

# Гиперметропия как фактор риска возрастной макулярной дегенерации. Обзор



В.Г. Лихванцева



С.Г. Капкова



А.С. Геворгян

Е.Ю. Некрасова

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2022;19(2):255–264**

Авторы представили полный комплексный анализ совокупных данных 11 поперечных (статичных) и 11 когортных продольных исследований с продолжительностью наблюдения от 5 до 14 лет, 16 исследований по типу «случай-контроль», а также 3 системных метаанализов и 1 «зонтичного» исследования с оценкой научной гипотезы, согласно которой гиперметропия является фактором риска развития возрастной макулярной дегенерации (ВМД). В этих исследованиях ВМД верифицировали по диагностическим критериям трех разных классификационных систем: критериям Национального института глаза, Международной системы по изучению возрастной макулопатии и Висконсинской классификации WARMGS. В общей сложности были охвачены 82 308 пациентов с ВМД. Анализировали 3 исходных показателя в популяции: исходную гиперметропию, сферический коэффициент (SE) и осевую длину глаза (AL), с одной стороны, и распространенность ВМД — с другой. Рассчитывали традиционные статистические показатели: отношение риска (OR) ВМД среди гиперметропов по сравнению с эметропами и 95 % доверительный интервал (ДИ). Объединенные данные метаанализов показали значимые ассоциации между дальновзорностью, SE, AL и распространенностью ранней ВМД. Объединенные OR и 95 % ДИ составили: 1,13 (1,06–1,20), 1,10 (1,07–1,14), и 0,79 (0,73–0,85) соответственно. Увеличение SE на одну диоптрию коррелировало с ранней ВМД (OR 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,10). При поздней ВМД не подтвердилась связь с аномалией рефракции. Данные зонтичного метаанализа понизили статистическую значимость этой связи для ранней ВМД (OR = 1,08, 95 % ДИ 1,01–1,18); для поздней ВМД (OR = 0,84, 95 % ДИ 0,77–0,91). В целом эксперты пришли к выводу, что вероятность развития ВМД зависит от рефракционного статуса пациента.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, фактор риска, ошибка рефракции, дальновзорность, систематический обзор, метаанализ

**Для цитирования:** Лихванцева В.Г., Капкова С.Г., Геворгян А.С., Некрасова Е.Ю. Гиперметропия как фактор риска возрастной макулярной дегенерации. Обзор. *Офтальмология*. 2022;19(2):255–264. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-255-264>

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

**Конфликт интересов отсутствует**



# Hypermetropia as a Risk Factor for Age-Related Macular Degeneration. Review

V.G. Likhvantseva, S.G. Napkova, A.S. Gevorgyan, E.Yu. Nekrasova

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia  
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2022;19(2):255–264**

The authors presented a complete comprehensive analysis of the combined data of 11 cross-sectional (static) and 11 longitudinal cohort studies with follow-up durations of 5 to 14 years, 16 case-control studies, as well as 3 systemic meta-analyses and 1 "umbrella" study evaluating the scientific hypothesis that hypermetropia is a risk factor for the development of age-related macular degeneration (AMD). In these studies, AMD was verified against the diagnostic criteria of three different classification systems: those of the National Eye Institute (USA), the International System for the Study of Age-Related Maculopathy, and the Wisconsin Classification WARMGS. A total of 82308 patients with AMD were enrolled. 3 baseline indicators in the population were analyzed: the initial hypermetropia, the spherical coefficient (SE) and the axial length of the eye (AL), on the one hand, and the prevalence of AMD, on the other hand. Traditional statistical indicators were calculated: the risk ratio (RR) of AMD among hypermetropes compared to emmetropes and a 95 % confidence interval (CI). Pooled data from meta-analyses showed significant associations between farsightedness, SE, AL, and the prevalence of early AMD. The combined RR and 95 % CI were: 1.13 (1.06–1.20), 1.10 (1.07–1.14), and 0.79 (0.73–0.85), respectively. An increase in SE by diopter was correlated with early AMD (RR 1.06; 95 % CI 1.02–1.10). The late AMD did not confirm its association with the refractive error. The umbrella meta-analysis lowered the statistical significance of this association for early AMD (RR 1.08, 95 % CI 1.01–1.18); with late AMD (RR 0.84, 95 % CI 0.77–0.91). In general, experts came to the conclusion that the likelihood of developing AMD depends on the refractive status of the patient.

**Keywords:** age-related macular degeneration, risk factor, refractive error, hyperopia, systematic review, meta-analysis

**For citation:** Likhvantseva V.G., Napkova S.G., Gevorgyan A.S., Nekrasova E.Y. Hypermetropia as a Risk Factor for Age-Related Macular Degeneration. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2):255–264. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-255-264>

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

**There is no conflict of interests**

Поиск и идентификация факторов риска какого-либо заболевания с оценкой степени риска (низкий/умеренный/высокий) и прогнозированием вероятности необратимой слепоты на основе персонифицированной комбинации факторов риска — очень важный аспект работы практикующего офтальмолога. В этом аспекте ВМД ассоциируется с широким спектром модифицируемых и не модифицируемых факторов риска, включая возраст, пол, наследственность, курение, расовую принадлежность и др. Процесс признания факторов риска проходил разные этапы. Не стала исключением и дальнозоркость [1–3]. В настоящей статье представлен комплексный обзор литературы с оценкой научной гипотезы, согласно которой гиперметропия — фактор риска ВМД.

Впервые о связи между рефракционной ошибкой и ВМД упомянул В.А. Maltzman в 1979 году [3]. В поиске факторов риска ВМД автор провел небольшое исследование по типу «случай-контроль» с участием 30 пациентов в возрасте от 52 до 88 лет, чьи данные сравнил с данными группы контроля ( $n = 30$ ). Наряду с полом и возрастом ВМД ассоциировалась с дальнозоркостью. Автор не представил расчета связанных рисков (ОР) и 95 % доверительного интервала (ДИ), но благодаря этой работе гипотеза получила право на разработку [3].

В 1982 году W.V. Delaney, ретроспективно изучая факторы риска методом регрессионного анализа в группе из 50 больных с ВМД и 50 человек группы контроля,

подтвердил, что дальнозоркие страдают ВМД в 2,4 раза чаще, чем эметропы [4].

Следующее упоминание о гиперметропии в контексте фактора риска ВМД относится к работе J. Goldberg [5]. Автор провел поперечное популяционное исследование с вовлечением 10 000 больных ВМД, диагностированной по критериям, разработанным Национальным институтом глаза, и подтвердил статистически, что риск развития ВМД у гиперметропов выше, чем у эметропов: ОР 1,61; 95 % ДИ 1,15–2,25 ( $p < 0,001$ ) [5].

Исследование «случай-контроль» EDCCS (Eye Disease Case-Control Study, 1992) [6] с участием 421 пациента с нВМД и 615 человек группы контроля подтвердило более высокую вероятность развития неоваскулярной ВМД (нВМД, ОР 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,6;  $p < 0,001$ ) у гиперметропов по сравнению с эметропами. Отличительной особенностью исследования стали критерии диагностики: эксперты принимали остроту зрения  $< 6/6$  или искажение изображения по сетке Амслера как часть диагностических критериев ВМД [6].

М.А. Sandberg в исследовании «случай-контроль» сравнил рефракцию 198 пациентов с односторонней нВМД и рефракцию 129 пациентов с двусторонней сухой формой ВМД [7]. Пациенты с односторонней нВМД ( $n = 198$ ) имели более дальнозоркий средний сферический эквивалент (SE) (на 1,0 D), чем пациенты с двусторонней сухой формой ( $n = 129$ ,  $p < 0,001$ ). Распространенность нВМД среди гиперметропов +0,75 D превышала

показатели при других видах рефракции (ОР 2,40; 95 % ДИ 1,53–3,78;  $p < 0,001$ ). Сходные пропорции выявлены при сравнении худших глаз. Авторы пришли к заключению, что дальнозоркость является фактором риска неоваскуляризации хориоидеи при ВМД [7].

Boker и соавт. провели клинические исследования «случай-контроль» с включением 186 глаз с нВМД и пришли к выводу, что вероятность развития нВМД в немецкой популяции среди дальнозорких при 3,0 D в 6,2 раза выше, чем среди эметропов ( $p < 0,001$ ) [8].

В популяционном поперечном исследовании Beaver Dam Eye Study было установлено, что с каждой диоптрией в сторону гиперметропии риск ранней ВМД возрастает (ОР 1,1; 95 % ДИ 1,0–1,2); а при переходе от средней дальнозоркости к высокой удваивается (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,2–3,4) [9].

Группа France-DMLA провела исследование «случай-контроль» с участием 1844 человек группы контроля и 1844 больных ВМД [10]. Анализировали 6 факторов риска, включая гиперметропию. Логистическая регрессия подтвердила статус гиперметропии в качестве фактора риска ВМД (ОР 1,34, 95 % ДИ 1,12–1,59;  $p < 0,001$ ) [10].

В исследовании «случай-контроль» AREDS (отчет № 3, 2000) с вовлечением 4519 человек в возрасте 60–80 лет были выделены четыре группы на основании клинических проявлений заболевания (промежуточные друзы, большие друзы, географическая атрофия, нВМД). Гиперметропия ассоциировалась с большими друзами (ОР 1,28; 95 % ДИ 1,04–1,57;  $p < 0,01$ ) и нВМД (ОР 2,31; 95 % ДИ 1,67–3,21,  $p < 0,001$ ), а также с любой ВМД. Подтверждена связь гиперметропии с нВМД. Два исследования AREDS (случай-контроль и популяционные поперечные) показали, что нВМД в 1,5 и 2,3 раза чаще выявляется у гиперметропов по сравнению с миопами [10–12].

Взаимосвязь между исходным SE рефракции и распространенностью ВМД, а также ранней макулопатией (рВМД и iВМД соответственно) анализировали в проспективном когортном Роттердамском исследовании [12]. Сферический эквивалент (SE, в диоптриях) был измерен у 6209 субъектов в возрасте 55 лет и старше. Скорректированное по возрасту и полу отношение шансов рARM ( $n = 536$ ) с увеличением гиперметропии на каждую диоптрию составило: ОР 1,09; 95 % ДИ 1,04–1,13. Для рВМД ( $n = 440$ ) ОР составило 1,09, 95 % ДИ 1,04–1,14, для iВМД ( $n = 96$ ): ОР 1,09; 95 % ДИ 1,00–1,19. Исходная гиперметропия достоверно повышала риск iВМД ( $n = 497$ ). Кроме того, распространенность гиперметропии по данным Роттердамского исследования среди белого населения составила 65 %, каждый 1 мм укорочения осевой длины глаза ассоциировался с увеличением заболеваемости и распространенности ВМД. Таким образом, гиперметропия была признана независимым и самостоятельным фактором риска. Курение, атеросклероз и артериальное давление не влияли на эту взаимосвязь [12].

К противоположному выводу пришли инициаторы исследования EUREYE в Норвегии [13]. Эксперты не обнаружили значимой связи между длиной глаз AL ( $p = 0,55$ ) или рефракцией ( $n = 663$ ) и ВМД ( $p = 0,29$ ) [14].

В Пекинском глазном исследовании (Beijing eye study, поперечный дизайн,  $n = 4319$ ), проведенном в северном Китае в четырех общинах из городского округа Хайдянь и трех общинах сельского округа Дасин на юге Пекина, ранняя и поздняя ВМД, экссудативная ВМД выявлены у 1,4, 0,20 и 0,10 % пациентов соответственно ( $n = 8567$ ). В бинарном логистическом регрессионном анализе ранняя ВМД была связана с гиперметропией ( $p = 0,008$ ; 95 % ДИ 1,04–1,28), поздняя ВМД слабо ассоциировалась с гиперметропией ( $p = 0,08$ ; 95 % ДИ 0,76–1,05) [14]. Эксперты пришли к заключению, что гиперметропия — единственный важный фактор риска развития ранней ВМД у пожилых китайцев ( $p = 0,001$ , 95 % ДИ 1,10–1,34), не зависящий от возраста [14].

В исследовании «случай-контроль» Y. Тао сравнил 379 пациентов с нВМД с группой контроля ( $n = 191$ ), набранной в немецкой популяции [15]. В группе ВМД оказались короче средние показатели длины глаза ( $23,31 \pm 0,75$  против  $24,20 \pm 1,56$  мм;  $p < 0,001$ ), чаще встречались гиперметропы, что отражали среднегрупповые показатели рефракции ( $+0,65 \pm 2,14$  против  $-1,71 \pm 4,57$  D;  $p < 0,001$ ). Однако в работе не были выполнены расчеты отношения риска и 95 % ДИ, что не позволяло автору присвоить гиперметропии статус фактора риска ВМД [15].

Согласно исследованию Singapore Malay Eye, проведенному в азиатской популяции, гиперметропия связана с ранней ВМД (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,00–2,36;  $p = 0,05$ ) [16]. В группе ВМД оказалась короче среднегрупповая длина глаз (ОР 1,91; 96 % ДИ 1,05–3,46;  $p = 0,03$ ). Увеличение гиперметропии на 1,0 D и укорочение осевой длины глаза на 1 мм повышают риск ранней ВМД на 8 % (ОР 1,08; 95 % ДИ 1,01–1,16;  $p = 0,03$ ) и 29 % (ОР 1,29; 95 % ДИ 1,06–1,57;  $p = 0,01$ ) соответственно. Подобная связь не подтверждена для поздней ВМД. Авторы объяснили это недостаточным количеством пациентов в популяции с поздней стадией заболевания [16].

Лос-Анджелесское популяционное поперечное исследование (LALES, 2010) охватило 6357 латиноамериканцев в возрасте старше 40 лет, проживающих в шести районах Ла-Пуэнте (Калифорния, США) [17]. Эксперты оценивали факторы риска ВМД, среди которых была гиперметропия. LALES не подтвердили связь дальнозоркости с ВМД [18], так же, впрочем, как и исследование Singapore Indian Eye Study [19] (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,56–1,25,  $p = 0,38$ ) и мультиэтническое азиатское исследование с вовлечением выходцев из Китая, Индии и Малой Азии [19].

Популяционное поперечное исследование CIEMS (Central India Eye) с вовлечением 4711 человек, проживающих в сельских районах Центральной Индии, показало, что с увеличением дальнозоркости на 1,0 диоптрию риск ранней ВМД возрастает на 15 % (ОР 1,15; 95 % ДИ

1,06–1,24), а с укорочением осевой длины глаза на каждый миллиметр — на 19 % (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,69–0,95) [20].

Связь между рефракцией и распространенностью ВМД изучали в рамках Корейского национального исследования здоровья и питания KNHANES, охватившего 14 067 участников в возрасте  $\geq 40$  лет. Ранняя и поздняя ВМД были диагностированы на основе Международной системы по изучению возрастной макулопатии по фотографиям глазного дна. Выполнен расчет SE в диоптриях (D) и выделены 4 группы больных: гиперметропия (+1,0 D), эметропия (от -0,99 до +0,99 D), близорукость слабая (от -1,0 до -2,99 D), умеренная (3,00–5,99 D) и высокая ( $\geq 6,0$  D). Установлено, что увеличение SE на каждую диоптрию в сторону гиперметропии повышало риск на 16 % любого вида ВМД (ОР 1,16; 95 % ДИ 1,08–1,25) и на 18 % ранней ВМД (ОР 1,18; 95 % ДИ 1,10–1,27). Не была доказана связь между рефракционным статусом и вероятностью поздней ВМД [21].

Когортное продольное исследование Beijing Eye Study [22] и мультиэтническое поперечное исследование по изучению атеросклероза MESA, проведенное в США CIF [24], подтвердили связь дальновидности с ранней ВМД.

В 2018 году связь между ошибкой рефракции и ВМД изучали в турецкой популяции [24]. Обнаружена сильная корреляция между ВМД и гиперметропией: гиперметропы доминировали (71,4 %) в когорте пациентов с ВМД: 72 % для ранней ВМД и 68 % для поздней ВМД. Короткие глаза выявлены у 83,7 % пациентов. Заметим, гиперметропия и короткие глаза в турецкой популяции встречались чаще, чем в других популяциях земного шара при ВМД ( $p < 0,01$ ). Было установлено, что гиперметропия увеличивает риск ранней, но не поздней ВМД. Кроме того, показано, что короткая осевая длина и гиперметропия связаны с ВМД независимо от демографических данных. Ограничением турецкого исследования стали его поперечный дизайн и малочисленность группы [24]. В целом результаты этого исследования сопоставимы с результатами исследований Singapore Malay Eye, Beijing Eye, Rotterdam, Blue Mountains, Eye Disease и AREDS.

Популяционное Уральское глазное и медицинское исследование (Российская Федерация) с включением 5899 человек в возрасте от 40 лет опровергло факт связи осевой длины глаз с распространенностью ВМД [25].

В последнем корейском исследовании [26] показано, что по сравнению с эметропами гиперметропы имеют на 13 % более высокий риск ранней ВМД. Увеличение гиперметропии ассоциируется с 10 % увеличением распространенности ранней ВМД и 6 % ростом заболеваемости ВМД. Увеличение осевой длины глаза AL на миллиметр, напротив, ассоциируется с уменьшением шансов на 21 %. Не получено доказательств, что рефракционная ошибка связана с распространенностью поздней ВМД. Значительная гетерогенность данных между исследованиями наблюдалась в отношении миопии и распространенности ранней ВМД, а также связи

сферического эквивалента и поздней ВМД. Основным источником гетерогенности стало географическое положение. Полагают, что на результаты повлияла более высокая распространенность близорукости в Азии.

Заметим, в большинстве поперечных проспективных/ретроспективных клинических исследований [8–10, 12], проведенных по типу «случай-контроль», подтверждена более высокая распространенность ВМД среди гиперметропов по сравнению с эметропами [5, 7, 16, 17]. Так, базовые отчеты исследования Blue Mountains Eye Study [27], Rotterdam Study [12], Singapore Malay Eye Study [16], Beijing Eye Study [22], MESA [23] показали, что ранняя ВМД чаще встречается у гиперметропов, при этом сила связи гиперметропии с заболеваемостью ВМД в тех же исследованиях Blue Mountains Eye Study [28], Beaver Dam Eye Study [9] или Singapore Indian Eye Study [18] (ОР 1,13; 95 % ДИ 0,82–1,56 0,44) не была значимой. Эта же связь между гиперметропией и ВМД подтверждена через другой показатель — короткую осевую длину глаза [13, 16, 17, 20]. Семь исследований: Ulvik в Норвегии [14], LALES в Калифорнии в латиноамериканской популяции [17], Уральские глазные исследования в мультиэтнической популяции Урала [25] опровергли связь длины глаза с распространенностью ВМД; а малоазиатские мультиэтнические исследования с вовлечением выходцев из Китая, Индии и Малой Азии [19, 28] не подтвердили связь гиперметропии с повышенной распространенностью ранней ВМД, исследование же SiMES в малоазиатской популяции не подтвердило связь гиперметропии с поздней ВМД [16].

Результаты продольных исследований оказались противоречивыми. Так, исследование Blue Mountains Eye Study [29] при наблюдении на протяжении 5 лет популяции из 3654 участников в возрасте 49+, обследованных (82,4 %) на исходном уровне и 2335 (75,1 % выживших), обследованных через 5 лет, продемонстрировало, что частота возникновения поздних (0,8 %) и ранних (6,1 %) случаев ВМД на глазах гиперметропов превышала показатели эметропов (0,5 и 5,0 % соответственно). Отношение рисков ВМД на правых глазах со средней и высокой гиперметропией составило ОР 1,5, 95 % ДИ 0,3–7,8, те же показатели на обоих глазах составили ОР 0,8 и 95 % ДИ 0,2–4,0. Заболеваемость ВМД устанавливали в соответствии с Международной классификацией ВМД. После коррекции данных авторы не обнаружили значимой связи между дальновидностью и 5-летней заболеваемостью поздней или ранней ВМД [27, 29]. Таким образом, поперечное исследование Blue Mountains Eye Study выявило корреляцию между гиперметропией средней и высокой степени и частотой ранней ВМД, но продольное исследование, включающее пятилетнее наблюдение за теми же пациентами, не подтвердило значимых корреляций между гиперметропией и заболеваемостью ВМД [27, 29].

В двух продольных исследованиях Beaver Dam Eye [30, 31] изучали взаимосвязь ошибок рефракции с 5- и 10-летней кумулятивной заболеваемостью ВМД



в белой популяции, проживающей на территории штата Висконсин, США ( $n = 3684$ ) [30, 31]. 10-летняя кумулятивная заболеваемость ранней ВМД на глазах с миопией, эметропией и дальнозоркостью составила 7,1, 7,7 и 11,7 % соответственно, поздней ВМД — 0,3, 0,8 и 2,2 % соответственно. После коррекции и учета возраста дальнозоркость не коррелировала с ранней (ОР 0,9, 95 % ДИ, 0,7–1,1) или поздней (ОР 1,2, 95 % ДИ, 0,6–2,3) ВМД. Таким образом, оба продольных исследования Beaver Dam Eye также не подтвердили наличие корреляции между дальнозоркостью и частотой ВМД [30, 31].

В другом продольном 6-летнем исследовании Singapore Malay Eye Study, охватившем 1809 человек малайцев, проанализированы факторы риска ранней ВМД, включая ошибки рефракции [32]. Была использована Висконсинская классификация макулопатии (WARMGS) с фоторегистрацией глазного дна. Шансы заболеть ранней ВМД у дальнозорких по сравнению с эметропами оказались почти равнозначными: ОР 1,16, 95 % ДИ 0,72–1,87; связь осевой длины AL и сферического эквивалента с ранней ВМД составила ОР 0,93, 95 % ДИ 0,76–1,14 и ОР 1,00, 95 % ДИ 0,92–1,10 соответственно [32]. Таким образом, связь между ранней ВМД и аномалией рефракции, выявленная в поперечном исследовании SPSP в той же группе малоазиатской популяции, не подтвердилась продольными исследованиями SMES [32, 33].

Продольное исследование Handan Eye Study с продолжительностью наблюдения 6 лет проводили в северных сельских районах Китая — провинциях Ханьдани и Хэбэй [34]. В нем приняли участие 6830 человек, использована Висконсинская система оценки ВМД. За вычетом 509 умерших больных у 5394 (85,3 %) наблюдение завершено. Шестилетняя кумулятивная частота ранней и поздней ВМД составила 4,2 % (95 % ДИ 3,8–4,7) и 0,2 % (95 % ДИ 0,2–0,3). По сравнению с исходными параметрами ежегодно увеличивались число мужчин ( $p = 0,006$ ; ОР 0,64; 95 % ДИ 0,47–0,88) и среднegrupповая осевая длина глаза на 1 мм ( $p = 0,010$ ; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,63–0,94). Согласно регрессионной модели заболевания гиперметропия была признана фактором риска ранней ВМД (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,39–2,57;  $p < 0,001$ ), так же как и короткая осевая длина глаза (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,66–0,95;  $p = 0,013$ ). Случаев поздней ВМД оказалось недостаточно для оценки риска. Таким образом, эксперты пришли к заключению, что возраст, пол и длина оси глаза — факторы риска ранней ВМД в сельских районах Китая [33].

Восьмилетнее проспективное когортное исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) с вовлечением 3811 участника в возрасте 46–86 лет проведено с целью изучения факторов риска ВМД в 4 расовых/этнических группах (белая раса, чернокожие, латиноамериканцы и китайцы), проживающих в США. Использована классификация ВМД WARMGS. Общая 8-летняя стандартизированная по возрасту и полу частота ранней и поздней ВМД составила 4,1 и 2,3 %, самые высокие показатели были у белых (5,3 и 4,1 % соответственно),

промежуточные — у китайцев (4,5 и 2,2 %, соответственно) и латиноамериканцев (3,3 и 0,8 %), низкие — у чернокожих (1,6 и 0,4 %). Риск развития ранней ВМД среди чернокожих был на 70 % ниже, чем у белых. С поправкой на возраст, пол и расу/этническую принадлежность дальнозоркость ассоциировалась с ранней ВМД (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,04–2,20), как, впрочем, и астигматизм (ОР 1,47; 95 % ДИ 1,00–2,16) [23].

Полагали, что одним из факторов, влияющих на результаты, является недостаточное количество больных, завершающих наблюдение (5–10 лет). Эксперты Blue Mountains Eye Study заявили, что большинство пациентов, умерших за время наблюдения, были гиперметропами и что результаты могли бы быть другими, если бы эти пациенты выжили [9].

Исследователи из Университета Кардиффа в Уэльсе под руководством А. Wood провели многоцентровые исследования с вовлечением 95 000 пациентов, проживающих в Великобритании. Эксперты изучали, являются ли близорукость или гиперметропия фактором риска развития ВМД. Полногеномное обследование более чем 33 000 человек обнаружило 126 генетических вариантов, объясняющих 4,4 % дисперсии ошибки рефракции в выборке. Расчет показал, что смещение рефракции глаза на  $\geq 1,0$  D в сторону гиперметропии повышает риск развития ВМД на 6–10 % (ИИ 1,08; 95 % ДИ 1,02–1,14;  $p = 0,007$ ). Авторы пришли к заключению, что противоречивые данные о сильных связях между рефракцией и ВМД, вероятно, являются следствием стохастического отклонения, искажения или отклонения выбора [34].

Известно, что надежность неоднозначных результатов можно повысить путем объединения независимых, но схожих исследований, проводя системный метаанализ. Метаанализ — важный статистический метод выявления тенденций, не всегда проявляющихся в одном или каждом исследовании. Мы включили результаты трех метаанализов в наш обзор.

Связь между дальнозоркостью, близорукостью, сферическим эквивалентом (SE), осевой длиной глаза (AL) и распространенностью ВМД проверял C.W. Pan [35]. В его метаанализ вошли совокупные данные 6 поперечных исследований. Показано, что дальнозоркость ассоциируется с более высокими показателями распространенности ВМД, чем эметропия (объединенный показатель ОР 1,16; 95 % ДИ 1,04–1,29). Анализ 5 поперечных и 2 когортных продольных исследований продемонстрировал, что увеличение SE на диоптрию ассоциируется с повышением вероятности распространенности (объединенный ОР 1,09; 95 % ДИ 1,06–1,12) и заболеваемости (объединенный ОР 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,10) ВМД. В трех поперечных исследованиях установлено, что «прирост» среднegrupповой осевой длины на каждый миллиметр понижает распространенность ВМД (объединенный ОР 0,76; 95 % ДИ 0,69–0,85). Анализ 3 когортных исследований не выявил значимых ассоциаций. Метаанализ показал, что по сравнению с эметропами гиперметропы имели на 13 % более

высокий риск ранней ВМД. Увеличение гиперметропии на 1,0 D ассоциируется с 10 % увеличением распространенности ранней ВМД и 6 % увеличением заболеваемости ВМД. Увеличение среднegrupповой длины глаза AL на миллиметр ассоциируется, напротив, с уменьшением риска на 21 %. Таким образом, в результате метаанализа эксперты пришли к заключению, что риск развития ранней (но не поздней!) ВМД клинически зависит от рефракционного статуса.

Два метаанализа представил Y. Li [36]. Один метаанализ выполнен по объединенным данным 9 исследований (4 поперечных и 5 исследований «случай-контроль»). Восемь исследований охватили совокупно 33 047 человек, из них в пяти — с вовлечением 13 871 человека — с сообщением о связи между дальнозоркостью и ранней ВМД. Установлено, что увеличение SE на диоптрию в сторону гиперметропии ассоциируется с повышением заболеваемости ранней ВМД и распространенности любой ВМД: объединенные ОР составили 1,10 (1,07–1,13) и 1,06 (1,02–1,10). Для поздней ВМД эти показатели составили 0,98 (0,83–1,13). Увеличение осевой длины глаза AL на миллиметр обратно пропорционально коррелировало с распространенностью ранней ВМД, при этом совокупная оценка составила 0,79 (0,73–0,85). Поздняя ВМД не коррелировала с длиной глаза AL (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,65–1,28). Выявлена значительная неоднородность ( $p = 0,00$ ,  $I^2 = 85,6$ ), которую устранили путем выделения азиатов и не азиатов. Такой подход был обоснован доминированием миопов в популяции азиатов. Модель случайных эффектов подтвердила значимость связи между дальнозоркостью и ранней распространенностью ВМД. Этот анализ дал совокупное ОР 1,13 (95 % ДИ 1,06–1,20) [36].

Второй метаанализ Y. Li выполнил, объединив данные 14 поперечных популяционных исследований, соответствующих критериям метаанализа, охвативших 54 091 человека, 5814 из них имели ВМД [36]. В десяти из них продемонстрирована связь между рефракцией и распространенностью ВМД, пять из них указывают на связь рефракции с частотой ВМД без расчета ОР и 95 % ДИ [39]. В целом, объединенные данные метаанализа показали значимые ассоциации между дальнозоркостью, SE, AL и распространенностью ранней ВМД. Объединенные ОР и 95 % ДИ составили: 1,13 (1,06–1,20), 1,10 (1,07–1,14) и 0,79 (0,73–0,85) соответственно. Увеличение SE на диоптрию коррелировало с ранней частотой ВМД (ОР 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,10). Поздняя ВМД не подтвердила свою связь с аномалией рефракции [37].

Результаты метаанализа продольных исследований Y. Li оказались противоречивыми [36]. Во всех 14 исследованиях указаны причины исключения пациентов из последующего анализа. Продолжительность наблюдения колебалась от 5 до 14 лет. В разных исследованиях зарегистрированы разные ограничения. Так, в Копенгагенском городском глазном исследовании (CCES) только 31,8 % больных завершили 14-летнее наблюдение [39]. Роттердамское исследование

(France-DMLA Study Group) [10] сообщило о связи между рефракционной ошибкой и частотой ВМД без отдельного учета ранней ВМД. Напротив, в исследовании Blue Mountain Eye указано на связь между сферическим эквивалентом и поздней ВМД [29]. Исследование Beaver Dam сообщило о связи между близорукостью и поздней ВМД, не представив анализ по гиперметропии [31]. В совокупности эти недочеты снизили качество метаанализа.

Объединенные результаты метаанализа продольных исследований Y. Li показали, что у дальнозорких частота ранней ВМД сходна с показателями эметропов (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,86–1,14), чего нельзя сказать о поздней ВМД. При гиперметропии отношение шансов распространенности и заболеваемости поздней ВМД составила ОР и 95 % ДИ 0,76 (0,38–1,14) и 1,08 (0,63–1,53) соответственно. Взаимосвязь ВМД и дальнозоркости в азиатских и неазиатских странах оказалась сходной. Стабильность и надежность объединенных оценок подтверждены тестом исключения, показавшим незначимость влияния любого индивидуального набора данных на объединенные ОР ( $p > 0,05$ ).

Выявление факторов риска с оценкой персонализированной степени риска развития ВМД и прогнозированием вероятности необратимой слепоты — очень важный аспект работы. Требования к их отбору очень высоки. Для демонстрации связи между фактором риска и заболеванием требуются доказательства высокого качества. В связи с этим набирает популярность такой метод оценки, как метаанализ, объединяющий и оценивающий результаты нескольких исследований едиными (унифицированными) количественными статистическими методами оценки для проверки научной гипотезы. Метаанализ выполняется на основе либо первичных данных оригинальных (первичных) исследований, подходящих для этого, либо обобщаются опубликованные (вторичные) результаты исследований, посвященных научной гипотезе проблемы [39–41].

Последние 20 лет такие систематические обзоры и метаанализы считались наивысшим уровнем доказательности. Однако даже систематические обзоры и метаанализы в ряде случаев давали противоречивые данные. Это способствовало разработке и внедрению в практику специальных инструментов для оценки качества метаанализов. Они позволяли выявить предвзятость, погрешность, неточности, связанные с небольшой выборкой и национальными особенностями популяции. Когда метаанализ включает поперечные исследования, исследования «случай-контроль» и когортные исследования, отдельно анализируют поперечные исследования и исследования «случай-контроль», когортные и продольные исследования, а также комбинацию всех трех дизайнов исследования. Когортные исследования и рандомизированные контролируемые испытания относятся к высокому уровню доказательности, и их относительные риски могут быть представлены отношениями рисков или отношениями шансов [42]. Методологическое качество метаанализов

и систематических обзоров, основанных как на интервенционных, так и на наблюдательных исследованиях, оценивали методом AMSTAR [43, 44].

На смену систематическим обзорам и метаанализам пришли «зонтичные» обзоры. «Зонтичный» обзор представляет собой систематический обзор в комплексе с оценкой результатов многочисленных метаанализов на конкретную тему [45]. Зонтичные обзоры предоставляют доказательства высочайшего уровня и устраняют неопределенности, систематические ошибки и пробелы в знаниях, связанные с погрешностями любого рода [46].

Так, согласно данным последнего «зонтичного» метаанализа 2021 года Yin-hao Wang, дальнозоркость незначимо повышала риск развития любой ВМД (ОР 1,08; 95 % ДИ 0,98–1,20) и ранней ВМД (ОР 1,09; 95 % ДИ 1,01–1,18), но одновременно снижала риск развития поздней ВМД (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,77–0,91). Увеличение SE на диоптрию в сторону дальнозоркости коррелировало с повышением риска заболеваемости и распространенности ранней ВМД. Метаанализ поперечных исследований показал, что увеличение осевой длины на миллиметр коррелирует с понижением развития ранней ВМД, но не поздней ВМД [38].

Таким образом, в период с 1979 по январь 2022 года в базах данных PubMed, Embase и Cochrane найдено 45 публикаций, в которых оценена научная гипотеза, согласно которой дальнозоркость — фактор риска ВМД. В нашем обзоре мы проанализировали 16 исследований, выполненных по типу «случай-контроль», 11 популяционных поперечных и 11 когортных продольных исследований, проведенных в разных странах (Великобритания, Китай, Индия, Нидерланды, США, регион Малой Азии, Австралия, Дания, Франция, Корея, Сингапур) и этнических группах, весьма различающихся соотношением гиперметропов и миопов (табл. 1). В этих исследованиях в диагностике ВМД использовали разные экспертные критерии: критерии Висконсинской классификации возрастных заболеваний

глаз, классификации, разработанной Национальным институтом глаза в Вашингтоне [5], Международную систему классификации ВМД [9]. Исследования охватили практически 400 тысяч больных ВМД. Объединенные данные метаанализов показали значимые ассоциации между дальнозоркостью, SE, AL и распространенностью ранней ВМД. Объединенные ОР и 95 % ДИ составили: 1,13 (1,06–1,20), 1,10 (1,07–1,14) и 0,79 (0,73–0,85) соответственно. Увеличение SE на диоптрию коррелировало с ранней ВМД (ОР 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,10). Для поздней ВМД не подтверждена связь с аномалией рефракции. Зонтичный метаанализ понизил статистическую значимость этой связи для ранней ВМД (ОР 1,08; 95 % ДИ 1,01–1,18); при поздней ВМД (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,77–0,91). В целом эксперты пришли к выводу, что вероятность развития ВМД зависит от рефракционного статуса пациента.

Точный механизм, лежащий в основе связи между дальнозоркостью и ВМД, до конца не ясен. Есть несколько возможных объяснений взаимосвязи между этим типом рефракции с короткой осевой длиной глаза и патогенезом ВМД. Установлено, что гиперметропические глаза с короткой осевой длиной имеют большую жесткость склеры, что создает сопротивление хориоидально-му венозному оттоку [8, 47–50].

Гемодинамическая модель патогенеза ВМД, предложенная Friedman и соавт. [48], продемонстрировала обратную пропорциональную связь коэффициента жесткости склеры с длиной глаза. Было постулировано, что более короткие гиперметропические глаза чаще и сильнее страдают от метаболических проблем и вследствие этого подвергаются большему риску развития ВМД. Pallikaris [47] продемонстрировал, что на глазах с нВМД ригидность склеры выше нормы, а Fine показал, что на глазах с ВМД выше хориоидальная резистентность [51].

Наряду с этим в порядке объяснения связи была высказана гипотеза, что гиперметропия сопровождается вторичными изменениями сосудов хориоидеи,

**Таблица 1.** Характеристика исследований, включенных в анализ связи гиперметропии с ВМД

**Table 1.** Characteristics of studies included in the analysis of the relationship of hypermetropia with AMD

Автор, год / Author year	Исследование / Exploration	Страна / Country	Возраст (лет) / Age (years)	ВМД, общее число / AMD, total	Срок наблюдения, лет / Observation period, years	Процент завершивших / Percentage of completed	Скорректированные факторы / Adjusted factors	Отрезные точки: М, Н, Е / Cut-off points: M, H, E	Критерии ВМД / AMD Criteria	Тип ВМД / AMD type	Оценка NOS / Evaluation NOS
Поперечные (статические) исследования (n = 11)											
Pan, 2013 [18]	SIES	Сингапур / Singapore	40–84	202/3337	–	75,6	Возраст, пол, ИМТ, курение, HT, образование, уровень холестерина / Age, gender, BMI, smoking, HT, education, cholesterol	>0,5 D, 0,5 D	W	Любая / Any	9
Jonas, 2012 [20]	CIEMS	Индия / India	30–100	223/4542	–	80,1	Возраст / Age	–0,5 D, 0,5 D	W	Ранняя / Early	8
Pan, 2013 [18]	SINDI	Сингапур / Singapore	40–84	202/3337	–	75,6	Возраст, пол, ИМТ, курение, HT, образование, уровень холестерина / Age, gender, BMI, smoking, HT, education, cholesterol	–0,5 D, 0,5 D	W	Любая / Any	6

Продолжение таблицы 1

Автор, год / Author year	Исследо- вание / Exploration	Страна / Country	Возраст (лет) / Age (years)	ВМД, общее число / AMD, total	Срок наблю- дения, лет / Observation period, years	Процент за- вершивших / Percentage of completed	Скорректированные факторы / Adjusted factors	Отрезные точки: М, Н, Е / Cut- off points: M, H, E	Кри- терии ВМД / AMD Criteria	Тип ВМД / AMD type	Оценка NOS / Evalu- ation NOS
Cheung, 2012 [19]	SPSP	Сингапур / Singapore	40–95	211/3172	–	80,2	Возраст, пол, курение / Age, gender, smoking	–1,0 D, 1,0 D	W	Ранняя / Early	8
Erke 2012 [13]	TES	Норвегия / Norway	65–87	92/2631	–	87	Возраст, пол, катаракта / Age, gender, cataracta	–	I	Поздняя / Late	7
Lavanya, 2010 [16]	SIMES	Сингапур / Singapore	40–80	179/3070	–	78,7	Возраст, пол, рост, курение, образование, систолическое АД / Age, gender, smoking, education, AD	–0,5 D, 0,5 D	W	Ранняя / Поздняя Early / Late	9
Fraser-bell, 2010 [17]	LALES	США / USA	40–80	550/5875	–	75,4	Возраст, пол, курение / Age, gender, smoking	–0,5 D, 0,5 D	W	Ранняя, позд- няя / Early, late	8
Xu 2006 [14]	Beijing Eye Study	Китай / China	40–101	70/4376	–	83,5	Возраст, пол, курение, обра- зование, место проживания (село/город), семейный анамнез, этническое про- исхождение / Age, gender, smoking, education, place of residence (village/town), family history, ethnic origin	–0,5 D, 0,5 D	W	Ранняя, позд- няя, эксудатив- ная / Early, late, exudative	9
Icram, 2003 [12]	RS	Нидерланды / Netherlands	>55	536/6209	–	78,0	Возраст, пол, курение, АД / Age, gender, smoking, AD	–0,5 D, 0,5 D	I	Ранняя, поздняя Early Late,	7
Wang, 1998 [9]	BMES	Австралия / Australia	>49	257/3654	–	82,4	Возраст, пол, курение, семей- ный анамнез / Age, gender, smoking, family history	–1,0 D, 1,0 D	W	Ранняя позд- няя / Early, late	9
Chaine, 1998 [10]	DMLA	Франция / France	50–89	1844/3688		96,7	Возраст, пол / Age, gender	Не упомя- нуто	W	Любая / Any	7
<b>Когортные (продольные) исследования (n = 11)</b>											
Cheung, 2017 [2017]	SMES	Сингапур / Singapore	40–90	70/1901	6	72,1	Возраст, пол, курение / Age, gender, smoking	–0,5 D, 0,5 D	W	Ранняя, позд- няя / Early, late	
Mao, 2019 [33]	Handan Eye Study	Китай / China	40–80	387/5048	6	85,3	Возраст, пол, курение, артериальное давление, атеросклероз / Age, gender, smoking, AD, atherosclerosis	–0,5 D, 0,5 D	W	Ранняя, позд- няя / Early, late	
Icram, 2003 [12]	RS	Нидерланды / Netherlands	>55	536/4822	5	72,8	Возраст, пол, курение, АД / Age, gender, smoking, AD	–0,5 D, 0,5 D	I	Ранняя, позд- няя / Early, late	8
Wang, 2004 [9]	BMES	Австралия / Australia	>49	257/2335	5	63,9	Возраст, пол, курение, семей- ный анамнез / Age, gender, smoking, family history	–1,0 D, 1,0 D	W	Ранняя, позд- няя / Early, late	8
Wong, 2002 [31]	BDES	США / USA	40–89	3306	10	56,1	Возраст, пол / Age, gender	–1,0 D, 1,0 D	W	Любая / Any	7
Chaine, 1998 [10]	DMLA	Франция / France	50–85	1844/3688	5	96,7	Возраст, пол / Age, gender	Не упомя- нуто / Not mentioned	W	Любая / Any	7
Fisher, 2002 [23]	MESA	США / USA	46–86	3811	8	72,3	Не указано / Not specified			Любая / Any	
Buch, 2005 [37]	CCES	Копенгаген / Copenhagen	45–92	146/359	14	31,8	Возраст, пол / Age, gender	1,0 D	W	Ранняя, позд- няя / Early, late	6
Cheung, 2012 [19]	SPSP	Сингапур / Singapore	40–95	211/3172	6	80,2	Возраст, пол, курение / Age, gender, smoking	–1,0 D, 1,0 D	W	Ранняя / Early	8
You, 2012 [22]	BES	Китай / China	45–92	146/3049	5	73,2	Возраст, пол, курение, образование, профессия / Age, gender, smoking, education, profession	Не упомя- нуто / Not mentioned	I	Ранняя / Early	6
Kyung, Chul, Yoon 2015 [21]	KNHANES	Корея / Korea	45–85	/10 000	7	75,5	Возраст, пол, катаракта, глаукома, ошибка рефракции, сахарный диабет / Age, gen- der, cataracts, glaucoma, refrac- tive error, diabetes mellitus	–0,5 D, 0,5 D	W	Любая / Any	6



предрасполагая их к неоваскуляризации [8]. Аномальная перфузия хориоидеи была верифицирована ангиографически в 66,4 % случаев у гиперметропов. Данные подтверждали концепцию, что короткие глаза гиперметропов с вторичными изменениями сосудов хориоидеи предрасположены к хориоидальной неоваскуляризации [8].

Было показано, что гипоксические состояния в гиперметропических глазах способствуют повышенной выработке цитокинов. Исходя из другого типа рефракции — миопии — Jonas сообщил, что по мере увеличения осевой длины глаза и прогрессирования миопии концентрация VEGF внутри глаза снижается [52]. По мнению автора, благодаря этому снижается и риск неоваскуляризации у миопов. Результаты нашего метаанализа не противостоят указанным механизмам [52].

Представленные факты способствовали формированию доминирующей гипотезы, согласно которой затрудненный приток и отток хориоидальной крови (снижение перфузии) уменьшают доставку кислорода и поступление питательных веществ к наружным отделам сетчатки, ухудшая в итоге состояние ретинального пигментного эпителия. Развивается хроническая гипоксия.

Соответственно, гипоксические состояния в глазу с гиперметропией индуцируют секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что способствует развитию неоваскуляризации [53–55].

Таким образом, объединяющими ВМД и дальнозоркость особенностями являются: снижение перфузии глазного кровотока, ухудшение поступления кислорода в сетчатку и хориоидею, метаболические нарушения в клетках РПЭ с ухудшением их функции и накоплением шлаков в клетке, что приводит к формированию друз. Вторым объединяющим фактором является запуск секреции VEGF в РПЭ в условиях хронической ишемии сетчатки и нарушения перфузии хориоидеи. Как известно, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет ключевую роль в патофизиологии ВМД. Согласно последним данным, уровень внутриглазного VEGF снижается по мере увеличения степени миопии и осевой длины глаза [8, 47–52].

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — научное редактирование;

Капкова С.Г. — написание текста;

Геворкян А.С. — техническое редактирование, сбор и анализ материала;

Некрасова Е.Ю. — оформление библиографии;

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Armstrong R.A., Mousavi M. Overview of Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration (AMD). *J Stem Cells*. 2015;10(3):171–191.
- Heesterbeek T.J., Lorés-Motta L., Hoyng C.B., Lechanteur Y.T.E., den Hollander A.I. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020;40(2):140–170. DOI: 10.1111/opo.12675
- Maltzman B.A., Mulvihill M.N., Greenbaum A. Senile macular degeneration and risk factors: a case-control study. *Ann Ophthalmol*. 1979;11(8):1197–1201.
- Delaney W.V., Oates R.P. Senile macular degeneration: a preliminary study. *Ann Ophthalmol*. 1982;14(1):21–24.
- Goldberg J., Flowerdew G., Smith E., Brody J.A., Tso M.O. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1988;128:700–710. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115023
- Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. No authors listed. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1701–1708. DOI: 10.1001/archophth.1992.010802400041025
- Sandberg M.A., Tolentino M.J., Miller S., Berson E.L., Gaudio A.R. Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1993;100:1009–1013. DOI: 10.1016/s0161-6420(93)31546-0
- Boker T., Fang T., Steinmetz R. Refractive error and choroidal perfusion characteristics in patients with choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. *Ger J Ophthalmol*. 1993;2:10–13.
- Wang Q., Klei B.E., Klein R., Moss S.E. Refractive status in the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(13):4344–4347.
- Chaine G., Hullo A., Sahel J., Soubiane G., Espinas-berrod M.A., Schutz D. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:996–1002. DOI: 10.1136/bjo.82.9.996
- Anand R., Bressler S.B., Davis M.D., Ferris F.L., Klein R. Risk factors associated with age-related macular degeneration — A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study report number 3. *Ophthalmology*. 2000;107:2224–2232. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00409-7
- Ikram M.K., Van Leeuwen R., Vingerling J.R., Hofman A., De Jong P.T. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3778–3782. DOI: 10.1167/iov.03-0120
- Ulvik S.O., Seland J.H., Wentzel-Larsen T. Refraction, axial length and age-related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:419–423. DOI: 10.1111/j.1395-3907.2005.520\_corr.x
- Xu L., Li Y., Zheng Y., Jonas J.B. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1087–1090. DOI: 10.1136/bjo.2006.096123
- Tao Y., Jonas J.B. Refractive error and smoking habits in exudative age-related macular degeneration in a hospital-based setting. *Eye (Lond)*. 2010;24:648–652. DOI: 10.1038/eye.2009.160
- Lavanya R., Kawasaki R., Tay W.T., Cheung G.C. Hyperopic refractive error and shorter axial length are associated with age-related macular degeneration: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:6247–6252. DOI: 10.1167/iov.10-5229
- Fraser-bell S., Choudhury F., Klein R., Azen S., Varma R. Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:735–740. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.11.013
- Pan C.W., Cheung C.Y., Aung T. Differential associations of myopia with major age-related eye diseases: the Singapore Indian Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120:284–291. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.065
- Cheung C.M., Tai E.S., Kawasaki R., Tay W.T., Lee J.L., Hamzah H., Wong T.Y. Prevalence of and Risk Factors for Age-Related Degeneration in a Multiethnic Asian Cohort. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:480–486. DOI: 10.1001/archophth.2011.376
- Jonas J.B., Nangia V., Kulkarni M., Gupta R., Khare A. Associations of early age-related macular degeneration with ocular and general parameters. The Central India Eyes and Medical Study. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(3):185–191. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02316.x
- Lin Sh., Singh K., Chao D.L., Lin Sh.C. Refractive Error and the Risk of Age-Related Macular Degeneration in the South Korean Population. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(2):115–121. DOI: 10.1097/APO.0000000000000169
- You Q.S., Xu L., Yang H. Five-year incidence of age-related macular degeneration: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2012;119:2519–2525. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.06.043
- Fisher D.E., Klein B.E., Wong T.Y. Incidence of age-related macular degeneration in a multi-ethnic United States population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2016;123:1297–1308. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.12.026
- Yurtseven O.G., Aksoy S., Arsan A.K. Evaluation of the Relationship Between Age-related Macular Degeneration and Refractive Error, Socio-demographic Features, and Biochemical Variables in a Turkish Population. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48(5):238–244. DOI: 10.4274/tjo.97254
- Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Gilmanshin T.R., Zainullin R.M. Axial length and its associations in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study. *PLoS One*. 2019 Feb 1;14(2):e0211186. DOI: 10.1371/journal.pone.0211186
- Lee K., Kwon J.W., Jahng W.J., Park Y.H., Jee D. Age- and sex-based evaluation of the association between refractive error and age-related macular degeneration in the Korean population. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228468. DOI: 10.1371/journal.pone.0228468
- Wang J.J., Mitchell P., Smith W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2167–2171.
- Cheng C.H., Li X., Cheng C.Y., Zheng Y., Mitchell P. Prevalence and Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration in Indians: A Comparative Study in Singapore and India. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(4):764–773. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.10.013
- Wang J.J., Jakobsen K.B., Smith W., Mitchell P. Refractive status and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32:255–258. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2004.00813.x
- Klein R., Klein B.E., Jensen S.C., Meuer S.M. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104:7–21. DOI: 10.1016/s0161-6420(97)30368-6
- Wong T.Y., Klein R., Klein B.E., Tomany S.C. Refractive errors and 10-year incidence of age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2869–2873.

32. Cheung Ch.M.G.; Ong P.G., Neelam K. Six-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration in Asian Malays. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1305–1313. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.03.056
33. Feifei M., Xiaohui Y., Ke Y. Six-Year Incidence and Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration in a Rural Chinese Population: The Handan Eye Study Investigative *Ophthalmology & Vis Sci*. 2019;60:4966–4971. DOI: <https://doi.org/10.1167/jovs.19-27325>
34. Wood A., Guggenheim J.A. Refractive Error Has Minimal Influence on the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;206:87–93. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.03.018
35. Pan Ch.-W., Ikram M.K., Cheunget C.Y. Refractive Errors and Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2058–2065. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.03.028
36. Li Y., Wang J.W., Zhong X.J. Refractive Error and Risk of Early or Late Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e90897. DOI: 10.1371/journal.pone.0090897
37. Buch H., Vinding T., la Cour M., Jensen G.B., Prause J.U. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:409–418. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00492.x
38. Wang Y., Huang C., Tseng Y., Zhong J., Li X. Refractive Error and Eye Health: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:759767. DOI: 10.3389/fmed.2021.759767
39. Glass G.V. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*. 1976;5:3–8. DOI: 10.3102/0013189X005010003
40. O'Rourke K. An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2007;100(12):579–582. DOI: 10.1258/jrsm.100.12.579
41. Egger M., Smith G.D. Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ Clinical Research Ed*. 1997;315(7119):1371–1374.
42. Sterne J.A., Gavaghan D., Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:1119–1129. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00242-0
43. Pieper D., Mathes T., Eikermann M. Can AMSTAR also be applied to systematic reviews of non-randomized studies? *BMC Res Notes*. 2014;7:609. DOI: 10.1186/1756-0500-7-609
44. Haarman A.E.G., Enthoven C.A., Willem Tideman J.L. The complications of myopia: a review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61:49. DOI: 10.1167/jovs.61.4.49
45. Ioannidis J.P. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *CMAJ*. 2009;181:488–493. DOI: 10.1503/cmaj.081086
46. Ioannidis J. Next-generation systematic reviews: prospective meta-analysis, individual-level data, networks and umbrella reviews. *Br J Sports Med*. 2017;51:1456–1158. DOI: 10.1136/bjsports-2017-097621
47. Pallikaris I.G., Kymionis G.D., Ginis H.S. Ocular rigidity in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:611–615. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.11.010
48. Friedman E., Ivry M., Ebert E., Glynn R., Gragoudas E., Seddon J. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989;96:104–108. DOI: 10.1016/s0161-6420(89)32936-8
49. Wang J., Freeman E.E., Descovich D., Harasymowycz P.J. Estimation of ocular rigidity in glaucoma using ocular pulse amplitude and pulsatile choroidal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:1706–1711. DOI: 10.1167/jovs.12-9841
50. Sergienko N.M., Shargorogskaya I. The scleral rigidity of eyes with different refractions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;50:1009–1012. DOI: 10.1007/s00417-012-1973-0
51. Fine S.L., Berger J.W., Maguire M.G., Ho A.C. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2000;342:483–492. DOI: 10.1056/NEJM200002173420707
52. Jonas J.B., Tao Y., Neumaier M., Findeisen P. VEGF and refractive error. *Ophthalmology*. 2010;117:2231–2234. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.12.006
53. Arjamaa O., Aaltonen V., Piippo N. Hypoxia and inflammation in the release of VEGF and interleukins from human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1757–1762. DOI: 10.1007/s00417-017-3711-0
54. Lim L.S., Lim X.H., Tan L. Retinal vascular oxygen saturation and its variation with refractive error and axial length. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8:22. DOI: 10.1167/tvst.8.4.22
55. Lim L.S., Cheung C.Y., Lin X., Mitchell P., Wong T.Y., Mei-Saw S. Influence of refractive error and axial length on retinal vessel geometric characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:669–678. DOI: 10.1167/jovs.10-6184

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Лихванцева Вера Геннадьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-3175-9592>

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Капкова Светлана Георгиевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Геворкян Армине Сейрановна

офтальмолог  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Некрасова Екатерина Юрьевна

ординатор кафедры  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia

Likhvantseva Vera G.

MD, Professor of the Ophthalmology department

Vologolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-3175-9592>

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia

Kapкова Svetlana G.

PhD, Assistant Professor of the Ophthalmology department

Vologolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia

Gevorgyan Armine S.

ophthalmologist

Vologolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia

Nekrasova Ekaterina Yu.

resident of the Department

Vologolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation