчитывали по формуле Кетле индекс массы тела (ИМТ) пациента и его градации: ожирению присваивали код 0 при нормальном весе (ИМТ < 25), код 1 при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; кроме того, выделяли 0,5-градацию ожирения; 1–3-я степень ожирения. Вес тела остался неизвестен у трех пациентов.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследований был одобрен Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства. Исследование проходило в рамках НИР (шифр: Профтруд-2; № 10.020.21.800). Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

**Критерии включения:** пациенты старше 55 лет; все экссудативные формы ВМД (1–3-й тип МНВ); диагноз МНВ должен быть верифицирован ОКТ/ОКТ-А, ФАГ; отсутствие в анамнезе предшествующего лечения (лазеротерапия, фотодинамическая терапия, интравитреальная и антиоксидантная терапия, витамины и биологически активные добавки, ретробульбарные инъекции пептидов); острота зрения между 20/30 и 20/320 (ETDRS).

**Критерии не включения:** наличие МНВ иного генеза, отличного от ВМД (осложненная миопия высокой степени); наличие сопутствующей макулопатии, приводящей к потере зрения (ЦСХ, диабетический отек макулы); лазерное вмешательство на глазном дне, хирургическое

вмешательство на глазу с МНВ по поводу витреоретинальной патологии или катаракты за 6 мес. до настоящего исследования; серозная отслойка РПЭ без признаков МНВ; хирургическое лечение катаракты за 6 месяцев до настоящего исследования; наличие в анамнезе коронарного шунтирования, операций на опорно-двигательном аппарате, требующих длительного приема антикоагулянтов; наличие в анамнезе трансплантации органа, перорального приема химиотерапевтических агентов или иммунодепрессантов, а также моноклональных антител или иммуноглобулинов; наличие противопоказаний к введению ангиостатиков; любая патология сетчатки или зрительного нерва, вызывающая снижение зрения; любое снижение прозрачности оптических сред, способное повлиять на функциональный результат.

Все 84 пациента (92 глаза, 100 %) завершили исследование и были включены в анализ результатов. Срок наблюдения составил 12 месяцев.

Диагностику проводили по МКБ-10 (H35.3). Пациентам выполняли полное офтальмологическое обследование: определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) по таблице Снеллена, внутриглазного давления (ВГД), выполнение биомикроскопии переднего и заднего сегмента глаза, офтальмоскопии глазного дна, оптической когерентной томографии сетчатки (ОКТ, DRI OCT Triton plus, Topcon Corporation, Япония, Swept Source; 100 000 А-сканов в секунду, 1050 нм). По данным ОКТ верифицировали тип МНВ в соответствии с последней международной классификацией [22]. Выделяли тип 1 МНВ (под пигментным эпителием сетчатки, subRPE), тип 2 (субретинальный) и тип 3 (интратретинальный). Активность заболевания верифицировали по центральной толщине сетчатки (CRT), суб- и интратретинальной жидкости (SRF, IRF, sub-RPE), отслойке пигментного эпителия (PED), свежим кровоизлияниям, выявляемым при офтальмоскопии и методом флуоресцентной ангиографии (ФАГ, протечка красителя). Использовали мультимодальный метод мониторинга (цветная фоторегистрация глазного дна, фоторегистрация ФАГ и аутофлуоресценции).

**Активность заболевания** верифицировали по центральной толщине сетчатки (CRT), субретинальной и интратретинальной жидкости (SRF, IRF) и PED на каждом визите пациента [32]. Глаза, демонстрирующие свежее кровоизлияние офтальмоскопически, ОКТ-признаки жидкости в виде SRF, IRF или sub-RPE и протечку красителя на ФАГД, классифицировали как имеющие активную МНВ. Этим пациентов лечили ангиостатиками.

Больных активной МНВ лечили ИВИ Афлиберцепта в соответствии с инструкцией к препарату и Федеральными национальными рекомендациями: 40 мг/мл в фиксированном режиме («Эйлеа», Bayer, Германия). В обязательном порядке осуществляли 3 загрузочные инъекции. ИВИ выполнял сертифицированный хирург в условиях операционной [23].

Контроль лечения осуществляли через 4 недели после каждой инъекции. Проверяли МКОЗ, ОКТ, ФАГ на каждом визите.

В отсутствие улучшения остроты зрения и анатомических показателей после трех загрузочных ИВИ лечение Эйлеа прекращали и переходили на другой препарат. Ежемесячные инъекции продолжали до полного «осушения» макулы. Инъекции Эйлеа повторяли на глазах с признаками персистирующей активности (свежее кровоизлияние, SRF, IRF или жидкость суб-RPE). Глаза, показавшие полную регрессию или резорбцию экссудата при последовательном обследовании до или после завершения 3-х загрузочных инъекций, классифицировали как «хорошо реагирующие» (респонденты); глаза с рецидивом, персистированием экссудации или прогрессирующим ухудшением после 3-х инъекций классифицировали как «плохо реагирующие» (плохие респонденты).

### СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, США) и IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Для показателей, измеренных по интервальной (количественной) шкале и имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее значение, среднее квадратическое отклонение и ошибку среднего. При сравнении групп по количественным показателям использовался критерий Стьюдента (*t*-критерий), а коэффициенты корреляции рассчитывались по методу Пирсона. При сравнении групп по номинальным показателям применялся критерий хи-квадрат или критерий Фишера (при малых частотах).

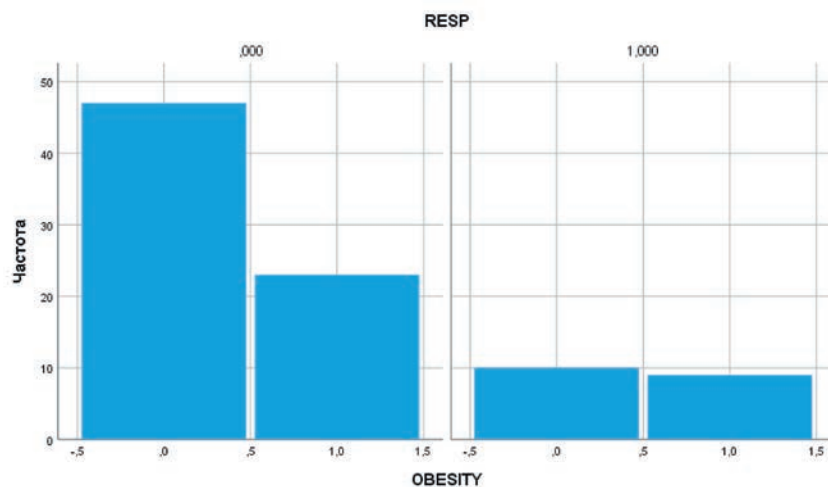
### РЕЗУЛЬТАТЫ

Идеальными респондентами на ИВИ антиангиогенного препарата Афлиберцепт проявили себя 19 из 92 глаз (21,7 %), которые составили 1-ю группу пациентов. Остальные пациенты (73 глаза) сформировали

**Таблица 1.** Распределение ожирения среди респондентов и нереспондентов

**Table 1.** Distribution of obesity among respondents and non-respondents

Количество / Quantity		Тип респондентности / Type of responsiveness		Всего / Total
		Нереспондент / Non-Responder	Респондент / Respondent	
Ожирение / Obesity	Нет / No	47	10	57
	Есть / Yes	23	9	32
Всего / Total		70	19	89



**Рис. 1.** Частота распределения ожирения среди респондентов (код 1) и нереспондентов (код 0)

**Fig. 1.** Frequency of obesity distribution among respondents (code 1) and non-respondents (code 0)

2-ю группу нереспондентов. В таблице 1 представлен анализ распространенности ожирения среди истинных респондентов и в общей группе ВМД, объединяющей разные типы нереспондентов, выявленных при лечении Афлиберцептом. Достоверных межгрупповых различий между 1-й и 2-й группами по частоте распространенности ИМТ  $\geq 30$  не было обнаружено ( $p > 0,1$ ).

Более наглядно распределение лиц с ожирением в зависимости от ответа на лечение представлено на рисунке 1.

На следующем этапе анализа проведено ранжирование нереспондентов в ответ на лечение ИВИ на 5 представленных ниже типов [24]:

- зависимые от анти-VEGF (регрессия экссудата сразу после ИВИ, при интервале между ИВИ более 4-х недель развивается рецидив SRF/IRF, экссудат суб-RPE или PED);
- тахифилаксия (изначально хороший ответ со временем снижается);
- частичные нереспонденты ( $\leq 15\%$  регрессии SRF и/или IRF; слабое снижение активности во время лечения);
- истинные нереспонденты (не изменяется активность по SRF, IRF, остается экссудат под RPE, свежее кровоизлияние во время лечения);
- ухудшение с прогрессированием (рост SRF/IRF, высоты и площади PED, свежие кровоизлияния).

В соответствии с изложенной выше градацией ответа на лечение 6 глаз (6,5 %) с МНВ были классифицированы как истинные нереспонденты, 25 (27,2 %) — как частичные нереспонденты, 23 (25 %) — как глаза, зависимые от ИВИ анти-VEGF-препарата, 7 (7,6 %) глаз продемонстрировали анатомическое ухудшение, несмотря на лечение, а 11 (11,9 %) — снижение ответа с течением времени на ИВИ (феномен тахифилаксии) (табл. 2). В выделенных подгруппах ИМТ распределился по-разному (табл. 2 и 3).



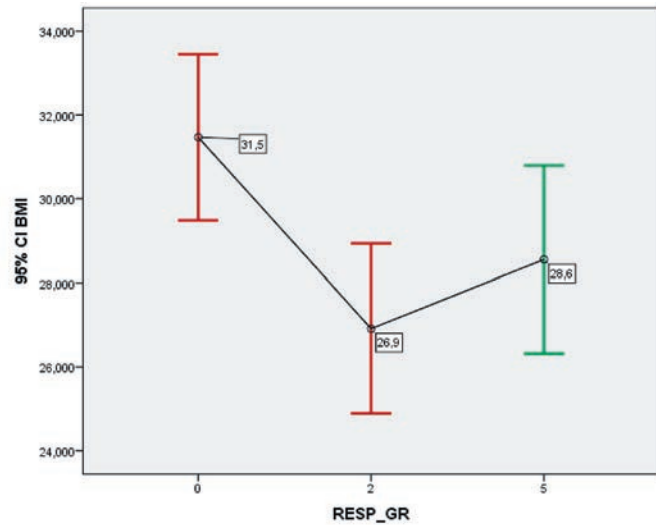
**Таблица 2.** Распределение градации ИМТ при разных типах ответа на лечение у больных ВМД**Table 2.** Distribution of BMI gradation in different types of response to treatment in patients with AMD

Градация ИМТ / BMI gradation	Истинный респондент, кол-во глаз / True respondent, number of eyes (%)	Зависимый от лечения, кол-во глаз / Treatment-dependent, number of eyes (%)	Тахифилаксия, кол-во глаз / Tachyphylaxis, number of eyes (%)	Частичный нереспондент, кол-во глаз / Partial nonrespondent, number of eyes (%)	Истинный нереспондент, кол-во глаз / True nonrespondent, number of eyes (%)	Ухудшение, кол-во глаз / Deterioration, number of eyes (%)	Итого / Total
	n = 19 (21,9 %)	n = 22 (25 %)	n = 10 (11,9 %)	n = 25 (27,2 %)	n = 6 (6,5 %)	n = 7 (7,6 %)	
0,0	7 (36,8)	3 (13,6)	3 (30,0)	5 (20,0)	1 (16,7)	0 (0,00)	19
0,5	3 (15,8)	12 (54,6)	5 (50,0)	11 (44,0)	5 (83,3)	2 (28,6)	38
1,0	8 (42,1)	3 (13,6)	2 (20,0)	7 (28,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	24
2,0	1 (5,3)	4 (18,2)	0 (0,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	8
Всего / Total	19	22	10	25	6	7	89

Статистика	DF	Величина	Значимость
Хи-квадрат	15	22,687	0,091
Хи-квадрат отн. правдоподобия	15	26,477	0,033
Хи-квадрат по Mantel — Haenszel	1	0,020	0,887
Коэффициент связи «Фи»		0,505	
Коэффициент сопряженности		0,451	
Коэффициент связи V по Cramer		0,291	

Данные позволили выявить некоторые статистически подтвержденные закономерности, раскрывающие связь ответа на лечение с ожирением. В частности, в небольшой группе глаз с морфоструктурным ухудшением состояния сетчатки, несмотря на проводимое лечение, в 5 случаях из 7 (71,4 %) событие ассоциировалось с ожирением 1–2-й степени. В этой же подгруппе усредненный ИМТ достоверно превышал аналогичный показатель группы истинных респондентов —  $31,5 \pm 0,8$  против  $28,6 \pm 1,1$  ( $p = 0,040$ , табл. 3).

Наглядно связь с показателем ожирения ИМТ в группе нереспондентов с признаками морфоструктурного ухудшения состояния сетчатки, несмотря на проводимое лечение, отражает рисунок 2, на котором приведены данные средних значений и 95 % доверительный интервал для индекса массы тела в 2-х подгруппах нереспондентов (0 — ухудшение в 7 наблюдениях, 2 — истинный нереспондент в 6 наблюдениях) и подгруппе идеальных респондентов (5-я подгруппа, 19 наблюдений).



**Рис. 2.** Средние значения и 95 % доверительный интервал для ИМТ для 2-х подгрупп нереспондентов (0 — ухудшение в 7 наблюдениях, красный цвет; 2 — истинный нереспондент в 6 наблюдениях, красный цвет) и подгруппы респондентов (5-я подгруппа, 19 наблюдений, зеленый цвет)

**Fig. 2.** Average values and 95 % confidence interval for BMI for 2 subgroups of non-respondents (0 — deterioration — 7 observations, red color; 2 — true non-respondent — 6 observations, red color) and subgroups of respondents (5 subgroup, 19 observations, green color)

**Таблица 3.** Частота ожирения и средний показатель ИМТ ( $M \pm m$ ) в подгруппах с различным типом ответа на лечение**Table 3.** Obesity rate and mean BMI ( $M \pm m$ ) in subgroups with different type of response to treatment

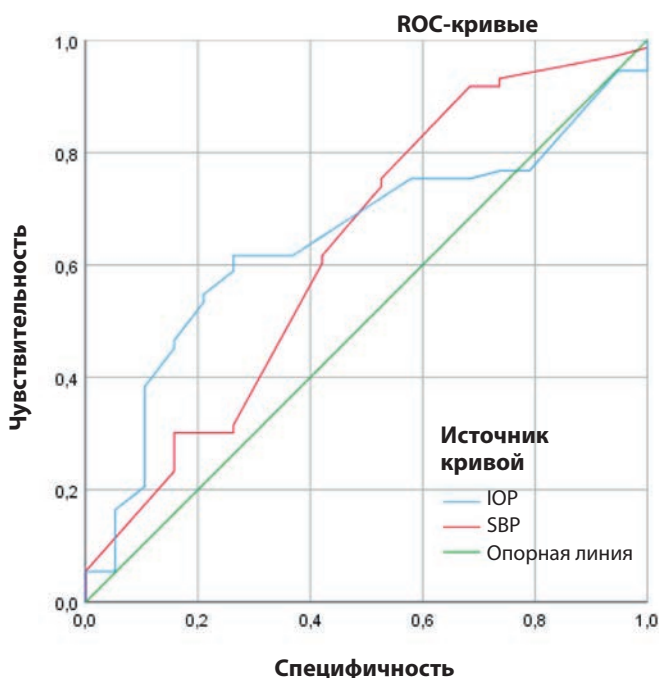
Показатель / Index	Истинный респондент / True respondent, number of eyes (%) n = 19 (21,9 %)	Зависимый от лечения / Treatment-dependent, number of eyes (%) n = 22 (25 %)	Тахифилаксия / Tachyphylaxis, number of eyes (%) n = 10 (11,9 %)	Частичный нереспондент / Partial nonrespondent, number of eyes (%) n = 25 (27,2 %)	Истинный нереспондент / True nonrespondent, number of eyes (%) n = 6 (6,5 %)	Ухудшение / Deterioration, number of eyes (%) n = 7 (7,6 %)	Достоверность различий / Reliability of differences: P
	1	2	3	4	5	6	
Частота лиц с ожирением / Frequency of obese individuals (%)	47 %	31,9 %	20 %	36 %	0,0 %	72 %	
ИМТ / BMI, $M \pm m$	<b><math>28,6 \pm 1,1</math></b>	$29,1 \pm 1,1$	$26,9 \pm 1,0$	$28,4 \pm 0,8$	$26,9 \pm 0,8$	<b><math>31,5 \pm 0,8</math></b>	$P_{1,6} = 0,040$
Min-Max	20,7–37,5	21,8–39,4	18,8–32,0	20,4–35,3	24,5–29,8	29,3–35,5	

Примечание:  $M \pm m$  — среднее  $\pm$  ошибка среднего.  
Note:  $M \pm m$  is the average  $\pm$  average error.

Статистически значимое различие по ИМТ выявлено только между подгруппой 0 и группой респондентов (критерий Стьюдента,  $p = 0,04$ ), что, возможно, связано с немногочисленностью подгруппы, тем не менее связь вполне очевидна.

На следующем этапе мы провели корреляционный анализ по поиску связей между ИМТ и другими потенциальными факторами риска, такими как внутриглазное давление (ВГД) и систолическое артериальное давление (САД). Результаты представлены в таблице 4.

Выявлены статистически значимые обратные корреляции между типом респонденции и ВГД ( $r = -0,216$ ), а также между типом респонденции и САД ( $r = -0,206$ ). Причем САД значимо коррелировал с ИМТ ( $r = 0,270$ ), чего нельзя было сказать о показателе ВГД, который не коррелировал с ИМТ и был самостоятельным и независимым фактором риска исхода лечебного ответа. Следует отметить, что более высокие и достоверные коэффициенты корреляции ВГД и САД с исходом позволяют считать, что ответ на лечение в большей степени зависит от ВГД и САД, чем от ИМТ. В связи с этим мы предположили, что ожирение опосредованно влияет на исход лечения, поскольку связано с воздействием на систолическое артериальное давление ( $p = 0,01$ ). Аргументом в пользу этого предположения служит и более высокий коэффициент корреляции САД с исходом лечения. Для проверки гипотезы построены ROC-кривые (рис 3).



Диagonальные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 3. ROC-кривые САД и ВГД, определяющие исход лечения

Fig. 3. ROC-curves of SAD and IOP, determining the outcome of treatment

**Таблица 4.** Корреляции между ИМТ и факторами риска, потенциально влияющими на состояние «нереспондент» и ИМТ ( $n = 92$ )

**Table 5.** Correlations between BMI and risk factors potentially affecting the state of “non-respondent” and BMI ( $n = 92$ )

Показатель / Index	ВГД / IOP	САД / SBP	ИМТ / BMI
Тип респонденции / Type of responsiveness	$r = -0,216$ $P = 0,038$	$r = -0,206$ $P = 0,049$	$r = 0,094$ $P = 0,375$
ИМТ / BMI	$r = 0,136$ $P = 0,203$	$r = 0,270$ $P = 0,011$	

Примечание:  $r$  — коэффициент корреляции Пирсона,  $P$  — значимость.  
Note:  $r$  — Pearson correlation coefficient,  $P$  is the significance.

Площадь области под кривой ВГД составила 0,645, что свидетельствует о значимом, умеренном влиянии ВГД на исход. В качестве маркера было выбрано ВГД = 12,6 мм рт. ст. — точка баланса, в которой чувствительность и специфичность плохого ответа примерно совпадают. При этом значении ВГД чувствительность плохого ответа составила 0,603, а специфичность — 0,737. В группе нереспондентов с ВГД < 12,6 мм рт. ст. было 40 % наблюдений, а в группе респондентов — 74 %. Таким образом, если ВГД превышают 12,5 мм рт. ст., то шансы плохого ответа увеличиваются примерно в 4 раза (табл. 5).

Площадь области под кривой САД составила 0,630 ( $P = 0,081$ ), что свидетельствует об умеренном и значимом меньшем влиянии САД на исход, чем ВГД. В качестве маркера было выбрано САД < 130 мм рт. ст. — точка баланса, в которой чувствительность и специфичность плохого ответа примерно совпадают. При этом значении САД чувствительность плохого ответа составила 0,603, а специфичность — 0,579. В группе нереспондентов наблюдений САД < 130 мм рт. ст. было 40 %, а в группе респондентов — 58 %, при этом статистически значимого различия между группой респондентов и нереспондентов по этому признаку не выявлено. Границы ДИ не пересекаются, что свидетельствует о достоверности полученных результатов и обосновывает сделанный вывод:  $p = 0,00784$  ( $p < 0,01$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение — результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить значительный вред здоровью. В диагностике ожирения используется Индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). ИМТ является наиболее удобной мерой оценки степени ожирения и избыточного веса в популяции, поскольку он одинаков для обоих полов и для всех возрастных категорий взрослых. Согласно классификации ВОЗ при ИМТ  $\geq 25$  имеется избыточный вес, в случае ИМТ  $\geq 30$  — ожирение. Однако ИМТ считается приблизительным критерием, так как у разных людей и лиц разной гендерной принадлежности он имеет разную степень полноты тела. Поэтому наряду с ИМТ массу тела отражают и другими

показателями, такими как окружность талии (ОТ) и отношение объема талии к объему бедер (ОТТ). Однако в КИ чаще других используется ИМТ [25–28].

Ожирение является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонической болезни и липидных нарушений и, следовательно, предрасполагает к атеросклерозу [28, 29].

Ожирение стали изучать в контексте проверки научной гипотезы, согласно которой ожирение является общим предшественником как сердечно-сосудистых заболеваний, так и ВМД. Было проведено несколько полноценных поперечных (однократных) и продольных (продолжительных) обсервационных, многократных) клинических исследований (КИ), результаты которых оказались неоднозначными.

В 2003 г. большое когортное КИ показало, что более высокий ИМТ в значительной степени связан с риском прогрессирования ВМД от ранней к поздней стадии [25–27]. В поперечном срезе КИ Beaver Dam Eye Study ИМТ был фактором высокого риска для распространенных пигментных аномалий сетчатки у женщин, но не для распространенной поздней ВМД [30]. Проспективное КИ Beaver Dam также показало, что через пять лет случайные пигментные изменения сетчатки (но не другие конечные точки ВМД) чаще встречались у лиц с ожирением, чем среди людей с нормальным весом [32]. В поперечном КИ POA [9, 10] у участников с ИМТ > 30 был в 2 раза повышен риск поздней ВМД по сравнению с субъектами с ИМТ < 25, кроме того, было отмечено, что при ИМТ > 30 был повышен риск ранней ВМД в виде пигментных изменений макулы [32, 33]. В поперечном исследовании КИ Blue Mountains Eye Study высокий и низкий ИМТ ассоциировались с повышенным риском распространенности ранней ВМД [4, 5]. Проспективное КИ Physicians' Health Study, проведенное в США, сообщило о 2-кратном увеличении ранней ВМД среди лиц с ожирением [36]. Это же исследование установило, что самые худые мужчины (ИМТ < 22) также испытывают повышенный риск ранней ВМД, независимо от других потенциальных смешанных переменных. Установленный факт выявил образную связь ИМТ с риском ВМД. Проспективное продольное исследование Hisayama [18], а также объединенные данные КИ глаза Beaver Dam [31], Blue Mountains [5] и Rotterdam [8], напротив, не подтвердили связь между повышенным ИМТ и развитием ВМД. Таким образом, убедительных доказательств того, что ИМТ представляет риск для ВМД, все еще недостаточно, хотя появляется все больше доказательств в поддержку мнения о том, что ожирение является важной детерминантой развития и/или прогрессирования ВМД.

Обсервационные (продольные, многократно повторяющиеся) КИ предоставили доказательства связи ВМД с ИМТ. Так, выявлена положительная связь между ранней ВМД и высоким ИМТ [34, 35]. В исследовании AREDS было обнаружено, что увеличение массы тела связано с повышением риска возникновения ГА после

среднего периода наблюдения 6,3 года [36]. J.M. Seddon, оценивая прогрессирование от ранней или промежуточной до поздней ВМД, продемонстрировал повышенный риск для лиц с более высоким ИМТ [27]. Были определены положительные связи между высоким ИМТ и развитием ранней ВМД [37, 39, 40] или даже конкретной формой ВМД — географической атрофией и в других исследованиях [34, 37, 38]. Однако объединенные анализы 3 крупных популяционных продольных исследований опровергли связь между ИМТ и ВМД [3, 6].

Таким образом, повышенный ИМТ фигурировал в тандеме с повышенной вероятностью развития ВМД практически в половине исследований [3, 6, 12, 29, 36–40]. По сравнению с лицами с нормальным весом (ИМТ 20–25) у лиц с ожирением (ИМТ > 30) повышен также риск развития поздней ВМД (ОШ 1,2–2,2) [15, 22]. Тем не менее другая половина исследований не подтвердила эту связь [1, 2, 47].

Анализировались и другие показатели, отражающие массу тела, такие как окружность талии (ОТ) и соотношение талии к бедрам (ОТТ), которые подтвердили связь между массой тела и прогрессированием ВМД [1, 13]. ОТТ подтвердило ассоциативную связь ожирения с развитием ранней ВМД у женщин [13]. ОТТ анализировали с целью выявления наиболее значимого типа ожирения. Дело в том, что ожирение делится на 2 типа: висцеральное и подкожное. При висцеральном типе жир накапливается в брюшной полости (вокруг внутренних органов), при подкожном — в подкожной клетчатке. Полагают, что именно висцеральный тип ожирения наиболее вреден для здоровья. Висцеральный жир секретирует различные биологически активные вещества (например, фактор некроза опухоли альфа, ростовые факторы и др.). При висцеральном типе ожирения эта секреция становится аномальной. В результате повышается уровень сахара в крови, артериальное давление, уровень «плохого холестерина» (липопротеиды низкой плотности) и т.д. Чем больше нарушается обмен веществ, тем быстрее прогрессирует атеросклероз и повышается риск развития инфаркта миокарда или инсульта.

В аспекте объяснения причин связи ожирения с ВМД предложена гипотеза, согласно которой у лиц с ожирением повышены провоспалительные факторы, такие как компоненты комплемента и цитокины [25]. Эти провоспалительные молекулы поддерживают воспаление в тканях глаза и нарушают функции ретинального пигментного эпителия, способствуя развитию и прогрессированию ВМД. У людей с ожирением также снижено потребление важных питательных веществ, которые, как считается, защищают от ВМД [33]. Известно, что жировая ткань является главным местом хранения защищающих сетчатку каротиноидов, которые по мере увеличения массы тела все больше будут поглощаться адипоцитами. Как следствие, меньшее количество этих каротиноидов будет поступать в макулу [33, 34].

Отсюда снижение барьерных функций на глазах пациентов с ожирением и их повышенная чувствительность к фото- и окислительным стрессам [33–43].

Мы предположили, что провоспалительные факторы, депонированные в жире при ожирении, могут смещать ангиогенный фенотип МНВ от ключевого молекулярного драйвера — сосудистого фактора роста эндотелия VEGF — в сторону провоспалительных молекул. В таких условиях анти-VEGF-зависимые препараты 1-й линии могут оказаться неэффективными. Для проверки гипотезы были предприняты настоящие исследования.

По сути, наше исследование — первое КИ, направленное на оценку связи ожирения с ответом на исход антиангиогенной терапии больных нВМД. Благодаря проведенным исследованиям были выявлены некоторые закономерности. Так, было установлено, что средние показатели ИМТ ( $M_{cp} = M \pm m$ ) в подгруппе с ухудшением морфоструктурных показателей сетчатки достоверно превышают показатели идеальных респондентов, а частота лиц с ожирением в этой группе доминирует (72 %). Вместе с тем корреляционный анализ выявил умеренную обратную достоверную связь ИМТ с другим фактором риска — САД. Коэффициент корреляции между САД и исходом лечения превышал коэффициент корреляции ИМТ с исходом, поэтому мы предположили, что ожирение, наряду с воспалением, способствует развитию артериальной гипертензии, что также обуславливает плохой исход (прогрессирование и ухудшение нВМД) антиангиогенного лечения. Обе версии могут объяснить связь ожирения с прогрессированием морфоструктурных изменений в сетчатке в группе нереспондентов с ухудшением ВМД ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, теоретически ожирение может поддерживать несколько патогенных механизмов, способствующих развитию и прогрессированию ВМД, а также неблагоприятному исходу антиангиогенной терапии больных с нВМД:

- поддержание хронического воспаления (повышение уровня компонента, ФНО $\alpha$ , провоспалительных цитокинов) [44, 45];
- снижение антиоксидантной защиты за счет перераспределения каротиноидов (депонирование в адипоцитах и снижение в макуле) [33, 42];

- повышение АД (нарушение перфузии в хориоидее и кровотока в сетчатке) [45–47];
- повышение чувствительности к окислительному стрессу и фотострессу [34, 48, 49].

Соответственно, нормализация ИМТ теоретически может устранить эти патогенные механизмы и улучшить исход заболевания. По результативности работа с этим модулируемым фактором риска может заменить собой целый арсенал фармакологических препаратов. Подтверждением служит популяционное КИ, продемонстрировавшее, что снижение веса тела сопровождается снижением заболеваемости любой формой ВМД (на 3 % снижения WHR, ОШ 0,71). Эффект проявляется сильнее у лиц с исходным ожирением (на 3 % снижения WHR, ОШ 0,41) [43].

Наше КИ имеет ограничения, связанные с малочисленностью подгрупп с различным исходом, что затрудняет статистический анализ и поиск закономерностей.

Вторым серьезным недостатком работы является отсутствие данных о типе ожирения (висцеральный, подкожный), между тем было бы важно понять, какой тип ожирения представляет наибольшую угрозу здоровью глаз.

## Выводы

Проведенные исследования продемонстрировали причинно-следственную связь ожирения с исходом антиангиогенного лечения больных с нВМД.

Полученные данные позволяют отнести ожирение к факторам умеренного риска плохого исхода антиангиогенного лечения больных с нВМД.

Принимая во внимание тот факт, что ожирение — модифицируемый фактор, который можно при определенных усилиях устранить, раскрываются возможности для снижения риска неблагоприятного исхода лечения больных нВМД.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — дизайн статьи, осмысление и интерпретация результатов, редактирование текста;  
Геворкян А.С. — сбор данных и оформление библиографии;  
Капкина С.Г. — сбор материала, написание статьи;  
Рычкова С.И. — статистический анализ результатов, подготовка графиков;  
Борисенко Т.Е. — статистический просчет результатов, участие в интерпретации результатов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kai JY, Zhou M, Li DL, Zhu KY, Wu Q, Zhang XF, Pan CW. Smoking, dietary factors and major age-related eye disorders: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses Br J Ophthalmol. 2023 Dec 18;108(1):51–57. doi: 10.1136/bjo-2022-322325
- Шиган ЕЕ. История возникновения понятия «риск здоровью» и его место в развитии профилактической медицины. Журнал «Анализ риска здоровью». 2016;2:4–9.  
Shigan EE. The history of the concept of “health risk” and its place in the development of preventive medicine. Journal Of Health Risk Analysis. 2016;2:4–9 (In Russ). doi: 10.21668/health.risk/2016.2.01.
- Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, Klein BE, Smith W, De Jong PT. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. Ophthalmology. 2004;111(7):1280–1287. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.11.010.
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the blue mountains eye study. Ophthalmology. 1995;102(10):1450–1460. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30846-9.
- Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2002;109(6):1092–1097. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01055-2.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. Ophthalmology. 2001;108(4):697–704. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00580-7.
- Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T, Hofman A, de Jong PT. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2001;42(10):2237–2241.
- van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PTVM. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. Archives of Ophthalmology. 2003;121(4):519–526. doi: 10.1001/archophth.121.4.519.
- Delcourt C, Cristol J-P, Tessier F, Léger CL, Descamps B, Papoz L. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. Archives of Ophthalmology. 1999;117(10):1384–1390. doi: 10.1001/archophth.117.10.1384.



10. Delcourt C, Lacroux A, Carrière I. The three-year incidence of age-related macular degeneration: the "pathologies Oculaires Liées à l'Age" (POLA) prospective study. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;140(5):924–926. doi: 10.1016/j.ajo.2005.05.002.
11. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen SP. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1288–1297. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.01.023.
12. Arnarsson A, Sverrisson T, Stefánsson E, Sigurdsson H, Sasaki H, Sasaki K, Jonasson F. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;142(3):419–428.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2006.04.015.
13. Jonasson F, Arnarsson A, Peto T, Sasaki H, Sasaki K, Bird AC. 5-year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology*. 2005;112(1):132–138. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.07.020.
14. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(9):1087–1090. doi: 10.1136/bjo.2006.096123.
15. Buch H, Nielsen NV, Vinding T, Jensen GB, Prause JU, La Cour M. 14-year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2005;112(5):787–798. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.040.
16. Buch H, Vinding T, La Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2005;83(4):409–418. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00492.x.
17. Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Nutheti R, Shamanna BR, Rao GN, Thomas R. Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh Eye Disease Study in south India. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(12):4442–4449. doi: 10.1167/iovs.05-0853.
18. Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, Iida M, Nose Y, Ishibashi T. The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(6):1907–1910. doi: 10.1167/iovs.04-0923.
19. Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, Kiyohara Y, Oshima Y, Ishibashi T, Nose Y. Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *British Journal of Ophthalmology*. 2003;87(4):469–472. doi: 10.1136/bjo.87.4.469.
20. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: the visual impairment project. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(10):1455–1462. doi: 10.1001/archophth.119.10.1455.
21. Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, Wang JJ, Mitchell P, McCarty CA, Taylor HR. Five-year incidence of age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1176–1182. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.08.042.
22. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurengi G, Waheed NK, Chakravarthy U, Rosenfeld PJ, Holz FG, Souied EH, Cohen SY, Querques G, Ohno-Matsui K, Boyer D, Gaudric A, Blodi B, Baumal CR, Li X, Coscas GJ, Brucker A, Singerman L, Luthert P, Schmitz-Valckenberg S, Schmidt-Erfurth U, Grossniklaus HE, Wilson DJ, Guymer R, Yannuzzi LA, Chew EY, Csaky K, Monés JM, Pauleikhoff D, Tadayoni R, Fujimoto J, Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data. *Ophthalmology*. 2020; 127: 616–636. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004.
23. Нероев ВВ, Коротких СА, Бобыкин ЕВ, Зайцева ОВ. Информационный лифлет для пациентов, получающих лечение с применением интравитреального введения лекарственных препаратов. Рекомендации Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей офтальмологов». *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(S2):7–19.
24. Neroev VV, Short SA, Bobykin EV, Zaitseva OV. Information leaflet for patients receiving treatment with intravitreal drug administration. Recommendations of the Expert Council on Diseases of the Retina and Optic Nerve of the All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists". *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(S2):7–19 (In Russ.).
25. Bariş ME, Menteş J, Afrashi F. Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50(5):275–282. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.38488.
26. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(1):40–45. doi: 10.1093/ajcn/85.1.40.
27. Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(9):1259–1265. doi: 10.1001/archophth.119.9.1259.
28. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(6):785–792. doi: 10.1001/archophth.121.6.785.
29. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2000; 130(5):658–663. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00643-7.
30. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 1997;124(5):677–682. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70906-7.
31. Klein BEK, Klein R, Jensen SC, Ritter LL, Burton TC. Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1994;92:289–297.
32. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2000;130(3):322–326. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00474-8.
33. Defay R, Delcourt C, Ranvier M, Lacroux A, Papoz L. Relationships between physical activity, obesity and diabetes mellitus in a French elderly population: the POLA study. *Liées à l'Age. International Journal of Obesity*. 2001;25(4):512–518. doi: 10.1038/sj.sjjo.0801570.
34. Nolan JM, Stack J, O'Connell E, Beatty S. The relationships between macular pigment optical density and its constituent carotenoids in diet and serum. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(2):571–582. doi: 10.1167/iovs.06-0864.
35. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 583–587. doi: 10.1001/archophth.116.5.583.
36. Klein BE, Klein R, Lee KE, Jensen SC. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiology*. 2001;8:251–262. doi: 10.1076/opep.8.4.251.1612.
37. Clemons TE, Milton R, Klein R, Seddon JM, Ferris FL III. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report. *Ophthalmology*. 2005;112(19):533–539. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.10.047.
38. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:1273–1280. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.05.099-2.
39. Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch. Ophthalmol*. 2001;119:1259–1265. doi: 10.1001/archophth.119.9.1259.
40. Klein R, Deng Y, Klein BE, Hyman L, Seddon J, Frank RN, Wallace RB, Hendrix SL, Kuppermann BD, Langer RD, Kuller L, Brunner R, Johnson KC, Thomas AM, Haan M. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):473–83. doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.058.
41. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch. Ophthalmol*. 2003;121:785–792. doi: 10.1001/archophth.121.6.785.
42. Dongre Manoj B. Correlation study of modifiable risk factors and age related Maculopathy Indian. *Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;3(2):132–137. doi: 10.18231/2395-1451.2017.0034.
43. Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H, Stack J, Harrison M, Muldoon A, Mellerio J, Beatty S. . Macular pigment and percentage of body fat. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(11):3940–3950. doi: 10.1167/iovs.04-0273.
44. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *Journal of the American Medical Association*. 1996;276(14):1147–1151.
45. Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis*. 2008;200(1):1–12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.026.
46. Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clinical Science*. 2007;112(11–12):543–555. doi: 10.1042/CS20060368.
47. Smith JK. Exercise and atherogenesis. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2001; 29(2):49–53. doi: 10.1097/00003677-200104000-00002.
48. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *Journal of the American Medical Association*. 1999;281(18):1722–1727. doi: 10.1001/jama.281.18.1722.
49. Knudtson MD, Klein R, Klein BEK. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(12):1461–1463. doi: 10.1136/bjo.2006.103796.
50. Connell PP, Keane PA, O'Neill EC, Altaie RW, Loane E, Neelam K, Nolan JM, Beatty S. Risk Factors for Age-Related Maculopathy. *J Ophthalmol*. 2009;2009: 360764. doi: 10.1155/2009/360764.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства  
АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства  
Лихванцева Вера Геннадьевна  
доктор медицинских наук, консультант клинко-диагностического центра офтальмологии; профессор кафедры офтальмологии  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства  
Геворкян Арmine Сейрановна  
соискатель кафедры офтальмологии  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства  
АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства  
Капкива Светлана Георгиевна  
заведующая офтальмологическим отделением; доцент кафедры офтальмологии  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук  
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства  
Рычкова Светлана Игоревна  
доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы»  
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства  
Наумова Виктория Игоревна  
врач-офтальмолог отделения офтальмологии  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени Краснова»  
Борисенко Татьяна Евгеньевна  
консультант по доказательной медицине  
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

**ABOUT THE AUTHORS**

Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia  
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia  
Likhvantseva Vera G.  
consultant A.I., MD, Professor of the Ophthalmology department  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation  
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-2708-7217>

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia  
Gevorgyan Armine S.  
postgraduate of the Ophthalmology department  
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia  
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia  
Kapkova Svetlana G.  
head of the Department of ophthalmology, Assistant Professor of the Ophthalmology department  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation  
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences  
A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia  
Rychkova Svetlana I.  
MD, leading research officer  
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia  
Naumova Victoria I.  
ophthalmologist, Department of ophthalmology  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases named after Krasnov  
Borisenko Tatyana E.  
consultant on evidence-based medicine  
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation