

Rutynowe badania krwi i uczenie maszynowe pozwalają wykrywać powikłania związane z wysoką krótkowzrocznością

Otrzymano: 4 czerwca 2025 r.

Przyjęto: 8 marca 2026 r.

Proszę cytować ten artykuł jako: Li, S., Ren, J., Wang, F. *i in.* Rutynowe badania krwi i uczenie maszynowe pozwalają zidentyfikować powikłania związane z wysoką krótkowzrocznością. *Nat Commun* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41467-026-70891-5>

Shengjie Li, Jun Ren, Fenglin Wang, Jianing Wu, Yingzhu Li, Xuanxuan Wang, Mengyu Zhang, Henggui Hu, Yunxiao Song, Wenjun Cao, Xingtao Zhou i Meiyun Li

Udostępniamy nieedytowaną wersję niniejszego manuskryptu, aby zapewnić wczesny dostęp do jego wyników. Przed ostateczną publikacją manuskrypt zostanie poddany dalszej redakcji. Należy pamiętać, że mogą występować błędy mające wpływ na treść, a wszystkie zastrzeżenia prawne mają zastosowanie.

Jeśli niniejszy artykuł zostanie opublikowany w ramach modelu „Transparent Peer Review”, recenzje zostaną opublikowane wraz z ostateczną wersją artykułu.

ARTYKUŁ
W
PRESS

Rutynowe badania krwi i uczenie maszynowe pozwalają wykrywać powikłania związane z wysoką krótkowzrocznością

Shengjie Li^{1,2,3,4#}, Jun Ren^{1#}, Fenglin Wang⁵, Jianing Wu¹, Yingzhu Li¹, Xuanxuan Wang⁶, Mengyu Zhang⁷, Henggui Hu⁷, Yunxiao Song⁸, Wenjun Cao^{1,2,3,4*}, Xingtao Zhou^{2,3,4*}, Meiyang Li^{2,3,4*}

1 Katedra Laboratorium Klinicznego, Szpital Okulistyczno-Laryngologiczny Uniwersytetu Fudan, Szanghaj, 200031, Chiny

2 Instytut Okulistyki i Katedra Okulistyki, Szpital Okulistyczno-Laryngologiczny Uniwersytetu Fudan, Szanghaj 200031, Chiny

3 Kluczowe laboratorium NHC ds. krótkowzroczności i powiązanych chorób oczu; Kluczowe laboratorium ds. krótkowzroczności i powiązanych chorób oczu, Chińska Akademia Nauk Medycznych, Szanghaj, 200031, Chiny

4 Szanghajskie Laboratorium Kluczowe ds. Upośledzenia Wzroku i Jego Rehabilitacji, Szanghaj, 200031, Chiny

5 Wydział Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Nankai, Tianjin, 300071, Chiny.

6 Oddział Laboratorium Klinicznego, Pierwszy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Anhui, Anhui, 230022, Chiny

7 Katedra Laboratorium Klinicznego, Szpital Ogólny Grupy Energetycznej Anhui Wanbei, Suzhou 234000, Chiny

8 Katedra Laboratorium Klinicznego, Centralny Szpital Xuhui w Szanghaju, Uniwersytet Fudan, Szanghaj, 200031, Chiny

Autorzy (Shengjie Li i Jun Ren) wnieśli równy wkład w powstanie artykułu.

*Autor korespondencyjny:

Shengjie Li, Szpital Okulistyczno-Laryngologiczny, Wydział Medyczny Uniwersytetu Fudan w Szanghaju, ul. Fenyang 83, Szanghaj 200031, Chiny. E-mail: lishengjie6363020@163.com

Meiyang Li, Szpital Okulistyczno-Laryngologiczny, Wydział Medyczny Uniwersytetu Fudan w Szanghaju, ul. Fenyang 83, Szanghaj 200031, Chiny. E-mail: limeiyang0406073@126.com

Wenjun Cao, Szpital Okulistyczno-Laryngologiczny, Wydział Medyczny Uniwersytetu Fudan w Szanghaju, Fenyang Road 83, Szanghaj 200031, Chiny. E-mail: wgkjk@aliyun.com

Xingtao Zhou, Szpital Okulistyczno-Laryngologiczny, Szanghajska Akademia Medyczna, Uniwersytet Fudan, Fenyang Road 83, Szanghaj 200031, Chiny. E-mail: doctzhouxingtao@163.com

ARTYKUŁ W
PRESS

Streszczenie

Wysoka krótkowzroczność może prowadzić do zaćmy, jaskry, odwarstwienia siatkówki, neowaskularyzacji naczyńówki oraz zwyrodnienia plamki żółtej, powodując nieodwracalną utratę wzroku. Badania obrazowe pozwalają wykryć te powikłania, jednak badania przesiewowe populacji są ograniczone dostępnością sprzętu i specjalistów. W niniejszym artykule wykazujemy, że model oparty na uczeniu maszynowym, wykorzystujący wyniki rutynowych badań krwi, pozwala zidentyfikować osoby z podwyższonym ryzykiem powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością podczas standardowych badań lekarskich. Model opracowaliśmy w ramach wielośrodkowego badania z udziałem 10 661 uczestników i zweryfikowaliśmy go w dwóch niezależnych kohortach. Model wykazuje wysoką dokładność we wszystkich ośrodkach (pole pod krzywą ROC = 0,9010–0,9649) i wskazuje osoby, u których stwierdzono kliniczną diagnozę w prospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w warunkach szpitalnych z udziałem 5 067 uczestników. W badaniu przesiewowym przeprowadzonym w społeczności, obejmującym 311 254 dorosłych, model zwiększa wykrywalność powikłań wśród osób skierowanych na badanie okulistyczne (wartość predykcyjna dodatnia = 74%). To skalowalne podejście oparte na badaniu krwi wspiera przesiewowe badania okazjonalne oraz wcześniejsze kierowanie pacjentów do specjalisty w ramach podstawowej opieki zdrowotnej i w środowisku lokalnym.

ARTYKUŁ
PRASIE

Wprowadzenie

Krótkowzroczność stanowi globalną epidemię, a krótkowzroczność wysoka budzi coraz większe obawy ze względu na związane z nią ryzyko powikłań^{1,2}. Krótkowzroczność, a zwłaszcza krótkowzroczność wysoka, nie jest jedynie wadą refrakcji, lecz wiąże się ze znacznie zwiększonym ryzykiem powikłań zagrażających wzroku^{3,4}, w tym zaćmy (3–8-krotne^{5,6}), jaskry (~7-krotne⁷), odwarstwienia siatkówki (12–39-krotne⁸), zwyrodnienia plamki związanego z krótkowzrocznością (~20-krotne^{9,10}) oraz neowaskularyzacji naczyniówki (~10-krotne⁸), w porównaniu z oczami osób bez krótkowzroczności. Chociaż ryzyko powikłań wzrasta wraz z nasileniem krótkowzroczności, wpływ na populację jest zróżnicowany: niższe stopnie są bardziej powszechne i tym samym w znacznym stopniu przyczyniają się do ogólnego obciążenia, podczas gdy wysoka krótkowzroczność, choć rzadsza, wiąże się ze znacznie wyższym ryzykiem indywidualnym i stanowi ponad połowę przypadków krótkowzroczności patologicznej. W przypadku niektórych powikłań, takich jak odwarstwienie siatkówki i jaskra, wczesne wykrycie i terminowa interwencja mogą przynieść korzyści (np. profilaktyczne zabiegi laserowe w przypadku zmian siatkówkowych wysokiego ryzyka), natomiast brakuje skutecznych metod leczenia zwyrodnienia plamki żółtej związanego z krótkowzrocznością, a schorzenie to jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty w populacjach w wieku produkcyjnym, szczególnie w regionach zurbanizowanych¹¹. Znaczne obciążenie ekonomiczne związane z tymi powikłaniami oraz ich wpływ na jakość życia podkreślają pilną potrzebę wprowadzenia skutecznych strategii wczesnych badań przesiewowych¹².

Obecne paradygmaty diagnostyczne opierają się w dużej mierze na specjalistycznych technikach obrazowania, takich jak optyczna tomografia koherencyjna (OCT), autofluorescencja dna oka i perymetria. Chociaż techniki te dostarczają szczegółowych informacji na temat budowy oka, w rzeczywistej praktyce klinicznej mają one istotne ograniczenia. Po pierwsze, dostęp do tych technologii napotyka na znaczne przeszkody – około 78% krajów o niskim i średnim dochodzie nie dysponuje podstawową infrastrukturą do wykonywania badań OCT¹³. Po drugie, odnotowano znaczne zróżnicowanie w interpretacji wyników obrazowania przez lekarzy, a badania wskazują na nawet 22% zmienność w wykrywaniu jaskry przy użyciu parametrów OCT¹⁴. Po trzecie, wymagający dużych nakładów charakter tych badań ogranicza ich zastosowanie w badaniach przesiewowych na poziomie populacji, co skutkuje opóźnionymi diagnozami, co jest poważnym problemem, biorąc pod uwagę, że prawie 40% zmian plamkowych związanych z krótkowzrocznością przebiega bezobjawowo we wczesnych stadiach¹⁵. Najnowsze osiągnięcia w dziedzinie przenośnych aparatów do badania dna oka oraz obrazowania opartego na smartfonach oferują opłacalne, dostępne i stosowane w miejscu opieki alternatywy w zakresie oceny siatkówki^{16,17}. Technologie te ułatwiają wczesne wykrywanie i monitorowanie

patologii siatkówki, w tym retinopatii cukrzycowej, zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz zaburzeń naczyniowych siatkówki, poprawiając w ten sposób dostępność niezbędnych usług diagnostycznych. Niemniej jednak nadal istnieją wyzwania dotyczące jakości obrazu, standaryzacji, zatwierdzeń regulacyjnych oraz kwestii medycznych-prawnych, co podkreśla ciągłą potrzebę stosowania uzupełniających metod badań przesiewowych, takich jak modele stratyfikacji ryzyka oparte na badaniach krwi.

Najnowsze badania wskazują na niedoceniany potencjał rutynowych badań krwi w ocenie ryzyka chorób oczu. Markery hematologiczne, takie jak liczba limfocytów, liczba bazoofilów, średnia objętość płytek krwi oraz stosunek neutrofilów do limfocytów, mogą przewidywać ryzyko odwarstwienia siatkówki^{18,19}, podczas gdy parametry metaboliczne, takie jak poziom hemoglobiny A1c (HbA1c), są skorelowane z postępowaniem makulopatii²⁰, a wyższe poziomy markerów zapalnych, takich jak IL-6, są wyraźnie związane ze zwiększonym ryzykiem jaskry²¹. Wyniki te sugerują, że rutynowo dostępne dane laboratoryjne mogą dostarczyć cennych informacji na temat ryzyka powikłań związanych z krótkowzrocznością; niemniej jednak w obecnych protokołach badań przesiewowych pozostają one systematycznie niedostatecznie wykorzystywane. Z punktu widzenia kosztów badania przesiewowe oparte na analizie krwi są również bardzo efektywne. W ośrodkach badań profilaktycznych i placówkach podstawowej opieki zdrowotnej wymagane parametry hematologiczne są już określane w ramach rutynowych badań krwi, co umożliwia oportunistyczne badania przesiewowe w kierunku poważnych powikłań związanych z krótkowzrocznością bez dodatkowych kosztów. Nawet gdyby badania krwi były wykonywane specjalnie w celu przesiewania okulistycznego, średni koszt wynosi około 300 RMB na osobę, co jest kwotą niższą niż w przypadku obrazowania dna oka (400–600 RMB). Ponadto badania krwi dostarczają jednocześnie informacji o stanie zdrowia ogólnoustrojowego, oferując podwójną użyteczność kliniczną. Cechy te podkreślają znaczenie modeli opartych na badaniach krwi jako uzupełniającej, skalowalnej i niedrożej strategii identyfikacji powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością.

Rutynowe badania laboratoryjne należą do najczęściej stosowanych metod diagnostycznych w praktyce medycznej i dostarczają cennych i aktualnych informacji na temat różnych chorób²². Ponieważ komórki krwi oddziałują z różnymi tkankami i narządami, badania te mogą służyć jako potężne narzędzia diagnostyczne. Ich kluczowe zalety — niski koszt, dostępność, spójność i powszechne stosowanie w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej — sprawiają, że są one nieodzowne w rutynowych badaniach medycznych²³. Połączenie uczenia maszynowego (ML) z rutynowo dostępnymi danymi laboratoryjnymi stanowi przełomowe podejście do wyzwań

wspomniane powyżej. Najnowsze badania wykazały, że algorytmy uczenia maszynowego mogą skutecznie przewidywać powikłania związane z wysoką krótkowzrocznością, wykorzystując rutynowo dostępne dane z badań krwi^{18, 19, 24}. Postępy technologiczne mogą pomóc w zaspokojeniu pilnej potrzeby stworzenia skalowalnych narzędzi do badań przesiewowych, zwłaszcza w środowiskach o ograniczonych zasobach, umożliwiając przeprowadzanie badań przesiewowych przy okazji rutynowych badań lekarskich, gdzie obciążenie powikłaniami związanymi z wysoką krótkowzrocznością rośnie najszybciej.

To szeroko zakrojone badanie przeprowadzono w trzech fazach – retrospektywnym wieloośrodkowym badaniu kliniczno-kontrolnym, prospektywnym badaniu kohortowym w warunkach szpitalnych oraz przekrojowym badaniu środowiskowym – i wykorzystano w nim rutynowe dane z badań krwi w połączeniu z zaawansowanymi architekturami uczenia maszynowego w celu ustalenia paradygmatu dla okazjonalnych badań przesiewowych podczas rutynowych badań zdrowotnych pod kątem powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością. W fazie retrospektywnego, wieloośrodkowego badania kliniczno-kontrolnego przeanalizowaliśmy dane z zróżnicowanej kohorty 15 000 pacjentów z pięciu ośrodków opieki specjalistycznej w Azji, aby opracować solidny model predykcyjny integrujący markery hematologiczne, metaboliczne i zapalne. Skuteczność modelu została zweryfikowana w dwóch badaniach kohortowych na dużych próbach: prospektywnym badaniu kohortowym w warunkach szpitalnych oraz przekrojowym badaniu środowiskowym. Stawiamy hipotezę, że badania przesiewowe krwi podczas rutynowych badań lekarskich będą klinicznie rozwiązaniem to jest korzystniejsze od bezpośredniego badania okulistycznego w miejscach, gdzie specjalistyczne badania obrazowe są niedostępne lub niepraktyczne, zwłaszcza w ośrodkach badań profilaktycznych i placówkach podstawowej opieki zdrowotnej. Podejście to kładzie nacisk na skalowalność i możliwość powszechnego zastosowania, jest zgodne z zasadami medycyny precyzyjnej i daje nadzieję na zmniejszenie globalnego obciążenia związanego z możliwością uniknięcia ślepotą spowodowaną wysoką krótkowzrocznością.

Wyniki

Przegląd badania kliniczno-kontrolnego

Struktura i metodologia badania kliniczno-kontrolnego została przedstawiona na rysunku 1. W okresie od 1 stycznia 2016 r. do 30 grudnia 2024 r. do badania włączono 10 661 osób spełniających kryteria włączenia, pochodzących z jednego z pięciu szpitali w Chinach. Kohorta Eye & ENT (kohorta odkrywca) obejmowała 5102 uczestników. Pierwsza kohorta walidacji zewnętrznej obejmowała 3125 uczestników ze Szpitala Centralnego Xuhui Uniwersytetu Fudan oraz Szpitala Ludowego Putuo

Szpital, a druga zewnętrzna kohorta walidacyjna obejmowała 2434 uczestników ze Szpitala Ogólnego Grupy Wanbei Coal–Electricity oraz Pierwszego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Anhui. Liczbę pacjentów z wysoką krótkowzrocnością ogółem oraz z powikłaniami w postaci zaćmy, zwyrodnienia płamki żółtej, neowaskularyzacji naczyńki, jaskry i odwarstwienia siatkówki w kohorcie odkrywczej, kohorcie walidacyjnej 1 i kohorcie walidacyjnej 2 przedstawiono na rysunku 1. We wszystkich kohortach pacjenci z niepowikłaną wysoką krótkowzrocnością byli generalnie młodsi niż pacjenci z powikłaną wysoką krótkowzrocnością, a różnice osiągnęły istotność statystyczną w kohorcie odkrywczej, kohorcie walidacyjnej 1 i kohorcie walidacyjnej 2 ($P < 0,001$). W żadnej z kohort nie zaobserwowano istotnych różnic w rozkładzie płci między grupami z niepowikłaną i powikłaną wysoką krótkowzrocnością ($P > 0,05$). Szczegółowe informacje na temat zmiennych będących przedmiotem zainteresowania w kohorcie odkrywczej, kohorcie walidacyjnej 1 i kohorcie walidacyjnej 2 przedstawiono w tabelach S1–S3. Około 70% rutynowych parametrów laboratoryjnych różniło się istotnie między sześcioma grupami (ogólna grupa z wysoką krótkowzrocnością i pięć grup z powikłaniami). Wielkości efektu obliczono w następujący sposób, aby lepiej ocenić ich potencjalne znaczenie kliniczne: η^2 dla zmiennych ciągłych z jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) (0,01 = mały efekt, 0,06 = średni efekt i $\geq 0,14$ = duży efekt) oraz współczynnik V Craméra dla zmiennych kategoriowych (0,1 = mały efekt, 0,3 = średni efekt, a $\geq 0,5$ = duży efekt). Co istotne, 38,71% (kohorta odkrywcza), 31,15% (kohorta walidacyjna 1) i 37,7% (kohorta walidacyjna 2) parametrów wykazało średnią lub dużą wielkość efektu, co sugeruje potencjalne znaczenie kliniczne wykraczające poza istotność statystyczną.

Opracowanie modeli przesiewowych opartych na wszystkich zmiennych z badań krwi

W kohorcie badawczej wykorzystano wszystkie 61 zmiennych pochodzących z rutynowych badań klinicznych krwi do szkolenia modeli przesiewowych opartych na 10 algorytmach uczenia maszynowego. Wydajność modeli opracowanych przy użyciu różnych algorytmów uczenia maszynowego przedstawiono na rysunku 2A, a szczegółowe wyniki podano na rysunku S1 i w tabeli S4. Pod względem pola pod krzywą ROC (AUC) (rysunek 2B) wydajność modeli typu random forest (RF) (makrosrednia AUC = 0,9707 [95% CI = 0,9480–0,9891]) oraz ekstremalnego wzmocnienia gradientowego (XGBoost) (makrosrednia AUC = 0,9601 [95% CI = 0,9452–0,9806]) była znacznie lepsza (tabela S5; $p < 0,05$) niż w przypadku pozostałych modeli zgodnie z testem DeLonga, których makrosrednie wartości AUC wynosiły od 0,6007 do 0,9561. Wyniki testu DeLonga (tabela S5) również nie wykazały istotnych

różnica ($P = 0,184$) między algorytmami RF i XGBoost.

Jak pokazano na rysunku 2C, model RF osiągnął wartości AUC wynoszące 0,9725 (95% CI = 0,9523–0,9901), 0,9782 (95% CI = 0,9581–0,9940), 0,9752 (95% CI = 0,9539–0,9918), 0,9721 (95% CI = 0,9504–0,9888), 0,9617 (95% CI = 0,9391–0,9815) oraz 0,9643 (95% CI = 0,9422–0,9834); ujemne wartości predykcyjne (NPV) wynoszą 0,9249 (95% CI = 0,8972–0,9489), 0,9333 (95% CI = 0,9041–0,9568), 0,9631 (95% CI = 0,9397–0,9843), 0,9698 (95% CI = 0,9451–0,9895), 0,9867 (95% CI = 0,9701–0,9971) oraz 0,9813 (95% CI = 0,9595–0,9962); oraz wartości predykcyjne dodatnie (PPV) wynoszące 0,7626 (95% CI = 0,7271–0,7942), 0,7922 (95% CI = 0,7581–0,8239), 0,9072 (95% CI = 0,8773–0,9348), 0,9516 (95% CI = 0,9278–0,9735), 0,9231 (95% CI = 0,8929–0,9499) oraz 0,8868 (95% CI = 0,8535–0,9173) dla identyfikacji ogólnej wysokiej krótkowzroczości oraz wysokiej krótkowzroczości związanej odpowiednio z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyńówki, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki. W celu wizualizacji wydajności modelu RF utworzono macierz pomyłek (rysunek 2D), która ujawniła czułości wynoszące 0,8133 (95% CI = 0,7784–0,8469), 0,8966 (95% CI = 0,8681–0,9248), 0,7586 (95% CI = 0,7212–0,7929), 0,7108 (95% CI = 0,6749–0,7450), 0,6857 (95% CI = 0,6491–0,7192) oraz 0,7581 (95% CI = 0,7228–0,7906) oraz czułości wynoszące 0,9008 (95% CI = 0,8722–0,9271), 0,8603 (95% CI = 0,8251–0,8919), 0,9878 (95% CI = 0,9715–0,9970), 0,9961 (95% CI = 0,9827–0,9996), 0,9976 (95% CI = 0,9849–0,9997) oraz 0,9924 (95% CI = 0,9739–0,9991) w przypadku identyfikacji ogólnej wysokiej krótkowzroczości oraz wysokiej krótkowzroczości związanej odpowiednio z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyńówki, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki.

Model XGBoost (rysunek 2E) osiągnął wartości AUC wynoszące 0,9620 (95% CI = 0,9526–0,9713), 0,9728 (95% CI = 0,9657–0,9799), 0,9694 (95% CI = 0,9592–0,9787), 0,9588 (95% CI = 0,9393–0,9752), 0,9595 (95% CI = 0,9331–0,9829) oraz 0,9720 (95% CI = 0,9568–0,9856); wartości NPV wynoszą 0,9174 (95% CI = 0,8983–0,9356), 0,9122 (95% CI = 0,8917–0,9328), 0,9589 (95% CI = 0,9467–0,9711), 0,9646 (95% CI = 0,9536–0,9747), 0,9868 (95% CI = 0,9796–0,9928) oraz 0,9802 (95% CI = 0,9718–0,9880); oraz PPV wynoszące 0,7300 (95% CI = 0,6868–0,7755), 0,7746 (95% CI = 0,7405–0,8091), 0,8416 (95% CI = 0,7757–0,8990), 0,8594 (95% CI = 0,7879–0,9265), 1,000 (95% CI = 1,0000–1,0000) oraz 0,9388 (95% CI = 0,8824–0,9864) dla identyfikacji ogólnej krótkowzroczości wysokiej oraz krótkowzroczości związanej z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, naczyńówką

neowaskularyzacji, jaskry i odwarstwienia siatkówki. Macierz pomyłek (ryc. 2F) wykazała czułości wynoszące 0,7967 (95% CI = 0,7520–0,8373), 0,8621 (95% CI = 0,8312–0,8931), 0,7328 (95% CI = 0,6667–0,8000), 0,6627 (95% CI = 0,5750–0,7471), 0,6857 (95% CI = 0,5428–0,8065) oraz 0,7419 (95% CI = 0,6469–0,8298) oraz czułości wynoszące 0,8846 (95% CI = 0,8618–0,9057), 0,8510 (95% CI = 0,8254–0,8748), 0,9784 (95% CI = 0,9689–0,9866), 0,9884 (95% CI = 0,9818–0,9936), 1,000 (95% CI = 1,0000–1,0000) oraz 0,9962 (95% CI = 0,9925–0,9988) dla rozpoznania ogólnej wysokiej krótkowzroczności oraz wysokiej krótkowzroczności związanej odpowiednio z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyńówki, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki.

Ponadto wartości pola pod krzywą precyzja–odzyskiwalność (PR-AUC) dla modeli RF (0,8917 [95% CI = 0,8786–0,9108]) i XGBoost (0,8788 [95% CI = 0,8514–0,8906]) (ryc. S2) były istotnie wyższe ($P < 0,05$) niż w przypadku pozostałych modeli (ryc. S2) zgodnie z testem DeLonga, co potwierdza lepszą wydajność modeli opracowanych w oparciu o te dwa algorytmy. Biorąc pod uwagę te wyniki, do kolejnych etapów opracowywania modelu przesiewowego wybrano algorytmy RF i XGBoost.

Identyfikacja ostatecznego modelu opracowanego w oparciu o dziewięć cech

W celu optymalizacji wydajności modeli oraz zwiększenia ich przydatności klinicznej przeprowadzono redukcję cech w danych z kohorty odkrywczej. Liczbę cech zmniejszono stopniowo z 61 do 1 w oparciu o ranking ich ważności, aby określić minimalną liczbę cech zapewniającą optymalną zdolność prognostyczną.

Model RF uwzględniający wszystkie cechy był istotnie lepszy od modelu opartego na 8 cechach ($P = 0,0227$), ale nie wykazał istotnej przewagi nad modelem opartym na 9 cechach ($P = 0,0970$) (rys. 3A, tabela S6). Innymi słowy, zmiany wartości AUC w uśrednieniu makro wskazywały, że model RF uwzględniający dziewięć cech (poziomy EOS, PCT, BASO%, M, UA, LPB, BASO, EOS% i TG; AUC w uśrednieniu makro = 0,9649 [95% CI = 0,9528–0,9770]) zachował niemal najwyższą zdolność predykcyjną. W przypadku algorytmu XGBoost model uwzględniający wszystkie cechy był znacznie lepszy od modelu z 19 cechami ($P < 0,0010$, makrosrednia AUC = 0,9493), ale nie był znacząco lepszy od modelu z 20 cechami ($P = 0,1860$, makrosrednia AUC = 0,9621) (ryc. 3A, tabela S6). Na podstawie AUC (0,9649 vs. 0,9621) oraz liczby uwzględnionych cech (9 vs. 20) wybrano model RF z dziewięcioma cechami

jako ostateczny model selekcyjny.

Globalna analiza SHapley Additive exPlanations (SHAP) dostarczyła informacji na temat ogólnego zachowania modelu RF, a wykresy podsumowujące SHAP (rysunek 3B) ilustrują uszeregowane według ważności wkłady poszczególnych cech w oparciu o ich średnie wartości SHAP w porządku malejącym. Dziewięć cech o największym wkładzie to poziomy EOS, PCT, BASO%, M, UA, LPB, BASO, EOS% i TG. Rozkłady i korelacje tych dziewięciu cech przedstawiono na rysunku S3A. Zaobserwowano silne korelacje między EOS a EOS% oraz między BASO a BASO%, natomiast nie stwierdzono istotnych korelacji między pozostałymi zmiennymi.

Model RF z 9 cechami osiągnął makrosrednią AUC wynoszącą 0,9649 (95% CI = 0,9528–0,9770) (rysunek 3C) oraz PR-AUC wynoszącą 0,8812 (95% CI = 0,8045–0,9579) (rysunek 3D). Na poziomie podgrup model RF osiągnął wartości AUC wynoszące 0,9736 (95% CI = 0,9480–0,9880), 0,9790 (95% CI = 0,9342–0,9885), 0,9705 (95% CI = 0,9272–0,9772), 0,9589 (95% CI = 0,9348–0,9706), 0,9475 (95% CI = 0,8976–0,9788) oraz 0,9599 (95% CI = 0,9214–0,9746); wartości NPV wynoszące 0,9387 (95% CI = 0,8915–0,9926), 0,9333 (95% CI = 0,8821–0,9692), 0,9650 (95% CI = 0,9150–0,9797), 0,9669 (95% CI = 0,9465–0,9759), 0,9867 (95% CI = 0,9478–0,9974), oraz 0,9824 (95% CI = 0,9523–0,9894); oraz PPV wynoszące 0,8602 (95% CI = 0,8075–0,9178), 0,8237 (95% CI = 0,7660–0,8618), 0,7860 (95% CI = 0,7436–0,8160), 0,7451 (95% CI = 0,6978–0,7964), 0,7273 (95% CI = 0,6941–0,7578) oraz 0,7869 (95% CI = 0,7352–0,8387) dla identyfikacji ogólnej wysokiej krótkowzroczności oraz wysokiej krótkowzroczności związanej odpowiednio z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyńki, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki (ryc. 3C). Macierz pomyłek (ryc. 3E) wykazała czułości wynoszące 0,8423 (95% CI = 0,7987–0,8823), 0,8934 (95% CI = 0,8398–0,9297), 0,7759 (95% CI = 0,7182–0,8305), 0,6867 (95% CI = 0,6486–0,7280), 0,6857 (95% CI = 0,6513–0,7428) oraz 0,7742 (95% CI = 0,7265–0,8065) oraz wrażliwość wynosząca 0,9463 (95% CI = 0,8967–0,9943), 0,8864 (95% CI = 0,8383–0,9175), 0,9689 (95% CI = 0,9257–0,9755), 0,9832 (95% CI = 0,9416–0,9940), 0,9915 (95% CI = 0,9546–1,0000) oraz 0,9849 (95% CI = 0,9517–0,9929) dla identyfikacji ogólnej wysokiej krótkowzroczności oraz wysokiej krótkowzroczności związanej z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyńki, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki, odpowiednio. Optymalne wartości progowe ostatecznego modelu RF dla wykrywania wysokiej krótkowzroczności (rysunek S4A) oraz wysokiej krótkowzroczności

związanej z zaćmą (rysunek S4B), zwyrodnieniem plamki żółtej (rysunek S4C), neowaskularyzacją naczyńiówki (rysunek S4D), jaskrą (rysunek S4E) oraz odwarstwieniem siatkówki (rysunek S4F) wyniosły odpowiednio 0,47, 0,62, 0,16, 0,18, 0,11 i 0,12. Szczegółowy opis wydajności, w tym czułości, swoistości, PPV, NPV, dokładności i wyniku F1, ostatecznego modelu RF przedstawiono w tabeli 1.

Następnie przeprowadziliśmy analizę podgrup po wykluczeniu pacjentów z aktywnymi ogólnoustrojowymi stanami zapalnymi (n = 126), niedawnymi infekcjami (n = 240), przyjmującymi leki immunosupresyjne (n = 64), cukrzycą (n = 277) lub nadciśnieniem tętniczym (n = 455) – schorzeniami, które mogłyby wpływać na biomarkery hematologiczne – w celu oceny skuteczności ostatecznego modelu RF.

Ostateczny model RF osiągnął makrosrednią AUC wynoszącą 0,9560 (95% CI: 0,9236–0,9884), co nie różniło się istotnie od wartości dla modelu obejmującego wszystkich pacjentów (test DeLonga, p = 0,056). Jak pokazano na rysunku S5A, model RF osiągnął wartości AUC wynoszące 0,9701 (95% CI = 0,9377–1,0000), 0,9751 (95% CI =

0,9427–1,0000), 0,9685 (95% CI = 0,9361–1,0000), 0,9536 (95% CI = 0,9212–0,9860), 0,9236 (95% CI = 0,8912–0,9560) oraz 0,9423 (95% CI = 0,9099–0,9747) dla identyfikacji ogólnej wysokiej krótkowzrocności oraz wysokiej krótkowzrocności związanej odpowiednio z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyńiówki, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki. Inne wskaźniki wydajności, w tym czułość, swoistość, PPV, NPV, dokładność i wynik F1, podsumowano w tabeli S7, gdzie średnie wartości makro wynoszą odpowiednio 0,7639, 0,9557, 0,9229, 0,9625, 0,9250 i 0,8250.

Zewnętrzna walidacja ostatecznego modelu RF

Modele opracowane w kohorcie odkrywczej wymagają walidacji na niezależnych kohortach walidacyjnych w celu zapewnienia ich solidności. W związku z tym do oceny skuteczności 9-cechowego modelu RF wykorzystano dwie zewnętrzne kohorty walidacyjne. W kohorcie walidacyjnej 1 model RF osiągnął makrosrednią wartość AUC wynoszącą 0,9020 (95% CI = 0,8815–0,9225; rysunek 4A) oraz PR-AUC wynoszącą 0,7797 (95% CI = 0,7091–0,8504; rysunek 4B). Jak pokazano na rysunku 4A, model RF osiągnął wartości AUC wynoszące 0,9021 (95% CI = 0,8543–0,9505), 0,9133 (95% CI = 0,8626–0,9640), 0,8951 (95% CI = 0,8505–0,9437), 0,8948 (95% CI = 0,8629–0,9390), 0,9324 (95% CI = 0,8739–0,9649) oraz 0,8745 (95% CI = 0,8319–0,9193) w przypadku rozpoznawania ogólnej wysokiej krótkowzrocności oraz wysokiej krótkowzrocności związanej z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyńiówki, jaskrą i

. Macierz pomyłek (rysunek 4C) dodatkowo ilustruje wydajność modelu, ujawniając czułości wynoszące odpowiednio 0,7229 (95% CI = 0,6743–0,7656), 0,8482 (95% CI = 0,7973–0,9016), 0,5888 (95% CI = 0,5396–0,6430), 0,5840 (95% CI = 0,5208–0,6374), 0,7481 (95% CI = 0,6910–0,7890) oraz 0,5592 (95% CI = 0,5028–0,6036) oraz czułości wynoszące 0,8702 (95% CI = 0,8292–0,9084), 0,7610 (95% CI = 0,7012–0,8011), 0,9864 (95% CI = 0,9422–0,9943), 0,9886 (95% CI = 0,9546–0,9958), 0,9996 (95% CI = 0,9757–1,0000) oraz 0,9940 (95% CI = 0,9655–1,0000) dla identyfikacji ogólnej wysokiej krótkowzroczości oraz wysokiej krótkowzroczości związanej odpowiednio z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyńówki, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki.

Rozkłady i korelacje dziewięciu zmiennych z badań krwi w kohorcie walidacyjnej 1 przedstawiono na rysunku S3B. Zaobserwowano silne korelacje między EOS a EOS% oraz między BASO a BASO%, natomiast nie stwierdzono istotnych korelacji między pozostałymi zmiennymi, co sugeruje ograniczoną wielokolinearność i potwierdza niezależny wpływ tych cech na wydajność modelu.

Podobne wyniki zaobserwowano w kohorcie walidacyjnej 2, gdzie model RF osiągnął makrosrednią AUC wynoszącą 0,9010 (95% CI = 0,8761–0,9259; rysunek 4D) oraz PR-AUC wynoszącą 0,7841 (95% CI = 0,7057–0,8625; rysunek 4E). Jak pokazano na rysunku 4D, model RF osiągnął wartości AUC wynoszące 0,9064 (95% CI = 0,8604–0,9370), 0,9164 (95% CI = 0,8678–0,9569), 0,8988 (95% CI = 0,8520–0,9389), 0,8752 (95% CI = 0,8167–0,9216), 0,9351 (95% CI = 0,8876–0,9651) oraz 0,8743 (95% CI = 0,8440–0,9277) w przypadku rozpoznawania ogólnej wysokiej krótkowzroczości oraz wysokiej krótkowzroczości związanej odpowiednio z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyńówki, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki. Macierz pomyłek (ryc. 4F) potwierdziła te wyniki, wykazując czułości wynoszące 0,7456 (95% CI = 0,7152–0,7969), 0,8551 (95% CI = 0,8099–0,9115), 0,6007 (95% CI = 0,5342–0,6616), 0,5696 (95% CI = 0,5041–0,6110), 0,7890 (95% CI = 0,7427–0,8284) oraz 0,6145 (95% CI = 0,5490–0,6812) oraz czułości wynoszące 0,8774 (95% CI = 0,8188–0,9281), 0,7828 (95% CI = 0,7458–0,8198), 0,9812 (95% CI = 0,9437–0,9924), 0,9894 (95% CI = 0,9620–0,9975), 0,9995 (95% CI = 0,9667–1,0000) oraz 0,9930 (95% CI = 0,9463–1,0000) w przypadku identyfikacji ogólnej wysokiej krótkowzroczości oraz wysokiej krótkowzroczości związanej odpowiednio z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyńówki, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki.

Rozkłady i korelacje tych dziewięciu zmiennych z badań krwi w kohorcie walidacyjnej 2 przedstawiono na rysunku S3C. Zaobserwowano silne korelacje między EOS i EOS% oraz między BASO i BASO%, natomiast nie stwierdzono istotnych korelacji między pozostałymi zmiennymi. Szczegółowy opis wydajności, w tym czułości, swoistości, PPV, NPV, dokładności i wyniku F1, ostatecznego modelu RF w kohorcie walidacyjnej przedstawiono w tabeli 1.

Przeprowadzono analizę podgrupy w kohorcie walidacyjnej 1 po wykluczeniu pacjentów z aktywnymi ogólnoustrojowymi stanami zapalnymi (n = 81), niedawnymi infekcjami (n = 144), stosowaniem leków immunosupresyjnych (n = 25), cukrzycą (n = 222) lub nadciśnieniem tętniczym (n = 367) w celu oceny wydajności ostatecznego modelu RF. Ostateczny model RF osiągnął makrosrednią AUC wynoszącą 0,9010, co nie różniło się istotnie od wartości dla modelu obejmującego wszystkich pacjentów (test DeLonga, P = 0,868). Jak pokazano na rysunku S5B, model RF osiągnął wartości AUC wynoszące 0,9064, 0,9164, 0,8988, 0,8752, 0,9351 oraz 0,8743 w zakresie identyfikacji ogólnej wysokiej krótkowzrocności oraz wysokiej krótkowzrocności związanej odpowiednio z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyń i jaskrą i odwarstwieniem siatkówki. Inne wskaźniki wydajności, w tym czułość, swoistość, PPV, NPV, dokładność i wynik F1, podsumowano w tabeli S8, gdzie średnie makro wynoszą odpowiednio 0,6758, 0,9327, 0,8407, 0,9398, 0,7279 i 0,7359.

Ponadto przeprowadzono analizę podgrupy w kohorcie walidacyjnej 2 po wykluczeniu pacjentów z aktywnymi ogólnoustrojowymi stanami zapalnymi (n = 33), niedawnymi infekcjami (n = 76), stosujących leki immunosupresyjne (n = 18), z cukrzycą (n = 109) lub nadciśnieniem tętniczym (n = 138) w celu oceny skuteczności ostatecznego modelu RF. Ostateczny model RF osiągnął makrosrednią AUC wynoszącą 0,9008, co nie różniło się istotnie od wartości dla modelu obejmującego wszystkich pacjentów (test DeLonga, P = 0,976). Jak pokazano na rysunku S5C, model RF osiągnął wartości AUC wynoszące odpowiednio 0,9042, 0,9135, 0,8890, 0,8833 i 0,9456 w identyfikacji ogólnej wysokiej krótkowzrocności oraz wysokiej krótkowzrocności związanej z zaćmą, zwyrodnieniem plamki żółtej, neowaskularyzacją naczyń i jaskrą i odwarstwieniem siatkówki. Inne wskaźniki wydajności, w tym czułość, swoistość, PPV, NPV, dokładność i wynik F1, podsumowano w tabeli S9, gdzie średnie wartości makro wynoszą odpowiednio 0,6834, 0,9332, 0,8486, 0,9398, 0,7286 i 0,7429.

W analizie wrażliwości z wyłączeniem UA, jedyne wskaźniki czynności nerek uwzględnione w modelu, ostateczny

Model RF zachował wysoką wydajność (tabela S10), osiągając średnie makro AUC wynoszące odpowiednio 0,8589 i 0,8613 w kohortach walidacyjnych 1 (rysunek S6A) i 2 (rysunek S6B).

Ponadto przeprowadzono porównanie między ostatecznym modelem RF z dziewięcioma cechami a innymi algorytmami uczenia maszynowego — skonstruowanymi przy użyciu pełnego zestawu zmiennych z badań krwi jako cech wejściowych — w kohortach walidacyjnych 1 (tabela S11, rysunek S7) i 2 (tabela S12, rysunek S8) przy użyciu kluczowych wskaźników wydajności. Jak pokazano na rysunku 4G, w kohorcie walidacyjnej 1 ostateczny model RF osiągnął lepsze wyniki niż wszystkie inne modele, w tym te wykorzystujące pełny zestaw zmiennych z badań krwi. Co istotne, jego wydajność była porównywalna z wydajnością konwencjonalnego modelu RF wytrenowanego na pełnym zestawie cech. Podobne wyniki zaobserwowano w kohorcie walidacyjnej 2 (rysunek 4H), co dodatkowo potwierdza solidność ostatecznego modelu RF.

Podsumowując, wyniki te wskazują, że model RF z dziewięcioma cechami wykazał wysoką skuteczność w badaniach przesiewowych we wszystkich kohortach walidacyjnych, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w kohorcie odkrywczej.

Ocena skuteczności ostatecznego modelu RF za pomocą DCA i krzywych kalibracji

Analiza DCA ostatecznego modelu RF wykazała, że konsekwentnie zapewniał on korzyści netto dla kohorty odkrywczej oraz obu kohort walidacyjnych w szerokim zakresie progów prawdopodobieństwa. W kohorcie odkrywczej (ryc. S9A), kohorcie walidacyjnej 1 (ryc. S9B) oraz kohorcie walidacyjnej 2 (ryc. S9C) model RF osiągał lepsze wyniki niż strategia „nie leczyć nikogo”, co wskazuje na jego praktyczną użyteczność w podejmowaniu decyzji klinicznych.

Krzywe kalibracyjne dodatkowo potwierdziły wysoką skuteczność modelu w badaniach przesiewowych. W kohorcie odkrywczej (rys. 5A) model RF wykazał dobrą ogólną kalibrację, szczególnie w przypadku wysokiej krótkowzrocności oraz wysokiej krótkowzrocności związanej ze zwyrodnieniem plamki żółtej. Wysoka krótkowzrocność związana z zaćmą została nieznacznie przeszacowana w zakresie średniego i wysokiego prawdopodobieństwa, podczas gdy model miał tendencję do niedoszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia wysokiej krótkowzrocności związanej z neowaskularyzacją naczyńki, jaskrą i odwarstwieniem siatkówki, na co wskazują krzywe kalibracyjne konsekwentnie spadające poniżej idealnej linii ukośnej, co sugeruje konserwatywną tendencję prognostyczną dla tych kategorii.

Podobną wydajność kalibracji zaobserwowano w kohorcie walidacyjnej 1 (rysunek 5B) i kohorcie walidacyjnej 2 (rysunek 5C), co dodatkowo potwierdza wiarygodność i możliwość uogólnienia modelu w różnych populacjach.

Interpretowalność modelu i zastosowanie kliniczne

Biorąc pod uwagę wyzwania, przed jakimi stają klinicyści przy wdrażaniu modeli diagnostycznych o ograniczonej interpretowalności, zastosowaliśmy SHAP w celu wyjaśnienia procesu decyzyjnego naszego ostatecznego modelu poprzez kwantyfikację wkładu każdej cechy w prognozy modelu. Wykres podsumowujący SHAP (ryc. 6A) przedstawia względne wartości ważności dziewięciu wybranych cech w oparciu o ich średnie wartości bezwzględne SHAP, zapewniając globalną interpretację zachowania modelu. Wykresy zależności SHAP zostały wygenerowane w celu zilustrowania, w jaki sposób poszczególne cechy wpływają na wyniki modelu, oraz w celu dalszej poprawy interpretowalności. Każdy wykres przedstawia zależność między rzeczywistymi wartościami cech a odpowiadającymi im wartościami SHAP.

Opracowaliśmy ogólnodostępną aplikację internetową, która ma ułatwić płynne wdrożenie rozwiązania do praktyki klinicznej (rys. 6B); jest ona dostępna pod adresem <https://high-myopia.streamlit.app/>. Ta interaktywna platforma umożliwia lekarzom wprowadzenie dziewięciu wymaganych wartości cech, po czym aplikacja automatycznie oblicza i wyświetla przewidywane ryzyko w oparciu o model RF.

Prospektywna walidacja ostatecznego modelu RF w warunkach szpitalnych

Do prospektywnego badania kohortowego przeprowadzonego w warunkach szpitalnych, mającego na celu wykrywanie powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością, włączono łącznie 5 067 uczestników z wysoką krótkowzrocznością (rys. 7A). Spośród tych osób 4 572 spełniło kryteria kwalifikacyjne i zostało poddanych ocenie w czasie rzeczywistym za pomocą internetowej aplikacji opracowanej do oceny ryzyka powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością. Zgodnie z wynikami badania przesiewowego przeprowadzonego przy użyciu modelu 1523 osoby zaklasyfikowano jako osoby z grupy wysokiego ryzyka. Spośród nich 127 odmówiło współpracy, a 84 dobrowolnie wycofało się z badania, w wyniku czego 211 osób nie zostało skierowanych na dalszą ocenę okulistyczną.

Spośród nich 1312 uczestników z grupy wysokiego ryzyka zostało skierowanych do Kliniki Okulistyki w celu dalszej oceny, co doprowadziło do potwierdzenia 938 przypadków powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością. Dodatkowe 2270 osób zidentyfikowanych jako osoby o niskim ryzyku powikłań również zostało skierowanych na dalszą ocenę okulistyczną, a w szpitalu EENT zidentyfikowano 347 przypadków powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością.

Rysunek 7B przedstawia macierz pomyłek ostatecznego modelu RF służącego do wykrywania pięciu powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością. Model osiągnął średnią czułość wynoszącą 70,0% (95% CI = 66,43%–74,22%) oraz swoistość wynoszącą

94% (95% CI = 90,18%–98,22%), czułość predykcyjna (PPV) wynosząca 86% (95% CI = 82,33%–89,87%) oraz czułość negatywna (NPV) wynosząca 94% (95%

CI=91,60%–97,04%), jak pokazano na rysunku 7C.

Ostateczny model RF dał wskaźniki wyników fałszywie dodatnich na poziomie 14,22% dla zaćmy, 0,23% dla zwyrodnienia plamki żółtej, 0,52% dla neowaskularyzacji naczyniówki, 0% dla jaskry i 0,18% dla odwarstwienia siatkówki, co wskazuje na niski odsetek fałszywych alarmów. Jeśli chodzi o koszty dalsze, wyższy wskaźnik wyników fałszywie dodatnich dla zaćmy może prowadzić do pewnej liczby dodatkowych rutynowych wizyt okulistycznych, podczas gdy bardzo niskie wskaźniki wyników fałszywie dodatnich dla zwyrodnienia plamki żółtej, neowaskularyzacji naczyniówki i odwarstwienia siatkówki minimalizują niepotrzebne procedury. Ogólnie rzecz biorąc, model pomaga efektywnie alokować zasoby okulistyczne, skupiając się na badaniach potwierdzających u osób z grupy wysokiego ryzyka i ograniczając niepotrzebne wydatki na opiekę zdrowotną.

Walidacja ostatecznego modelu RF w społeczności lokalnej

W przekrojowym badaniu środowiskowym wzięło udział łącznie 311 254 uczestników, spośród których u 1905 stwierdzono wysoką krótkowzroczność (rys. 7D). Spośród nich 1894 osoby spełniły kryteria włączenia do badania i zostały poddane ocenie w czasie rzeczywistym za pomocą internetowej aplikacji. Zgodnie z prognozami modelu RF 267 osób zaklasyfikowano do grupy wysokiego ryzyka.

Łącznie 210 osób z grupy wysokiego ryzyka zostało następnie skierowanych do Kliniki Okulistyki w celu dalszej oceny klinicznej, która potwierdziła 148 przypadków powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością. Ze względu na przekrojowy charakter badania nie przeprowadzono walidacji follow-up dla uczestników z grupy niskiego ryzyka.

Ostateczny model RF wykazał korzystne wartości PPV (ryc. 7D) w wykrywaniu pięciu powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością, przy czym najwyższą wartość PPV zaobserwowano w przypadku przewidywania zwyrodnienia plamki żółtej (0,795), a następnie jaskry (0,75), odwarstwienie siatkówki (0,75), neowaskularyzację naczyniówki (0,733) oraz zaćmę (0,65), co wskazuje na wysoką skuteczność w identyfikacji prawdziwych przypadków pozytywnych w populacji osób z wysoką krótkowzrocznością.

Dyskusja

W niniejszym badaniu opracowaliśmy i zweryfikowaliśmy platformę opartą na uczeniu maszynowym, wykorzystującą dane z rutynowych badań krwi, aby umożliwić okazjonalne badania przesiewowe pod kątem powikłań wysokiej krótkowzroczności zagrażających wzroku podczas rutynowych badań lekarskich, eliminując tym samym istotne ograniczenia obecnych metod diagnostycznych opartych na obrazowaniu. Nasza kluczowa innowacja polega na wykazaniu, że łatwo dostępny zestaw dziewięciu rutynowych biomarkerów krwi — poziomy EOS, PCT, BASO%, M, UA, LPB, BASO, EOS% i TG — może przewidywać pięć głównych powikłań z dużą dokładnością, a także na walidacji modelu poprzez prospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w szpitalu oraz przekrojowe badanie społecznościowe. Wyniki te przyczyniają się do rozwoju stratyfikacji ryzyka okulistycznego poprzez ustalenie cech hematologicznych jako dostępnych wskaźników zastępczych dla patologii mikrostrukturalnej, szczególnie w warunkach ograniczonych zasobów.

Rutynowe wskaźniki krwi, wskaźniki biochemiczne i wskaźniki krzepnięcia mogą odzwierciedlać szeroki zakres stanów fizjologicznych i patologicznych w organizmie^{23,25}, dostarczając informacji na temat takich aspektów, jak stan zapalny, krążenie krwi, stan metaboliczny i uszkodzenia tkanek. W niniejszym badaniu wybrane biomarkery były powiązane ze znanymi mechanizmami powikłań krótkowzroczności. Uwzględnienie liczby i odsetka eozynofili oraz bazofili jest zgodne z najnowszymi dowodami wskazującymi, że miejscowe zapalenie powoduje odwarstwienie siatkówki i neowaskularyzację naczyńki poprzez nieszczelność naczyń krwionośnych, w której pośredniczą IL-4 i IL-13^{26–28}. IL-4 i IL-13, kluczowe cytokiny typu Th2, odgrywają kluczową rolę w wywoływaniu miejscowego zapalenia w oku. Wspomagają one rekrutację i aktywację eozynofili i bazofili, zwiększając przepuszczalność naczyń, co może przyczyniać się do rozwoju odwarstwienia siatkówki i neowaskularyzacji naczyńki. Dowody wskazują, że cytokiny te indukują ekspresję cząsteczek adhezyjnych w śródbłonku, ułatwiając adhezję i migrację leukocytów, a tym samym wzmacniając reakcje zapalne w siatkówce i naczyńki. Co istotne, ukierunkowanie terapii przeciwzapalnych na szlak sygnałowy IL-4/IL-13, np. za pomocą przeciwciał monoklonalnych przeciwko IL-4 lub IL-13, mogłoby zmniejszyć miejscowy stan zapalny i nieszczelność naczyń, obniżając ryzyko progresji choroby^{29,30}. Chociaż badania przedkliniczne potwierdzają słuszność tego podejścia, bezpieczeństwo i skuteczność takich interwencji w warunkach klinicznych pozostają do ustalenia, a przyszłe badania prospektywne są uzasadnione w celu oceny ich potencjału terapeutycznego.

UA, silny przeciwutleniacz, paradoksalnie wykazał ochronne działanie w naszym modelu, chociaż odkrycie to

jest zgodne z jego podwójną rolą w neutralizowaniu stresu oksydacyjnego we wczesnym stadium zwyrodnienia plamki żółtej, przy jednoczesnym nasilaniu stanu zapalnego w wyższych stężeniach³¹. W niniejszym badaniu wykazaliśmy również, że nieprawidłowości w poziomach trójglicerydów i lipoprotein były związane z powikłaniami wysokiej krótkowzroczności. Odkładanie się lipidów we krwi wywołane dyslipidemią ogólnoustrojową odgrywa kluczową rolę w patogenezie zwyrodnienia plamki żółtej, gdzie zaburzenia regulacji lipidów sprzyjają ich gromadzeniu się, stresowi oksydacyjnemu i przewlekłemu zapaleniu błony Brucha, co ostatecznie prowadzi do dysfunkcji barwnikowego nabłonka siatkówki i postępu choroby^{32,33}. Znaczenie trombocytokrytu i poziomu lipoproteiny B potwierdza rolę szlaków zakrzepowych i zaburzonych szlaków lipidowych w progresji jaskry krótkowzrocznej³⁴. Ta biologiczna zgodność między zidentyfikowanymi biomarkerami a znanymi mechanizmami wzmacnia kliniczną wiarygodność modelu, sugerując, że ogólnoustrojowe zmiany parametrów hematometabolicznych mogą poprzedzać wykrywalne zmiany dna oka o miesiące lub lata.

Przydatność rutynowych biomarkerów krwi w badaniach przesiewowych pod kątem powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością znajduje dodatkowe potwierdzenie w ich naturalnej stabilności oraz uznanych wzajemnych powiązaniach między układem ogólnoustrojowym a okiem. Po pierwsze, rutynowe parametry krwi wykazują wysoką spójność wewnątrzindywidualną w czasie, o czym świadczą badania kohortowe o charakterze podłużnym, wykazujące współczynnik zmienności poniżej 15% dla wskaźników hematologicznych, takich jak liczba eozynofili i trombocytokryt, w odstępach wieloletnich²³. Ta stabilność pozwala na wiarygodną stratyfikację ryzyka, w przeciwieństwie do przejściowych artefaktów obrazowych wykrywalnych w skanach OCT. Oś ogólnoustrojowo-oczna działa dwukierunkowo — nie tylko markery krwi odzwierciedlają patologię oka, ale samo obrazowanie siatkówki może również przewidywać pewne stany ogólnoustrojowe^{35–40}. Boris Babenko *i wsp.*³⁶ opisali silne korelacje między cechami obrazowania oka a parametrami krwi obwodowej; w szczególności wykazano, że gęstość naczyń spojówkowych, barwa twardówki oraz subtelne objawy krwotoczne odzwierciedlają ogólnoustrojowe zmiany fizjologiczne, w tym wahania poziomu hemoglobiny, liczby płytek krwi i markerów stanu zapalnego. Cheung *i wsp.*⁴¹ opracowali w pełni zautomatyzowane oprogramowanie oparte na sztucznej inteligencji i głębokim uczeniu się do analizy naczyń siatkówki, wykazując, że węższy kaliber tętniczek siatkówkowych był istotnie związany z podwyższonym ciśnieniem krwi, podczas gdy szerszy kaliber żyłek był związany z wyższym wskaźnikiem masy ciała, podwyższonym poziomem hemoglobiny A1c oraz aktualnym paleniem tytoniu. Ponadto algorytmy oparte na cyfrowej kolorowej fotografii dna oka wykazały dobrą skuteczność w przewidywaniu nadciśnienia, hiperglikemii i dyslipidemii, z AUC wynoszącymi odpowiednio 0,766, 0,880 i 0,703⁴².

Te cechy oczu mogą zatem służyć jako nieinwazyjne wskaźniki podstawowych schorzeń hematologicznych lub zapalnych, co podkreśla potencjał zintegrowanych podejść diagnostycznych obejmujących zarówno układ ogólnoustrojowy, jak i układ wzrokowy. Podsumowując, ta dwukierunkowa interakcja sugeruje, że badania przesiewowe oparte na analizie krwi mogłyby służyć nie jako zamiennik badań siatkówki, ale jako skalowalne narzędzie do wstępnej selekcji pacjentów, szczególnie w regionach pozbawionych infrastruktury obrazowania.

Nasze ramy rutynowych badań przesiewowych krwi podczas rutynowych badań zdrowotnych oferują znaczące korzyści w porównaniu z obrazowaniem dna oka opartym na sztucznej inteligencji w wykrywaniu powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością, szczególnie w warunkach ograniczonych zasobów. Chociaż modele głębokiego uczenia oparte na zdjęciach siatkówki osiągnęły wysoką skuteczność diagnostyczną (AUC wynoszące 0,89–0,95 dla makulopatii krótkowzrocznej), ich powszechne wdrożenie jest ograniczone przez konieczność posiadania sprzętu obrazującego o wysokiej rozdzielczości, który jest niedostępny w ponad 90% wiejskich klinik w krajach o niskich dochodach, oraz przez wymóg posiadania przeszkolonego personelu. Wyzwania te potęguje częsta konieczność farmakologicznego rozszerzenia źrenicy w przypadku oczu z wysoką krótkowzrocznością i patologią obwodowej siatkówki. Natomiast rutynowe badania krwi są dostępne niemal wszędzie, a 98% placówek podstawowej opieki zdrowotnej na całym świecie jest wyposażonych w sprzęt do wykonywania podstawowych badań hematologicznych. Ponadto pobranie krwi nie wymaga specjalistycznej wiedzy okulistycznej i jest możliwe w warunkach utrudniających obrazowanie dna oka, takich jak zmętnienia ośrodków (np. zaćma) lub poważne zniekształcenia dna oka związane z wysoką krótkowzrocznością.

Niemniej jednak nasz model charakteryzował się niebagatelnym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich, co sugeruje, że jego optymalną rolą jest pełnienie funkcji narzędzia do wstępnej selekcji w przychodniach lokalnych, placówkach podstawowej opieki zdrowotnej lub ośrodkach badań profilaktycznych w celu identyfikacji osób z grupy wysokiego ryzyka, które powinny przejść potwierdzającą ocenę okulistyczną. W szczególności w ośrodkach badań profilaktycznych osoby z wysoką krótkowzrocznością mogłyby być badane bez dodatkowych kosztów i obciążenia zasobami, ponieważ wymagane parametry hematologiczne są już uwzględnione w standardowych panelach badań krwi. Wykorzystując rutynowo gromadzone dane, nasz model umożliwia skuteczną stratyfikację ryzyka wielu powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością, zmniejszając w ten sposób liczbę pominiętych diagnoz i wspierając bardziej racjonalną alokację ograniczonych zasobów okulistycznych.

Kwestie kosztowe dodatkowo potwierdzają praktyczną użyteczność naszego modelu. W ośrodkach badań profilaktycznych

Wymagane parametry hematologiczne są już uwzględnione w standardowych panelach badań krwi, co oznacza, że nasze podejście pozwala zidentyfikować osoby zagrożone wieloma powikłaniami związanymi z wysoką krótkowzrocznością bez ponoszenia dodatkowych kosztów. Podobnie w placówkach opieki podstawowej i środowiskowej pacjenci często przechodzą rutynowe badania krwi pod kątem schorzeń pozałowych, a włączenie tych wyników do naszego modelu pozwala na oportunistyczne wykrywanie przypadków bez dodatkowych kosztów. Po uwzględnieniu amortyzacji sprzętu i wydatków na personel, średni koszt jednego badania przesiewowego opartego na analizie krwi wynosi około 300 jenów (\approx 43 USD lub 37 EUR), co jest kwotą znacznie niższą niż w przypadku większości metod obrazowania okulistycznego. Oprócz przewidywania ryzyka okulistycznego badania krwi dostarczają również informacji o ogólnym stanie zdrowia (np. poziom kwasu moczowego w przypadku dny moczanej i poziom trójglicerydów w przypadku dyslipidemii), oferując w ten sposób podwójne korzyści kliniczne, których nie można osiągnąć wyłącznie za pomocą obrazowania dna oka.

Ponadto dostrzegamy szybki rozwój technologii obrazowania okulistycznego stosowanych w placówkach opieki podstawowej. Na przykład fotografia dna oka wykonywana za pomocą smartfonów oraz przenośne aparaty do fotografowania dna oka stały się ekonomicznymi, przenośnymi i łatwo dostępnymi metodami wczesnego wykrywania chorób siatkówki, takich jak retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem oraz zaburzenia naczyniowe siatkówki, co znacznie poszerzyło dostęp do usług diagnostycznych^{16,17,43}. Zamiast konkurować z tymi metodami obrazowania, nasz model najlepiej sprawdza się jako narzędzie uzupełniające: wykorzystując rutynowo gromadzone dane z badań krwi, umożliwia on oportunistyczną, niedrogą stratyfikację ryzyka powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością, ułatwiając w ten sposób ukierunkowane skierowanie na potwierdzającą ocenę okulistyczną i promując bardziej efektywny przydział ograniczonych zasobów opieki zdrowotnej.

Ten model badań przesiewowych oparty na analizie krwi został zaprojektowany specjalnie do oportunistycznego wykrywania przypadków podczas rutynowych badań zdrowotnych w placówkach opieki podstawowej i środowiskowej, gdzie nie jest dostępne specjalistyczne obrazowanie okulistyczne. Populacja docelowa obejmuje bezobjawowych dorosłych z wysoką krótkowzrocznością ($\leq -6,0$ D), którzy nie mają rutynowego dostępu do opieki okulistycznej, co szacuje się na około 60–70% osób z wysoką krótkowzrocznością w populacji chińskiej^{44,45}. Dzięki włączeniu tego podejścia do standardowych procedur badań kontrolnych możliwe jest wczesne wykrycie osób z grupy wysokiego ryzyka bez konieczności stosowania specjalistycznego sprzętu okulistycznego, co ułatwia terminowe skierowanie na badania obrazowe potwierdzające i interwencję.

Chociaż modele RF wykazały ogólnie wysoką zdolność rozróżniającą, czułość w wykrywaniu zwyrodnienia plamki żółtej, neowaskularyzacji naczyńiówki i odwarstwienia siatkówki była stosunkowo niska ($<0,6$). Z klinicznego punktu widzenia pominięcie przypadków z tych kategorii mogłoby opóźnić diagnozę i terminową interwencję w przypadku powikłań zagrażających wzroku. Rozbieżność tę można wyjaśnić kilkoma czynnikami. Po pierwsze, progi decyzyjne zostały określone przy użyciu wskaźnika Youdena, którego celem jest zrównoważenie czułości i swoistości, a nie tylko maksymalizacja samej czułości. Po drugie, w zbiorze danych występowała nierównowaga klas, przy czym niektóre schorzenia występowały rzadziej niż inne, co prawdopodobnie zmniejszyło czułość dla tych mniej powszechnych kategorii. Łącznie czynniki te wyjaśniają, dlaczego czułość nie odzwierciedlała w pełni wyjątkowo wysokich wartości AUC. Ponadto w środowiskowym badaniu przekrojowym wykrycie 347 przypadków powikłań wśród osób z grupy niskiego ryzyka wskazywało na znaczny odsetek wyników fałszywie ujemnych. Uświadomienie sobie tego ograniczenia jest ważne dla interpretacji wydajności modelu i dla ukierunkowania zastosowań klinicznych, szczególnie przy rozważaniu potencjalnych korekt progów lub przyszłych udoskonaleń modelu w celu optymalizacji czułości bez uszczerbku dla ogólnej dokładności.

Ostateczny model wykazał wskaźnik wyników fałszywie dodatnich wynoszący 14,22% w przypadku zaćmy, co w zastosowaniach na dużą skalę mogłoby przełożyć się na znaczną liczbę niepotrzebnych skierowań do okulisty. Na przykład w populacji 10 000 osób z wysoką krótkowzrocznością około 1422 skierowań wynikających z wyników fałszywie dodatnich wymagałoby potwierdzającej oceny okulistycznej, co potencjalnie zwiększyłoby obciążenie i koszty opieki zdrowotnej. Aby temu zapobiec, można rozważyć kilka strategii optymalizacji. Po pierwsze, dostosowanie progów decyzyjnych dla konkretnych powikłań mogłoby poprawić specyficzność bez znacznego obniżania czułości. Po drugie, wdrożenie dwuetapowego procesu przesiewowego — wstępnego badania przesiewowego opartego na analizie krwi (etap 1), a następnie klinicznej oceny ryzyka (etap 2) uwzględniającej ustalone czynniki ryzyka zaćmy, takie jak cukrzyca, długotrwała ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe, palenie tytoniu i otyłość — może dodatkowo zmniejszyć liczbę wyników fałszywie dodatnich. Osoby przekraczające progi określone dla danego etapu byłyby kierowane na potwierdzające badanie okulistyczne, podczas gdy osoby o ryzyku pośrednim mogłyby być objęte obserwacją w krótkich odstępach czasu. Po trzecie, ograniczenie zastosowania modelu do starszych populacji z wysoką krótkowzrocznością (≥ 50 lat), w których zaćma występuje najczęściej i istnieją już ustalone ścieżki skierowań klinicznych, mogłoby zwiększyć wartość praktyczną i opłacalność badań przesiewowych przeprowadzanych przy okazji innych wizyt. Te udoskonalenia powinny zostać ocenione w przyszłych prospektywnych badaniach wdrożeniowych w celu zrównoważenia czułości diagnostycznej z opieką zdrowotną

wykorzystanie zasobów.

Należy zwrócić uwagę na kilka ograniczeń niniejszego badania. Po pierwsze, choć wielośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne dostarczyło obszerny i zróżnicowany zbiór danych do opracowania modelu, jego retrospektywny i nieinterwencyjny charakter może powodować błąd selekcji. Po drugie, prospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w warunkach szpitalnych oraz przekrojowe badanie społecznościowe objęły wyłącznie populacje azjatyckie, co może ograniczać możliwość uogólnienia naszych wyników na inne grupy etniczne i regiony geograficzne. Konieczna jest zewnętrzna walidacja w grupach pochodzenia afrykańskiego, europejskiego, latynoamerykańskiego i innych, ponieważ parametry hematologiczne i częstość występowania powikłań związanych z krótkowzrocznością mogą się różnić w poszczególnych populacjach. Po trzecie, przekrojowy charakter kohorty opartej na społeczności uniemożliwia ocenę związków czasowych lub przyczynowych między markerami rutynowych badań krwi a powikłaniami związanymi z wysoką krótkowzrocznością. Ponadto fakt, że tylko uczestnicy z wynikiem pozytywnym w badaniu przesiewowym zostali poddani potwierdzającym badaniom okulistycznym, podczas gdy osoby z wynikiem negatywnym w modelu nie były systematycznie oceniane, wprowadza potencjalne odchylenie weryfikacyjne, które może prowadzić do przeszacowania czułości, swoistości i wartości predykcyjnych. W szczególności brak systematycznej oceny wśród uczestników z wynikiem negatywnym w modelu uniemożliwia dokładne oszacowanie wartości fałszywie ujemnych i ujemnych wartości predykcyjnych, co jest niezbędne do oceny przydatności klinicznej modelu. Po czwarte, odsetek pacjentów z powikłaniami związanymi z wysoką krótkowzrocznością był wyższy niż odsetek pacjentów z wysoką krótkowzrocznością bez powikłań zarówno w kohorcie odkrywczej, jak i walidacyjnej, co odzwierciedla charakter szpitali uczestniczących w badaniu jako placówek trzeciego stopnia; chociaż podczas szkolenia modelu zastosowano strategię class-SMOTE, a model sprawdził się zarówno w warunkach szpitalnych, jak i środowiskowych, nadmierna reprezentacja przypadków powikłań może nadal ograniczać możliwość uogólnienia wyników na populacje o niższej częstości występowania. Po piąte, chociaż nasz model wykazał obiecującą skuteczność prognostyczną, nie przeprowadziliśmy formalnej analizy opłacalności ani analizy ekonomicznej opieki zdrowotnej w celu ilościowego określenia potencjalnych korzyści klinicznych lub ekonomicznych. Po szóste, chociaż uwzględniliśmy wiele markerów hematologicznych, metabolicznych i zapalnych, nie uwzględniono innych potencjalnie istotnych biomarkerów, a przyszłe badania integrujące dane multiomiczne mogą jeszcze bardziej poprawić dokładność prognostyczną. Wreszcie, kluczowym ograniczeniem jest niemożność ustalenia, czy model wykrywa przede wszystkim chorobę we wczesnym stadium, czy w stadium zaawansowanym, co ma wpływ na przydatność kliniczną i czas przeprowadzenia badań przesiewowych. Teoretycznie preferencyjne wykrywanie choroby we wczesnym stadium zapewniłoby większe korzyści kliniczne, umożliwiając terminową interwencję w celu zapobieżenia nieodwracalnej utracie wzroku

utraty, podczas gdy jednolita skuteczność na wszystkich etapach poprawiłaby identyfikację przypadków na poziomie populacji. Potrzebne są przyszłe badania prospektywne ze szczegółowym określeniem stadium choroby i długoterminową obserwacją, aby zdefiniować skuteczność specyficzną dla danego stadium oraz optymalny okres stosowania tego modelu opartego na badaniu krwi.

Nasze ramy stanowią obiecującą strategię oportunistycznego badania przesiewowego w kierunku powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością podczas rutynowych badań zdrowotnych, służąc jako praktyczne podejście pierwszej linii w ośrodkach badań zdrowotnych i placówkach podstawowej opieki zdrowotnej. Dzięki skuteczności zbliżonej do specjalistycznych modeli obrazowania strategia ta może być szczególnie cenna w środowiskach o ograniczonych zasobach, gdzie obciążenie związane z możliwą do uniknięcia ślepotą jest nieproporcjonalnie wysokie. Przyszła integracja z platformami telemedycznymi i przenośnymi narzędziami diagnostycznymi mogłaby dodatkowo wspierać rozwój bardziej dostępnych i skalowalnych modeli opieki przedobjawowej, przyczyniając się w znacznym stopniu do globalnych wysiłków na rzecz ograniczenia zaburzeń widzenia związanych z krótkowzrocznością.

W przyszłych badaniach należy zbadać integrację biomarkerów krwi z obrazowaniem dna oka wspomaganym smartfonem, potencjalnie ustanawiając opłacalną, dwupoziomą strategię badań przesiewowych odpowiednią do wdrożenia na szeroką skalę. Ponadto potrzebne są badania mechanistyczne w celu ustalenia, czy zmiana poziomów zidentyfikowanych biomarkerów — na przykład stosowanie fibratów w celu obniżenia poziomu trójglicerydów — może zmniejszyć ryzyko powikłań krótkowzroczności, otwierając w ten sposób nowe możliwości terapeutyczne.

Metody

Kwestie etyczne

Badanie to uzyskało zgodę komisji bioetycznych uczestniczących placówek: Centralnego Szpitala Xuhui (nr zgody 2025-017), Szpitala Okulistyczno-Laryngologicznego Uniwersytetu Fudan (nr zgody 2025124), Szpital Ogólny Grupy Węglowo-Energetycznej Wanbei (nr zgody WBZY-LLWYH-2025-020) oraz Pierwszy Szpital Stowarzyszony Uniwersytetu Medycznego w Anhui (nr zgody PJ2025-06-34). Badanie to przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską oraz Wytocznymi etycznymi dotyczącymi badań medycznych i zdrowotnych z udziałem ludzi. Badanie to przeprowadzono w trzech fazach. Po pierwsze, wieloośrodkowe

Przeprowadzono retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne w celu opracowania oraz wewnętrznej i zewnętrznej walidacji modelu opartego na uczeniu maszynowym, wykorzystując dane z rutynowych badań krwi pacjentów z wysoką krótkowzrocznością, zarówno z powikłaniami, jak i bez nich. Następnie skuteczność kliniczną modelu zweryfikowano prospektywnie w kohorcie szpitalnej. Wreszcie model został poddany dalszej ocenie w ramach przekrojowego badania środowiskowego w celu zbadania jego przydatności do badań przesiewowych na poziomie populacji. Biorąc pod uwagę, że wieloośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne oraz przekrojowe badanie środowiskowe miały charakter nieinterwencyjny i retrospektywny, komisje bioetyczne zniosły wymóg uzyskania świadomej zgody. W prospektywnej kohorcie szpitalnej wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną świadomą zgodę przed pobraniem próbek i włączeniem do badania.

Projekt badania i uczestnicy

Wieloośrodkowe badanie kliniczno-

kontrolne

W okresie od 1 stycznia 2016 r. do 30 grudnia 2024 r. przeprowadzono wieloośrodkowe badanie typu przypadek-kontrola w pięciu szpitalach w Chinach. Kohortę odkrywczą stanowili pacjenci ze Szpitala Okulistycznego i Laryngologicznego Uniwersytetu Fudan. Pierwsza kohorta walidacyjna składała się z pacjentów ze Szpitala Centralnego Xuhui Uniwersytetu Fudan oraz Szpitala Centralnego Okręgu Putuo, a druga kohorta walidacyjna obejmowała pacjentów ze Szpitala Ogólnego Grupy Wanbei Coal–Electricity oraz Pierwszego Szpitala Stowarzyszonego Uniwersytetu Medycznego w Anhui. Ogólny schemat badania przedstawiono na rysunku 1. Płeć uczestników odnotowano jako męską lub żeńską zgodnie z danymi rejestracyjnymi szpitala, które opierały się na informacjach podanych przez samych pacjentów w momencie przyjęcia. Ponieważ płeć nie miała bezpośredniego związku z celami badania, nie przeprowadzono analiz opartych na płci.

Aby zminimalizować wpływ potencjalnych czynników zakłócających, z badania wykluczono osoby spełniające którekolwiek z poniższych kryteriów: przebyte choroby hematologiczne lub nowotwory; choroby ogólnoustrojowe, takie jak ostre infekcje, zespół metaboliczny lub choroby autoimmunologiczne; ciąża lub operacja wewnątrzgałkowa w ciągu ostatnich sześciu miesięcy; wiek poniżej 18 lat; lub brak dostępnych wyników badań laboratoryjnych. W analizach podgrup wykluczono pacjentów z aktywnymi ogólnoustrojowymi stanami zapalnymi, niedawnymi infekcjami, stosującymi leki immunosupresyjne, z cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym, aby dodatkowo potwierdzić solidność modelu. Informacje te zebrano poprzez przegląd dokumentacji medycznej i danych laboratoryjnych, a osoby spełniające jedno lub więcej kryteriów zostały usunięte z analizy przed opracowaniem modelu.

W fazie wielośrodkowego badania kliniczno-kontrolnego uwzględniono wszystkich pacjentów z wysoką krótkowzrocznością, którzy zgłosili się do jednego z pięciu uczestniczących w badaniu szpitali w okresie od 1 stycznia 2016 r. do 30 grudnia 2024 r., bez stosowania selekcji próby. Kohorta odkrywczą obejmowała 1464 pacjentów z niepowikłaną wysoką krótkowzrocznością oraz pacjentów z wysoką krótkowzrocznością, których podzielono na następujące podgrupy według powikłań: 1914 pacjentów z zaćmą, 698 z zwyrodnieniem plamki żółtej, 478 z neowaskularyzacją naczyńiówki, 185 z jaskrą i 363 z odwarstwieniem siatkówki. Kohorta walidacji zewnętrznej 1 obejmowała 937 pacjentów z niepowikłaną wysoką krótkowzrocznością, 986 pacjentów z wysoką krótkowzrocznością powikłaną zaćmą, 463 pacjentów z wysoką krótkowzrocznością powikłaną zwyrodnieniem plamki żółtej, 335 pacjentów z wysoką krótkowzrocznością powikłaną neowaskularyzacją naczyńiówki, 114 pacjentów z wysoką krótkowzrocznością powikłaną jaskrą oraz 290 pacjentów z wysoką krótkowzrocznością powikłaną odwarstwieniem siatkówki. Kohorta walidacji zewnętrznej 2 obejmowała 787 pacjentów z niepowikłaną wysoką krótkowzrocznością oraz z wysoką krótkowzrocznością z następującymi powikłaniami: 771 pacjentów z zaćmą, 255 z zwyrodnieniem plamki żółtej, 192 z neowaskularyzacją naczyńiówki, 130 z jaskrą oraz 299 z odwarstwieniem siatkówki. Żaden z uczestników nie miał dwóch lub więcej z tych pięciu powikłań wysokiej krótkowzroczności. Próbkę krwi żyłnej pobrano od pacjentów, u których niedawno zdiagnozowano wysoką krótkowzroczność lub powikłania związane z wysoką krótkowzrocznością, w ciągu 24 godzin od zgłoszenia się do placówki.

Badanie kohortowe z dużą próbą

Skuteczność modelu przesiewowego została zweryfikowana w ramach dwóch badań kohortowych na dużej próbie: prospektywnego badania kohortowego przeprowadzonego w szpitalu oraz przekrojowego badania przeprowadzonego w społeczności lokalnej. W Szpitalu Okulistycznym i Laryngologicznym Uniwersytetu Fudan oraz w Centralnym Szpitalu Xuhui Uniwersytetu Fudan uruchomiono prospektywny program badań przesiewowych. Krótko mówiąc, wszyscy pacjenci z wysoką krótkowzrocznością, którzy zgłosili się do szpitala w okresie od stycznia 2025 r. do maja 2025 r., byli kolejno włączani do badania; w okresie badania zrekrutowano około 5000 pacjentów. U wszystkich kwalifikujących się uczestników wykonano rutynowe badania krwi. Osoby, u których zgodnie z ustalonym modelem badań przesiewowych stwierdzono obecność powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością, poddano dalszej ocenie w ramach badań okulistycznych w celu potwierdzenia tych powikłań. Ponadto osoby, u których nie stwierdzono powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością, poddano dalszej ocenie w ramach badań okulistycznych.

W lipcu 2024 r. w dzielnicy Xuhui w Szanghaju uruchomiono środowiskowy program badań przesiewowych o charakterze przekrojowym⁴⁶. Mieszkańców dzielnicy Xuhui cierpiących na wysoką krótkowzroczność zaproszono do udziału w programie za pośrednictwem dwóch lokalnych ośrodków zdrowia: ośrodka zdrowia Changqiao oraz ośrodka zdrowia Caohejing, z którymi od ponad dziesięciu lat utrzymujemy ścisłą współpracę. Osoby zainteresowane zostały poddane ocenie kwalifikacyjnej zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia. Kwalifikujący się uczestnicy otrzymali szczegółowe informacje na temat celów badania, procedur i potencjalnego ryzyka. W badaniu wzięło udział około 300 000 mieszkańców dzielnicy Xuhui. U wszystkich kwalifikujących się uczestników wykonano rutynowe badania krwi w ramach rutynowych badań fizykalnych; osoby, u których na podstawie modelu zidentyfikowano powikłania związane z wysoką krótkowzrocznością, zostały poddane dalszej ocenie i potwierdzono ich pozytywny wynik poprzez badania okulistyczne przeprowadzone w Szpitalu Okulistycznym i Laryngologicznym Uniwersytetu Fudan lub w Centralnym Szpitalu Xuhui Uniwersytetu Fudan. Ponadto osoby, u których nie stwierdzono powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością, nie były poddawane dalszej ocenie w ramach badań okulistycznych.

Kryteria włączenia były następujące: brak wcześniejszej historii medycznej powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością; zdolność do zrozumienia, podpisania i opatrzenia datą pisemnego formularza świadomej zgody; dobry stan fizyczny; oraz jasność świadomości.

Kryteria wykluczenia były następujące: przebyte choroby hematologiczne lub jakakolwiek postać nowotworu; ciąża lub operacja wewnątrzgałkowa w ciągu ostatnich sześciu miesięcy; oraz wiek poniżej 18 lat.

Kryteria zakończenia badania były następujące: wystąpienie poważnych chorób współistniejących, takich jak znaczące choroby sercowo-naczyniowe, wątrobowe lub nerkowe lub nowotwory złośliwe; brak współpracy podczas potwierdzania diagnostycznego powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością w trakcie obserwacji; dobrowolne wycofanie się z dowolnego powodu; oraz zgon z dowolnej przyczyny.

Badania okulistyczne i kryteria diagnostyczne

Procedury szczegółowych badań okulistycznych zostały opisane wcześniej^{21,47,48}. Wszyscy włączeni do badania pacjenci zostali poddani kompleksowej ocenie wzroku, która obejmowała pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego

, biomikroskopię z użyciem lampy szczelinowej, optyczną tomografię koherencyjną, ultrasonografię typu B, fotografię dna oka o bardzo szerokim polu widzenia, autofluorescencję o bardzo szerokim polu widzenia oraz angiografię fluoresceinową. W naszym badaniu wadę refrakcji mierzono za pomocą refrakcji cykloplegicznej, a wysoką krótkowzroczność zdefiniowano jako wadę refrakcji wynoszącą \leq

-6,0 dioptrii. Poważną krótkowzroczność bez powikłań zdefiniowano jako poważną krótkowzroczność bez powiązanych powikłań, w tym zaćmy, zwyrodnienia plamki związanego z krótkowzrocznością, neowaskularyzacji naczyńówki, jaskry i odwarstwienia siatkówki.

Powikłania związane z wysoką krótkowzrocznością zidentyfikowano w oparciu o następujące standardowe kryteria diagnostyczne okulistyczne:

Zaćma – rozpoznana za pomocą biomikroskopii z lampą szczelinową, definiowana jako zmętnienie soczewki sklasyfikowane zgodnie z Systemem Klasyfikacji Zmętnień Soczewki III oraz potwierdzona jako przyczyna obniżenia ostrości wzroku przy najlepszej korekcji, której nie można przypisać innym chorobom oczu;

Zwyrodnienie plamki żółtej — rozpoznane na podstawie fotografii dna oka i/lub OCT zgodnie z klasyfikacją Meta-Analysis for Pathologic Myopia, w tym rozlane zaniki naczyńówkowo-siatkówkowe, zaniki plamiste i zaniki plamki żółtej;

Neowaskularyzacja naczyńówki — potwierdzona za pomocą OCT i angiografii fluoresceinowej lub angiografii OCT, wykazująca obecność podsiatkówkowej substancji hiperrefleksyjnej, wysięku i wycieku zgodnych z błonami neowaskularnymi wtórnymi do krótkowzroczności patologicznej;

Jaskra — zdiagnozowana na podstawie połączenia charakterystycznych zmian w głowie nerwu wzrokowego (zwiększony stosunek zagłębienia do tarczy i ścięczenie obrzeża), odpowiadających im ubytków pola widzenia w standardowej perymetrii automatycznej oraz pomiarów ciśnienia wewnątrzgałkowego, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego;

Odwarstwienie siatkówki — potwierdzone badaniem dna oka po rozszerzeniu źrenicy i/lub badaniem ultrasonograficznym, wykazujące oddzielenie siatkówki neurosensorycznej od barwnikowego nabłonka siatkówki, z rozpoznaniem przerw w siatkówce w większości przypadków.

Wszystkie diagnozy zostały postawione przez certyfikowanych okulistów w uczestniczących ośrodkach, a pacjenci z przyczynami wtórnymi niezwiązanymi z wysoką krótkowzrocznością zostali wykluczeni.

Źródła danych

W ramach tego wieloośrodkowego badania kohortowego rutynowe wyniki badań laboratoryjnych uzyskano z elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentów. Główny badacz z każdej placówki zebrał informacje dotyczące 61 parametrów laboratoryjnych dla każdego pacjenta, które podzielono na trzy główne kategorie: parametry morfologii krwi, parametry badań biochemicznych oraz parametry badań krzepnięcia krwi.

W momencie zgłoszenia się pacjenta do szpitala okuliści najpierw oceniali, czy u pacjenta wcześniej rozpoznano powikłania związane z wysoką krótkowzrocznością lub czy był on z tego powodu leczony. Pacjentów, u których wcześniej rozpoznano powikłania lub którzy byli leczeni z tego powodu, wykluczono z badania, aby zapewnić, że wyniki badań laboratoryjnych odzwierciedlają początek nowo rozpoznanej choroby. W przypadku pacjentów, u których po raz pierwszy rozpoznano wysoką krótkowzroczność lub powikłania z nią związane, próbki krwi żyłnej pobierano w ciągu 24 godzin od zgłoszenia się do szpitala. Badania laboratoryjne uzyskane w okresach stabilizacji lub obserwacji nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Próbkę krwi pobrano poprzez standardowe nakłucie żyły i poddano analizie w wielu laboratoriach klinicznych, w tym w Szpitalu Okulistycznym i Laryngologicznym Uniwersytetu Fudan, Centralnym Szpitalu Okręgu Putuo, Pierwszym Szpitalu Stowarzyszonego Uniwersytetu Medycznego w Anhui, Centralnym Szpitalu Xuhui w Szanghaju oraz Szpitalu Ogólnym Grupy Wanbei Coal–Electricity. Procedury szczegółowych analiz laboratoryjnych zostały opisane wcześniej¹⁸. Analizy krwinek obejmowały 24 zmienne, analizy biochemiczne obejmowały 31 zmiennych, a analizy krzepnięcia obejmowały 6 zmiennych, jak wyszczególniono w tabeli S13.

Wybór tych parametrów hematologicznych, biochemicznych i krzepnięcia krwi wynikał z dwóch głównych czynników: dostępności oraz biologicznej wiarygodności popartej wcześniejszymi badaniami. Po pierwsze, jeśli chodzi o dostępność, wszystkie 61 parametrów jest rutynowo badanych w standardowej praktyce klinicznej, co znacznie zwiększa wykonalność i potencjalną użyteczność kliniczną naszego modelu. Po drugie, w odniesieniu do biologicznej wiarygodności, wcześniejsze dowody potwierdzają znaczenie tych parametrów w ocenie ryzyka okulistycznego. Ostatnie badania wykazały, że rutynowo dostępne wyniki badań krwi mogą skutecznie przewidywać powikłania związane z wysoką krótkowzrocznością, w szczególności odwarstwienie siatkówki^{18,19}. Markery zapalenia we krwi⁴⁹, poziom glukozy⁵⁰ oraz poziom lipidów⁵¹ zostały powiązane ze zwiększonym ryzykiem chorób oczu, w tym wysokiej krótkowzroczności i odwarstwienia siatkówki. Ponadto kilka parametrów hematologicznych, biochemicznych i krzepnięcia

związane z wystąpieniem lub nasileniem innych chorób oczu, takich jak jaskra^{52–54}, zaćma^{55–57} oraz zwyrodnienie plamki żółtej^{58,59}. Dlatego w oparciu o dotychczasowe dowody opracowaliśmy model przesiewowy oparty na uczeniu maszynowym, wykorzystujący dane z rutynowych badań krwi w celu identyfikacji osób zagrożonych powikłaniami związanymi z wysoką krótkowzrocznością (zaćma, zwyrodnienie plamki żółtej, neowaskularyzacja naczyń, jaskra i odwarstwienie siatkówki).

Kontrola jakości próbek krwi

Wprowadzono środki kontroli jakości międzylaboratoryjnej i wewnątrzlaboratoryjnej w celu zapewnienia wiarygodności i spójności wyników laboratoryjnych we wszystkich ośrodkach. Wszystkie ośrodki uczestniczyły w zewnętrznych badaniach porównawczych zorganizowanych przez Centrum Laboratoriów Klinicznych z wykorzystaniem standardowych próbek kontrolnych, które były analizowane lokalnie, a oceniane centralnie; wszystkie ośrodki spełniły wymagane kryteria. Ponadto, w celu zapewnienia precyzji oznaczeń, codziennie przed przetworzeniem próbek od pacjentów dokonywano pomiarów przy użyciu standardowych materiałów do wewnętrznej kontroli jakości (IQC), a współczynnik zmienności (CV) utrzymywano w granicach 5%. Procedury te zapewniły dokładność, precyzję i porównywalność danych hematologicznych we wszystkich ośrodkach biorących udział w badaniu.

Opracowanie modelu uczenia maszynowego (ML)

Do opracowania modeli diagnostycznych wykorzystano łącznie 61 cech (szczegółowo przedstawionych w tabeli S13). W przypadku każdego uczestnika, jeśli brakowało ponad 20% z 61 zmiennych laboratoryjnych (tj. 13 zmiennych), uczestnik ten był wykluczany z badania. Z kolei uczestnicy z $\leq 20\%$ brakujących wartości (tj. 12 zmiennych) zostali uwzględnieni, a wszelkie pozostałe brakujące wartości dla tych zmiennych zostały uzupełnione przy użyciu median⁶⁰. W celu zapewnienia zróżnicowanego i solidnego podejścia do modelowania zastosowano dziesięć algorytmów uczenia maszynowego, a mianowicie algorytmy RF, AdaBoost, drzewo decyzyjne (DT), gradient boosting (GB), k-najbliższych sąsiadów (KNN), light gradient boosting machine (LightGBM, LGBM), regresja logistyczna (LR), wielowarstwowy perceptron (MLP), naïve Bayes (NB) oraz XGBoost. W celu wyselekcjonowania różnych podtypów powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością zastosowano wiele metod klasyfikacji. Zastosowano podejście oparte na technice syntetycznego nadpróbkiowania mniejszości (SMOTE) w celu skorygowania nierównomiernego rozkładu klas i złagodzenia wpływu nierównowagi klas podczas opracowywania modelu. Każdy algorytm został wybrany na podstawie jego zdolności do zrównoważenia interpretowalności i mocy predykcyjnej oraz uchwycenia zarówno liniowych, jak i nieliniowych interakcji między cechami. Połączenie wyszukiwania siatkowego i ręcznego dostrajania zostało

zastosowano w celu określenia optymalnych hiperparametrów i zoptymalizowania wydajności modeli. Ostateczne wartości hiperparametrów dla każdego z dziesięciu modeli uczenia maszynowego przedstawiono szczegółowo w tabeli S14. Wszystkie procedury modelowania przeprowadzono w języku Python (wersja 3.11), a odpowiedni kod jest dostępny pod adresem <https://github.com/fudanRenjun/high-myopia/tree/master>.

Ocena wydajności modeli

Modele zostały ocenione przy użyciu wielu wskaźników wydajności, w tym precyzji, przypomnienia, PPV, NPV, wyniku F1 i dokładności. Ponadto ich zdolności klasyfikacyjne zostały ocenione poprzez obliczenie AUC i PR-AUC. Do porównania wartości AUC w różnych modelach uczenia maszynowego wykorzystano test DeLonga⁶¹, nieparametryczną metodę statystyczną. Optymalną wartość graniczną dla modeli określono jako wartość maksymalizującą wskaźnik Youdena oraz sumę czułości i swoistości. Na podstawie tego progu obliczono czułość, swoistość, dokładność, PPV i NPV w celu oceny wydajności modelu⁶². Do dalszej oceny wydajności modelu wykorzystano analizę krzywej decyzyjnej⁶³ oraz krzywe kalibracyjne⁶⁴.

Wybór cech i interpretacja modelu

W kohorcie odkrywczej selekcję cech przeprowadzono przy użyciu metody SHAP⁶⁵. Proces ten pozwolił udoskonalić model predykcyjny poprzez zawężenie 61 cech wejściowych do najbardziej istotnych predyktorów, przy jednoczesnym zachowaniu optymalnej wydajności predykcyjnej. Proces selekcji cech został wbudowany w walidację krzyżową, aby uniknąć wycieku informacji i zapewnić rzetelne porównanie modeli. Następnie zastosowano test DeLonga⁶¹ w celu porównania wartości AUC modeli przed i po selekcji cech, weryfikując wpływ tego procesu redukcji wymiarowości. Analiza SHAP zapewnia również zarówno globalną, jak i lokalną interpretowalność, oferując wgląd w ogólne zachowanie modelu i zindywidualizowane prognozy.

Aby ułatwić wdrożenie kliniczne, ostateczny model predykcyjny został wdrożony jako aplikacja internetowa (<https://high-myopia.streamlit.app/>) przy użyciu frameworka Streamlit w języku Python. Po wprowadzeniu dziewięciu wybranych cech (Tabela S15) — poziomów EOS, PCT, BASO%, M, UA, LPB, BASO, EOS% i TG — które są rutynowo dostępne w typowych warunkach klinicznych, lekarz otrzymuje oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia różnych powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością wraz ze spersonalizowanym wykresem sił, który wizualnie

przedstawia prognozę dla poszczególnych pacjentów. To interaktywne narzędzie zwiększa interpretowalność modelu i wspiera podejmowanie decyzji klinicznych.

Analiza statystyczna

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programów GraphPad Prism (wersja 10) i Python (wersja 3.11). Do oceny normalności rozkładu danych zastosowano test Kołmogorowa-Smirnowa. W przypadku zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA), natomiast w przypadku danych o rozkładzie nienormalnym zastosowano test Kruskala-Wallisa. Zmienne kategoryczne analizowano za pomocą testu chi-kwadrat, tam gdzie było to właściwe. Zastosowano korektę wskaźnika fałszywych odkryć metodą Benjamini-Hochberga w celu uwzględnienia wielokrotnych porównań i kontroli błędu typu I. Obliczono również wielkości efektu: η^2 (eta do kwadratu) dla zmiennych ciągłych z jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) oraz V Craméra dla zmiennych kategorycznych. Dane ciągłe przedstawiono jako średnie \pm odchylenia standardowe (SD), natomiast dane kategoryczne podsumowano jako liczby i wartości procentowe. Dwustronną wartość $P < 0,05$ uznano za wskaźnik istotności statystycznej.

Statystyka i odtwarzalność

Nie zastosowano żadnej metody statystycznej w celu wstępnego określenia wielkości próby. W przypadku każdego uczestnika, jeśli brakowało ponad 20% z 61 zmiennych laboratoryjnych (tj. 13 zmiennych), uczestnik ten był wykluczony z badania. Eksperymenty nie miały charakteru randomizowanego. Badacze nie byli ślepi co do przydziału podczas eksperymentów i oceny wyników.

Dostępność danych: Dane pozbawione elementów umożliwiających identyfikację osób z kohorty odkrywczej i kohorty walidacyjnej w niniejszym badaniu zostały umieszczone w pliku danych źródłowych. Odpowiednie skróty dla tych kohort są wymienione odpowiednio w tabelach S1 i S2. Dostęp do kompleksowych danych klinicznych na poziomie indywidualnym jest ograniczony w celu ochrony prywatności uczestników i zgodności z warunkami świadomej zgody. Dane kliniczne na poziomie indywidualnym mogą zostać udostępnione na żądanie skierowane do autora korespondencyjnego, wraz z protokołem badania i dowodem uzyskania zgody komisji etycznej. Wszystkie wnioski zostaną rozpatrzone przez autora korespondencyjnego (Meiyan Li) w

po konsultacji z kierownictwem kohorty i odpowiednimi komisjami badawczymi; odpowiedź jest zazwyczaj udzielana w ciągu 12 tygodni. Zatwierdzeni użytkownicy będą zobowiązani do podpisania umowy o wykorzystaniu danych, w której określą, że dane będą wykorzystywane wyłącznie w ramach zatwierzonego projektu, a wszelkie publikacje wynikające z badania będą zawierały informację o źródle danych. Dane będą udostępniane wyłącznie do celów badań naukowych. Po przyznaniu dostępu dane będą dostępne przez sześć miesięcy. Dane wygenerowane w ramach niniejszego badania są udostępnione w pliku „Informacje uzupełniające/Dane źródłowe”.

Dostępność kodu: Kod analityczny został napisany w języku Python (wersja 3.11) i opiera się na standardowych bibliotekach open source (NumPy, Pandas, scikit-learn, XGBoost), wykorzystywanych zgodnie z licencjami MIT i BSD. Wszystkie ponownie wykorzystane komponenty zachowują swoją pierwotną licencję i atrybucję. Kody analityczne są dostępne na GitHubie pod adresem (<https://github.com/fudanRenjun/high-myopia/tree/master>) i zarchiwizowane w serwisie Zenodo⁶⁶ pod adresem <https://doi.org/10.5281/zenodo.18382509>.

Bibliografia

1. Flitcroft, D. I. *i in.* IMI – Definiowanie i klasyfikacja krótkowzroczności: propozycja zestawu standardów dla badań klinicznych i epidemiologicznych. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **60**, M20–M30 (2019).
2. Morgan, I. G., Ohno-Matsui, K. i Saw, S.-M. Krótkowzroczność. *Lancet* **379**, 1739–1748 (2012).
3. Zhang, X. *i in.* Neuropatia nerwu wzrokowego w wysokiej krótkowzroczności: jaskra, wysoka krótkowzroczność czy jedno i drugie? *Prog Retin Eye Res* **99**, 101246 (2024).
4. Flitcroft, D. I. Złożone interakcje czynników siatkówkowych, optycznych i środowiskowych w etiologii krótkowzroczności. *Prog Retin Eye Res* **31**, 622–660 (2012).
5. Kanthan, G. L., Mitchell, P., Rohtchina, E., Cumming, R. G. i Wang, J. J. Krótkowzroczność i długoterminowe

- Częstość występowania zaćmy i operacji zaćmy w perspektywie długoterminowej: badanie Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* **42**, 347–353 (2014).
6. Haarman, A. E. G. *i in.* Powikłania krótkowzroczności: przegląd i metaanaliza. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **61**, 49 (2020).
 7. Wang, Y. X. *i in.* Wysoka krótkowzroczność jako czynnik ryzyka 10-letniej częstości występowania jaskry z otwartym kątem przesączania w badaniu Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* **107**, 935–940 (2023).
 8. Du, Y. *i in.* Powikłania wysokiej krótkowzroczności: aktualizacja od objawów klinicznych po mechanizmy leżące u podstaw. *Adv Ophthalmol Pract Res* **4**, 156–163 (2024).
 9. Foo, L. L. *i in.* Czynniki prognostyczne zwyrodnienia plamki żółtej związanego z krótkowzrocznością w 12-letnim badaniu podłużnym dorosłych z krótkowzrocznością w Singapurze. *Br J Ophthalmol* **107**, 1363–1368 (2023).
 10. Zheng, F. *i in.* Ilościowa angiografia OCT mikrokrążenia siatkówkowego oraz choriocapillaris w oczach z wysoką krótkowzrocznością i zwyrodnieniem plamki związanym z krótkowzrocznością. *Br J Ophthalmol* **106**, 681–688 (2022).
 11. Liu, H. *i in.* Ocena ekonomiczna połączonych badań przesiewowych populacyjnych w kierunku wielu chorób oczu powodujących ślepotę w Chinach: analiza opłacalności. *Lancet Glob Health* **11**, e456–e465 (2023).
 12. Fricke, T. R. *i in.* Globalna częstość występowania upośledzenia wzroku związanego z krótkowzrocznym zwyrodnieniem plamki żółtej oraz trendy czasowe w latach 2000–2050: przegląd systematyczny, metaanaliza i modelowanie. *Br J Ophthalmol* **102**, 855–862 (2018).
 13. Światowy raport dotyczący wzroku. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570>.

14. Cheung, N. *i in.* Częstość występowania i powiązania zatorów siatkówkowych z pochodzeniem etnicznym, udarem mózgu i chorobami nerek w wieloetnicznej populacji azjatyckiej: badanie Singapore Epidemiology of Eye Disease Study. *JAMA Ophthalmol* **135**, 1023–1028 (2017).
15. Igarashi-Yokoi, T. *i in.* Czynniki prognostyczne wydłużenia osiowego i powstawania u dorosłych z wysoką krótkowzrocznością: japońskie badanie obserwacyjne. *Am J Ophthalmol* **225**, 76–85 (2021).
16. Chen, Y. *i in.* Akceptowalność, przydatność i opłacalność niedrogiej, przenośnej kamery do badania dna oka opartej na sztucznej inteligencji do badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej. *Diabetes Res Clin Pract* **223**, 112161 (2025).
17. Ahn, S. J. i Kim, Y. H. Zastosowania kliniczne i przyszłe kierunki rozwoju obrazowania dna oka za pomocą smartfonów. *Diagnostics (Basel)* **14**, 1395 (2024).
18. Li, S. *i in.* Opracowanie i walidacja modelu uczenia maszynowego opartego na klinlabomice do wczesnego wykrywania odwarstwienia siatkówki u pacjentów z wysoką krótkowzrocznością. *J Transl Med* **22**, 405 (2024).
19. Li, S. *i in.* Opracowanie i walidacja rutynowego modelu opartego na parametrach krwi do badań przesiewowych w kierunku wystąpienia odwarstwienia siatkówki w wysokiej krótkowzroczności w kontekście PPPM. *EPMA J* **14**, 219–233 (2023).
20. Perais, J. *i in.* Czynniki prognostyczne rozwoju i progresji proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej u osób z retinopatią cukrzycową. *Cochrane Database Syst Rev* **2**, CD013775 (2023).
21. Li, S. *i in.* Związek między 17- β -estradiolem a interleukiną-8 a postępem pola widzenia

- u kobiet po menopauzie z pierwotną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. *Am J Ophthalmol* **217**, 55–67 (2020).
22. Horton, S. *i in.* 25 najpopularniejszych badań laboratoryjnych pod względem liczby wykonanych badań i przychodów w pięciu różnych krajach. *Am J Clin Pathol* **151**, 446–451 (2019).
23. Foy, B. H. *i in.* Punkty odniesienia hematologiczne są stabilnym i specyficznym dla pacjenta głębokim fenotypem. *Nature* **637**, 430–438 (2025).
24. Lundberg, S. M. *i in.* Od lokalnych wyjaśnień do globalnego zrozumienia dzięki wyjaśnialnej sztucznej inteligencji dla drzew. *Nat Mach Intell* **2**, 56–67 (2020).
25. Bossi, E. *i in.* Rewolucja w pobieraniu krwi: innowacje, zastosowania i potencjał technologii mikropobierania próbek w monitorowaniu metabolitów i lipidów. *Metabolites* **14**, 46 (2024).
26. Gause, W. C., Wynn, T. A. i Allen, J. E. Odporność typu 2 a gojenie się ran: ewolucyjne udoskonalenie odporności adaptacyjnej przez robaki pasożytnicze. *Nat Rev Immunol* **13**, 607–614 (2013).
27. Rosenberg, H. F., Dyer, K. D. i Foster, P. S. Eozynofile: zmieniające się perspektywy w zdrowiu i chorobie. *Nat Rev Immunol* **13**, 9–22 (2013).
28. Nishiguchi, K. M. *i in.* Polimorfizm C9-R95X u pacjentów z neowaskularnym zwyrodnieniem płamki związanym z wiekiem. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 508–512 (2012).
29. Leung, D. Y. M. *i in.* Dupilumab hamuje przenikanie białek krwi do skóry dotkniętej atopowym zapaleniem skóry. *J Allergy Clin Immunol Pract* **11**, 1421–1428 (2023).
30. Gao, L., Jiang, W., Liu, H., Chen, Z. i Lin, Y. Selektywna względem receptora mutacja interleukiny-4 osłabia wywołaną laserem neowaskularyzację naczyńówki poprzez regulację polaryzacji makrofagów

- u myszy. *Exp Ther Med* **22**, 1367 (2021).
31. Ames, B. N., Cathcart, R., Schwiers, E. i Hochstein, P. Kwas moczowy zapewnia u ludzi ochronę antyoksydacyjną przed starzeniem się i rakiem wywołanym przez utleniacze i rodniki: hipoteza. *Proc Natl Acad Sci U S A* **78**, 6858–6862 (1981).
32. van Leeuwen, E. M. *i in*. Nowe spojrzenie na badania nad lipidami w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem. *Prog Retin Eye Res* **67**, 56–86 (2018).
33. Li, B., Goss, D., Miller, J. W., Lin, J. B. i Vavvas, D. G. Dyslipidemia ogólnoustrojowa w związanej z wiekiem : zaktualizowany przegląd systematyczny i metaanaliza. *Ophthalmol Sci* **4**, 100341 (2024).
34. Ma, Y., Li, S., Shao, M., Cao, W. i Sun, X. Parametry płytek krwi i ich związek z grubością warstwy włókien nerwowych siatkówki oraz kompleksu komórek zwojowych w pierwotnej jaskrze z otwartym kątem przesączania. *Front Neurol* **13**, 867465 (2022).
35. Qiu, J. *i in*. Opracowanie i walidacja multimodalnego, wielozadaniowego modelu podstawowego dla ogólnej sztucznej inteligencji w okulistyce. *NEJM AI* <https://doi.org/10.1056/Aloa2300221> (2024) doi:10.1056/Aloa2300221.
36. Babenko, B. *i in*. Model uczenia głębokiego służący do identyfikacji nowych biomarkerów ogólnoustrojowych na zdjęciach zewnętrznej części oka: badanie retrospektywne. *Lancet Digit Health* **5**, e257–e264 (2023).
37. Wang, J. *i in*. Obrazowanie siatkówki wspomagane sztuczną inteligencją jako biomarker chorób ogólnoustrojowych. *Theranostics* **15**, 3223–3233 (2025).
38. Xiao, W. *i in*. Badania przesiewowe i identyfikacja chorób wątroby i dróg żółciowych poprzez głębokie uczenie się z wykorzystaniem

- obrazów oczu: prospektywne, wielośrodkowe badanie. *Lancet Digit Health* **3**, e88–e97 (2021).
39. Mitani, A. *i in.* Wykrywanie niedokrwistości na podstawie obrazów dna oka za pomocą głębokiego uczenia się. *Nat Biomed Eng* **4**, 18–27 (2020).
40. Joo, Y. S. *i in.* Narzędzie do nieinwazyjnej stratyfikacji ryzyka przewlekłej choroby nerek oparte na analizie siatkówki z wykorzystaniem głębokiego uczenia się oraz czynników klinicznych. *NPJ Digit Med* **6**, 114 (2023).
41. Cheung, C. Y. *i in.* System uczenia głębokiego do oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych poprzez pomiar średnicy naczyń siatkówki. *Nat Biomed Eng* **5**, 498–508 (2021).
42. Zhang, L. *i in.* Prognozowanie nadciśnienia, hiperglikemii i dyslipidemii na podstawie zdjęć dna oka przy użyciu głębokiego uczenia się: badanie przekrojowe chorób przewlekłych w środkowych Chinach. *PLoS One* **15**, e0233166 (2020).
43. Rajalakshmi, R., Prathiba, V., Arulmalar, S. i Usha, M. Przegląd aparatów do badania dna oka pod kątem globalnego zasięgu badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej. *Eye (Lond)* **35**, 162–172 (2021).
44. Peng, Y. *i in.* Korzystanie z opieki okulistycznej wśród dorosłych mieszkańców obszarów wiejskich w Chinach: badanie Handan Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* **20**, 274–280 (2013).
45. Liang, Y. B. *i in.* Wady refrakcji w populacji dorosłych mieszkańców chińskich obszarów wiejskich – badanie Handan Eye Study. *Ophthalmology* **116**, 2119–2127 (2009).
46. Li, S. *i in.* Nieinwazyjny model uczenia maszynowego wykorzystujący morfologię krwi do badań przesiewowych w kierunku pierwotnego chłoniaka szklistkowo-siatkówkowego. *Nat Commun* **16**, 10667 (2025).
47. Li, S. *i in.* Metabolomika pozwala zidentyfikować i zweryfikować androstenedion w surowicy jako nowy biomarker do diagnozowania pierwotnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania i przewidywania postępu zmian w polu widzenia. *Elife*

- 12, RP91407 (2024).
48. Li, S. *i in.* Biomarkery metabolitów w surowicy do wczesnej diagnostyki i monitorowania zwyrodnienia plamki związane z wiekiem. *J Adv Res* S2090-1232(24)00434-X (2024)
doi:10.1016/j.jare.2024.10.001.
49. Long, Q., Ye, J., Li, Y., Wang, S. i Jiang, Y. Białko C-reaktywne i składniki układu dopełniacza u pacjentów z krótkowzrocznością patologiczną. *Optom Vis Sci* **90**, 501–506 (2013).
50. Arndt, C. *i in.* Podwyższony poziom glukozy w ciele szklistym w przypadku odwarstwienia siatkówki typu regmatogenego. *Eye (Lond)* **37**, 638–643 (2023).
51. Luo, S. *i in.* Ilościowa analiza proteomiczna ludzkiego ciała szklistego w przypadku odwarstwienia siatkówki typu regmatogenego związane z odwarstwieniem naczyniówki przy użyciu spektrometrii masowej z akwizycją niezależną od danych. *Mol Cell Biochem* **477**, 1849–1863 (2022).
52. Li, S. *i in.* Związek wskaźników ogólnoustrojowego stanu zapalnego z postępem utraty pola widzenia u pacjentów z pierwotną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania: potencjalne biomarkery dla podejść medycznych 3P
. *EPMA J* **12**, 659–675 (2021).
53. Li, S. *i in.* Związek między funkcją krzepnięcia a pacjentami z pierwotną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania: 5-letnie retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne. *BMJ Open* **7**, e016719 (2017).
54. Shao, M., Li, Y., Teng, J., Li, S. i Cao, W. Związek między poziomem lipidów w surowicy a pacjentami z pierwotną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania w Chinach: przekrojowe badanie kliniczno-kontrolne. *Front Med (Lausanne)* **8**, 618970 (2021).
55. Shao, M. *i in.* Związek między stężeniem C3 komplementu w surowicy a zaćmą związaną z wiekiem.

- Invest Ophthalmol Vis Sci* **58**, 4934–4939 (2017).
56. Li, S. *i in.* Związek między stężeniem lipidów w surowicy a pacjentami z zaćmą związaną z wiekiem w Chinach: przekrojowe badanie kliniczno-kontrolne. *BMJ Open* **8**, e021496 (2018).
57. Li, B. *i in.* Rola predykcyjna wskaźników stanu zapalnego we krwi obwodowej: stosunku neutrofilii do limfocytów (NLR), stosunku płytek krwi do limfocytów (PLR) oraz ogólnoustrojowego wskaźnika immunologiczno-zapalnego (SII) w ocenie ryzyka zaćmy związanej z wiekiem. *PLoS One* **19**, e0313503 (2024).
58. Wang, Y. *i in.* Związek między poziomem lipidów we krwi a ryzykiem zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem. *Nutrients* **8**, 663 (2016).
59. Pinna, A. *i in.* Biomarkery stanu zapalnego uzyskane na podstawie morfologii krwi u mężczyzn z zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem. *Ocul Immunol Inflamm* **27**, 932–936 (2019).
60. Berkelmans, G. F. N. *i in.* Imputacja mediany populacyjnej była nie gorsza od złożonej
Metody uzupełniania brakujących wartości w modelach prognostycznych dotyczących chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej.
J Clin Epidemiol **145**, 70–80 (2022).
61. Grandini, M., Bagli, E. i Visani, G. Metryki dla klasyfikacji wieloklasowej: przegląd. Preprint dostępny na stronie <https://doi.org/10.48550/arXiv.2008.05756> (2020).
62. Hanley, J. A. i McNeil, B. J. Znaczenie i zastosowanie obszaru pod krzywą ROC (receiver operating characteristic). *Radiology* **143**, 29–36 (1982).
63. Kerr, K. F., Brown, M. D., Zhu, K. i Janes, H. Ocena klinicznego wpływu prognozowania ryzyka
Modele z krzywymi decyzyjnymi: wytyczne dotyczące prawidłowej interpretacji i właściwego stosowania. *J Clin Oncol* **34**, 2534–2540 (2016).

64. Steyerberg, E. W. *i in.* Ocena skuteczności modeli prognostycznych: ramy dla tradycyjnych i nowatorskich miar. *Epidemiology* **21**, 128–138 (2010).
65. Hu, J. *i in.* Identyfikacja i walidacja wyjaśnialnego modelu prognostycznego ostrego uszkodzenia nerek o znaczeniu prognostycznym u dzieci w stanie krytycznym: prospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe. *EClinicalMedicine* **68**, 102409 (2024).
66. fudanRenjun. fudanRenjun/high-myopia: high-myopia. Zenodo
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18382509> (2026).

Podziękowania: Niniejsza praca została sfinansowana w ramach Narodowego Kluczowego Programu Badań i Rozwoju Chin (2024YFC2510805, XT Z), przez Miejską Komisję Zdrowia w Szanghaju (2023ZZ02019, XT Z) oraz Narodową Fundację Nauk Przyrodniczych Chin (82302582, SJ L). Sponsorzy ani organizacje finansujące nie mieli wpływu na projekt ani realizację niniejszych badań. Wyrażamy wdzięczność Szpitalowi Centralnemu Okręgu Putuo Uniwersytetu w Szanghaju za udostępnienie danych dotyczących próby wykorzystanych w niniejszym badaniu.

Wkład autorów: W.J.C., X.T.Z, M.Y.L. i S.J.L. opracowali koncepcję i projekt niniejszego badania. S.J.L., Y.Z.L., J.N.W., F.L.W., X.X.W., M.Y.Z., H.G.H., Y.X.S. i J.R. przeprowadzili większość eksperymentów. W.J.C., X.T.Z oraz M.Y.L. przeprowadzili część eksperymentów. S.J.L., J.N.W., F.L.W. i J.R. zakończyli gromadzenie i analizę danych. S.J.L., J.R., F.L.W. i J.N.W. przygotowali rysunki i przeprowadzili analizę statystyczną. S.J.L. napisał pierwotną wersję manuskryptu. W.J.C., X.T.Z, M.Y.L. i S.J.L. dokonali przeglądu i nadzorowali manuskrypt. Wszyscy autorzy przeczytali i zatwierdzili ostateczną wersję manuskryptu.

Konflikt interesów: Autorzy oświadczają, że nie występuje konflikt interesów.

Tabela 1. Wyniki modelu RF opartego na dziewięciu cechach w kohorcie odkrywczej i kohortach walidacyjnych

	Choroba	Czułość (95% CI)	Specyficzność (95% CI)	Dokładność ć (95% CI)	PPV (95% CI)	Wartość ć ujemna (95% CI)	F1 (95% CI)	AUC (95% CI)	PRAUC (95% CI)
Kohorta Discovery 1	HM	0,8423 (0,7987, 0,8823)	0,9463 (0,8967, 0,9943)	0,9171 (0,8799, 0,9478)	0,8602 (0,8075, 0,9178)	0,9387 (0,8915, 0,9926)	0,8512 (0,8117, 0,8843)	0,9736 (0,9480, 0,9880)	0,9495 (0,8912, 0,9933)
	HM powiązany z zaćma	0,8934 (0,8398, 0,9297)	0,8864 (0,8383, 0,9175)	0,8890 (0,8530, 0,9410)	0,8237 (0,7660, 0,8618)	0,9333 (0,8821, 0,9692)	0,8571 (0,8070, 0,9109)	0,9790 (0,9342, 0,9885)	0,9709 (0,9427, 0,9788)
	HM stowarzyszon y d z MD	0,7759 (0,7182, 0,8305)	0,9689 (0,9257, 0,9755)	0,9428 (0,8960, 0,9737)	0,7965 (0,7429, 0,8375)	0,9650 (0,9150, 0,9797)	0,7860 (0,7436, 0,8160)	0,9705 (0,9272, 0,9772)	0,9034 (0,8528, 0,9520)
	HM stowarzyszon y HM powiązany z jaskra	0,6867 (0,6486, 0,7267)	0,9832 (0,9406, 1,0000)	0,9544 (0,9199, 0,9847)	0,8143 (0,7684, 0,8307)	0,9669 (0,9465, 0,9974)	0,7451 (0,7048, 0,7578)	0,9589 (0,9368, 0,9788)	0,8350 (0,8126, 0,8299)
	HM stowarzyszon y d z RD	0,7742 (0,7265, 0,8065)	0,9849 (0,9517, 0,9929)	0,9696 (0,9276, 0,9790)	0,8000 (0,7568, 0,8489)	0,9824 (0,9523, 0,9894)	0,7869 (0,7352, 0,8387)	0,9599 (0,9214, 0,9746)	0,8488 (0,7957, 0,8823)
	Średnia	0,7764 (0,6894, 0,8633)	0,9602 (0,9187, 1,0000)	0,9420 (0,9065, 0,9775)	0,8115 (0,7808, 0,8422)	0,9622 (0,9391, 0,9853)	0,7923 (0,7364, 0,8482)	0,9649 (0,9528, 0,9770)	0,8812 (0,8045, 0,9579)
	HM	0,7229 (0,6743, 0,7656)	0,8702 (0,8292, 0,9084)	0,8298 (0,7907, 0,8767)	0,6779 (0,6468, 0,7272)	0,8926 (0,8541, 0,9308)	0,6997 (0,6500, 0,7546)	0,9021 (0,8543, 0,9505)	0,8288 (0,7767, 0,8682)
	HM powiązany z zaćma	0,8482 (0,7973, 0,9016)	0,7610 (0,7012, 0,8011)	0,7930 (0,7330, 0,8493)	0,6735 (0,6156, 0,7194)	0,8961 (0,8361, 0,9302)	0,7508 (0,6975, 0,7876)	0,9133 (0,8626, 0,9640)	0,8746 (0,8337, 0,9333)
	HM współpracow nik d z MD	0,5888 (0,5396, 0,6430)	0,9864 (0,9422, 0,9943)	0,9359 (0,8910, 0,9891)	0,8630 (0,8088, 0,9175)	0,9428 (0,8843, 0,9950)	0,7000 (0,6619, 0,7469)	0,8951 (0,8505, 0,9437)	0,7497 (0,7118, 0,7872)
	HM stowarzyszon y HM powiązany z jaskra	0,5840 (0,5324, 0,6374)	0,9886 (0,9546, 1,0000)	0,9505 (0,9256, 0,9849)	0,8424 (0,7994, 0,8734)	0,9581 (0,9240, 0,9840)	0,6898 (0,6320, 0,7385)	0,8948 (0,8639, 0,9307)	0,7268 (0,6839, 0,7643)
Kohorta walidacyjn a 1	HM stowarzyszon y d z RD	0,7481 (0,6910, 0,7890)	0,9996 (0,9757, 1,0000)	0,9861 (0,9379, 0,9954)	0,9902 (0,9665, 0,9974)	0,9860 (0,9415, 0,9964)	0,8523 (0,8130, 0,8934)	0,9324 (0,8739, 0,9649)	0,8028 (0,7624, 0,8561)
	HM stowarzyszon y d z RD	0,5592 (0,5028, 0,6036)	0,9940 (0,9655, 1,0000)	0,9577 (0,9256, 0,9655)	0,8939 (0,8424, 0,9381)	0,9612 (0,9286, 0,9747)	0,6880 (0,6354, 0,7293)	0,8745 (0,8319, 0,9193)	0,6958 (0,6650, 0,7501)
	Średnia	0,6752 (0,5539, 0,7965)	0,9333 (0,8309, 1,0000)	0,9088 (0,8269, 0,9908)	0,8235 (0,6921, 0,9549)	0,9395 (0,9000, 0,9789)	0,7301 (0,6628, 0,7974)	0,9020 (0,8815, 0,9225)	0,7797 (0,7091, 0,8504)
	HM	0,7456 (0,7152, 0,7969)	0,8774 (0,8188, 0,9281)	0,8389 (0,7816, 0,8880)	0,7149 (0,6720, 0,7737)	0,8932 (0,8408, 0,9397)	0,7299 (0,6953, 0,7731)	0,9064 (0,8604, 0,9370)	0,8438 (0,7902, 0,8797)
Kohorta walidacyjn a 2	HM stowarzyszyć	0,8551	0,7828	0,8086	0,6867	0,9065	0,7617	0,9164	0,8766

d z zaćma	(0,8099, 0,9115)	(0,7458, 0,8198)	(0,7669, 0,8517)	(0,6497, 0,7418)	(0,8732, 0,9464)	(0,7264, 0,8107)	(0,8678, 0,9569)	(0,8318, 0,9290)
HM stowarzyszony	0,6007 (0,5342,	0,9812 (0,9437,	0,9330 (0,8846,	0,8224 (0,7896,	0,9443 (0,8867,	0,6943 (0,6536,	0,8988 (0,8520,	0,7511 (0,7140,
d z MD	0,6616)	0,9924)	0,9756)	0,8766)	0,9784)	0,7296)	0,9389)	0,8046)
HM stowarzyszony	0,5696 (0,5041,	0,9894 (0,9620,	0,9477 (0,9146,	0,8562 (0,8169,	0,9542 (0,9064,	0,6841 (0,6251,	0,8752 (0,8167,	0,7010 (0,6427,
d z CN	0,6110)	0,9975)	1,0000)	0,9096)	0,9600)	0,7152)	0,9216)	0,7384)
HM stowarzyszony	0,7890 (0,7427,	0,9995 (0,9667,	0,9896 (0,9679,	0,9885 (0,9388,	0,9897 (0,9671,	0,8776 (0,8404,	0,9351 (0,8876,	0,8257 (0,7719,
d z jaskra HM	0,8284)	1,0000)	1,0000)	0,9981)	0,9951)	0,9104)	0,9651)	0,8682)
współpracownik	0,6145 (0,5490,	0,9930 (0,9463,	0,9637 (0,9393,	0,8800 (0,8447,	0,9685 (0,9309,	0,7237 (0,6732,	0,8743 (0,8440,	0,7063 (0,6683,
d z RD	0,6812)	1,0000)	0,9781)	0,9207)	0,9813)	0,7553)	0,9277)	0,7636)
Średnia	0,6957 (0,5733,	0,9372 (0,8444,	0,9136 (0,8373,	0,8248 (0,7679,	0,9427 (0,9041,	0,7452 (0,6713,	0,9010 (0,8761,	0,7841 (0,7057,
	0,8162)	1,0000)	0,9893)	0,9416)	0,9913)	0,8192)	0,9269)	0,8625)

HM, wysoka krótkowzroczność; RD, odwarstwienie siatkówki; MD, zwyrodnienie plamki żółtej; CN, neowaskularyzacja naczyńówki; CI, przedział ufności; PPV, wartość predykcyjna dodatnia; NPV, wartość predykcyjna ujemna; AUC, pole pod krzywą ROC; PRAUC, pole pod krzywą precyzji-przypomnienia; RF, las losowy; F1, średnia harmoniczna precyzji i przypomnienia.

ARTYKUŁ W
SERWISIE
PRASOWYM

Opisy rysunków

Rysunek 1. Schemat procesu uczenia maszynowego opartego na badaniach krwi służącego do wykrywania powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością

Ten schemat blokowy przedstawia proces opracowania i walidacji modelu uczenia maszynowego wykorzystującego parametry rutynowych badań krwi do wykrywania wysokiej krótkowzroczności i jej powikłań. Po zastosowaniu kryteriów wykluczenia do opracowania modelu wykorzystano dane od 5102 pacjentów, a do walidacji dane z dwóch niezależnych kohort ($n = 3125$ i 2434). Uwzględniono pięć powikłań związanych z HM. Modele skonstruowane na podstawie wielu algorytmów porównano za pomocą kluczowych wskaźników (AUC, PR-AUC, czułość, swoistość, PPV, NPV i wynik F1). Model typu random forest oparty na dziewięciu wybranych cechach wykazał optymalną wydajność i został oceniony za pomocą analizy krzywej ROC oraz macierzy pomyłek. Opracowano aplikację internetową w celu ułatwienia zastosowania klinicznego. HM, wysoka krótkowzroczność; RD, odwarstwienie siatkówki; MD, zwyrodnienie plamki żółtej; CN, neowaskularyzacja naczyńówki; PPV, wartość predykcyjna dodatnia; NPV, ujemna wartość predykcyjna; AUC, obszar pod krzywą ROC; PR-AUC, obszar pod krzywą precyzja-przypomnienie; RF, las losowy; ROC, krzywa ROC; wskaźnik F1, średnia harmoniczna precyzji i przypomnienia; UA, kwas moczowy; EOS, eozynofile; PCT, trombocytokryt; BASO%, odsetek bazofilów, TG, trójglicerydy.

Rysunek 2. Skuteczność modeli uczenia maszynowego w wykrywaniu powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością na podstawie wyników rutynowych badań laboratoryjnych w kohorcie odkrywczej

(A) Porównanie wielu algorytmów uczenia maszynowego przy użyciu kluczowych wskaźników wydajności, w tym AUC, czułości, swoistości, PPV, NPV, dokładności i wyniku F1. Wyniki uzyskane w ramach pięciokrotnej walidacji krzyżowej podano jako średnie \pm odchylenia standardowe. Dane źródłowe udostępniono w pliku danych źródłowych.

(B) Mapa cieplna porównująca wartości AUC różnych modeli. Do oceny różnic między obszarami pod krzywymi ROC zastosowano test DeLonga, nieparametryczną metodę statystyczną.

- (C) Krzywe ROC modelu RF do wykrywania powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością.
- (D) Mapa cieplna macierzy pomyłek ilustrująca dokładność, czułość i swoistość prognoz modelu RF.
- (E) Krzywe ROC modelu XGBoost do wykrywania powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością.
- (F) Mapa cieplna macierzy pomyłek ilustrująca dokładność, czułość i swoistość prognoz modelu XGBoost.

HM, wysoka krótkowzroczność; RD, odwarstwienie siatkówki; MD, zwyrodnienie plamki żółtej; CN, neowaskularyzacja naczyń; PPV, wartość predykcyjna dodatnia; NPV, wartość predykcyjna ujemna; AUC, obszar pod krzywą ROC; ROC, krzywa charakterystyki operacyjnej odbiornika; wynik F1, średnia harmoniczna precyzji i przywołania; RF, las losowy; DT, drzewo decyzyjne; GB, wzmacnianie gradientowe; KNN, k najbliższych sąsiadów; LGBM, lekka maszyna wzmacniająca gradient; LR, regresja logistyczna; MLP, wielowarstwowy perceptron; NB, naiwny Bayes; XGBoost, ekstremalne wzmacnianie gradientowe.

Rysunek 3. Charakterystyka cech i identyfikacja ostatecznego modelu do wykrywania powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością w kohorcie odkrywczej

- (A) Wartości AUC dla modeli o różnej liczbie cech wskazują, że model RF wykorzystujący wszystkie cechy osiągnął lepsze wyniki niż model z 8 cechami ($P = 0,0227$), ale nie osiągnął istotnie lepszych wyników niż model z 9 cechami ($P = 0,0970$). W odniesieniu do modelu XGBoost model zawierający wszystkie cechy osiągnął lepsze wyniki niż model z 19 cechami ($P < 0,0010$), ale nie osiągnął znacząco lepszych wyników niż model z 20 cechami ($P = 0,1860$). Do oceny różnic między obszarami pod krzywymi ROC zastosowano test DeLonga (dwustronny). Dane źródłowe są dostępne w pliku danych źródłowych.
- (B) Wyniki rankingu ważności cech dla wszystkich zmiennych związanych z powikłaniami wysokiej krótkowzroczności.
- (C) Krzywe ROC modelu RF opartego na dziewięciu najważniejszych cechach do wykrywania powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością.
- (D) Krzywe PR-AUC modelu RF opartego na dziewięciu najważniejszych cechach.

(E) Mapa cieplna macierzy pomyłek ilustrująca dokładność, czułość i swoistość prognoz modelu RF opartego na dziewięciu wybranych cechach.

HM, wysoka krótkowzroczność; RD, odwarstwienie siatkówki; MD, zwyrodnienie plamki żółtej; CN, neowaskularyzacja naczyńki; PPV, wartość predykcyjna dodatnia; NPV, wartość predykcyjna ujemna; AUC, pole pod krzywą ROC; ROC, krzywa ROC; PR-AUC, pole pod krzywą precyzja–odzyskiwalność; RF: las losowy; XGB, ekstremalne wzmocnienie gradientowe; EOS, eozynofile; PCT, trombocytokryt; BASO%, odsetek bazofilów; M, monocyty; UA, kwas moczowy; LPB, apolipoproteina b; BASO, bazofile; EOS%, odsetek eozynofili; TG, trójglicerydy; P, fosfor; LDL, lipoproteiny o niskiej gęstości; HB, hemoglobina; GLB, globulina; PA, prealbumina; MPV, średnia objętość płytek krwi; PT, czas protrombinowy; DD, d-dimer; FIB, fibrynogen; GLU, glukoza; LDH, dehydrogenaza mleczanowa; SHAP, SHapley Additive exPlanations.

Rysunek 4. Zewnętrzna walidacja ostatecznego modelu RF w kohortach walidacyjnych 1 i 2

(A) Krzywe ROC modelu RF opartego na dziewięciu najważniejszych cechach do wykrywania powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością w kohorcie walidacyjnej 1.

(B) Krzywe PR-AUC modelu RF opartego na dziewięciu najważniejszych cechach w kohorcie walidacyjnej 1.

(C) Mapa cieplna macierzy pomyłek ilustrująca dokładność, czułość i swoistość prognoz modelu RF opartego na dziewięciu wybranych cechach w kohorcie walidacyjnej 1.

(D) Krzywe ROC modelu RF opartego na dziewięciu najważniejszych cechach do wykrywania powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością w kohorcie walidacyjnej 2.

(E) Krzywe PR-AUC modelu RF opartego na dziewięciu najważniejszych cechach w kohorcie walidacyjnej 2.

(F) Mapa cieplna macierzy pomyłek ilustrująca dokładność, czułość i swoistość prognoz modelu RF opartego na dziewięciu wybranych cechach w kohorcie walidacyjnej 2.

(G) W kohorcie walidacyjnej 1 przeprowadzono porównanie wielu algorytmów uczenia maszynowego przy użyciu kluczowych wskaźników wydajności, w tym AUC, czułości, swoistości, PPV, NPV, dokładności i wyniku F1. Z wyjątkiem

ostatecznego modelu RF, wydajność wszystkich pozostałych modeli została przeanalizowana przy użyciu pełnego zestawu zmiennych z badań krwi jako cech wejściowych. Dane źródłowe są udostępnione w pliku danych źródłowych.

(H) W kohorcie walidacyjnej 2 przeprowadzono porównanie wielu algorytmów uczenia maszynowego przy użyciu kluczowych wskaźników wydajności, w tym AUC, czułości, swoistości, PPV, NPV, dokładności i wyniku F1. Z wyjątkiem ostatecznego modelu RF, wydajność wszystkich pozostałych modeli analizowano przy użyciu pełnego zestawu zmiennych z badań krwi jako cech wejściowych. Dane źródłowe są udostępnione w pliku danych źródłowych.

HM, wysoka krótkowzroczność; RD, odwarstwienie siatkówki; MD, zwyrodnienie plamki żółtej; CN, neowaskularyzacja naczyńki; PPV, wartość predykcyjna dodatnia; NPV, wartość predykcyjna ujemna; AUC, pole pod krzywą ROC; ROC, krzywa ROC; PR-AUC, pole pod krzywą precyzja–przypomnienie; RF, las losowy; DT, drzewo decyzyjne; GB, gradient boosting; KNN, k-najbliższych sąsiadów; LGBM, lekka maszyna wzmacniająca gradient; LR, regresja logistyczna; MLP, wielowarstwowy perceptron; NB, naiwny Bayes; XGBoost, ekstremalne wzmacnianie gradientowe.

Rysunek 5. Krzywe kalibracji dla modelu RF w kohorcie odkrywczej oraz kohortach walidacyjnych 1 i 2

(A) Krzywa kalibracji modelu RF dla kohorty odkrywczej, pokazująca dobrą kalibrację dla HM i HM związanego z MD przy wyższych prawdopodobieństwach przewidywanych ($>0,6$). Model nieznacznie przeszacował HM z zaćmą i niedoszacował HM z neowaskularyzacją naczyńki, jaskrą i RD, co wskazują krzywe poniżej linii idealnej.

(B) Krzywa kalibracji modelu RF dla kohorty walidacyjnej 1, o wydajności podobnej do tej w kohorcie odkrywczej.

(C) Krzywa kalibracji modelu RF dla kohorty walidacyjnej 2, potwierdzająca wiarygodność i uogólnialność modelu.

HM, wysoka krótkowzroczność; RD, odwarstwienie siatkówki; MD, zwyrodnienie plamki żółtej; CN, neowaskularyzacja naczyńki;

RF: las losowy.

Rysunek 6. Analiza przydatności klinicznej modelu

(A) Wykres podsumowujący SHAP przedstawiający względne znaczenie dziewięciu wybranych cech na podstawie ich średnich wartości bezwzględnych SHAP, zapewniający ogólny wgląd w zachowanie modelu.

(B) Wykresy zależności SHAP pokazujące wpływ poszczególnych cech na prognozy modelu. Opracowaliśmy ogólnodostępną aplikację internetową wspierającą integrację kliniczną, która jest dostępna pod [adresem https://high-myopia.streamlit.app/](https://high-myopia.streamlit.app/). Ta interaktywna platforma pozwala lekarzom wprowadzić dziewięć wymaganych , a następnie automatycznie oblicza i wyświetla przewidywane ryzyko w oparciu o model lasu losowego.

HM, wysoka krótkowzroczność; RD, odwarstwienie siatkówki; MD, zwyrodnienie plamki żółtej; CN, neowaskularyzacja naczyńki. SHAP, SHapley Additive exPlanations; UA, kwas moczowy; EOS%, odsetek eozynofili; TG, trójglicerydy; EOS, eozynofile; LPB, apolipoproteina B; M, monocyty; PCT, hematokryt; BASO%, odsetek bazofili; BASO, bazofile.

Rysunek 7. Zewnętrzna walidacja modelu przesiewowego RF w kohortach szpitalnych i środowiskowych.

(A) Schemat przebiegu badań przesiewowych w prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w warunkach szpitalnych.

(B) Mapa cieplna macierzy pomyłek przedstawiająca skuteczność prognozowania (dokładność, czułość i swoistość) modelu RF w kohorcie szpitalnej.

(C) Podsumowanie wskaźników prognostycznych (dokładność, czułość, swoistość, PPV i NPV) modelu RF w kohorcie szpitalnej. Dane źródłowe są dostępne w pliku danych źródłowych.

(D) Schemat przebiegu badań przesiewowych w przekrojowym badaniu społecznościowym.

HM, wysoka krótkowzroczność; RD, odwarstwienie siatkówki; MD, zwyrodnienie plamki żółtej; CN, neowaskularyzacja naczyńki;

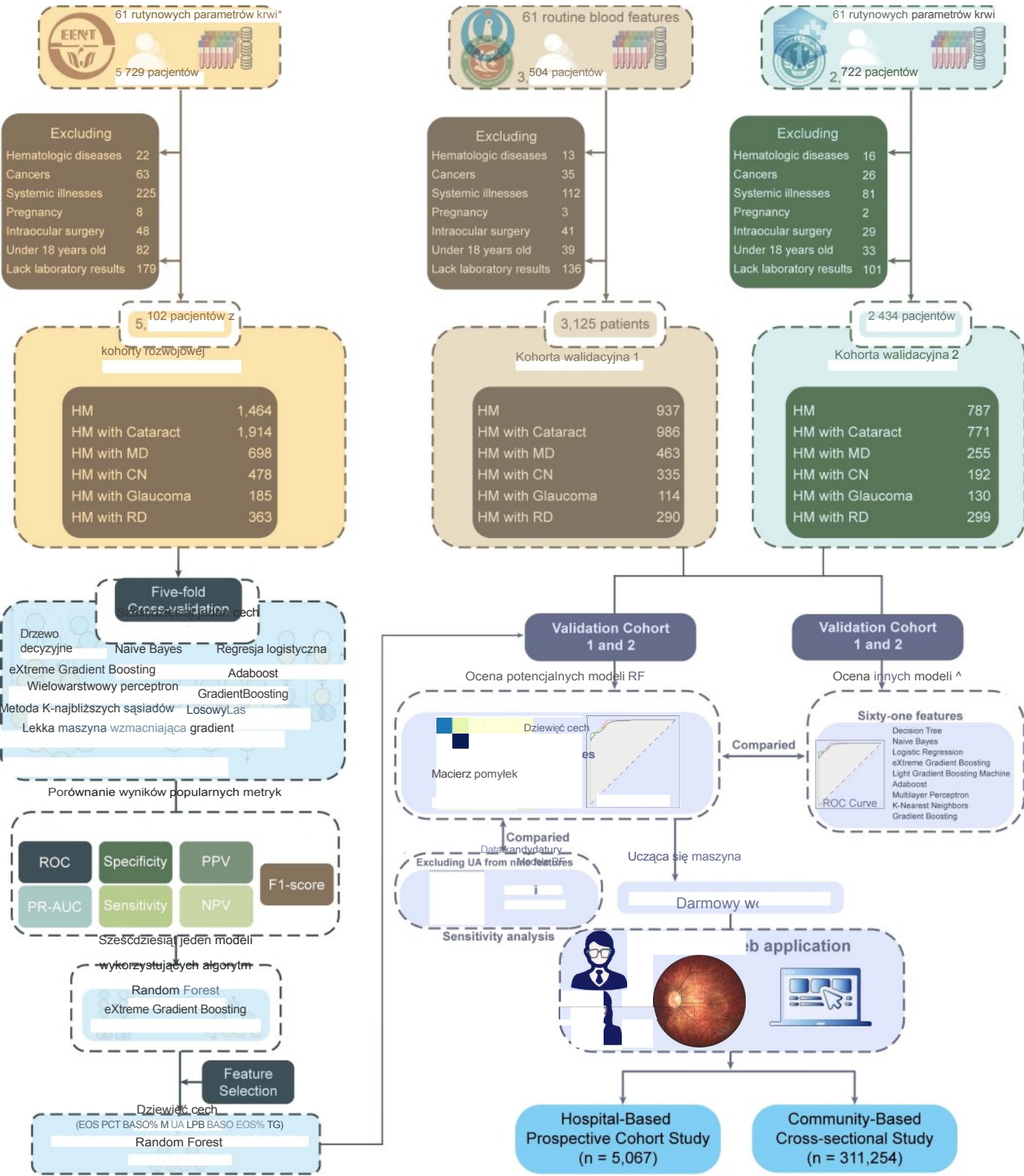
PPV, wartość predykcjna dodatnia; NPV, wartość predykcjna ujemna; RF: las losowy.

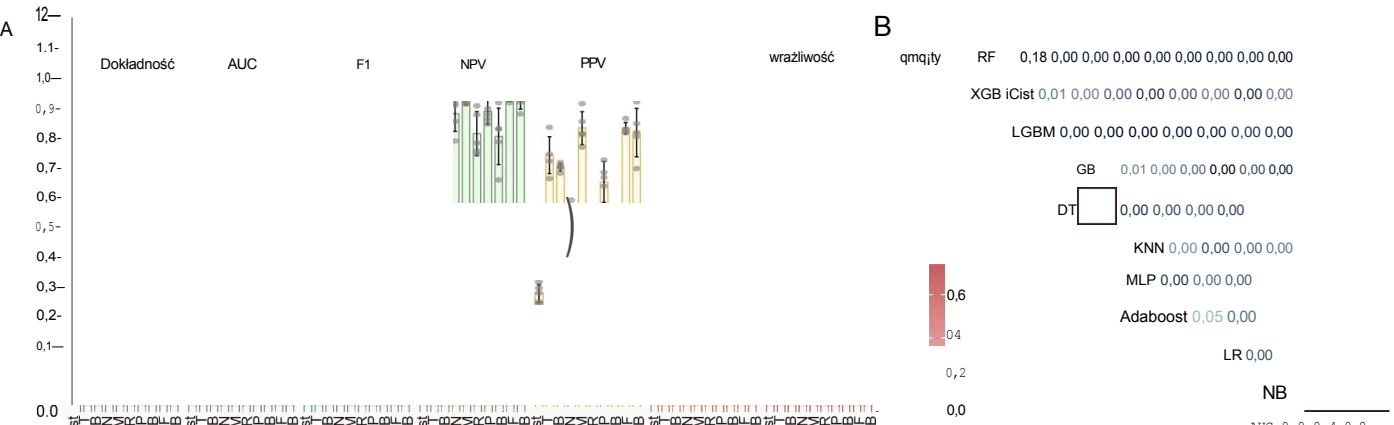
Podsumowanie redakcyjne

Autorzy opracowali model uczenia maszynowego wykorzystujący rutynowe badania krwi, który pozwala zidentyfikować osoby o podwyższonym ryzyku powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością. Wyniki badań przemawiają za przeprowadzaniem badań przesiewowych podczas rutynowych badań kontrolnych w celu umożliwienia wcześniejszego skierowania pacjenta do specjalisty.

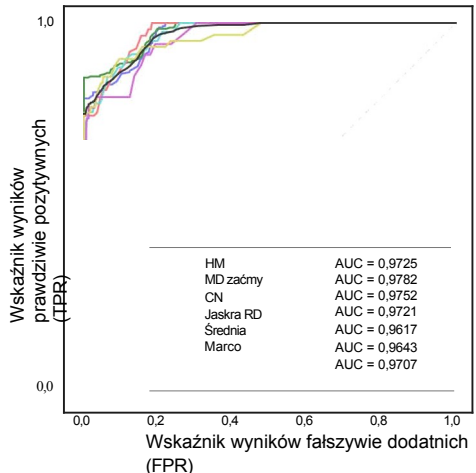
Informacje dotyczące recenzji: Redakcja czasopisma „*Nature Communications*” dziękuje Mengtianowi Kangowi, Carli Lança oraz pozostałym anonimowym recenzentom za wkład w recenzję niniejszej pracy. Dokumentacja recenzji jest dostępna.

ARTYKUŁ W DRUKU
SERWISIE „PRAWO PRESS”

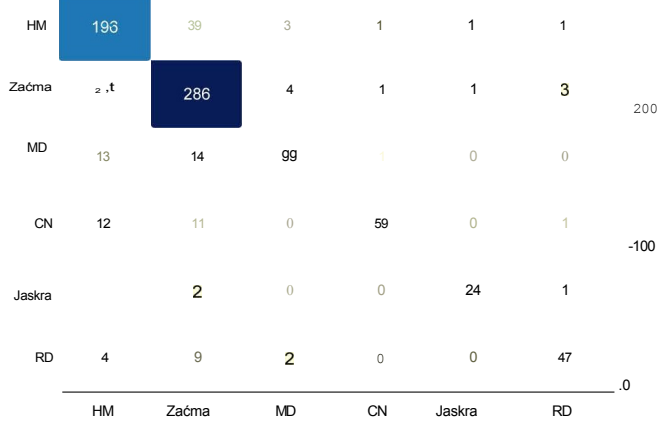




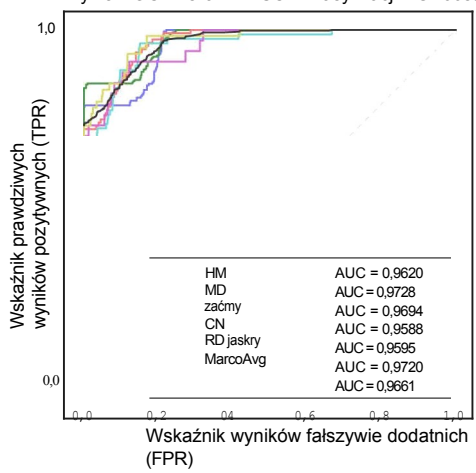
C Klasyfikacja metod losowego lasu Krzywe ROC i AUC



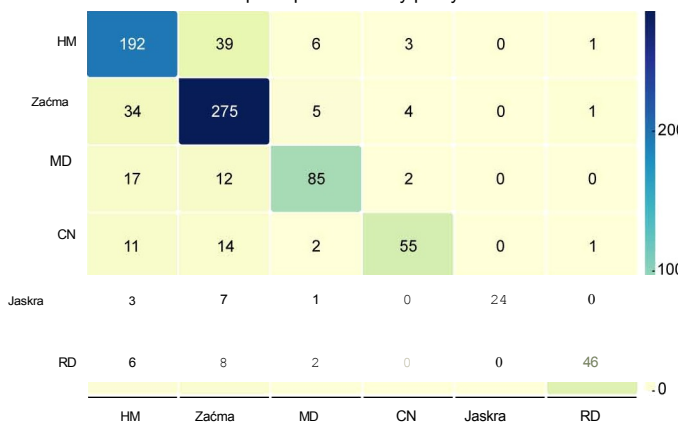
D Mapa cieplna macierzy pomyłek

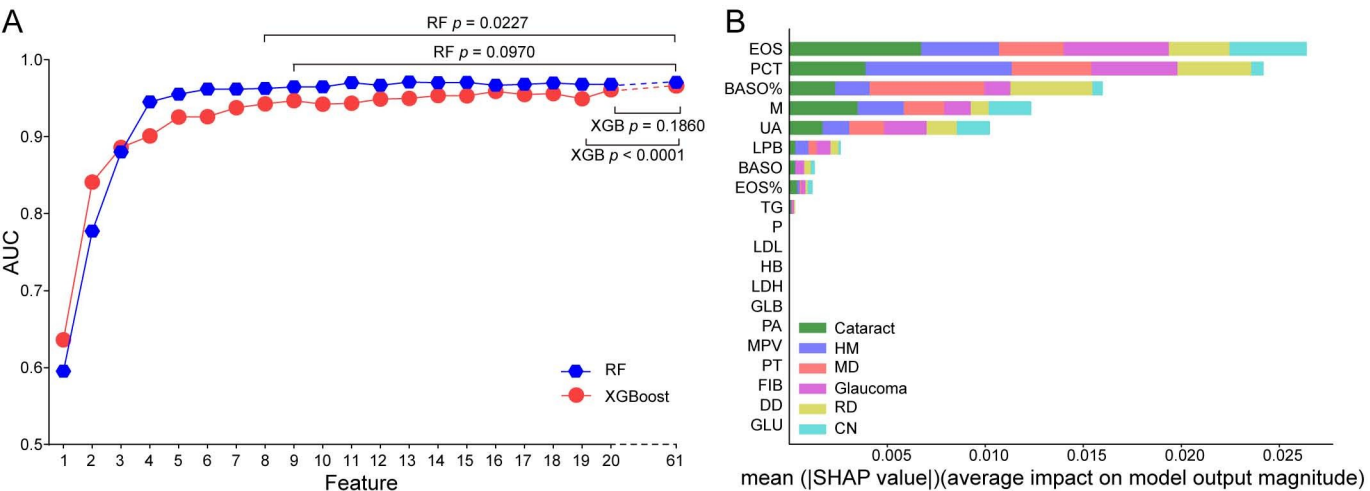


E Krzywe ROC i wskaźnik AUC w klasyfikacji XGBoost

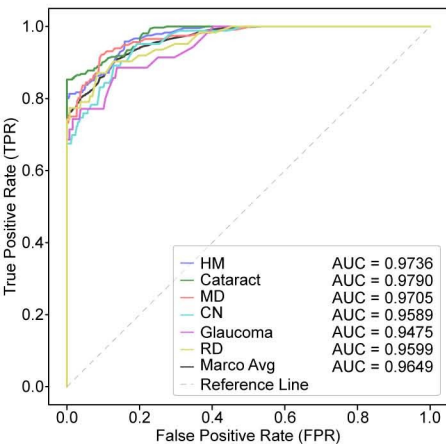


F Mapa cieplna macierzy pomyłek

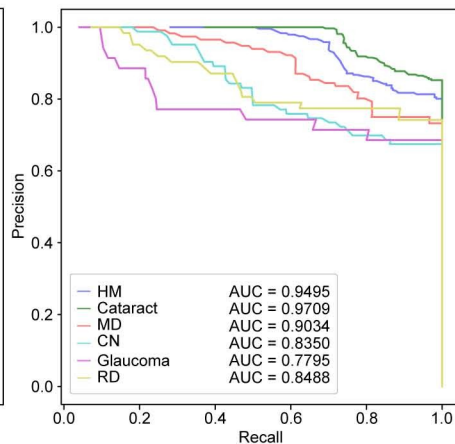




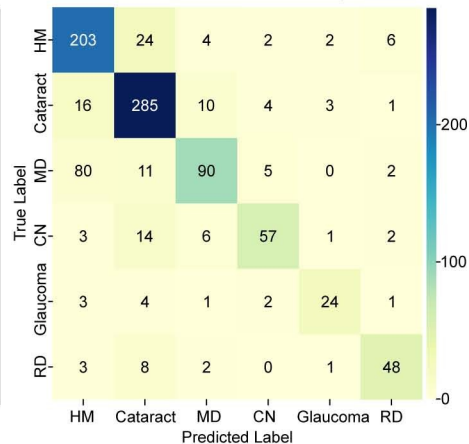
C Random Forest Classification ROC Curves and AUC

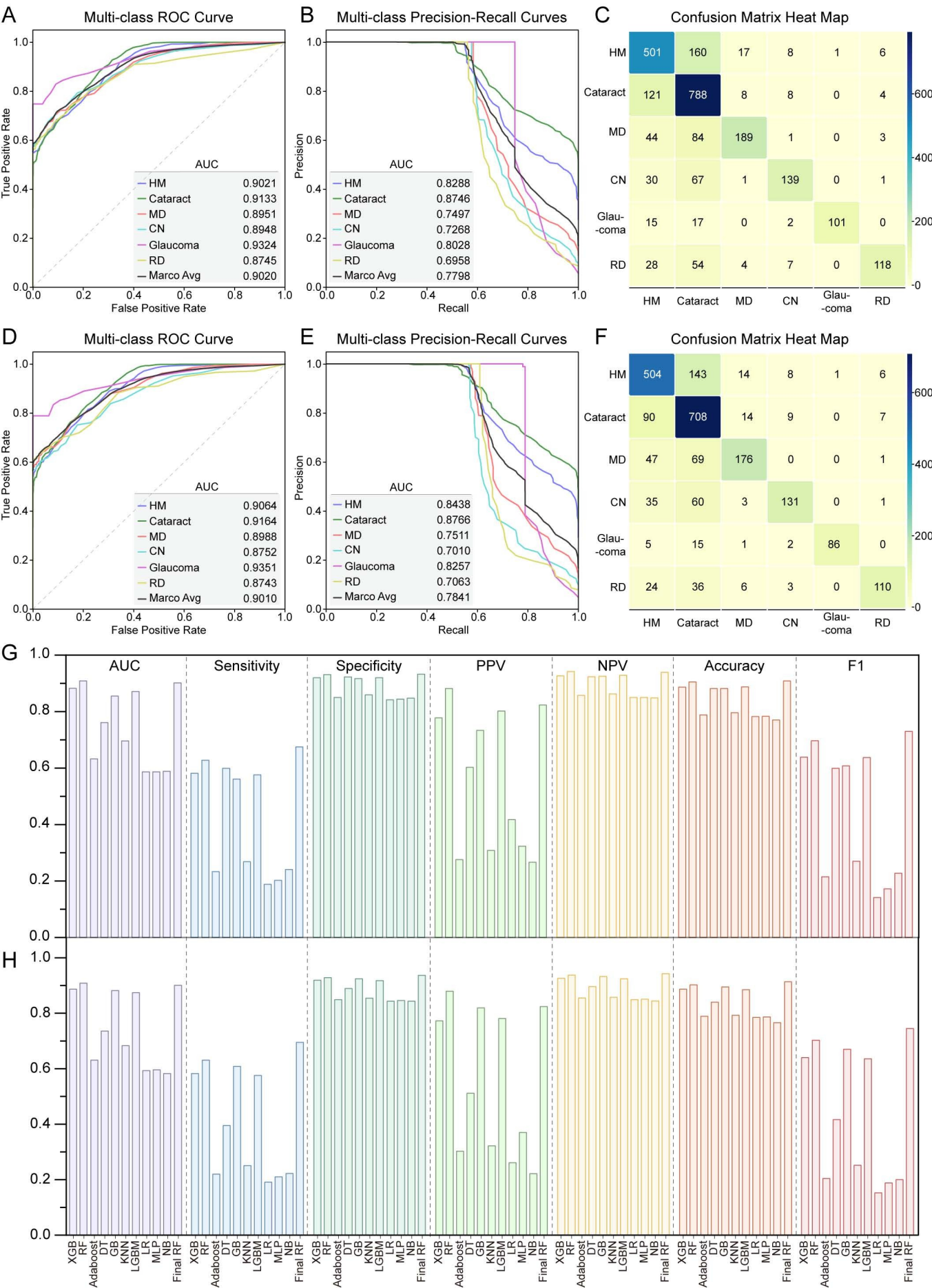


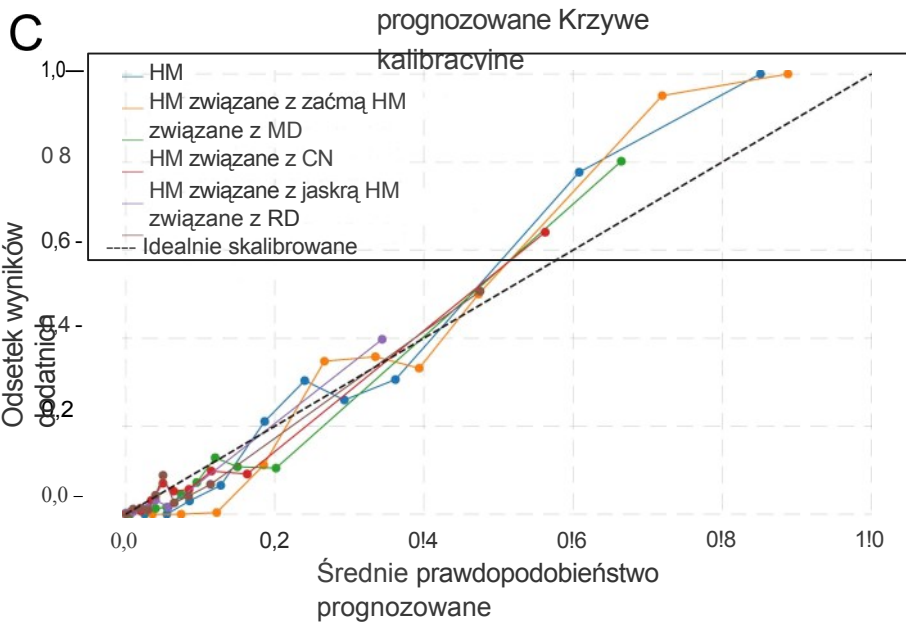
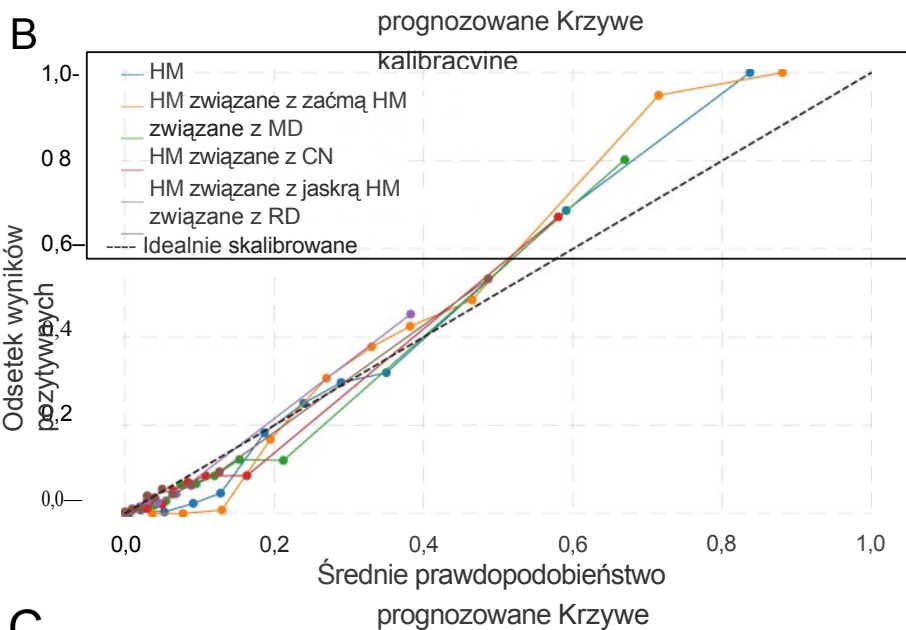
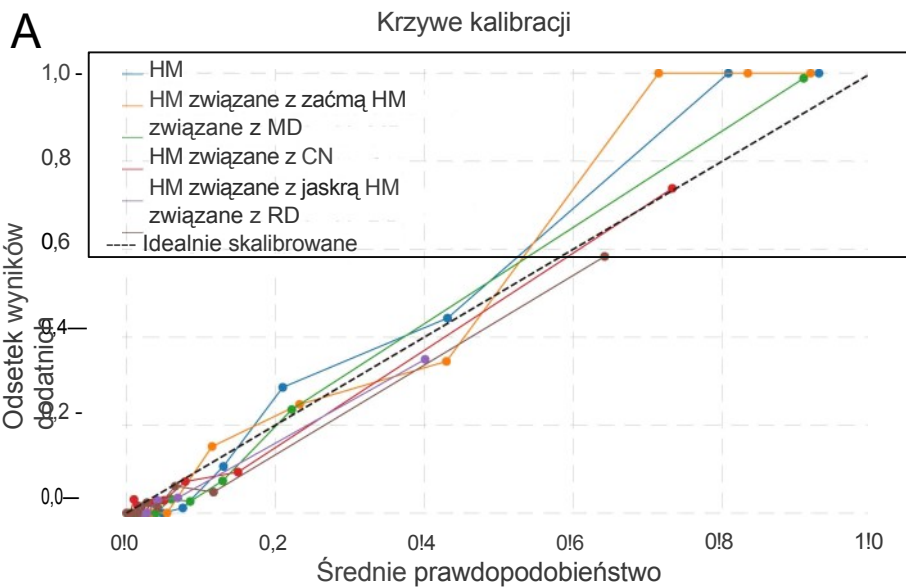
D Random Forest Classification PR Curves and AUC



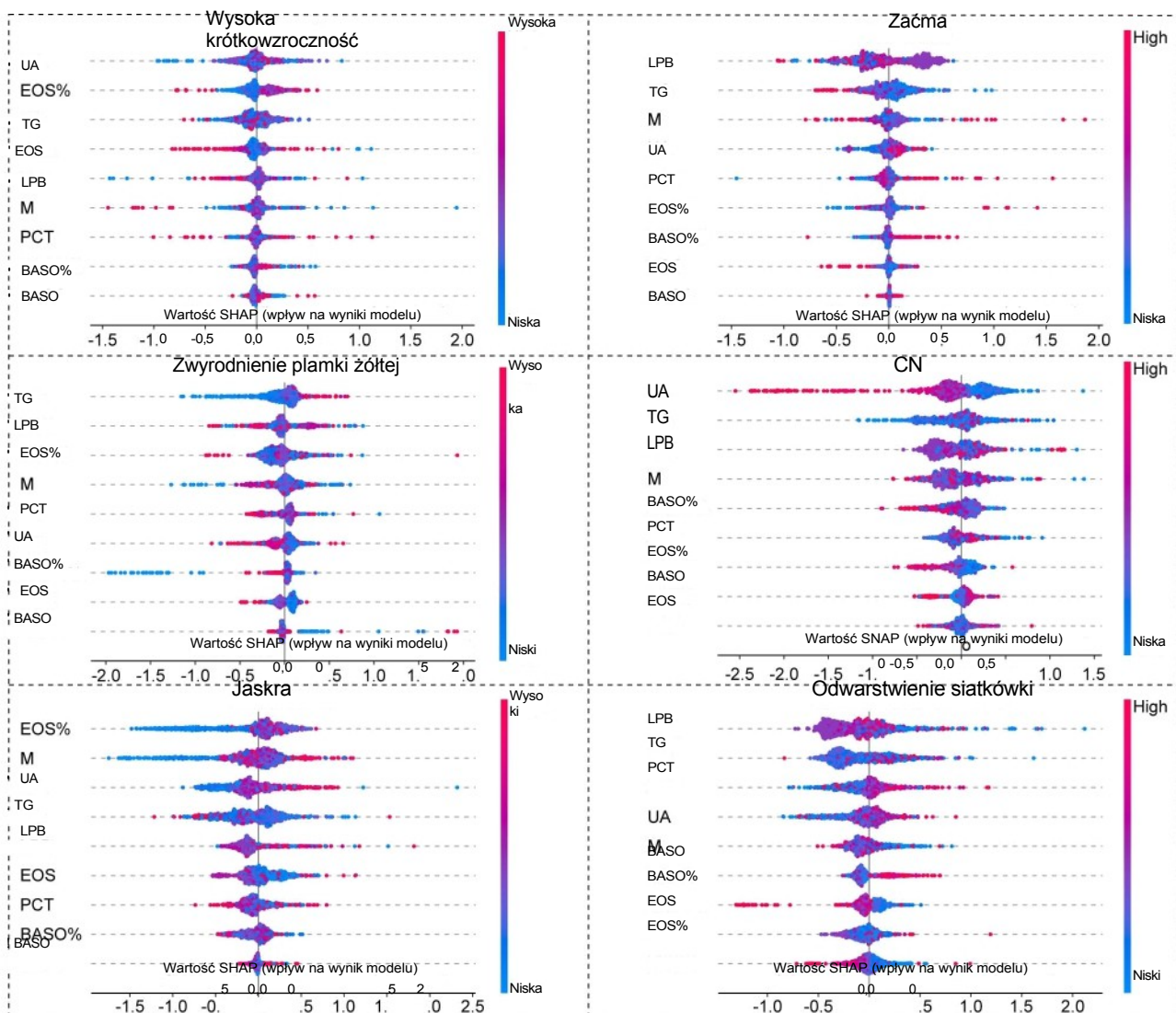
E Confusion Matrix Heat Map







A



B

Badania przesiewowe w kierunku powikłań silnej krótkowzroczności

Wprowadź poniższe wskaźniki kliniczne w celu wykrycia powikłań związanych z wysoką krótkowzrocznością:

Liczba eozynofili ($10^9/l$): 0,07

Współczynnik płytek krwi (%):

+

0,17

+

Odsetek bazofilów (%): 0,5

Kwas moczowy (pmol/l):

180,0

Liczba monocytów ($10^9/l$): 0,37

Lipoproteina B (g/l):

0,8

Liczba bazofilów ($10^9/l$):

0,02

Odsetek eozynofili (%):

0,17

Triglicerydy (mmol/l):

1,95

Prognoza

Przewidywana klasa: Wysoka krótkowzroczność

Prawdopodobieństwo: 71,0%

Rozkład prawdopodobieństwa prognozy

Predicted Probabilities for Each complications of high myopia

