

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней  
Академии наук Республики Башкортостан»

М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов,  
А.Л. Ярмухаметова

# Возрастная макулярная дегенерация

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
*Апрель*

Москва – 2013

## Содержание

**Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л.** Возрастная макулярная дегенерация.– М.: Апрель, 2013.– 196 с.: ил.

Монография посвящена вопросам патогенеза, диагностики и лечения возрастной макулярной дегенерации. Подробно описана современная концепция развития заболевания, учтены основные факторы риска, собрана последняя информация о методах диагностики, рассмотрены морфофункциональные особенности заболевания, а также представлены различные методы лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации.

В монографии представлены схемы, таблицы, данные офтальмоскопии, оптической когерентной томографии, что позволяет объективно оценить эффективность предложенных диагностических и лечебных мероприятий при возрастной макулярной дегенерации.

Книга предназначена для врачей-офтальмологов.

ISBN 978-5-905212-24-6

© Авторы, 2013

Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения авторов.

Предисловие .....	5
<b>ГЛАВА 1. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации .....</b>	<b>7</b>
1.1. Формат пандемии.....	9
1.2. Фенотипические и генотипические аспекты.....	10
1.3. Причинно-следственная цепь .....	14
1.4. Хориоидальная неоваскуляризация и формирование дисциформного рубца .....	33
1.5. Иммунный профиль при патологии сетчатки.....	41
<b>ГЛАВА 2. Международная классификация возрастной макулярной дегенерации .....</b>	<b>51</b>
2.1. Сухая форма возрастной макулярной дегенерации.....	53
2.2. Влажная форма возрастной макулярной дегенерации .....	58
2.3. Зарубежные классификации.....	59
2.4. Классификация влажной формы возрастной макулярной дегенерации, принятая Macular Photocoagulation Study Group .....	61
2.5. Отечественные классификации .....	66
<b>ГЛАВА 3. Аксиомы исследования центрального отдела сетчатки .....</b>	<b>71</b>
3.1. Субъективная картина патологии макулы.....	73
3.2. Вариабельность визометрии .....	75
3.3. Значимость офтальмоскопии. Взгляд изнутри.....	78
3.4. Тест Амслера.....	88
3.5. Статическая периметрия на компьютерном анализаторе полей зрения .....	90
3.6. Микропериметрическая функциональная оценка макулярной области при развитии неоваскулярной мембраны .....	92
3.7. Морфология неоваскуляризации в свете оптической когерентной томографии.....	94
3.8. Флуоресцентная визуализация невидимых структур .....	102
3.9. Исследование сосудистого русла сетчатки .....	103
3.10. Новое программное обеспечение для оценки картины глазного дна.....	109

<b>ГЛАВА 4. Современные подходы к терапии возрастной макулярной дегенерации сетчатки</b> .....	113
4.1. Профилактика развития возрастной макулярной дегенерации .....	115
4.2. Лазерная коагуляция сетчатки .....	121
4.3. Фотодинамическая терапия .....	124
4.4. Лазерная транспупиллярная термотерапия .....	128
4.5. Современные тенденции макулярной хирургии .....	130
4.6. Интравитреальная фармакотерапия .....	138
4.7. Влияние антиVEGF терапии на различные типы влажной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки .....	146
4.8. Многофакторное лечение макулярного отека .....	153
<b>ГЛАВА 5. Морфофункциональные типы неоваскулярной мембраны</b> .....	159
5.1. Дизайн клинического исследования .....	161
5.2. Клинико-морфологические особенности макулярной области при различных формах неоваскулярной мембраны .....	162
<b>ГЛАВА 6. Экспериментальная модель дегенерации сетчатки</b> .....	171
6.1. Лазериндуцированные модели хориоидальной неоваскуляризации .....	175
6.2. Хориоидальная неоваскуляризация, индуцированная световым излучением .....	177
6.3. Генномодифицированные модели макулярной дегенерации .....	179
6.4. Модель макулярной дегенерации, индуцированная хирургическим путем .....	180
6.5. Инфекционная модель неоваскуляризации .....	186
Заключение .....	190
Список сокращений .....	194

Зрение — место встречи вещей и мыслей,  
это жемчужные ворота между солнцем и душой.

*Юстейн Гордер*

## Предисловие

Зрение человека — психофизиологический процесс восприятия и обработки объектов окружающего мира, осуществляемый зрительной системой и позволяющий получать представление о величине, форме и цвете предметов, их взаимном расположении и расстоянии между ними (Ерошевский Т.И., Бочкарева А.А., 1977; D.H. Hubel, 1990).

Возрастная макулярная дегенерация является одной из основных причин ухудшения центрального зрения, необратимой слепоты и инвалидности. В отечественной литературе встречаются такие названия заболевания, как сенильная макулярная дегенерация, центральная хориоретинальная дистрофия, дистрофия по типу Кунта-Юниуса. Впервые заболевание было описано О. Нааб в 1885 г.

В конце XX — начале XXI века произошли кардинальные перемены в понимании патогенеза, диагностических мероприятий и лечения заболевания. Основными моментами, повлиявшими на дальнейшее развитие научных исследований и представления проблемы в нынешнем свете, были:

- 1997 г. — внедрение оптических когерентных томографов в клиническую практику, что позволило существенно дополнить, а в некоторых случаях и заменить ангиографические исследования;
- 2004 г. — впервые в офтальмологической практике использован препарат, блокирующий фактор роста эндотелия сосудов. В 2010 г. Наполеоне Феррара получил премию за открытие фактора роста эндотелия сосудов и разработку лекарственных препаратов, направленных на его блокировку, в лечении влажной формы возрастной макулярной дегенерации;
- 2005 г. — идентифицирован ген фактора комплемента Н (известный как CFH — complement factor H), его мутация расценивается как основной фактор риска развития возрастной макулярной дегенерации.

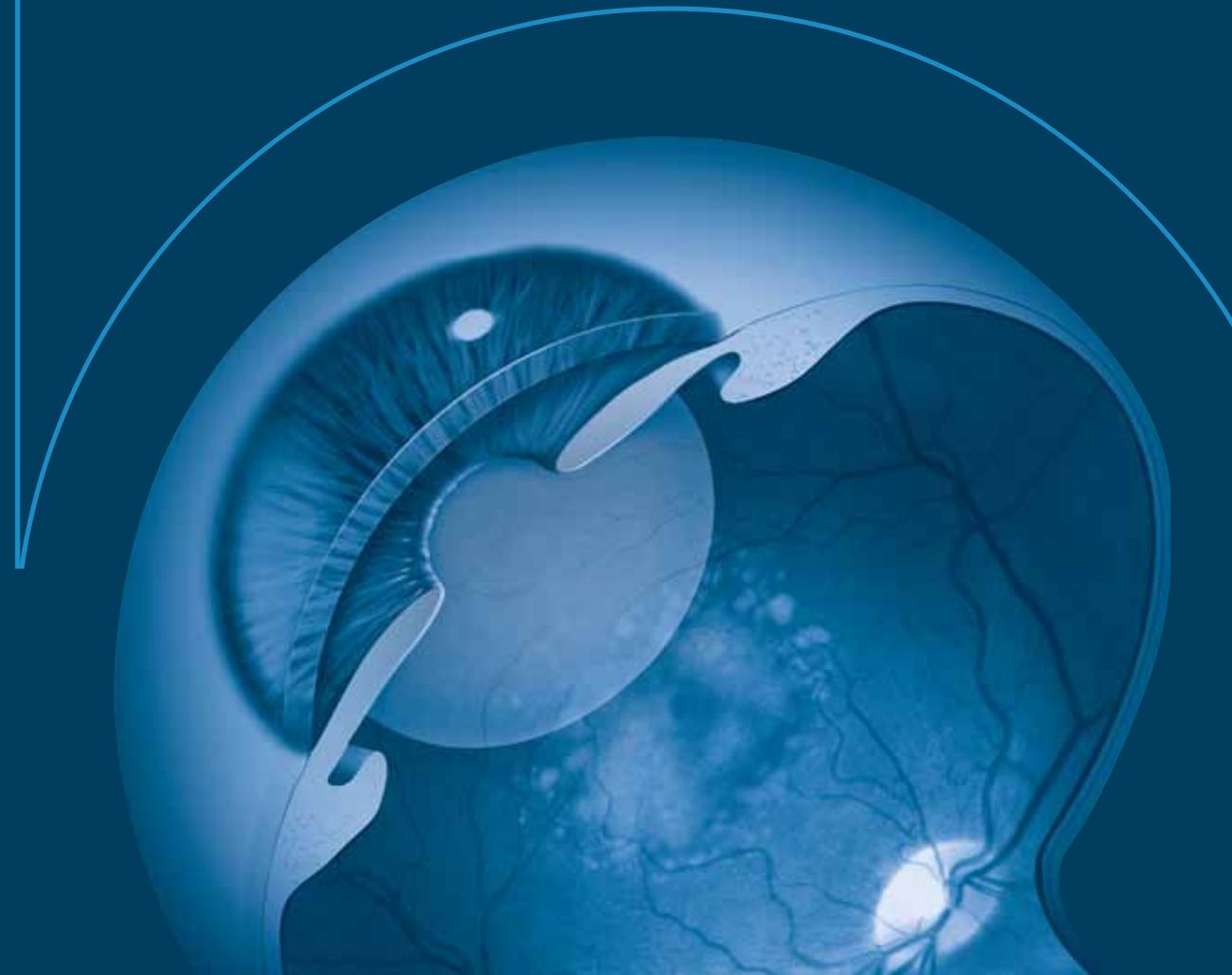
Данные открытия были столь значимыми, что в корне перевернули «золотые стандарты» диагностики и лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации.

В настоящее время происходит совершенствование средств визуализации глазного дна, раскрываются новые механизмы патогенеза и ведутся поиски новых лекарственных средств, направленных на борьбу с возрастной макулярной дегенерацией.

**Глава**

**1**

**Патогенетические аспекты  
возрастной макулярной  
дегенерации**



---

## 1.1. Формат пандемии

---

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной потери центрального зрения у пожилых лиц в экономически развитых странах (Лысенко В.С., 2001; Bird A.C. et al., 1995). Тяжесть заболевания обусловлена центральной локализацией процесса, двусторонним характером поражения и хроническим прогрессирующим течением (Лысенко В.С., 2001). Хотя определение ВМД варьирует в различных исследованиях, в целом можно сказать, что данное заболевание характеризуется одним или несколькими из следующих признаков:

- наличием обширных друз;
- изменениями пигментного эпителия (гипо- или гиперпигментация);
- географической атрофией пигментного эпителия сетчатки и хориокапилляров;
- неоваскулярной макулопатией.

Друзы визуализируются как желтовато-белые депозиты под пигментным или нейросенсорным эпителием сетчатки. У пожилых людей ограниченное число маленьких друз (меньше 63 мкм в диаметре) встречается достаточно часто, что не является проявлением заболевания, риск потери зрения у таких пациентов минимальный. На ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно на протяжении многих лет.

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ВМД является причиной 9% случаев (около 3 млн человек) слепоты вследствие глазной патологии, занимая 3-е место после катаракты и глаукомы. В России

заболеваемость ВМД составляет 15 на 1000 населения (Либман Е.С., Шахова Е.В., 2001). В США ранняя стадия ВМД выявлена у 8 млн американцев, поздняя стадия ВМД — примерно у 1,75 млн в возрасте 40 лет и старше (Sperduto R.D. et al., 1993). По данным исследования Eye Diseases Prevalence Research Group, ожидается, что из-за старения населения к 2020 г. количество пациентов с ВМД увеличится почти в 2 раза (Friedman D.S. et al., 2004). С возрастом заболеваемость, частота и темпы прогрессирования ВМД нарастают. В исследовании Beaver Dam Eye Study заболеваемость любой формы ВМД составляет менее 10% от общей глазной патологии среди людей в возрасте от 43 до 54 лет и более 30% в возрастной группе от 75 до 85 лет (Beatty S. et al., 2001). В Los Angeles Latino Eye Study частота выявления поздней стадии ВМД увеличивалась от 0% у обследованных в возрасте 40-49 лет до 8,5% в возрастной группе 80 лет и старше (Delcourt C. et al., 2001).

В последние годы наблюдается значительный рост заболевания в молодом возрасте, что ведет к инвалидизации трудоспособного населения (Мошетьева Л.К. с соавт., 2007).

По оценкам специалистов, влажная форма ВМД встречается в 10-20% случаев, однако в 80-90% случаев данная форма заболевания является причиной значительной потери зрения (Измайлов А.С., Балашевич Л.И., 2001; Ferris F.L. et al., 1984; Gass J.D. et al., 1994; Hammond B.R. et al., 1996; Delcourt C. et al., 2001).

## 1.2. Фенотипические и генотипические аспекты

В исследовании Age-Related Eye Disease Study (AREDS) были выделены факторы риска развития поздней стадии заболевания. Была разработана балльная система, согласно которой каждому глазу присваивался 1 фактор риска при наличии одной или более крупных друз ( $\geq 125$  мкм, ширина крупной вены на краю диска) и 1 фактор риска при наличии изменений в пигментном эпителии. Факторы риска для обоих глаз суммировались и давали 5-уровневую шкалу (0-4), в соответствии с которой приблизительный риск развития поздней стадии ВМД в течение 5 лет как минимум на одном глазу возрастает в соответствии со следующей последовательностью:

- нет факторов — 0,5%;
- один фактор — 3%;
- два фактора — 12%;
- три фактора — 25%;
- четыре фактора — 50%.

Для пациентов, не имеющих крупных друз, наличие промежуточных друз (63 мкм) на обоих глазах расценивается как один фактор риска. В целом риск развития поздней стадии ВМД характеризуется:

- низкий — менее 12%;
- средний — примерно 25%;
- высокий — примерно 50%.

У пациентов с поздней стадией заболевания на одном глазу риск развития поздней стадии заболевания на другом глазу выше. Поздняя стадия ВМД на одном глазу соответствует двум факторам риска. Дополнительными факторами риска являются наличие крупных друз и/или аномалий пигментного эпителия на другом глазу, который подвержен развитию поздней стадии ВМД. Таким образом, у пациентов с поздней стадией ВМД на одном глазу 5-летний риск развития поздней стадии ВМД на другом глазу возрастает в соответствии со следующей последовательностью: два фактора риска — 15%, три фактора — 35%, четыре фактора — 53% (табл. 1.1).

По результатам различных исследований, основными факторами риска развития ВМД следует считать:

- возраст;
- курение;
- этническую принадлежность;
- наследственность.

Исследования взаимосвязи ВМД с низким уровнем антиоксидантов в организме, атеросклеротическим поражением сосудов, нарушением липидного и углеводного обменов, изменением гормонального статуса, повышенной инсоляцией, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями дают противоречивые результаты.

Таблица 1.1

### 5-летний риск развития поздней стадии возрастной макулярной дегенерации

Факторы риска	Пациенты без признаков поздней стадии ВМД на обоих глазах	Пациенты с поздней стадией ВМД на одном глазу
0	0,4%	*
1	3,1%	*
2	11,8%	14,8%
3	25,9%	35,4%
4	47,3%	53,1%

Примечание: \* — поздняя стадия ВМД на одном глазу соответствует двум факторам риска.

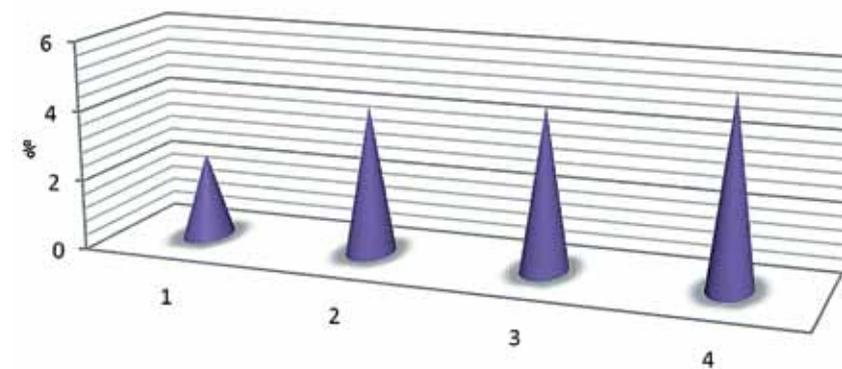


Рис. 1.1. Распространенность возрастной макулярной дегенерации в различных этнических группах: 1 — афроамериканцы; 2 — латиноамериканцы; 3 — китайцы, 4 — представители белой расы.

Главным фактором риска развития ВМД является **возраст**. Установлено, что с возрастом заболеваемость, частота и темпы прогрессирования ВМД и большинства связанных с этим состоянием признаков (например, наличие крупных друз) нарастают (Beatty S. et al., 2001; Delcourt C. et al., 2001; Smith W. et al., 2001).

Результатами многочисленных рандомизированных проспективных контролируемых исследований доказано, что **курение** является одним из основных факторов развития ВМД (Human L.G. et al., 1983; Vinding T. et al., 1992; McCarty C.A. et al., 2001). Выявлена прямая зависимость между развитием поздней стадии ВМД и количеством выкуренных сигарет (Delcourt C. et al., 1998). Прекращение курения приводило к снижению риска развития ВМД; риск развития ВМД у тех, кто не курил более 20 лет, был сравним с риском у некурящих (Khan J.C. et al., 2006).

ВМД чаще встречается у лиц белой расы (Klein R. et al., 1999; Mukesh B.N. et al., 2004). Результаты исследований Barbados Eye Study (Schachat A.P. et al., 1995), Baltimore Eye Study (Friedman D.S. et al., 1999), Age-Related Eye Disease Study (AREDS) и National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) (Klein R. et al., 1999) выявили, что друзы с одинаковой частотой встречаются у представителей **различных этнических групп**. Однако поздняя стадия ВМД чаще встречается у лиц белой расы по сравнению с представителями других рас. Был сделан вывод, что более высокое содержание меланина повышает уровень

резистентности пигментного эпителия и мембраны Бруха к свободнорадикальному окислению, уменьшая риск развития поздней стадии ВМД. Мультиэтническое исследование по атеросклерозу (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis) выявило процентное соотношение ВМД у жителей США в возрасте 45-85 лет (рис. 1.1): 2,4% — афроамериканцы, 4,2% — латиноамериканцы, 4,6% — китайцы, 5,4% — представители белой расы (Klein R. et al., 2006). Неоваскулярная форма ВМД чаще встречалась у китайцев по сравнению с представителями белой расы (Vinding T. et al., 1992). Такие этнические различия требуют более детального изучения.

Все большее место отводится роли **наследственного фактора** в патогенезе ВМД (Haddad S. et al., 2006; Scholl H.P.N. et al., 2007). В некоторых семьях выявляется аутосомно-доминантный тип наследования ВМД (Gass J.D. et al., 1997). В 2005 г. на хромосоме 1q31 был идентифицирован ген фактора комплемента Н (известный как CFH — complement factor H), его мутация расценивается как основной фактор риска развития ВМД (Hageman G.S. et al., 2005). За обнаружением локуса CFH последовала идентификация еще одного локуса — 10q26 и других, кодирующих фактор комплемента В (CFB), компонент комплемента 2 (C2), компонент комплемента 3 (C3) (Gold B. et al., 2006). В этих исследованиях было выдвинуто предположение, что ВМД, как и другие заболевания, связанные с возрастом, например, болезнь Альцгеймера или атеросклероз, имеет воспалительный компонент.

Таблица 1.2

**Исследования по влиянию факторов риска на патологический процесс**

Изучаемый фактор	Исследование	Год
Этническая принадлежность	Barbados Eye Study	1992-2003
	Baltimore Eye Study	1985-1988
	Age-Related Eye Disease Study (AREDS)	1992-2005
	National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)	1988-1994
	Multi-ethnic Study of Atherosclerosis	2000-2008
Изменение антиоксидантной системы	Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2)	2006-2013
	Carotenoids and Co-antioxydants in Age-Related Maculopathy Study (CARMA)	2008
	Lutein Nutrition Effects Measured by Autofluorescence (LUNA)	2006
Повышенная инсоляция	The Pathologies Oculaires Liees a l'Age (POLA)	1995-1997
Влияние эстрогенов	Women's Health Initiative Study	1991-2006
Оперативное лечение	The Beaver Dam and Blue Mountains Eye Studies	1990-2010

Факторами риска также могут являться **пониженный уровень антиоксидантов в организме**, низкое содержание каротиноидов в макулярной области. Результаты рандомизированного исследования AREDS выявили незначительное уменьшение темпов прогрессирования ВМД при применении высоких доз антиоксидантов (витамины С, Е, бета-каротин, окись цинка, окись меди). Однако исследование по приему витамина Е с целью снижения риска развития поздней стадии ВМД не принесло ожидаемых положительных результатов (Taylor H.R. et al., 2002). Данные других рандомизированных исследований по применению антиоксидантов лютеина и зеаксантина (AREDS 2, CARMA, LUNA) свидетельствуют, что данные каротиноиды могут замедлить риск прогрессирования ВМД. Было выявлено, что зеаксантин более эффективно по сравнению

с бета-каротином подавляет перекисное окисление липидов (ПОЛ). Свободные радикалы каротиноидов могут также являться источником повреждения биологических молекул. Такие антиоксиданты, как витамины Е, С, меланин, способны нейтрализовать действие свободных радикалов каротиноидов. Недавние исследования выявили, что комбинация антиоксидантов (например, каротиноидов и витамина С) лучше защищает от окислительного стресса, чем повышенная концентрация одного антиоксиданта. Однако, по данным других авторов, повышенный прием зеленых овощей, фруктов, каротиноидов не уменьшает риск развития ВМД (Cho E. et al., 2004). Также до сих пор остается невыясненным вопрос, ведет ли пониженное содержание каротиноидов в сетчатке к возникновению или прогрессированию ВМД. Существуют данные, которые свидетельствуют о пониженном

содержании макулярного пигмента при ВМД (Beatty S. et al., 2001). Следует отметить, что этот показатель очень вариабельный (Boulton M. et al., 2004).

Исследование влияния кардиоваскулярных факторов риска развития ВМД (Mares-Perlman J.A. et al., 1995; Cho E. et al., 2001; Delcourt C. et al., 2001; Tomany C.S. et al., 2004) не дают однозначного ответа. Выявлено, что у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией повышен риск развития инфаркта миокарда (Duan Y. et al., 2007; Fraser-Bell S. et al., 2008; Hogg R.E. et al., 2008). Тогда как в других исследованиях эти данные не нашли подтверждения (Tan J.S. et al., 2007; Wong T.Y. et al., 2007). Существует мнение, что повышенная концентрация кардиопротективных липопротеидов высокой плотности (HDL cholesterol) уменьшает риск развития ВМД (Human L. et al., 2007; Klein R. et al., 2007). В нескольких «случай-контроль» исследованиях выявлено, что постоянный прием омега-3 жирных кислот и рыбы (Seddon J.M. et al., 2001; Tomany S. et al., 2004; SanGiovanni J.P. et al., 2007), особенно в сочетании с линоленовой кислотой (Seddon J.M. et al., 2003; Chua B. et al., 2006), снижает риск развития поздней стадии ВМД.

Возможность вредного влияния **повышенной инсоляции** также была изучена (Taylor H.R. et al., 1992). Исследование The Pathologies Oculaires Liees a l'Age выявило, что пациенты, которые носят солнцезащитные очки, менее подвержены развитию мягких друз (Delcourt C. et al., 2001). Результаты исследования Beaver

Dam Study выявили, что у людей, проводящих меньше времени на улице, риск развития ранней стадии ВМД снижен (Klein R. et al., 2001). Однако в других исследованиях такой взаимосвязи выявлено не было (Klein R. et al., 1999).

В литературе встречаются сведения о более частом развитии ВМД у женщин, что, возможно, связано с большей продолжительностью жизни (Evans J.R. et al., 2001) и с утратой в постменопаузе защитного действия эстрогенов, направленного против распространенного атеросклероза (Smith W. et al., 2001; Snow K.K. et al., 2002; Defay R. et al., 2004). В исследовании Women's Health Initiative Study женщины принимали эстроген, эстроген с прогестероном или плацебо (Haan M.N. et al., 2006). Более 4 тысяч женщин старше 65 лет были обследованы на наличие ВМД после 5 лет лечения. В целом взаимосвязи между приемом эстрогена и развитием ВМД выявлено не было. В группе обследованных, принимавших эстроген с прогестероном, выявлено уменьшение риска развития ранних признаков (мягкие друзы) ВМД. Таким образом, эффективность лечения гормонозаместительной терапией для предотвращения риска развития неоваскулярной формы ВМД не была доказана.

В некоторых исследованиях выявлена взаимосвязь между хирургией катаракты и последующим развитием ВМД. Исследования The Beaver Dam and Blue Mountains Eye Studies выявили, что неоваскулярная форма ВМД чаще развивается после хирургии катаракты (Klein R. et al., 1994; Armbrecht A.M. et al., 2000; Wong T.Y. et al., 2000; Wang J.J. et al., 2003; Cugati S. et al., 2007).

### 1.3. Причинно-следственная цепь

Патофизиология ВМД характеризуется развитием дистрофических процессов, происходящих в пигментном эпителии, мембране Бруха, наружных слоях сетчатки и в меньшей степени — в хориокапиллярах (Coleman H.R. et al., 2008).

Хотя патогенез заболевания в настоящий момент до конца не ясен, многие исследователи сходятся во мнении, что ВМД является следствием комплексных процессов, включающих возрастные изменения пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), мембраны Бруха, хориокапилляров и добавочных патологических процессов, к которым относятся:

- оксидативный стресс (Campochiaro P.A., 2004; Wiktorowska-Owczarek A., Nowak J.Z., 2006);
- ишемия (Fine S.L. et al., 2000);
- местная воспалительная реакция (Kijlstra A. et al., 2005).

По меньшей мере четыре процесса способствуют возникновению ВМД:

- липофусциногенез (Fine S.L. et al., 2000; Sparrow J.R., Boulton M., 2005);
- друзогенез (Fine S.L. et al., 2000; Nowak J.Z., 2005);
- местная воспалительная реакция (Klein R. et al., 2004);
- неоваскуляризация (при влажной форме ВМД) (McConnell V., Silvestri G., 2005).

#### Возрастные изменения пигментного эпителия сетчатки (stratum pigmentosum)

Пигментный эпителий выстилает всю сетчатку от зрительного нерва до зубчатой линии, а также распространяется на цилиарное тело и радужку в виде заднего пигментного эпителия (epithelium posterius pigmentosum). С латеральной стороны плотно соприкасается с базальной мембраной, которая входит в состав мембраны Бруха, с медиальной — тесно контактирует с фоторецепторным слоем (рис. 1.2).

Пигментный эпителий представляет собой один слой уплощенных интенсивно пигментированных гексагональных клеток (рис. 1.3).

Размеры клеток изменяются в зависимости от их расположения. В области фовеа они высокие и узкие (высота 15-16 мкм, ширина 12-14 мкм). Клетки, лежащие по периферии в области зубчатой линии (ширина 55-60 мкм), уплощены и менее пигментированы. К моменту рождения у человека обнаруживается около 5-6 млн клеток. В процессе развития организма плотность клеток пигментного эпителия сетчатки увеличивается в области желтого пятна и достигает максимума к 6 месяцам, а в области зубчатой линии число клеток быстро уменьшается за первый год жизни.

В клетке пигментного эпителия различают базальную и апикальную части. К базальной части прилежит мембрана Бруха, в этой области образуются многочисленные складки. На апикальной поверхности клеток имеется множество простирающихся в пространстве между наружными сегментами фоторецепторов ворсинок — микровилл (рис. 1.4).

Можно выделить два типа микроворсинок. Первый тип имеет длину 6-7 мкм, а второй — около 3 мкм. Микроворсинки увеличивают площадь контакта клеток пигментного эпителия с фоторецепторами. Это способствует высокому уровню обмена веществ, благодаря увеличению интенсивности поставок питательных веществ сетчатке из хориокапиллярного слоя сосудистой оболочки и выведению из сетчатки конечных продуктов метаболизма, воды и различных ионов.

Клетки пигментного эпителия плотно соединены между собой с помощью опоясывающих десмосом и щелевых контактов. Органоиды опоясывают клетки с апикальной стороны, плотно скрепляя их. В средней части клеток располагаются десмосомы. Подобный контакт делает невозможным прохождение метаболитов, особенно высокомолекулярных веществ, вдоль межклеточного пространства. Этот перенос происходит только через цитоплазму клетки активным путем. Именно подобный плотный межклеточный контакт обеспечивает возможность функционирования гематоретинального барьера.

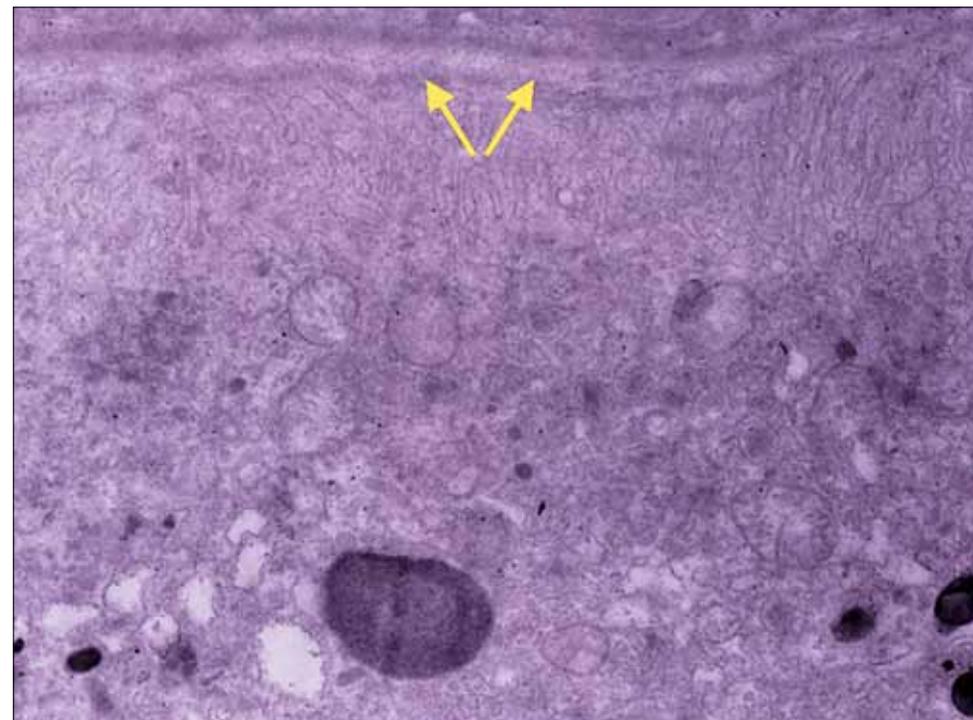


Рис. 1.2. Тесная связь клеток пигментного эпителия с хориокапиллярным слоем и мембраной Бруха, а также слоем фоторецепторов (указана стрелками). Ув.×10000.

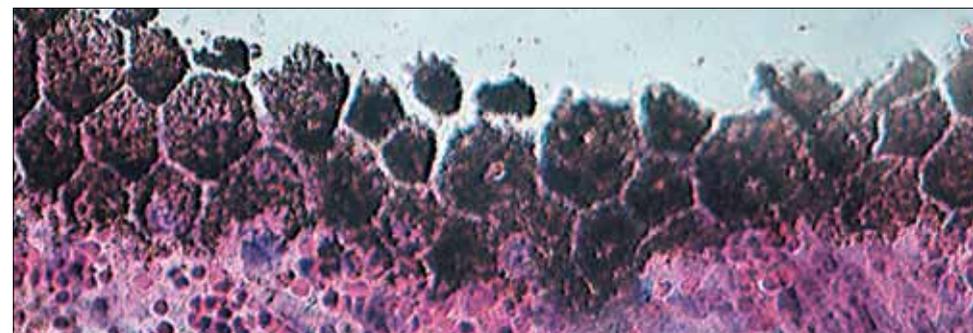


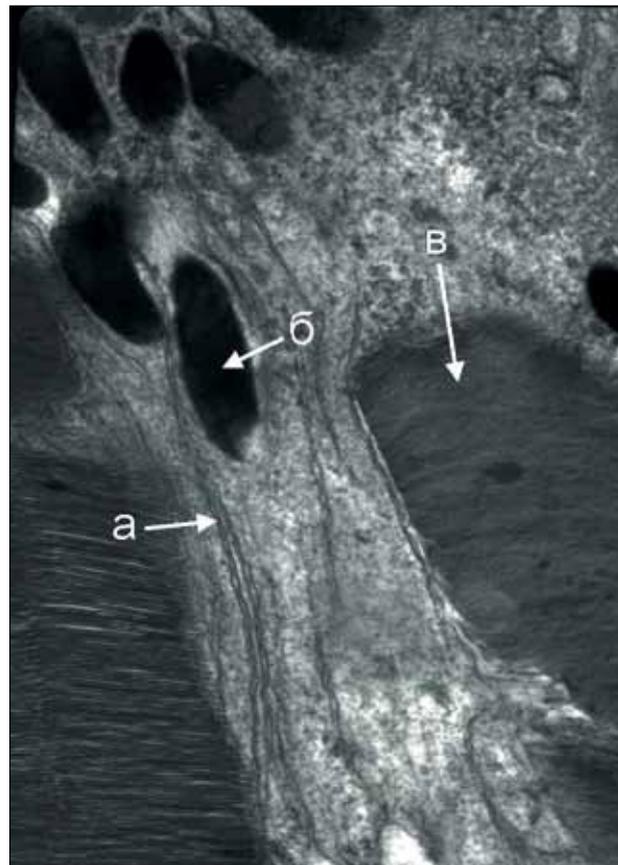
Рис. 1.3. Клетки пигментного эпителия сетчатки, гистологический срез центральной зоны сетчатки в норме. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.×400.

Внешняя треть цитоплазмы эпителиоцитов имеет большое количество митохондрий и складок базальной мембраны. Внутренняя треть цитоплазмы эпителиоцитов богата гранулами меланина, имеются свободные и связанные рибосомы. В промежуточной зоне располагается ядро. Во всех частях цитоплазмы эпителиоцитов имеются лизосомы обычного строения. Главной их функцией является ферментативное

расщепление фагоцитированных фрагментов наружных члеников палочек и колбочек.

Одним из структурных включений цитоплазмы клетки пигментного эпителия сетчатки является липофусцин, его количество увеличивается с возрастом.

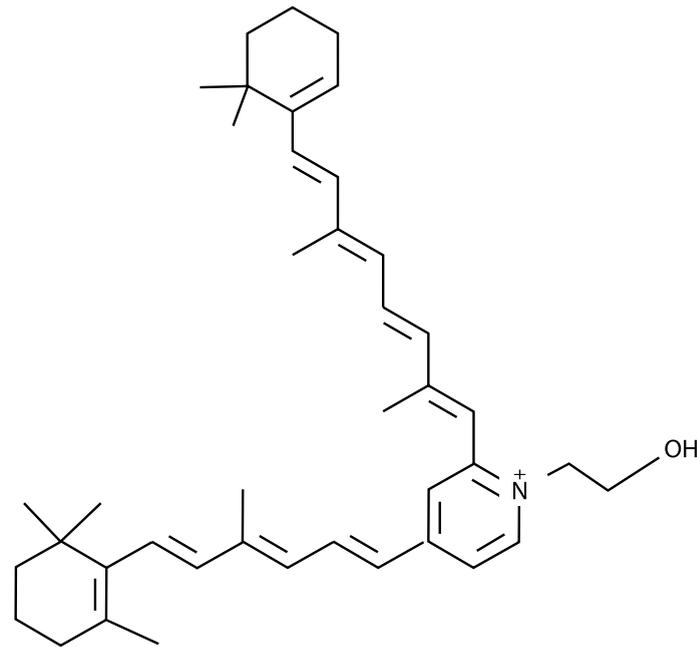
Некоторые называют это вещество «пигментом старения». Он появляется в результате накопления в лизосомах нелизирующихся



**Рис. 1.4.** Микровиллы клеток ПЭС, обхватывающие наружные сегменты фоторецепторов: **а** — микровиллы; **б** — меланосомы; **в** — фоторецепторы. Ув.×19000.

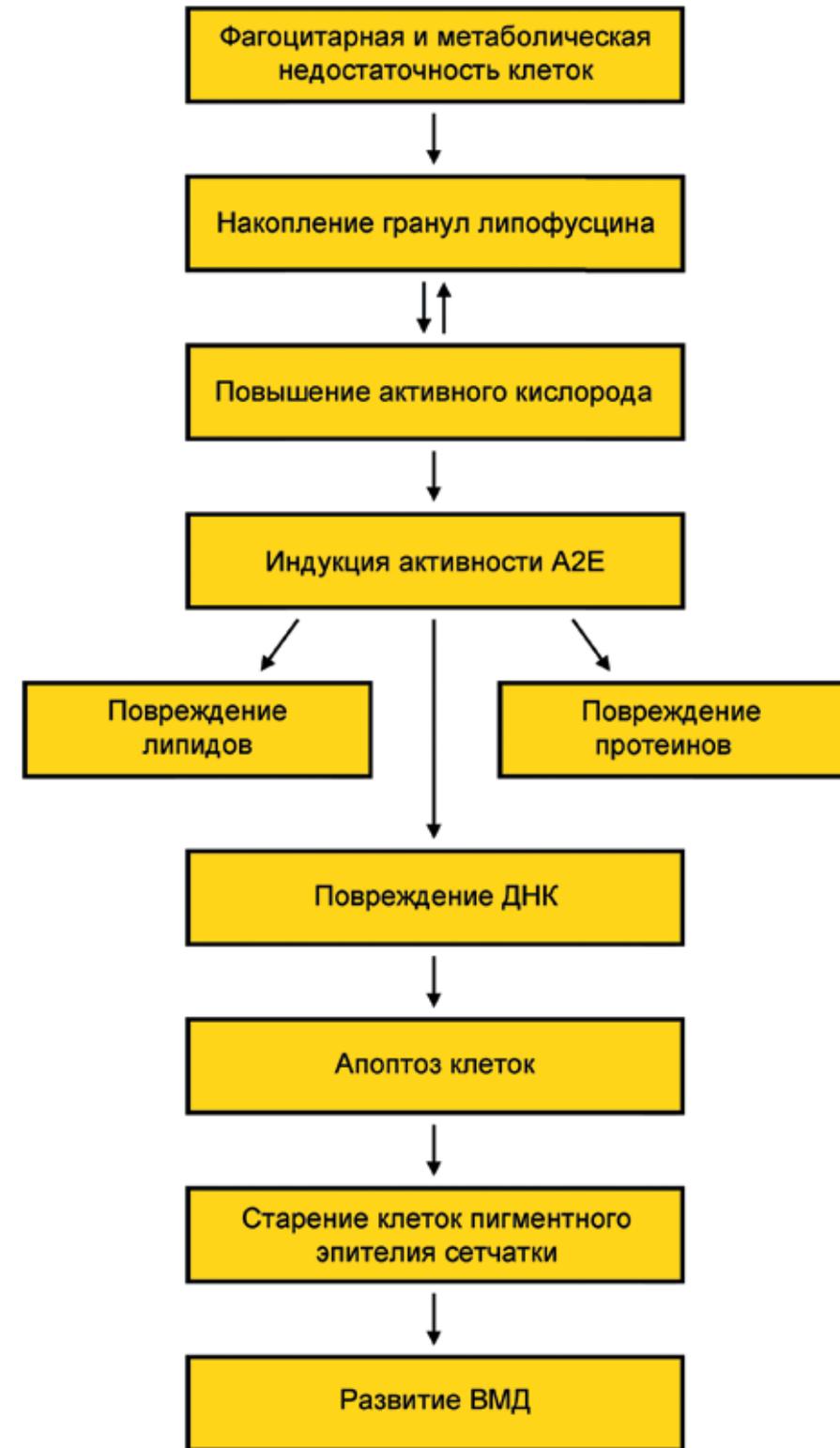
агрегатов белка и липидов. Этот пигмент имеет естественную желтовато-зеленую окраску. Накопление липофусцина происходит, вероятно, в результате перекисного окисления клеточных компонентов, в частности липидов.

При старении клеток пигментного эпителия происходит изменение их формы, размера, ядра, пигментации. Также выявлено возрастное снижение плотности макулярного пигмента, численности клеток ПЭС (Beatty S. et al., 2001; O’Connell E. et al., 2006). Ядро клетки становится меньше по размеру и более базофильным (Green W.R. et al., 1999). Клетки становятся выше и уже, начинают накапливать липиды, гранулярный материал, которые в последующем депонируются во внутреннем коллагеновом слое мембраны Бруха. Одним из основных моментов дисфункции ПЭС является



**Рис. 1.5.** Химическая структура N-ретилиден-N-ретилилэтанол-амина (A2E).

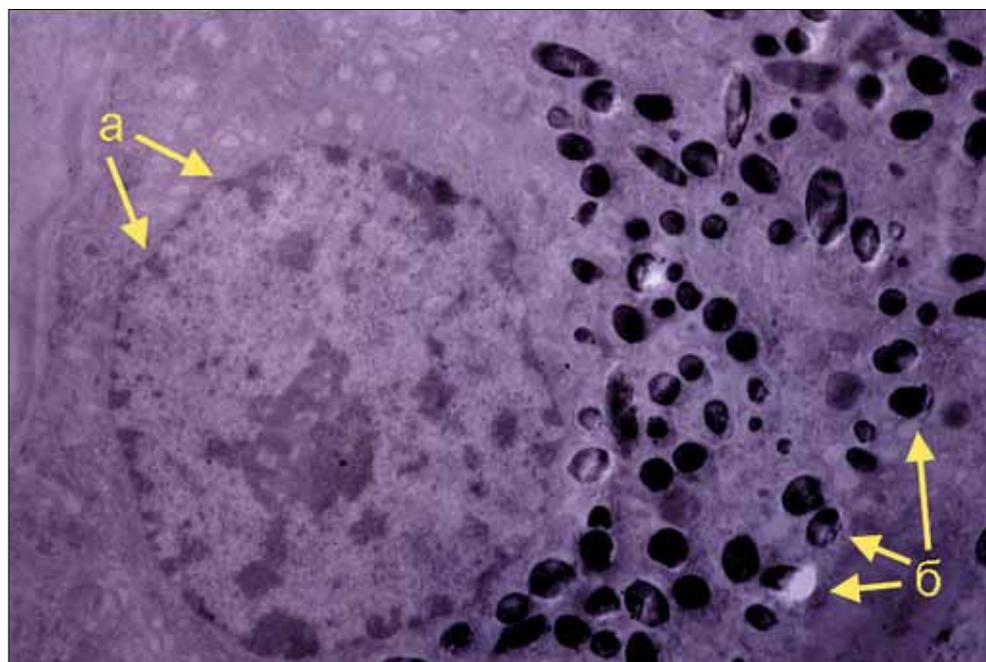
фагоцитарная и метаболическая недостаточность клеток. Данные процессы приводят к накоплению гранул липофусцина, большей частью состоящих из липидов (50%), протеинов (44%) фагосомального, лизосомального и фоторецепторного происхождения, измененных окислительными процессами в результате экспозиции видимого и ультрафиолетового света, высокой концентрации кислорода в глазу (Sparrow J.R. et al., 2005; Wiktorowska-Owczarek A. et al., 2006). Основным компонентом липофусцина является N-ретилиден-N-ретилилэтанол-амин (A2E) (Sparrow J.R. et al., 2003) (рис. 1.5), который является мощным фотоиндуцируемым генератором активного кислорода, приводящим к повреждению липидов, протеинов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), апоптозу клеток ПЭС и в дальнейшем — к географической атрофии пигментного эпителия (Nowak J.Z. et al., 2005). Хотя продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются основным субстратом для образования липофусцина и его цитотоксического эффекта, многие идентифицированные протеины липофусцина также обладают сильным токсическим действием (Warburton S. et al., 2005) (рис. 1.6).



**Рис. 1.6.** Участие пигментного эпителия сетчатки в развитии возрастной макулярной дегенерации.



**Рис. 1.7.** Декомплектация мембранных дисков и потеря связи фоторецепторов с клетками ПЭС с образованием вакуолей (указана стрелками). Ув.×10000.



**Рис. 1.8.** Накопление меланина в клетках пигментного эпителия сетчатки: **а** — ядро клетки пигментного эпителия; **б** — меланосомы. Ультраструктура клетки пигментного эпителия. Ув.×7200.

Липофусцин, состоящий из частично деградированных клеточных мембран в лизосомах, накапливается и увеличивается от 1% объема цитоплазмы в первом десятилетии до 19% к 90 годам (Spraul C.W. et al., 1999). Наибольшее накопление липофусцина происходит в клетках пигментного эпителия центральной области сетчатки, где плотность фоторецепторов выше, а, следовательно, выше и метаболическая активность. Возрастающий уровень липофусцина не только снижает функциональную активность клеток пигментного эпителия, но и является источником реактивного кислорода (Loffler K.U. et al., 1986). Гистологически это проявляется потерей связи с фоторецепторным слоем и появлением вакуолей (рис 1.7).

Гибель поврежденных клеток ПЭС приводит к увеличению нагрузки на оставшиеся клетки. Принято считать, что снижение функциональной активности клеток пигментного эпителия — это раннее и решающее событие, приводящее к развитию ВМД (Nowak J.Z., 2005; Sparrow J.R., 2005; Warburton S. et al., 2005). Липофусцин в клетках пигментного эпителия является источником аутофлуоресценции глазного дна. С недавнего времени аутофлуоресценция глазного дна используется в диагностике для определения флюорофоров липофусцина пигментного эпителия (Schmitz-Valckenberg S. et al., 2006). Специфические паттерны аутофлуоресценции глазного дна характерны для прогрессирующей географической атрофии пигментного эпителия (Holz F.G. et al., 2007).

Меланин клеток пигментного эпителия защищает фоторецепторы и цитоплазму пигментных эпителиоцитов от повреждающего действия света, поглощая световую энергию широкого спектра (рис. 1.8). Пигментный эпителий существенно влияет на электрическую реакцию глаза, являясь источником постоянного потенциала глаза.

### Процессы старения мембраны Бруха (Bruch's membrane)

Мембрана Бруха простирается вместе с хориоидеей от диска зрительного нерва до зубчатой линии. С медиальной стороны она ограничена клеточной мембраной пигментного эпителия, а с латеральной — пористой мембраной

эндотелия капилляров. Выделяют следующие части мембраны Бруха: наружная кутикулярная часть и внутренняя часть, она более волокнистая (рис. 1.9).

Толщина ее зависит от возраста и локализации и равна у взрослых в перипапиллярной области 3-4 мкм, на периферии 1-2 мкм. У детей толщина ее в центральных отделах составляет около 2 мкм.

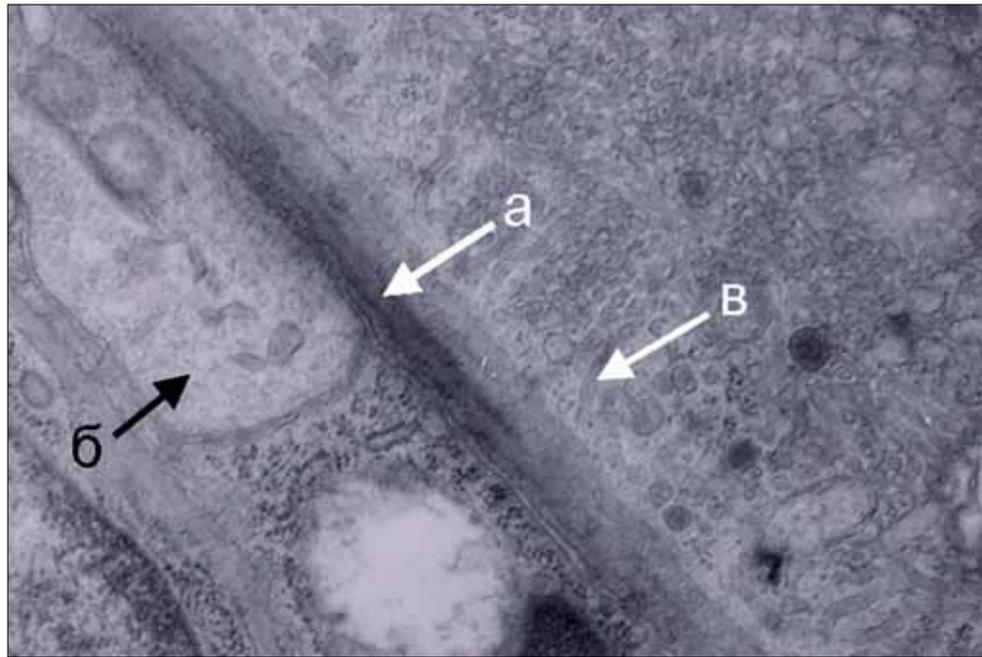
В мембране Бруха выделяют пять слоев:

- базальная мембрана пигментного эпителия;
- внутренний коллагеновый слой;
- слой эластических волокон;
- наружный коллагеновый слой;
- базальная мембрана клеток эндотелия хориокапилляров.

Слой эластических волокон имеет толщину около 0,8 мкм, отличается беспорядочным расположением эластических волокон. При различных патологических состояниях, а также старении в этой зоне откладываются соли кальция и липиды. Наружный коллагеновый слой отличается от внутренней зоны тем, что она несколько толще (0,7 мкм). Базальная мембрана клеток эндотелия хориокапилляров является самым тонким слоем, ее толщина составляет около 0,14 мкм.

Гликозаминогликаны, ламинин, фибронектин и коллаген I, III, IV и VI типов найдены в различных комбинациях в составе слоев мембраны Бруха (Marshall G.E. et al., 1992). Состав и оборот этих компонентов экстрацеллюлярного матрикса могут повреждать структуру и проницаемость мембраны Бруха (рис. 1.10). Обусловленные возрастом изменения мембраны Бруха объяснимы изменениями состава. Некоторые продукты метаболизма, поступившие из клеток ПЭС в мембрану Бруха, поступают в хориокапилляры путем пассивной диффузии. R. Guymer доказал, что хориоидальные эндотелиальные клетки или перициты могут также активно поглощать продукты метаболизма клеток ПЭС (Guymer R., Luthert P., Bird A., 1999). Также выявлена значительная роль хориоидальных макрофагов в системе очистки мембраны Бруха.

Толщина мембраны Бруха составляет 2 мкм при рождении и увеличивается до 4-6 мкм к 10 декаде жизни (Hogan M.J., Alvarado J., 1967; Sarks S.H., 1973; Ramrattan R.S. et al., 1994). Между 10 и 90 годами толщина мембраны Бруха



**Рис. 1.9.** Многослойное строение мембраны Бруха: а — мембрана Бруха; б — хориоидея; в — сетчатка. Ув.×19000.

удваивается. Эти изменения обусловлены накоплением белка, липидов и гликозаминогликанов. На световой или электронной микроскопии выявлено накопление везикулярного, гранулярного, мембранного и филаментного материала, преимущественно между базальной мембраной ПЭС и внутренним коллагеновым слоем (Hogan M.J., Alvarado J., 1967; Killingsworth M.S., 1987; Marshall G.E. et al., 1992). Данные процессы являются следствием кросс-линкинга коллагена и, возможно, процессов гликозилирования коллагена, которые проявляются резистентностью к коллагеназам ретинального пигментного эпителия (РПЭ). Соответственно, происходит нарушение реорганизации коллагена и увеличение его содержания в мембране Бруха (Zarbin M.A., 2004). Происходит накопление коллагена двух видов: присутствующего в норме коллагена с периодичностью 64 нм и коллагена с периодичностью 100-140 нм, описанного как «long-spacing» коллаген (Hogan M.J., Alvarado J., 1967; Van der Schaft T.L. et al., 1991). Хотя «long-spacing» коллаген найден в наружном коллагеновом слое у молодых, в здоровых глазах депозиты в наружном коллагеновом слое увеличиваются с возрастом (Van der Schaft T.L. et al., 1991).

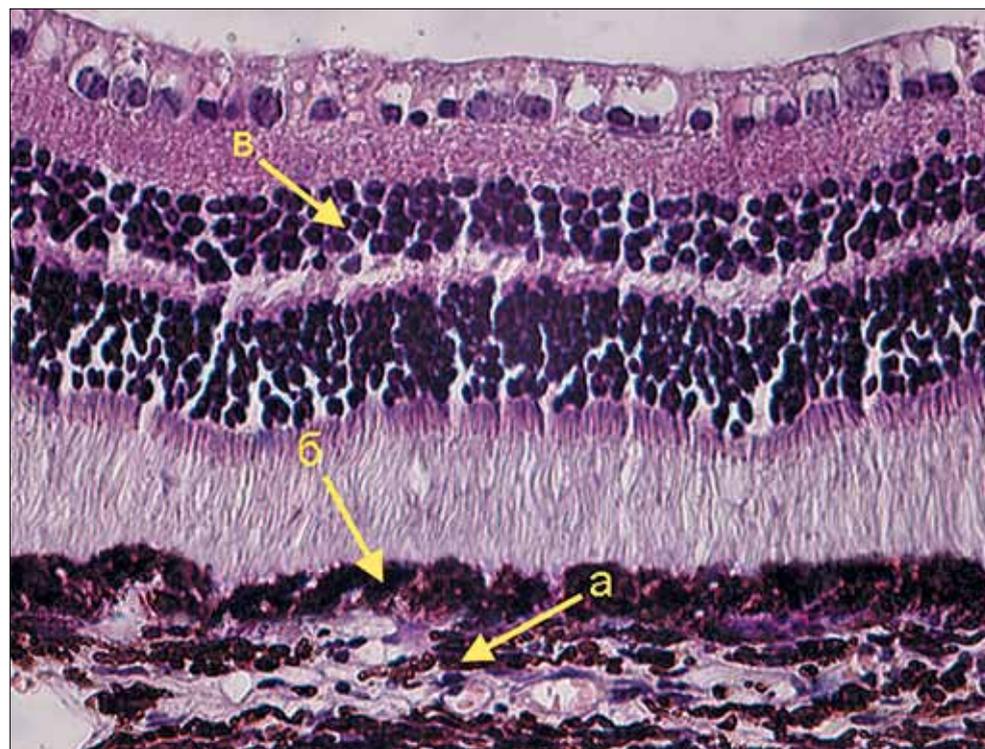
Ламинин, важный структурный компонент базальной мембраны, также выявлен в повышенном количестве во внутреннем коллагеновом слое и между наружным коллагеновым слоем и базальной мембраной хориокапилляров (Guymier R., Luthert P., Bird A., 1999). Также установлено уменьшение активных и увеличение инактивированных форм матричных металлопротеиназ в мембране Бруха с возрастом, что предположительно приводит к реорганизации экстрацеллюлярного матрикса (Guo L. et al., 1999). Существуют данные, свидетельствующие о повышении конечных гликозилированных продуктов (продуктов неферментативного гликозилирования долгоживущих протеинов) в мембране Бруха (Handa J.T. et al., 1999). Также выявлено увеличение фосфолипидов, триглицеридов, жирных кислот и свободного холестерина предположительно клеточного происхождения (Pauleikhoff D. et al., 1990; Starita C. et al., 1997; Curcio C.A. et al., 2001). Содержание продуктов ПОЛ также увеличивается с возрастом. Связанные с возрастом изменения состава и толщины мембраны Бруха снижают ее проницаемость. Ток жидкости через мембрану Бруха замедляется после 40 лет,



**Рис. 1.10.** Участие мембраны Бруха в развитии возрастной макулярной дегенерации.

особенно в макуле. Максимальное сопротивление выявлено во внутреннем коллагеновом слое (Moore D.J., Clover G.M. et al., 2001). Диффузия макромолекул и аминокислот также снижается с возрастом (Hussain A.A., Rowe L., Marshall J., 2002; Rudolf M. et al., 2005). Выявлено усиление

экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в РПЭ, наружных сегментах фоторецепторов и наружном плексиформном слое при повышенном содержании липидов в мембране Бруха (Sarks S.H. et al., 1978).



**Рис. 1.11.** Плотное прилегание сетчатки к хориоидее: **а** — хориоидея; **б** — пигментный эпителий сетчатки; **в** — нейросенсорный эпителий. Гистологический срез центральной зоны сетчатки в норме. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.×400.

### Возрастные изменения хориоидеи (chorioidea)

Хориоидея спереди ограничена зубчатой линией (*ora serrata*), сзади простирается до места прикрепления зрительного нерва, в 2-3 мм не достигая его, формирует отверстие для выхода нерва из глаза (*foramen opticum laminae vitreae chorioideae*) и участвует в образовании решетчатой пластинки.

Собственно сосудистую оболочку почти на всем протяжении покрывает надсосудистая пластинка (*lamina suprachorioidea*), включающая эндотелий и пигментный эпителий (*epithelium pigmentorum*). Хориоидея ограничена с латеральной стороны склерой, отделяясь от нее супрахориоидальным пространством или так называемым капиллярным околосоудистым пространством (*spatium perichorioideale*); с медиальной — плотно прилегает к сетчатке.

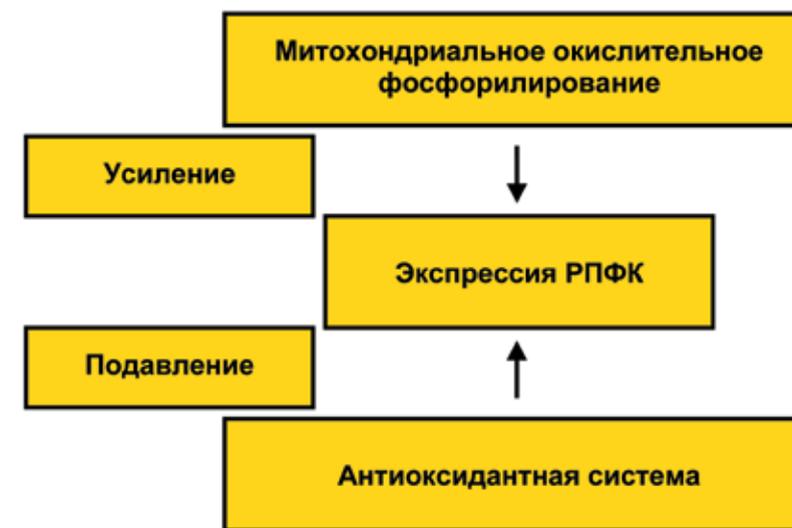
В живом глазу она эластична и имеет некоторое натяжение (*рис. 1.11*).

Строма состоит в основном из тонкой сети коллагеновых волокон с большой примесью эластических. Составными частями хориоидеи являются фиброциты и блуждающие гистиоцитарные клетки, а также особые клетки хроматофоры, практически заполненные зернами коричневого пигмента, придающие хориоидею темную окраску.

Толщина хориоидеи зависит от кровенаполнения и колеблется от 0,2 до 0,4 мм, на периферии — 0,1-0,15 мм.

Микроскопически в хориоидею можно выделить пять слоев:

- супрахориоидея — слой, состоящий из рыхлой соединительной ткани, расположенной пластинками, между которыми находятся лимфатические щели. В этом же слое располагаются ганглиозные клетки, участвующие в гемодинамическом равновесии;



**Рис. 1.12.** Контроль уровня РПФК в сетчатке в норме.

- слой крупных сосудов (слой Галлера (*Haller*)), в основном артерии;
- слой средних сосудов (слой Заттлера (*Sattler*)), в основном вены;
- хориокапиллярный слой (*choriocapillaris*).

Хориокапиллярный слой, располагающийся вблизи желтого пятна, формирует сетчатую структуру. К нему подходит большое количество прекапилляров, артериол и венул, просвет которых имеет ширину 25-40 мкм. Эти артериолы короткие и располагаются перпендикулярно поверхности хориокапилляров. При этом капилляры имеют широкий просвет (25-50 мкм). Наибольшее их количество — в проекции макулы;

- стекловидная оболочка (*lamina vitrea*, она же *lamina elastica membrana Brucha*).

С возрастом выявлено снижение толщины хориоидального слоя с 200 мкм при рождении до 80 мкм к 90 годам из-за снижения плотности хориокапилляров и уменьшения просвета сосудов (*Ramrattan R.S. et al., 1994*). Также происходит сокращение количества фенестрированных хориокапилляров при повреждении или потере клеток РПЭ (*Korte G.E., Reppucci V., Henkind P., 1984; Luty G. et al., 1999*) и замедление тока крови (измеренное посредством лазерного доплерфлоуметра с замедленным окрашиванием сосудов индоцианом зеленым) у здоровых людей старше 50 лет (*Samiec P.S. et al., 1998*).

Суммируя все вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что возрастные изменения РПЭ, хориокапилляров и мембраны Бруха проявляются в снижении скорости кровотока, ухудшении оксигенации, доставки аминокислот и трофических факторов пигментного эпителия, обмена макромолекул, дезорганизации экстрацеллюлярного матрикса, что в результате приводит к предпосылкам развития ВМД.

### Окислительный стресс

Реактивные промежуточные формы кислорода (РПФК) образуются в норме при митохондриальном окислительном фосфорилировании и при участии печеночных цитохромов 450 (*рис. 1.12*). РПФК могут быть дезактивированы или удалены антиоксидантной системой, которая зависит от таких ферментов, как глутатион, супероксиддисмутаза, каталаза, и витаминов А, С, Е, каротиноидов, биофлавоноидов, микроэлементов — селена и цинка. Окислительное повреждение происходит при преобладании продукции РПФК над антиоксидантной системой. С возрастом выявлено снижение содержания глутатиона, повышение содержания окисленного глутатиона (*Rikans L.E., Moore D.R., 1988*) и продуктов ПОЛ в сыворотке крови, тогда как концентрация витаминов С и Е снижается (*Vandewoude M.F.J.,*

Vandewoude M.G., 1987; Beatty S. et al., 2000; Zarbin M.A., 2004). Сетчатка очень чувствительна к оксидативному повреждению из-за количества получаемого ею света, высокой концентрации кислорода, наличия склонных к перекисному окислению полиненасыщенные жирных кислот в наружных сегментах фоторецепторов, фоточувствительного пигмента и высокой фагоцитарной активности клеток РПЭ (De La Paz M., Anderson R.E., 1992). ПОЛ выше в макуле и усиливается с возрастом (Castorina C. et al., 1992; Coudray C. et al., 1997; O'Connell E., 2006).

С возрастом выявлено снижение макулярного пигмента (лютеина, зеаксантина) (DeLaPaz M., Anderson R.E., 1992; Panda-Jonas S., Jonas J., Jakobczyk-Kmija M., 1996), плотности клеток РПЭ (Liles M.R., Newsome D.A., Oliver P.D., 1991), концентрации витамина Е и активности каталазы в клетках РПЭ (Vandewoude M.F.J., Vandewoude M.G., 1987; Boulton M. et al., 1993; Friedrichson T. et al., 1995). Повышается содержание липофусцина в клетках РПЭ. Эксперименты, проведенные *in vitro*, выявили, что липофусцин — фотоиндуцируемый генератор РПФК, который может поставить под угрозу целостность лизосомальных мембран, усиливает ПОЛ, уменьшает фагоцитарную активность и вызывает гибель клеток РПЭ (Holz F.G. et al., 1999; Winkler B.S. et al., 1999). Гранулы липофусцина постоянно подвергаются воздействию видимого света и высокого напряжения кислорода, что вызывает продукцию РПФК и возможное дальнейшее оксидативное повреждение протеинов и липидов клеточных мембран РПЭ (Wassell J. et al., 1999; Decanini A. et al., 2007).

Выявлено, что повышение экспрессии каталазы и супероксиддисмутазы клетками РПЭ связано с ВМД (Cohen S.M. et al., 1994). Предположительно, такое повышение ферментов связано с нарушением регуляции антиоксидантной системы в ответ на оксидативный стресс. Снижение уровня глутатиона (Delcourt S. et al., 1999) и повышение глутатионпероксидазы (Handa J.T., 2007) связано с развитием ВМД. Доказательством роли оксидативного стресса в патогенезе ВМД может служить курение сигарет. Курение, являющееся одним из главных факторов риска ВМД, увеличивает РПФК и снижает антиоксидантную защитную систему. Как было выявлено AREDS, повышенное употребление антиоксидантов снижает риск развития

поздней стадии ВМД. Оксидативный стресс приводит к повреждению структур клетки. Апоптоз клеток — к высвобождению цитохрома С из разрушенных митохондрий, что также способствует повышению уровня РПФК. Также оксидативный стресс приводит к сморщиванию клеток РПЭ, что соответственно ведет к отложению под РПЭ патологического материала (Sarks S.H., 1976). При оксидативном повреждении происходит выработка патологического экстрацеллюлярного матрикса и утолщение мембраны Бруха из-за изменения матричных белков и деградации ферментов.

### Ишемия

Возрастное увеличение липидов и протеинов снижает проницаемость мембраны Бруха для водорастворимых молекул, аминокислот, что проявляется в снижении метаболической активности. Увеличение толщины мембраны Бруха также приводит к увеличению расстояния между хориокапиллярами и РПЭ, что проявляется ухудшением оксигенации тканей сетчатки. Снижение объемов газового обмена и тока жидкости дополнительно приводит к продукции РПФК.

### Воспаление

Выявлено, что макрофаги прикрепляются к дефектам мембраны Бруха в глазах с ранней стадией ВМД и связаны с развитием субклинической хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) (Sarks S.H., 1976, 1985). Это наблюдение было подтверждено еще несколькими исследованиями (Penfold P., Killingsworth M., Sarks S., 1984; Penfold P.L., Killingsworth M., Sarks S., 1985). Стромальные и хориоидальные лейкоциты, включая макрофаги, выявлены в большом количестве при наличии базальных депозитов (Killingsworth M.C., Sarks J.P., Sarks S.H., 1990, 1997). Более поздними исследованиями установлено, что макрофаги появляются при отложении депозита в мембране Бруха на ранней стадии ВМД (Xiong M. et al., 1998). Макрофаги также сопровождают активную и неактивную субклиническую ВМД (Crowther M. et al., 2001). Эти морфологические наблюдения определили связь

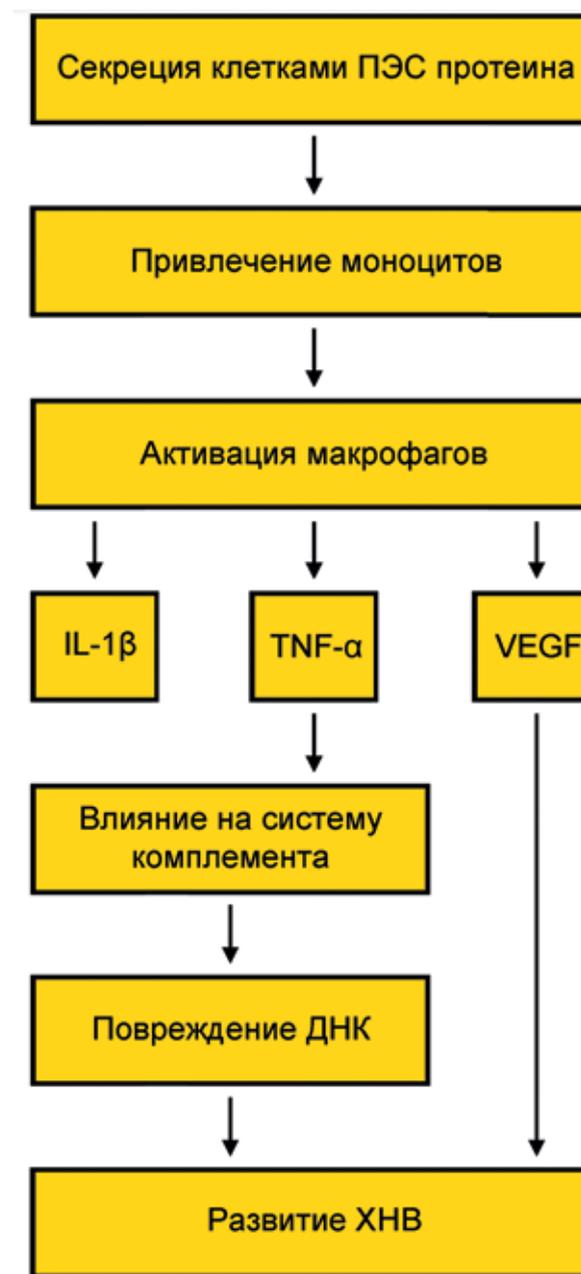


Рис. 1.13. Влияние иммунной системы на развитие неоваскулярной мембраны.

между инфильтрацией макрофагами центральной зоны сетчатки и ранней стадией неоваскуляризации, возможно, из-за того что макрофаги вызывают повреждения мембраны Бруха, что обеспечивает рост новообразованных сосудов в очаге поражения. Эта гипотеза была подкреплена данными участия макрофагов в других хронических воспалительных и фибропролиферативных

процессах, включая ревматоидный артрит и рост опухолей (Green W.R., Key S.N., 1977; Penfold P.L., Provis J.M., Billson F.A., 1987). Гистологическое изучение структур глаза выявило наличие лейкоцитов и макрофагов в составе неоваскулярных мембран, в повреждениях мембраны Бруха и в контакте с активированными перицитами (Grossniklaus H.E. et al., 2005), что подтвердило

мнение о влиянии макрофагов на рост неоваскулярной мембраны. Также макрофаги обнаружены в рубцовых очагах (Penfold P.L., Killingsworth M., Sarks S., 1986). Выявлено, что макрофаги являются наиболее часто встречающимися клетками после клеток РПЭ в неоваскулярных и фиброваскулярных мембранах (Oh H. et al., 1999). При географической атрофии в основном обнаруживаются гигантские клетки (Sarks J.P., Sarks S.H., Killingsworth M.C., 1997; Grossniklaus H.E. et al., 2002), причем повреждения мембраны Бруха, характерные для влажной формы ВМД, отсутствуют. Это исследование еще раз подчеркнуло связь дефектов мембраны Бруха с вращением неоваскулярных сосудов. Другой группой исследователей было выявлено, что макрофаги в хирургически удаленных неоваскулярных мембранах выделяют провоспалительные цитокины: интерлейкин  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) и фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor alpha — TNF- $\alpha$ ) (рис. 1.13), в то время как клетки РПЭ, выделенные из того же самого повреждения, секретируют фактор роста эндотелия сосудов (Tobe T. et al., 1998). Предположительно, наличие активированных макрофагов индуцирует выработку VEGF клетками РПЭ. Другие исследователи выявили, что макрофаги секретируют VEGF и тканевые факторы, в то время как клетки РПЭ секретируют протеин, химически привлекающий моноциты (Sakurai E. et al., 2003). Способность макрофагов вызывать неоваскуляризацию была продемонстрирована на экспериментальной модели. Для индуцирования повреждения мембраны Бруха применялась лазеркоагуляция сетчатки. Неоваскуляризация формировалась в течение одной недели после лазеркоагуляции (Caicedo A. et al., 2005). Хориоидальные эндотелиальные клетки мигрировали в субретинальное пространство сквозь лазериндуцированные дефекты мембраны Бруха через 3 дня после лазеркоагуляции, а инфильтрация макрофагами была выявлена через 3-7 дней. В этом же исследовании экспрессия VEGF вначале была выявлена у макрофагов, позже — в клетках РПЭ и мюллеровских клетках. Группой ученых было выявлено, что истощение циркулирующих в крови моноцитов при помощи внутривенного введения клодроната приводило к уменьшению размера и активности неоваскулярной мембраны (по данным флуоресцентной ангиографии) (Sarks S.H. et al., 1999), что является доказательством происхож-

дения макрофагов из циркулирующих в крови моноцитов. В другом исследовании были использованы меченые моноциты, трансплантированные в костный мозг, через 3 дня после лазеркоагуляции эти моноциты обнаруживались в сетчатке (Senger D.R. et al., 1999).

Роль иммунной системы в развитии ХНВ намного важнее, чем индифферентное влияние на ростовые факторы. Исследования последних лет установили возможность влияния макрофагальной системы на систему комплемента, которая, следуя по альтернативному пути, способствует развитию ХНВ.

### Друзогенез

Ранними проявлениями ВМД являются два вида депозитов — базальные ламинарные и линейные, которые являются гистологической находкой ВМД и не проявляются клинически.

Базальные ламинарные депозиты аккумулируются между базальной плазматической мембраной и базальной пластинкой пигментного эпителия, не являются специфическими для ВМД. Однако существует четкая взаимосвязь между базальными ламинарными депозитами и влажной формой ВМД. Происхождение этого депозита до сих пор не выяснено, установлено его сходство с коллагеном VI типа.

Базальные линейные депозиты расположены между базальной пластинкой пигментного эпителия сетчатки и эластическим слоем мембраны Бруха. Основным компонентом этих депозитов являются частицы липопротеина, содержащие нейтральные жиры и этерифицированный холестерол. Базальные линейные депозиты являются продуктами жизнедеятельности клеток пигментного эпителия. Сочетание этих депозитов с вторичными изменениями пигментного эпителия приводит к формированию друз. Это отложения аморфного материала между внутренним коллагеновым слоем мембраны Бруха и базальной мембраной пигментного эпителия сетчатки. Друзы — продукт метаболизма клеток пигментного эпителия сетчатки и офтальмоскопический маркер ВМД (рис. 1.14). В течение жизни клетки пигментного эпителия поглощают различный мусор, в основном это наружные сегменты фоторецепторов, который со временем заполняет клетку.

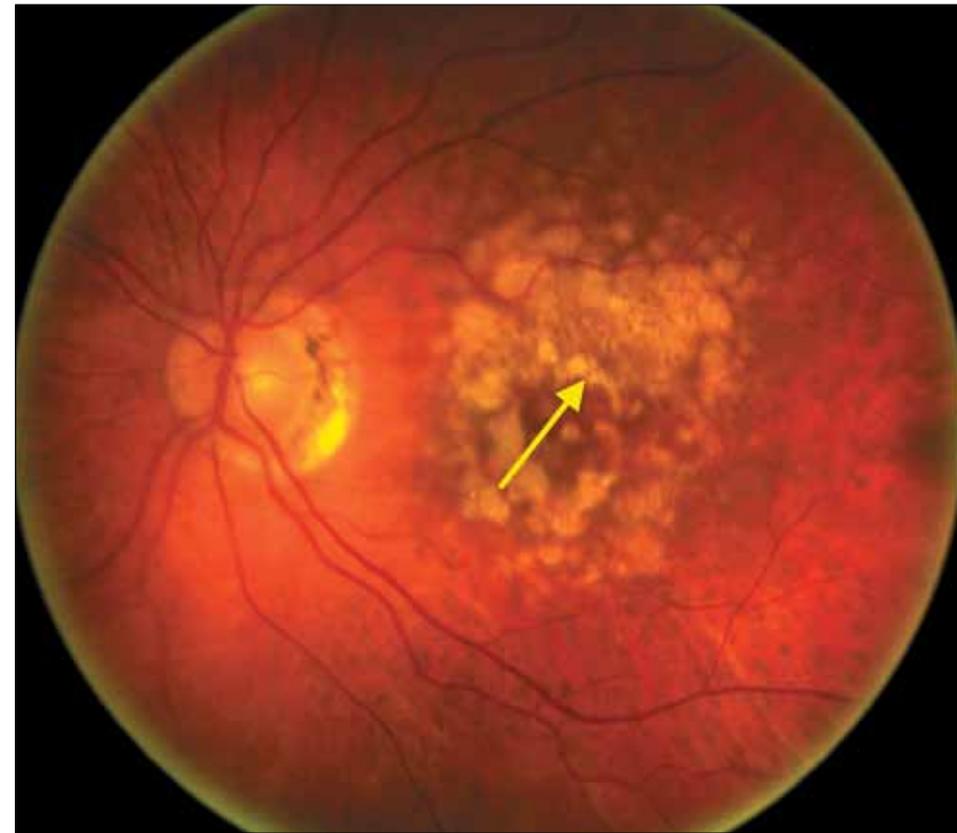


Рис. 1.14. Сливные друзы макулярной области (указаны стрелкой).

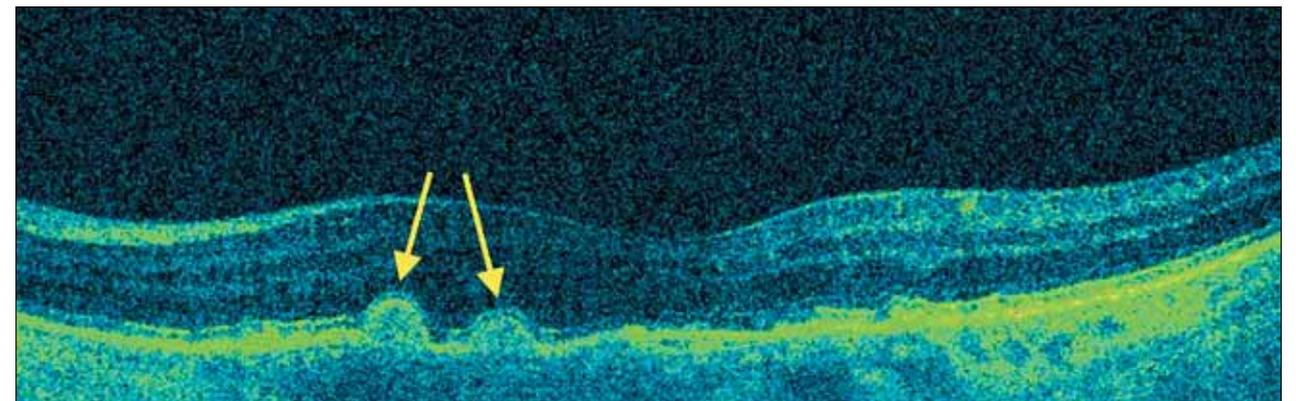


Рис. 1.15. Оптическая когерентная томография: твердые друзы (указаны стрелками).

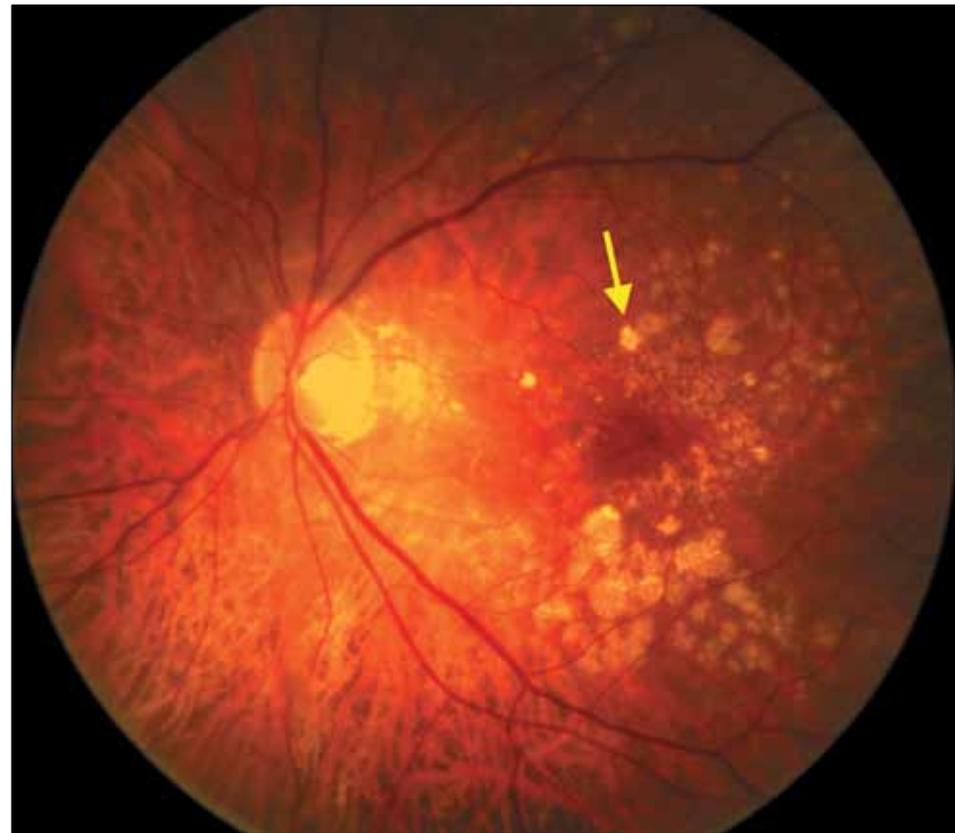


Рис. 1.16. Кальцификаты в центральной зоне сетчатки (указаны стрелкой).

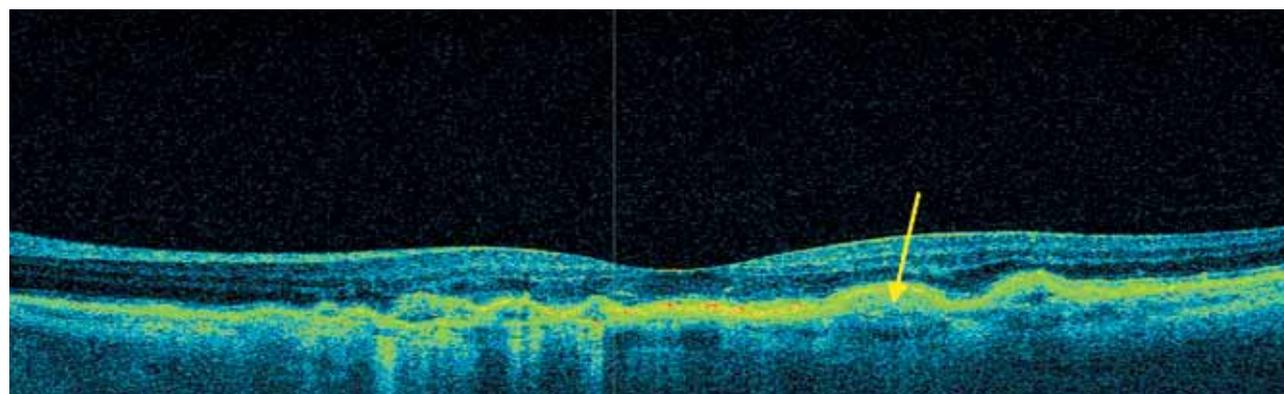


Рис. 1.17. Оптическая когерентная томография: мягкие друзы (указаны стрелкой).

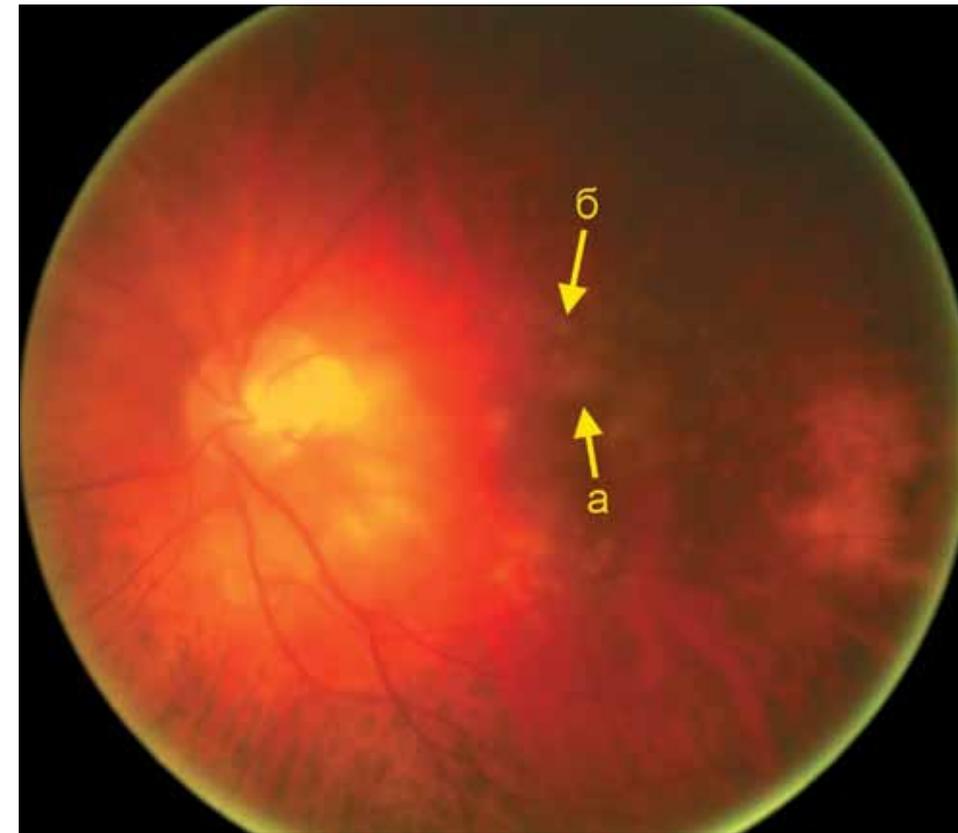


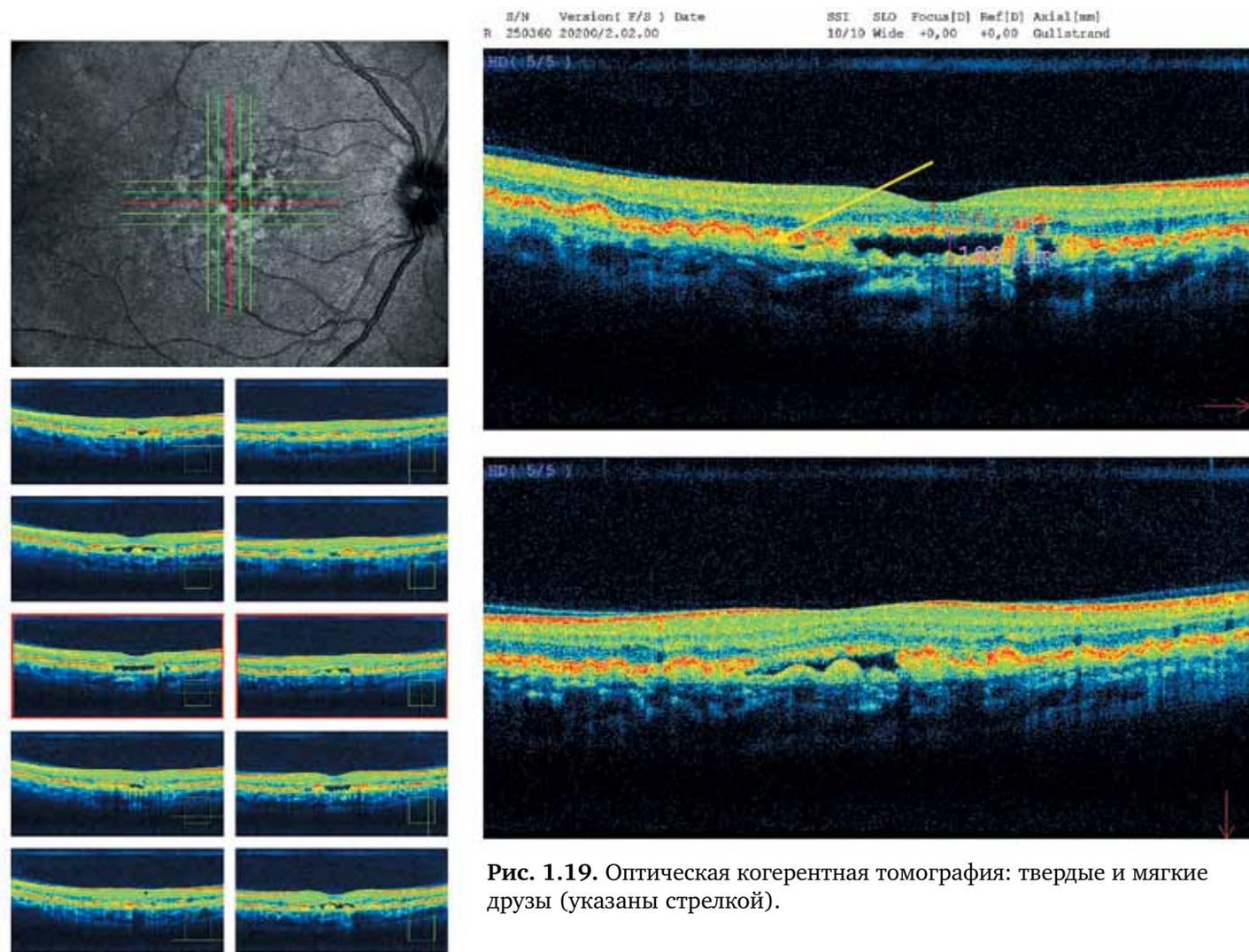
Рис. 1.18. Друзы макулярной области: а — мягкие; б — твердые.

Некоторые исследования описывают апоптоз пигментного эпителия сетчатки, в процессе которого клетки отдают часть своей цитоплазмы, что и ведет к образованию друз. Это подтверждено несколькими исследованиями сетчатки приматов, в которых описываются несколько стадий почкообразования клеток пигментного эпителия сетчатки, почки выпячиваются в субпигментное пространство, что ведет к формированию друз. Почки окружены базальной мембраной. Как правило, пациенты, не имеющие других проявлений ВМД, не отмечают снижения центрального зрения при друзах. Друзы подразделяются на твердые и мягкие. Твердые друзы — мелкие, желтоватые, четко очерченные очажки диаметром менее 63 мкм. Твердые друзы состоят из гиалиноподобного материала, расположенного между мембраной Бруха и пигментным эпителием сетчатки (рис. 1.15) (Ferrara N., Henzel W.J., 1989).

Твердые друзы могут предшествовать развитию атрофических изменений, а в дальнейшем переходить в стадию кальцификации (рис. 1.16). Участки атрофии пигментного эпителия, хориокапилляров и наружных слоев сетчатки развиваются при исчезновении твердых друз. Однако друзы могут подвергаться регрессии без видимых признаков атрофии. При наличии большого количества твердых друз (больше 8) могут появляться мягкие друзы, что ведет к более тяжелому течению ВМД.

Мягкие друзы отличаются более крупными размерами (более 63 мкм) и являются причиной локальной отслойки пигментного эпителия (рис. 1.17, 1.18, 1.19). Это бледные, менее четкие по сравнению с твердыми друзами образования.

В ходе развития мягкие друзы могут претерпевать ряд изменений: увеличиваться вплоть до образования сливных очагов, кальцифицироваться, спонтанно резорбироваться. После их



**Рис. 1.19.** Оптическая когерентная томография: твердые и мягкие друзы (указаны стрелкой).

исчезновения нередко остается атрофия пигментного эпителия сетчатки (рис. 1.20, 1.21). Мягкие друзы являются предшественниками развития клинически значимой отслойки пигментного эпителия и хориоидальной неоваскуляризации (рис. 1.22).

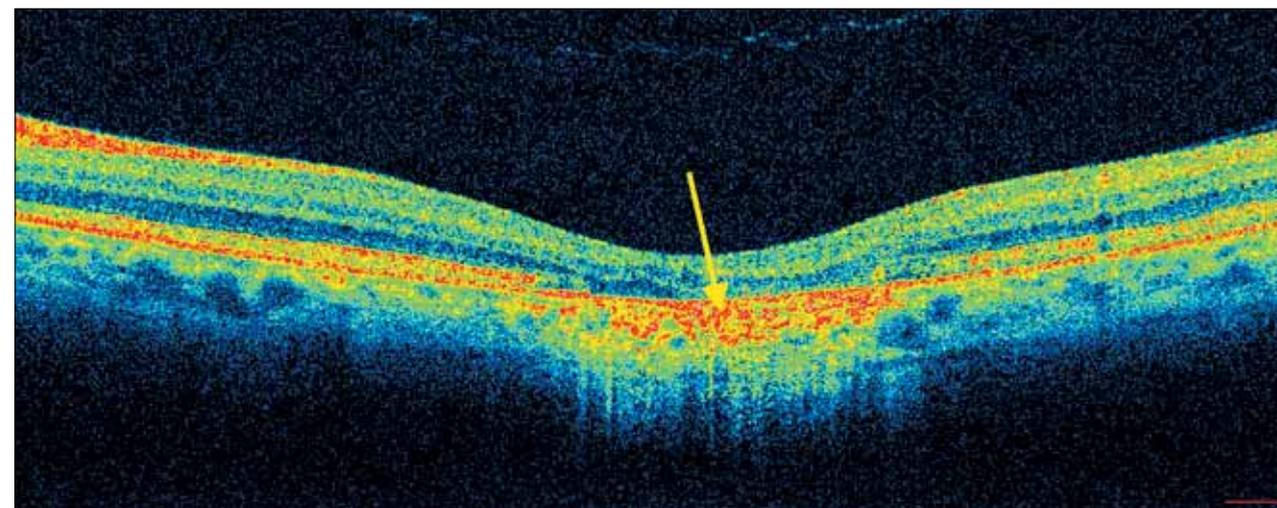
Фокальная гиперпигментация также является predisposing фактором развития хориоидальной неоваскуляризации (рис. 1.23, 1.24).

Проведенные исследования выявили в составе друз различные компоненты, идентичные

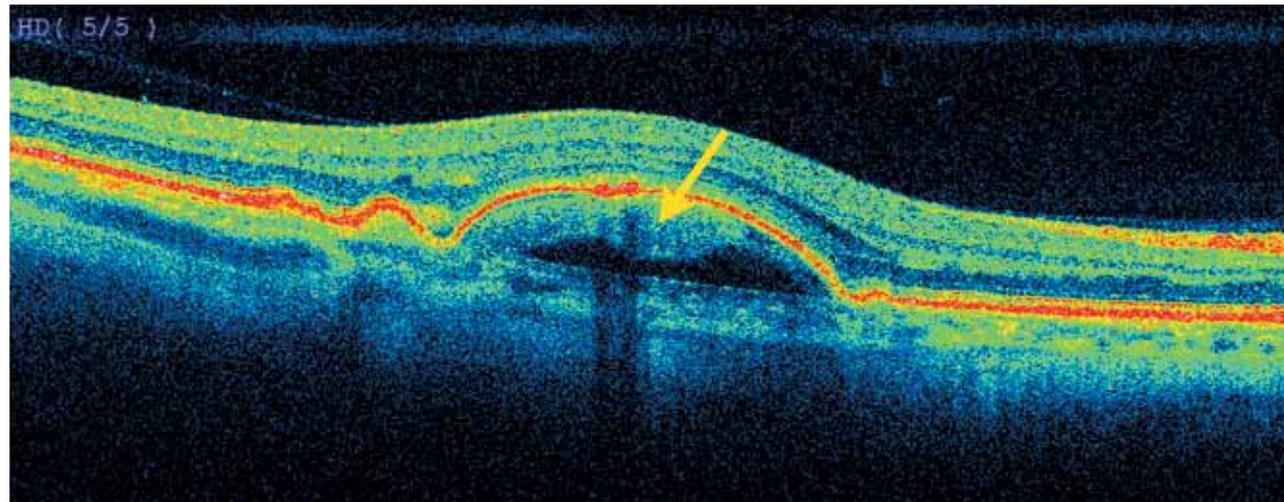
составу холестериновых бляшек. К ним относятся витронектин, аполипопротеины В и Е, альфа-кристаллин, компоненты комплемента, НtrA1, липиды. Также в составе друз выявлены С-реактивный белок, амилоид β. Макрофаги обнаружены в регрессирующих друзах, они удаляют отложения депозитов в составе мембраны Бруха (Ferrara N., Henzel W.J., 1989). Исходя из состава друз, можно предположить, что друзы являются проявлением хронического локального воспалительного процесса на уровне мембраны Бруха.



**Рис. 1.20.** Географическая атрофия пигментного эпителия сетчатки (указана стрелкой).



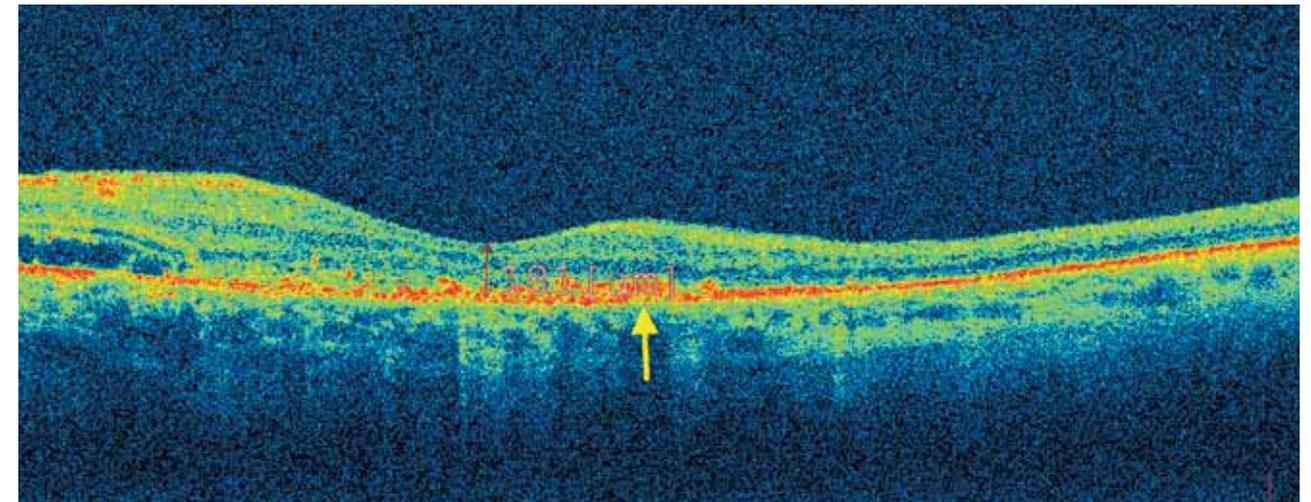
**Рис. 1.21.** Оптическая когерентная томография: географическая атрофия пигментного эпителия сетчатки (указана стрелкой).



**Рис. 1.22.** Оптическая когерентная томография: отслойка пигментного эпителия (указана стрелкой) вследствие слияния мягких друз.



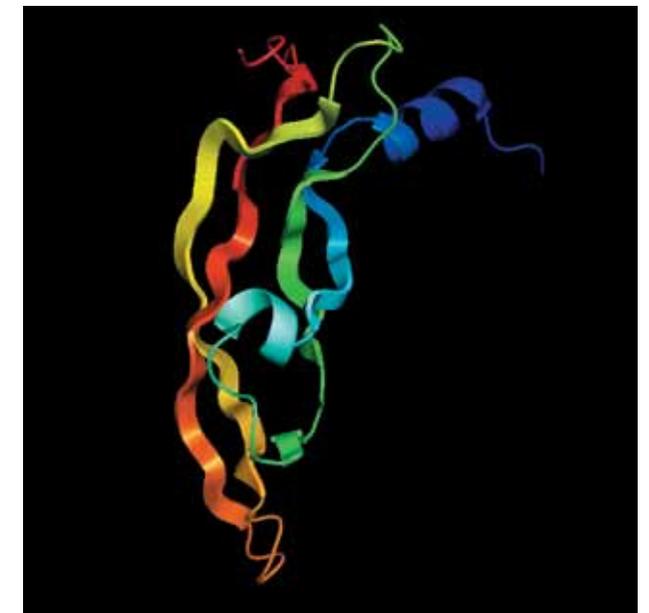
**Рис. 1.23.** Фокальная гиперпигментация (указана стрелкой).



**Рис. 1.24.** Оптическая когерентная томография: гиперплазия пигментного эпителия (указана стрелкой).

## 1.4. Хориоидальная неоваскуляризация и формирование дисциформного рубца

Интенсивные исследования по изучению механизмов неоваскуляризации и патологической проницаемости сосудов глаза ведутся в последние 50 лет. В 1983 г. D.R. Senger с коллегами идентифицировали фактор проницаемости сосудов опухоли (tumor vascular permeability factor, VPF) (Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J., 2003). В 1989 г. N. Ferrara и W.J. Henzel доложили о делении эндотелиальных клеток под воздействием фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), который, как впоследствии оказалось, и был той самой молекулой VPF (Senger D.R. et al., 1990). VEGF-A — наиболее важный инициатор ангиогенеза и сосудистой проницаемости (Ferrara N., 1999) (рис. 1.25). Кроме того, VEGF-A в 50 000 раз больше увеличивает проницаемость сосудов по сравнению с гистамином (Будзинская М.В. с соавт., 2007). В условиях *in vitro* VEGF вызывает пролиферацию эндотелиальных клеток, образование сосудов и повышает жизнеспособность эндотелиальных клеток (Ferrara N., 1999; Bhutto I.A. et al., 2006).

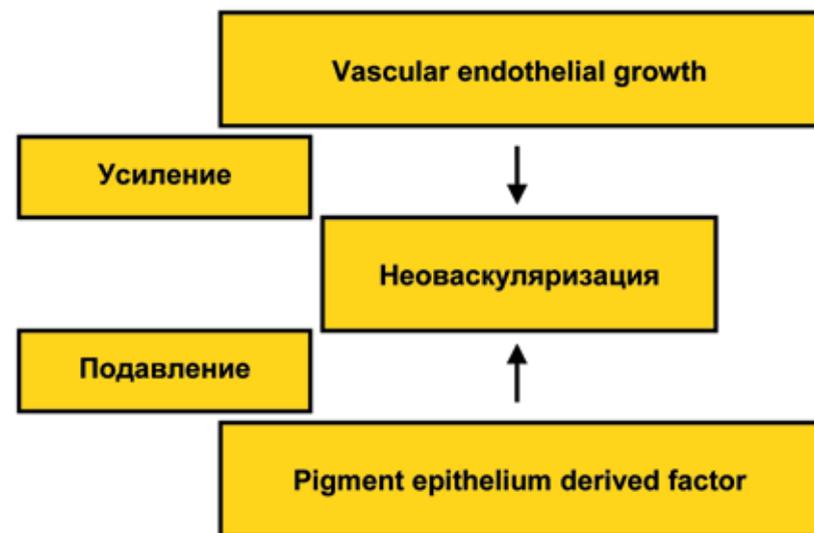


**Рис. 1.25.** Молекулярная структура фактора роста эндотелия сосудов.  
(WikiDoc [caim]. URL: [http://www.wikidoc.org/index.php/Vascular\\_endothelial\\_growth\\_factor](http://www.wikidoc.org/index.php/Vascular_endothelial_growth_factor)).



**Рис.1.26.** Молекулярная структура фактора пигментного эпителия.  
(National Eye Institute [сайт]. URL: [http://www.nei.nih.gov/NEWS/meetings/PEDF\\_Symposium/index.asp](http://www.nei.nih.gov/NEWS/meetings/PEDF_Symposium/index.asp)).

В норме эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность сосудов, устойчивы к неоваскулярным стимулам. Такая устойчивость объясняется балансом между проангиогенными (в основном фактором роста эндотелия сосудов) и антиангиогенными факторами, один из которых — фактор пигментного эпителия (pigment epithelium derived factor, PEDF) (рис. 1.26).



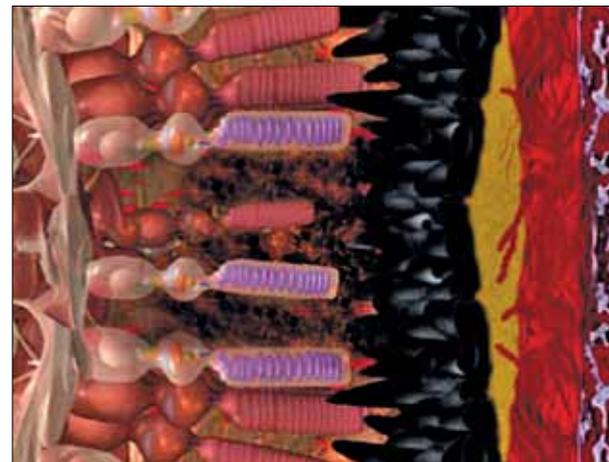
**Рис. 1.27.** Контроль процесса неоваскуляризации в сетчатке в норме.

При ангиогенезе выявляется дисбаланс факторов в виде увеличения продукции VEGF или уменьшения количества PEDF (рис. 1.27) (Gass J.D., 1986; Schwesinger C. et al., 2001; Nowak J.Z., Wiktorowska-Owczarek A., 2004).

Однако, как было выявлено, повышенного уровня экспрессии VEGF недостаточно для роста новообразованных сосудов из хориоидеи (Ferrara N., 2001). Несмотря на повышенный лейкостаз в хориоидее, новообразованные интрахориоидальные сосуды не перфорируют интактную мембрану Бруха. Предположительно, необходим дополнительный фактор для развития хориоидальной неоваскулярной мембраны в виде повреждения границы ПЭС — мембрана Бруха вследствие накопления патологического материала около ПЭС (Alitalo K., Tammela T., Petrova T.V., 2005).

Процесс формирования неоваскулярной мембраны можно схематически разделить на три стадии (Ferrara N., 2004):

- начальная (воспалительная) стадия: эндотелиальные клетки пролиферируют и мигрируют из хориокапилляров через мембрану Бруха (рис. 1.28);
- активная (воспалительная) стадия: неоваскулярная мембрана вырастает до своих конечных размеров;



**Рис. 1.28.** Формирование новых сосудов при влажной форме возрастной макулярной дегенерации.  
(iKnow [сайт]. URL: <http://www.iknow.net/animation.html>).

- инволюционная (неактивная, поствоспалительная) стадия: фиброзные изменения и формирование фиброзного рубца.

### Начальная (воспалительная) стадия

Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) и его специфические рецепторы играют ключевую роль в нормальном и патологическом ангиогенезе. Семейство VEGF включает прототипную молекулу VEGF-A, а также VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, вирусный гомолог VEGF-E и плацентарный ростовой фактор (placenta-derived growth factor, PlGF) (Будзинская М.В. с соавт., 2007; Lopez P.F. et al., 1996).

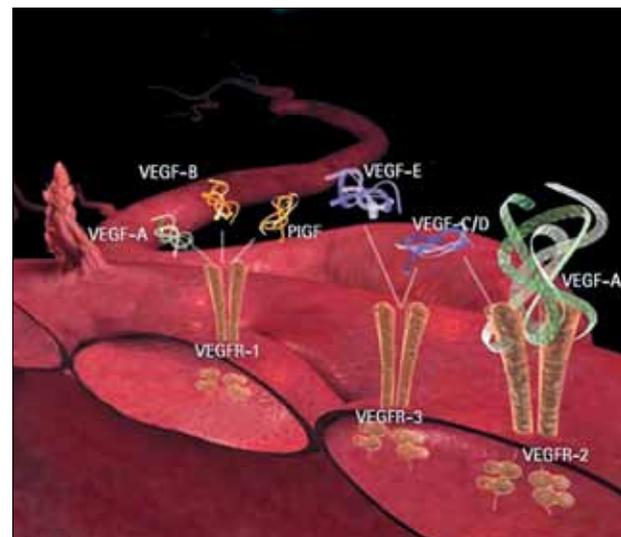
VEGF-A является наиболее важным инициатором ангиогенеза. Кроме того, он повышает проницаемость сосудов, способствует выживанию эндотелиоцитов и является хемоаттрактантом для моноцитов (Kvanta A. et al., 1996; Ishibashi T. et al., 1997; Wada M. et al., 1999). VEGF-A продуцируется эндотелиальными клетками, перицитами, глиальными клетками, мюллеровскими клетками, ганглионарными клетками, фоторецепторами и клетками РПЭ (Benjamin L.E. et al., 1998; Bergers G. et al., 2000; Otani A. et al., 2002). VEGF-B, как полагают, играет роль в регуляции деградации внеклеточного матрикса, клеточной адгезии и миграции, а VEGF-C и VEGF-D участвуют главным образом в лимфангиогенезе, VEGF-E, PlGF — в ангиогенезе.

VEGF-A также играет важную роль в удержании эндотелиальных клеток новообразованных кровеносных сосудов до момента рекрутмента к ним перицитов (Houck K.A. et al., 1992).

Существует по меньшей мере 5 изоформ VEGF: VEGF-121, VEGF-165, VEGF-183, VEGF-89 и VEGF-206, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга м-рибонуклеиновой кислоты и VEGF (Kvanta A. et al., 1996; Keut V.A. et al., 1996). Более короткие изоформы (VEGF-121 и VEGF-165) свободно диффундируют в окружающей внеклеточной среде, тогда как длинные изоформы (VEGF-189 и VEGF-206) находятся в связанной форме с гепаринсодержащими протеогликанами на поверхности клеток и базальных мембранах (Lee S. et al., 2005). В отличие от других митогенов эндотелиальных клеток, таких как bFGF (основная форма) и PDGF, VEGF синтезируется как предшественник, содержащий 226 аминокислот. Эти длинные молекулы могут выступать как биоактивные молекулы после протеолиза плазминами (Ferrara N., 2002; Lee S. et al., 2005). VEGF-165 может быть расщеплен матричными металлопротеиназами (MMP), в особенности MMP-3, производящими VEGF-113, который обладает сходством с генерируемыми плазмином VEGF фрагментами (Turner H.E. et al., 2003). VEGF-110 и VEGF-121 обладают в 100 раз меньшим митогенным потенциалом для эндотелиальных клеток, чем VEGF-165.

VEGF взаимодействуют с четырьмя видами рецепторов (R). VEGF-A связывается с VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (Flk-1/KDR) (Sylven C., 2002) (рис. 1.29.). Оба рецептора обладают тирозинкиназной активностью и экспрессируются в клетках эндотелия сосудов, некоторых кроветворных клетках, например в моноцитах, а также во многих опухолевых клетках. Связывание VEGF с рецептором приводит к димеризации последнего и запускает каскад сигнальных событий, приводящих к усилению пролиферации и выживаемости эндотелиальных клеток, т.е. к активации неоангиогенеза (Ferrara N., 1999; Sylven C., 2002).

VEGFR-3 экспрессируется преимущественно клетками эндотелия лимфатических сосудов, и с ним связываются VEGF-C и D. VEGF-C и VEGF-D также связываются с VEGFR-2 рецептором, но с меньшей афинностью, чем с VEGFR-3. VEGF-B и PlGF связываются с высокой афинностью только с VEGFR-1, тогда как VEGF-E связывается только с VEGFR-2 (табл. 1.3).



**Рис. 1.29.** Механизм связывания фактора роста эндотелия сосудов с рецепторами на поверхности эндотелиальной клетки. (Biooncology [caim]. URL: <http://www.biooncology.com/research-education/veg/veg/veg-pathway/index.html>).

Таблица 1.3

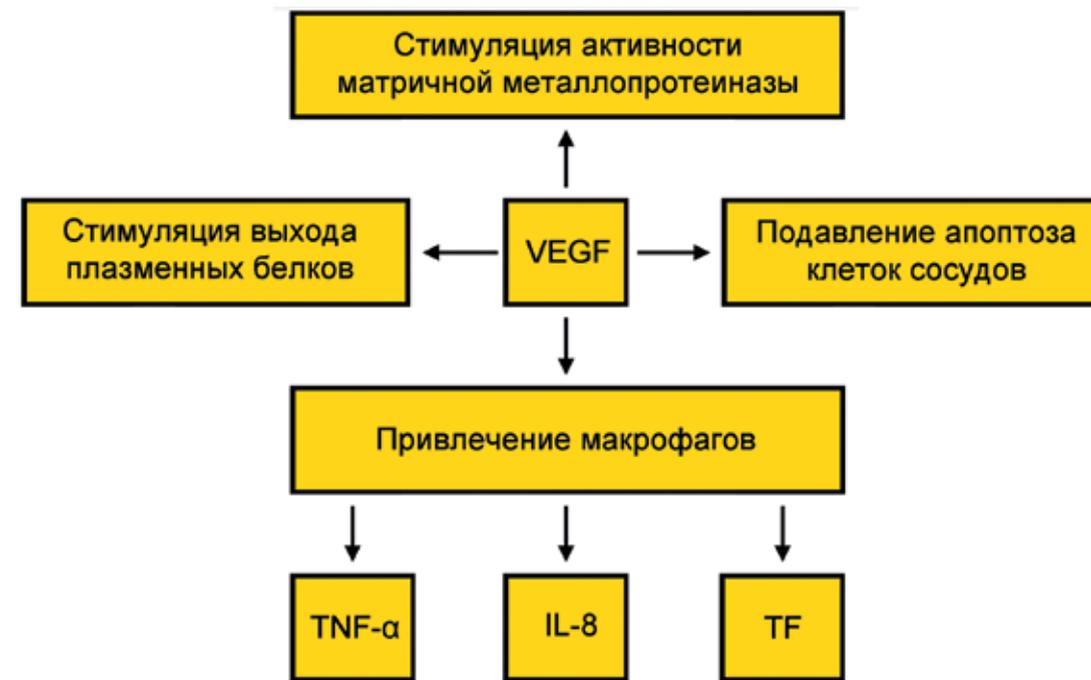
**Взаимосвязь васкулоэндотелиального фактора роста с рецепторами**

Вид рецептора	Избирательная аффинность	Комплексная аффинность
VEGFR-1	VEGF-B	VEGF-A
	PlGF	
VEGFR-2	VEGF-E	VEGF-A
		VEGF-C
		VEGF-D
VEGFR-3	-	VEGF-C
		VEGF-D

Нейролипид (NP-1) экспрессируется на эндотелиальных клетках, не является тирозинкиназным рецептором и способен функционировать как ко-рецептор VEGF-165, усиливая связывание VEGF с VEGFR-2 (Ferrara N., 1999). VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, их предшественников и моноцитов, синтезирующих

рецепторы к нему. VEGF увеличивает сосудистую проницаемость, способствуя пропотеванию белков плазмы в околососудистое пространство, которое должно быть подготовлено для миграции эндотелиальных клеток (Ferrara N., 2004). VEGF вызывает синтез эндотелиальной NO-синтазы и образование оксида азота (NO), что способствует вазодилатации и стимулирует образование ферментов протеаз, разрушающих связи между эндотелиальными клетками и внеклеточным матриксом, что необходимо для направленной миграции клеток.

VEGF обеспечивает выход из сосудов плазменных белков (фибронектин, витронектин, фибриноген, факторы коагуляции) и активирует экспрессию тканевого фактора (клеточный инициатор коагуляции крови), что ведет к формированию зацепок для мигрирующих эндотелиальных и гладкомышечных клеток. После образования новых сосудов VEGF выступает как фактор выживаемости и подавляет апоптоз эндотелиоцитов (рис. 1.30). Между VEGF и b-фактором роста фибробластов (bFGF) наблюдается синергетическое действие на индукцию ангиогенеза (Clauss M. et al., 1990; Lamoreaux W.J. et al., 1998; Isner J.M., 2001; Freedman S.B., Isner J.M., 2002). VEGF стимулирует экспрессию эндотелиальными клетками матричных металлопротеиназ, которые деградируют экстрацеллюлярный матрикс и облегчают рост неоваскулярной мембраны (Barleon B. et al., 1996). VEGF является хемоаттрактантом для макрофагов (Grossniklaus H.E. et al., 2002, 2004). До сих пор неизвестно, что первично вызывает дефекты мембраны Бруха: макрофаги, посредством продукции коллагеназы/эластазы, или они появляются в очаге после повреждения мембраны Бруха неоваскулярной мембраной (Bian Z.M. et al., 1999). Вовлечение макрофагов вызывает продукцию фактора некроза опухолей- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), который стимулирует синтез интерлейкина-8, протеин колонизации моноцитов и секрецию VEGF клетками РПЭ (Mousa S.A., Lorelli W., Campochiaro P.A., 1999). Протеин колонизации моноцитов-1 вызывает дальнейшее привлечение макрофагов (Green W.R., Enger C., 1993). На уровне клеток РПЭ экспрессируются интегрин  $\alpha 3$  и  $\alpha 5$ , привлекая миграцию эндотелиальных клеток и макрофагов в ранней стадии развития ХНВ (Green W.R., Key S.N., 1977).



**Рис. 1.30.** Патогенез начальной стадии неоваскуляризации.

Изначально ХНВ, которая происходит из хориоидеи, распространяется между базальными ламинными депозитами и подлежащей мембраной Бруха (Green W.R., 1999). Редко когда сосуды сразу же прорастают через РПЭ в субретинальное пространство. На ранней стадии заболевания сосуды капиллярноподобные, со временем происходит их дифференцировка в артерии и вены (De La Paz M.A. et al., 1998; Green W.R., 1999). Количество прорастающих сосудов колеблется от 1 до 12 (Steen B. et al., 1998).

**Активная стадия**

Активная стадия характеризуется увеличением неоваскулярной мембраны. Эндотелиальные клетки и макрофаги продуцируют матричные металлопротеиназы, которые расщепляют экстрацеллюлярный матрикс, позволяя неоваскулярной мембране прорасти через мембрану Бруха (Bian Z.M. et al., 1999). Несколько ММП были обнаружены в стекловидном теле и хирургически удаленных мембранах у пациентов с ВМД

(Lambert V. et al., 2002, 2003). Дефицит ММП-2, ММП-9 у мышей приводит к задержке развития ХНВ при лазерной индукции (Отани А. et al., 1999; Lu M., Adamis A.P., 2006). В то же время макрофаги вырабатывают тканевой фактор (tissue factor, TF) — протеин, участвующий в фибриногенезе (Bian Z.M. et al., 1999). Также в процессе ангиогенеза участвуют ангиопоэтин и его рецепторы, фактор роста фибробластов, гепаринсвязывающий белок. Трансформирующий фактор роста-бета (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) усиливает синтез белков экстрацеллюлярного матрикса и стимулирует фиброваскулярную пролиферацию. Он находится в синергических отношениях с VEGF (Amin R., Puklin J.E., Frank R.N., 1994; Ogata N. et al., 1997; Kent D., Sheridan C., 2003; Jo N. et al., 2006).

В процессе созревания неоваскулярная мембрана становится менее зависимой от VEGF. После формирования нового сосуда эндотелиальные клетки начинают секретировать факторы, привлекающие перициты. Наиболее важным среди них является фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor B, PDGF-B),

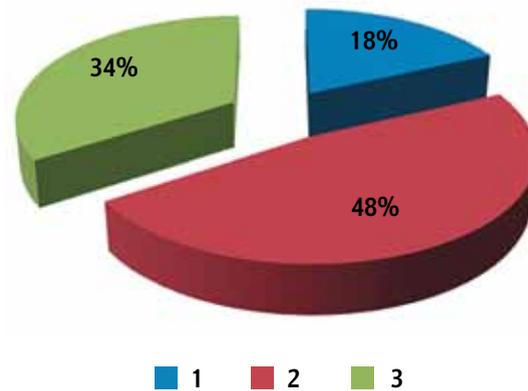
который связывается с рецепторами, экспрессируемыми на перицитах. На экспериментальной модели ХНВ у животных подавление VEGF-A и PDGF-B привело к более эффективному регрессу новообразованных сосудов, чем блокирование только VEGF-A (Хороших Ю.И., 2007).

### Конечная стадия

Хотя точно разграничить стадии процесса невозможно, в определенное время наступает смещение патологического процесса в сторону антиангиогенной и антипротеолитической активности, что приводит к конечной стадии ВМД (Bian Z.M. et al., 1999). Существенную роль на этой стадии играют факторы TGF-β и TIMP-3 (tissue inhibitor for MMP-3, тканевой ингибитор MMP-3), продуцируемые клетками РПЭ. Данные факторы влияют на секрецию экстрацеллюлярного матрикса и ремоделирование тканей. Клетки РПЭ под влиянием TGF-β, TNF-α дифференцируются и пролиферируют, участвуя совместно с хориоидальными фибробластами в процессе фиброгенеза. Процесс ангиогенеза продолжается до тех пор, пока не наступает состояние нормоксии или гипероксии, в результате чего происходит депрессия синтеза VEGF. Итогом данного процесса является созревание сосудов и формирование рубцовой ткани (Wada M., 1999).

В образцах фиброзной ткани с плотно организованным фиброзным компонентом хирургически удаленных мембран новообразованные сосуды были истончены, с запустевшим просветом, что, вероятнее всего, отражало процесс их редукции (Grossniklaus H.E. et al., 2002). По мере инволюционных изменений ХНВ выявлено снижение экспрессии VEGF (Miller H., Miller B., Ryan S.J., 1985). Также выявлено снижение секреции VEGF и TF в воспалительно-неактивных по сравнению с воспалительно-активными мембранами, что говорит о снижении продукции цитокинов и фиброзировании мембраны в процессе созревания ХНВ (Miller H., Miller B., Ryan S.J., 1986).

В одном из исследований было выявлено, что процесс инволюции проявляется не в дегенерации и исчезновении субретинальных сосудов, а в резорбции экстравазальной жидкости, которая скапливалась в субретинальном пространстве (Miller H., 1986). Такое исчезновение

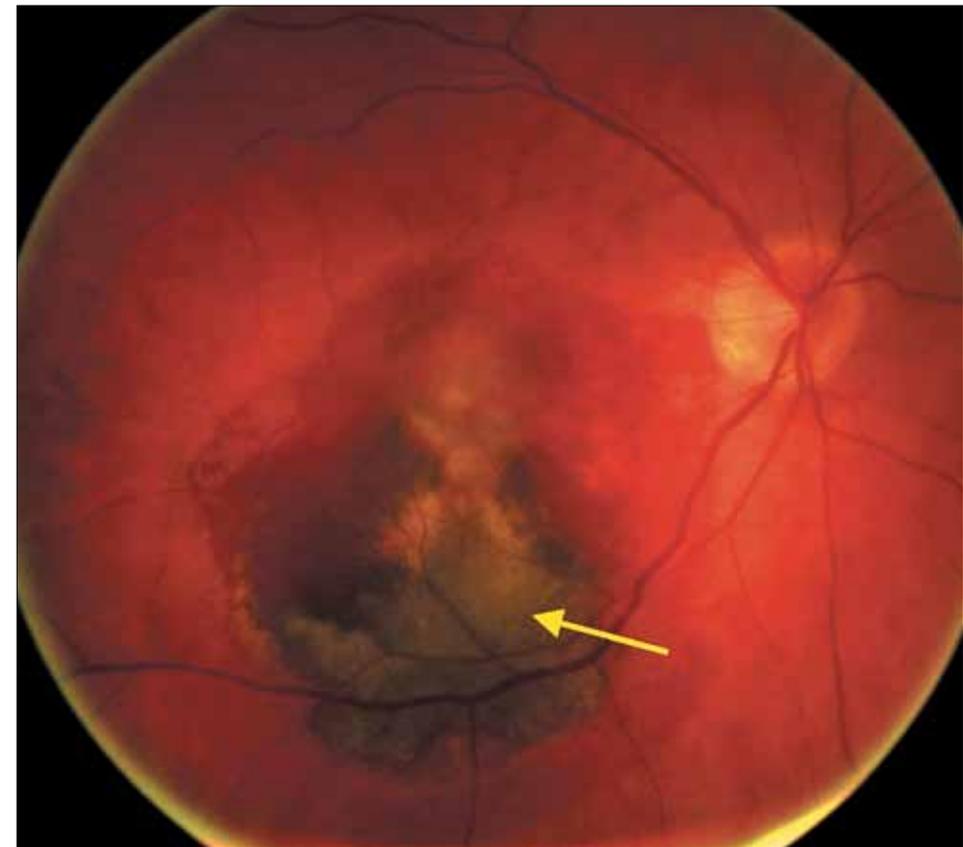


**Рис. 1.31.** Варианты смешанной неоваскулярной мембраны: 1 — одинаковое преобладание скрытого и классического компонента; 2 — преимущественно классическая мембрана; 3 — преимущественно скрытая мембрана.

жидкости объясняется не созреванием сосудов, которые остаются фенестрированными и имеют повышенную проницаемость (No Y.S., Krilleke D., Shima D.T., 2006), а пролиферацией клеток РПЭ вокруг новообразованных сосудов, которые и абсорбируют экстравазальную жидкость (Gerhardt H., Betsholtz C., 2003).

При исследовании большого количества дисциформных рубцов W.R. Green и C. Enger выявили, что рубцы были неоваскуляризованными в 25%, васкуляризованными в 75%. Рубец был тонким, неоваскуляризованным и располагался между базальными ламинарными депозитами и мембраной Бруха в 6,5%, фиброваскулярным — в 13,2%. Рубец имел только субретинальный компонент в 32,2% случаев, смешанная мембрана была в 48,1%. Смешанная, преимущественно классическая мембрана обнаруживалась в 47,7%, преимущественно скрытая — в 34,2%, с одинаковым преобладанием скрытого и классического компонента — в 18,1% (рис. 1.31).

Под действием VEGF увеличивается проницаемость стенки хориокапилляров. Богатая белками жидкость просачивается в межклеточное пространство, что является благоприятной средой для роста новообразованных сосудов. VEGF вызывает миграцию, пролиферацию клеток эндотелия и обеспечивает их выживание (Betsholtz C., Lindblom P., Gerhardt H., 2005). Активация клеток эндотелия сопровождается



**Рис. 1.32.** Геморрагическая отслойка нейроэпителия в макулярной области (указана стрелкой).

разрушением базальной мембраны при участии протеаз и миграцией в межклеточное пространство, где они образуют капилляроподобные трубки, вокруг которых в дальнейшем собираются перициты. В последнее время появились работы о роли перицитов в ангиогенезе. Они ингибируют пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, стимулируют образование базальной мембраны, завершая процесс ангиогенеза (Sarks S.H., 1980; Killingsworth M.S., 1995).

На ранней стадии хориоидальной неоваскуляризации капилляроподобные сосуды прорастают в мембрану Бруха под РПЭ (De La Paz M.A. et al., 1998; Green W.R., 1999). Изначально новообразованные сосуды растут вдоль внутреннего слоя мембраны Бруха среди базальных линейных депозитов и друз (Green W.R., 1993; Sarks J.P., 1997). В дальнейшем эти сосуды превращаются в более крупные артерии и вены (Gass J.D., 1973).

Ранняя неоваскуляризация выявляется под пигментным эпителием (Kim Y.S. et al., 2002; Grossniklaus H.E., Green W.R., 2004), в конечном итоге прорастая сквозь пигментный эпителий (Green W.R., Key S.N., 1977), вызывает экссудативную, геморрагическую отслойку нейроэпителия (рис. 1.32).

При неоваскуляризации богатая липидами жидкость накапливается под пигментным или нейроэпителием. При геморрагической возрастной макулярной дегенерации кровь через разрывы пигментного эпителия проходит в субретинальное пространство, а иногда через разрывы сетчатки и в витреальную полость.

При дисциформной возрастной макулярной дегенерации фиброзная ткань с неоваскуляризацией и альтерацией пигментного эпителия пролиферирует и частично или полностью замещает нейроэпителий (рис. 1.33). Наружный ядерный слой может быть ослаблен, с 70% сокращением



Рис. 1.33. Фиброзная ткань в макуле (указана стрелкой).

длины фоторецепторов (Penfold P.L., Provis J.M., Billson F.A., 1987). Помимо разрывов пигментного эпителия сетчатки, экссудации, геморрагий, выявляются глиоз и кальцификация. Макрофаги выявлены в неоваскулярной мембране (Dastgheib K., Green W.R., 1994; Hageman G.S. et al., 2001; Penfold P.L. et al., 2001; Anderson D.H. et al., 2002; Klein R.J. et al., 2005; Chen J., Connor K.M., Smith L.E., 2007). Активированные макрофаги и микроглия секретуют хемокины и цитокины, вызывающие дальнейшее повреждение клеток, деградацию мембраны Бруха и ангиогенез (Oka C. et al., 2004).

Фактор комплемента Н, который регулирует активность альтернативного пути комплемента, расположен в пигментном эпителии сетчатки, мембране Бруха и хориоиде (Dewan A. et al., 2006). HtrA1, секреторный протеин и ингибитор трансформирующего фактора роста  $\beta$  (Seddon J.M. et al., 2007) также ассоциированы с развитием возрастной макулярной дегенерации (Penfold P.L. et al., 1990; Gurne D.H. et al., 1991; Patel N. et al., 2005; Yang Z. et al., 2006; Cherepanoff S., 2007; Francis P.J. et al., 2007).

## 1.5. Иммунный профиль при патологии сетчатки

Используя метод прямой иммуофлуоресценции, Chant с коллегами в 1987 г. выявили, что аутоантитела — иммуноглобулин (immunoglobulin, Ig) М, взятые у двух пациентов с макулярной дегенерацией, связываются с тканями сетчатки человека (Gurne D.H. et al., 1991). Более обширное исследование, проведенное P.L. Penfold (1990), показало, что аутоантитела к тканям человека присутствуют:

- в 20% у контрольной группы (здоровые люди);
- в 29% у пациентов с географической атрофией центральной зоны сетчатки;
- в 52% у пациентов с неоваскулярной мембраной;
- в 62% при наличии друз;
- в 78% у пациентов с нарушениями пигментации макулярной зоны.

В этом исследовании объектом изучения служил глиальный кислый фибриллярный протеин (glial acidic fibrillary protein), обнаруживаемый в нейронах, астроцитах и клетках Мюллера. В исследовании S. Cherepanoff (2007) было выявлено, что 47% пациентов с ВМД (включая неоваскулярную ВМД, атрофическую ВМД и билатеральные друзы) имеют аутоантитела, направленные против наружных сегментов фоторецепторов. В другом исследовании были выявлены аутоантитела к внутреннему и наружному ядерному слою, слою ганглионарных клеток, РПЭ, мембране Бруха и хориоиде.

Наиболее высокая концентрация аутоантител была выявлена у пациентов с большими друзами и пигментными аномалиями.

Ig G к тканям сетчатки выявлен при ранней стадии ВМД и при географической атрофии. Ig М обнаружены при неоваскулярной форме, однако при наличии аутоантител иммуноглобулина класса G при неоваскулярной форме отмечена более быстрая потеря зрения в течение 24 месяцев. Также в этом исследовании выявлено, что пациенты с ранней стадией заболевания имеют больший титр антител по сравнению с контрольной группой и пациентами с неоваскулярной формой.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод о сложности патогенетического механизма развития ВМД и образования неоваскуляризации. Тем не менее для упрощения понимания развития заболевания основные патогенетические звенья можно разделить на следующие группы (рис. 1.34):

- факторы развития (наиболее важные — гипоксия, истончение капилляров, изменение окислительных реакций);
- факторы запуска (наиболее важные — дисфункция ПЭС, друзы, поражение мембраны Бруха);
- патология локальной иммунной системы.

Поэтапное развитие этих факторов приводит к дебюту патологического процесса и формированию ВМД.



Рис. 1.34. Патогенез развития возрастной макулярной дегенерации сетчатки.

## Литература

1. Будзинская М.В., Балацкая Р.В., Киселева Т.Н. и др. Роль фактора роста эндотелия в развитии субретинальной неоваскуляризации различного генеза // Офтальмоиммунология: итоги и перспективы: Научно-практ. конф.: Материалы. – М.: Наука, 2007. – С. 70-73.
2. Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Хориоидальная неоваскуляризация: Метод. рекомендации. – СПб., 2001. – 13 с.
3. Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России // Съезд офтальмологов России, 7-й: Материалы. – М., 2000. – С. 209-214.
4. Лысенко В.С. и др. Макулярная дегенерация, связанная с возрастом // Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / Под ред. А.М. Шамшиновой. – М.: Медицина, 2001. – С. 229-256.
5. Моштова Л.К., Нестеров А.П., Егоров Е.А. Клинические рекомендации. Офтальмология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 256 с.
6. Хороших Ю.И. Морфофункциональные особенности развития центральной инволюционной хориоретинальной дегенерации (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2007. – 22 с.
7. Abramov Y., Borik S., Yahalom C. et al. The effect of hormone therapy on the risk for age-related maculopathy in postmenopausal women // Menopause. – 2004. – Vol. 11. – P. 62-68.
8. Alitalo K., Tammela T., Petrova T.V. Lymphangiogenesis in development and human disease // Nature. – 2005. – Vol. 438, No. 7070. – P. 946-953.
9. Amin R., Puklin J.E., Frank R.N. Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1994. – Vol. 35, No. 8. – P. 3178-3188.
10. Anderson D.H., Mullins R.F., Hageman G.S., Johnson L.V. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 134. – P. 411-431.
11. Armbrecht A.M., Findlay C., Kaushal S. et al. Is cataract surgery justified in patients with age-related macular degeneration? A visual function and quality of life assessment // Br. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 84, No. 12. – P. 1343-1348.
12. Barleon B., Sozzani S., Zhou D. et al. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1 // Blood. – 1996. – Vol. 87, No. 8. – P. 3336-3343.
13. Beatty S., Koh H.-H., Henson D., Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration // Surv. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 45. – P. 115-134.
14. Beatty S., Murray I., Henson D. et al. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42. – P. 439-446.
15. Benjamin L.E., Hemo I., Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF // Development. – 1998. – Vol. 125. – P. 1591-1598.
16. Bergers G., Brekken R., McMahon G. et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis // Nat. Cell Biol. – 2000. – No. 2. – P. 737-744.
17. Betsholtz C., Lindblom P., Gerhardt H. Role of pericytes in vascular morphogenesis // EXS. – 2005. – Vol. 94. – P. 115-125.
18. Bhutto I.A., McLeod D.S., Hasegawa T. et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroids and eyes with age-related macular degeneration // Exp. Eye Res. – 2006. – Vol. 82. – P. 99-110.
19. Bian Z.M., Elnor S.G., Strieter R.M. et al. IL-4 potentiates IL-1 $\beta$ - and TNF- $\alpha$ -stimulated IL-8 and MCP-1 protein production in human retinal pigment epithelial cells // Curr. Eye Res. – 1999. – Vol. 18, No. 5. – P. 349-357.
20. Bird A.C., Bressler N.M., Bressler S.B. et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group // Surv. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 39, No. 5. – P. 367-374.
21. Boulton M. Macular pigment – its role in health and disease // The Macula. Diagnosis, Treatment and Future Trends / Eds by S. Binder. – 2004. – P. 9-15.
22. Boulton M., Donstov A., Jarvis-Evans J. et al. Lipofuscin is a photoinducible free radical generator // J. Photochem. Photobiol. B. – 1993. – Vol. 19. – P. 201-204.
23. Caicedo A., Espinosa-Heidmann D.G., Pina Y. et al. Blood-derived macrophages infiltrate the retina and activate muller glial cells under experimental choroidal neovascularization // Exp. Eye Res. – 2005. – Vol. 81, No. 1. – P. 38-47.
24. Campochiaro P.A. Ocular neovascularization and excessive vascular permeability // Exp. Opin. Biol. Ther. – 2004. – No. 4. – P. 1395-1402.

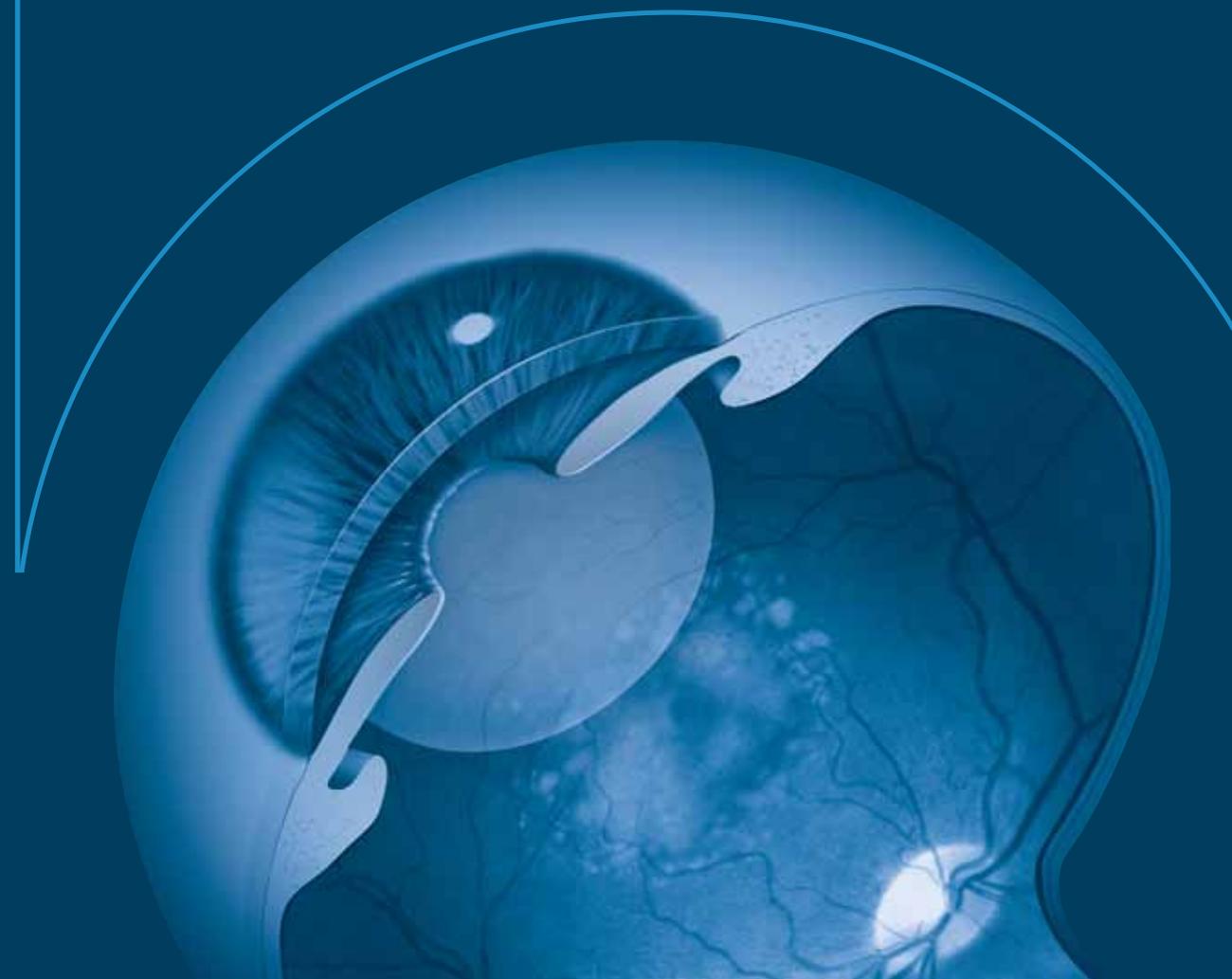
25. *Castorina C., Campisi A., Di Giacomo C. et al.* Lipid peroxidation and antioxidant enzymatic systems in rat retina as a function of age // *Neurochem. Res.* – 1992. – Vol. 17. – P. 599-604.
26. *Chen J., Connor K.M., Smith L.E.* Overstaying their welcome: defective CX3CR1 microglia eyed in macular degeneration // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 2758-2762.
27. *Cherepanoff S.* Age-related macular degeneration: histopathological and serum autoantibody studies. – Sydney, 2007.
28. *Cho E., Hung S., Willett C. et al.* Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73. – P. 209-218.
29. *Cho E., Seddon J.M., Rosner B. et al.* Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy // *Arch. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 883-892.
30. *Chua B., Flood V., Rochtchina E. et al.* Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – P. 981-986.
31. *Clauss M., Gerlach M., Gerlach H. et al.* Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration // *J. Exp. Med.* – 1990. – Vol. 172, No. 6. – P. 1535-1545.
32. *Cohen S.M., Olin K.L., Feuer W.J. et al.* Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration // *Br. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78, No. 10. – P. 791-794.
33. *Coleman H.R., Chi-Chao Chan, Ferris III F.L., Chew E.Y.* Age-related macular degeneration // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372, No. 9652. – P. 1835-1845.
34. *Coudray C., Roussel A.M., Arnaud J., Favier A.* Selenium and antioxidant vitamin and lipid peroxidation levels in preaging French population: EVA Study Group // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1997. – Vol. 57. – P. 183-190.
35. *Cugati S., de Loryn T., Pham T. et al.* Australian prospective study of cataract surgery and age-related macular degeneration: rationale and methodology // *Ophthalm. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 14, No. 6. – P. 408-414.
36. *Curcio C.A., Millican C.L., Bailey T., Kruth H.S.* Accumulation of cholesterol with age in human bruch's membrane // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – Vol. 42, No. 1. – P. 265-274.
37. *Dastgheib K., Green W.R.* Granulomatous reaction to Bruch's membrane in age-related macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 112. – P. 813-818.
38. *De La Paz M., Anderson R.E.* Region and age-dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1992. – Vol. 33. – P. 3497-3499.
39. *De La Paz M.A., Itoh Y., Toth C.A., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and their inhibitors in human vitreous // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. – Vol. 39, No. 7. – P. 1256-1260.
40. *Decanini A., Nordgaard C.L., Feng X. et al.* Changes in select redox proteins of the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 143, No. 4. – P. 607-615.
41. *Defay R., Pinchinat S., Lumbroso S. et al.* Sex steroids and age-related macular degeneration in older French women: the POLA study // *Ann. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 202-208.
42. *Delcourt C., Carriere I., Ponton-Sanchez A.* Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Liees a l'Age (POLA) Study // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1463-1468.
43. *Delcourt C., Cristol J.P., Leger C.L. et al.* Associations of antioxidant enzymes with cataract and age-related macular degeneration. The POLA study. Pathologies oculaires liees a l'age // *Ophthalmology.* – 1999. – Vol. 106, No. 2. – P. 215-222.
44. *Delcourt C., Diaz J.L., Ponton-Sanchez A., Papoz L.* Smoking and age-related macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116. – P. 1031-1035.
45. *Delcourt C., Michel F., Colvez A. et al.* Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study // *Ophthalm. Epidemiol.* – 2001. – No. 8. – P. 237-249.
46. *Dewan A., Liu M., Hartman S. et al.* HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration // *Science.* – 2006. – Vol. 314. – P. 989-992.
47. *Duan Y., Mo J., Klein R. et al.* Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114. – P. 732-737.
48. *Evans J.R.* Risk factors for age-related macular degeneration // *Prog. Ret. Eye Res.* – 2001. – Vol. 20. – P. 227-253.
49. *Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1999. – Vol. 237. – P. 1-30.
50. *Ferrara N.* Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56. – P. 794-8143.
51. *Ferrara N.* Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 1358-1366.
52. *Ferrara N.* VEGF and the quest for tumors angiogenesis factors // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – No. 2. – P. 795-803.
53. *Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25, No. 4. – P. 581-611.
54. *Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J.* The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9, No. 6. – P. 669-676.
55. *Ferrara N., Henzel W.J.* Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1989. – Vol. 161. – P. 851-858.
56. *Ferris F.L., Fine S.L., Hyman L.A.* Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy // *Arch. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 102. – P. 1640-1642.
57. *Fine S.L., Berger J.W., Maguire M.G., Ho A.C.* Age-related macular degeneration // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 483-492.
58. *Francis P.J., George S., Schultz D.W. et al.* The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration // *Hum. Hered.* – 2007. – Vol. 63. – P. 212-218.
59. *Fraser-Bell S., Wu J., Klein R. et al.* Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141. – P. 79-87.
60. *Fraser-Bell S., Wu J., Klein R. et al.* Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145. – P. 308-316.
61. *Freedman S.B., Isner J.M.* Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Review // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – No. 132. – P. 754-714.
62. *Friedman D.S., Katz J., Bressler N.M. et al.* Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey // *Ophthalmology.* – 1999. – Vol. 106. – P. 1049-1055.
63. *Freeman E.E., Bressler S.B., West S.K.* Hormone replacement therapy, reproductive factors, and age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation Project // *Ophthalm. Epidemiol.* – 2005. – No. 12. – P. 37-45.
64. *Freeman E.E., Munoz B., West S.K. et al.* Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135, No. 6. – P. 849-856.
65. *Friedman D.S., O'Colmain B.J., Muñoz B. et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the United States // *Arch. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 564-572.
66. *Friedrichson T., Kalbach H., Buck P., van Kuijk F.* Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye // *Curr. Eye Res.* – 1995. – Vol. 14. – P. 693-701.
67. *Gass J.D.* Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium // *Am. J. Ophthalmol.* – 1967. – Vol. 63. – P. 573-711.
68. *Gass J.D.* Choroidal neovascular membranes — their visualization and treatment // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* – 1973. – Vol. 77. – P. 310-320.
69. *Gass J.D., Klein R., Silversti G. et al.* Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? // *Eye.* – 1994. – Vol. 8, No. 5. – P. 564-568.
70. *Gerhardt H., Betsholtz C.* Endothelial-pericyte interaction in angiogenesis // *Cell Tissue Res.* – 2003. – Vol. 314, No. 1. – P. 15-23.
71. *Gold B., Merriam J.E., Zernant J.* Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 458-462.
72. *Green W.R.* Histopathology of age-related macular degeneration // *Mol. Vis.* – 1999. – No. 5. – P. 27.
73. *Green W.R., Enger C.* Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture // *Ophthalmology.* – 1993. – Vol. 100, No. 10. – P. 1519-1535.
74. *Green W.R., Key S.N.* 3-d Senile macular degeneration: a histopathologic study // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 1977. – Vol. 75. – P. 180-254.
75. *Grossniklaus H.E., Green W.R.* Choroidal neovascularization // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 137. – P. 496-503.
76. *Grossniklaus H.E., Ling J.X., Wallace T.M. et al.* Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization // *Mol. Vis.* – 2002. – Vol. 21, No. 8. – P. 119-126.
77. *Grossniklaus H.E., Miskala P.H., Green W.R. et al.* Histopathologic and ultrastructural features of surgically excised subfoveal choroidal neovascular lesions: Submacular surgery trials report no. 7 // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123, No. 7. – P. 914-921.
78. *Crowther M., Brown N.J., Bishop E.T. et al.* Microenvironmental influence on macrophage regulation of angiogenesis in wounds and malignant tumors // *J. Leukocyt. Biol.* – 2001. – Vol. 70, No. 4. – P. 478-490.
79. *Guo L., Hussain A.A., Limb G.A., Marshall J.* Age dependent variation in metalloproteinase activity of isolated human bruch's membrane and choroid // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 40, No. 11. – P. 2676-2682.
80. *Gurne D.H., Tso M.O., Edward D.P. et al.* Antiretinal antibodies in serum of patients with age-related macular degeneration // *Ophthalmology.* – 1991. – Vol. 98, No. 5. – P. 602-607.
81. *Guymer R., Luthert P., Bird A.* Changes in bruch's membrane and related structures with age // *Progr. Retin. Eye Res.* – 1999. – Vol. 18, No. 1. – P. 59-90.
82. *Haan M.N., Klein R., Klein B.E. et al.* Hormone therapy and age-related macular degeneration: the Women's Health Initiative Sight Exam Study // *Arch. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 124. – P. 988-992.

83. Haddad S., Chen C.A., Santangelo S.L., Seddon J.M. The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date // *Surv. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 51. – P. 316-363.
84. Hageman G.S., Anderson D.H., Johnson L.V. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/ CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. – P. 7227-7232.
85. Hageman G.S., Luthert P.J., Chong V.N.H. et al. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2001. – Vol. 20. – P. 705-732.
86. Hammond B.R., Curran-Celentano J., Judd S. et al. Sex differences in macular pigment optical density: relation to plasma carotenoid concentrations and dietary patterns // *Vis. Res.* – 1996. – Vol. 36, No. 13. – P. 2001-2012.
87. Handa J.T. New molecular histopathologic insights into the pathogenesis of age-related macular degeneration // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2007. – Vol. 47, No. 1. – P. 15-50.
88. Handa J.T., Verzijl N., Matsunaga H. et al. Increase in the advanced glycation end product pentosidine in bruch's membrane with age // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 40, No. 3. – P. 775-779.
89. Heuberger R.A., Mares-Perlman J.A., Klein R. et al. Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1833-1838.
90. Hogg R.E., Woodside J.V., Gilchrist S.E. et al. Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115. – P. 1046-1052.
91. Hogan M.J., Alvarado J. Studies on the human macula. Iv. Aging changes in bruch's membrane // *Arch. Ophthalmol.* – 1967. – Vol. 77, No. 3. – P. 410-420.
92. Holz F.G., Bindewald-Wittich A., Fleckenstein M. et al. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 143. – P. 463-472.
93. Holz F.G., Schutt F., Kopitz J. et al. Inhibition of lysosomal degradative functions in RPE cells by a retinoid component of lipofuscin // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 40. – P. 737-743.
94. Houck K.A., Leung D.W., Rowland A.M. et al. Dual regulation of vascular endothelial growth factor // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267, No. 36. – P. 231-237.
95. Hussain A.A., Rowe L., Marshall J. Age-related alterations in the diffusional transport of amino acids across the human bruch's-choroid complex // *J. Optic. Soc. Am. Optic. Image Sci. Vis.* – 2002. – Vol. 19, No. 1. – P. 166-172.
96. Hyman L.G., Lilienfeld A.M., Ferris III F.L. et al. Senile macular degeneration: a case-control study // *Am. J. Epidemiol.* – 1983. – Vol. 118. – P. 213-227.
97. Hyman L.G., Schachat A.P., He Q., Leske M.C. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 118. – P. 351-358.
98. Ishibashi T., Hata Y., Yoshikawa H. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 235, No. 3. – P. 159-167.
99. Isner J.M., Vale P., Losordo D.W. et al. Angiogenesis and cardiovascular disease // *Dialog. Cardiovasc. Med.* – 2001. – Vol. 6, No. 3. – P. 145-173.
100. Jo N., Mailhos C., Ju M. et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 168, No. 6. – P. 2036-2053.
101. Kent D., Sheridan C. Choroidal neovascularization: a wound healing perspective // *Mol. Vis.* – 2003. – No. 9. – P. 747-755.
102. Keyt B.A., Berleau L.T., Nguyen H.V. et al. The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271, No. 13. – P. 7788-7795.
103. Khan J.C., Thurlby D.A., Shahid H. et al. Smoking and age-related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularization // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 75-80.
104. Kijlstra A., La Heij E.C., Hendrikse F. Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration // *Ocul. Immunol. Inflam.* – 2005. – Vol. 13. – P. 3-11.
105. Killingsworth M.C. Age related components of bruch's membrane in the human eye // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 225, No. 6. – P. 406-412.
106. Killingsworth M.C. Angiogenesis in early choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 233, No. 6. – P. 313-323.
107. Killingsworth M.C., Sarks J.P., Sarks S.H. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration // *Eye.* – 1990. – Vol. 4, Pt. 4. – P. 613-621.
108. Kim S.Y., Sadda S., Pearlman J. et al. Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration // *Retina.* – 2002. – Vol. 22. – P. 471-477.
109. Klein R. Epidemiology // Age-related macular degeneration / Eds. J.W. Berger, S.L. Fine, M.G. Maguire. – St Louis: Mosby, Inc, 1999. – P. 31-55.
110. Klein R., Deng Y., Klein B.E. et al. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary Study // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 143. – P. 473-483.
111. Klein R., Klein B.E., Jenson S.C. et al. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III // *Ophthalmology.* – 1999. – Vol. 106. – P. 1056-1065.
112. Klein R., Klein B.E., Jensen S.C. et al. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 246-250.
113. Klein R., Klein B.E., Knudtson M.D. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 113. – P. 373-380.
114. Klein B.E., Klein R., Lee K.E. Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the Beaver Dam Eye Study // *Am. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 130. – P. 322-326.
115. Klein R., Klein B.E., Tomany S.C., Cruickshanks K.J. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – P. 1273-1280.
116. Klein R., Klein B.E., Wong T.Y. et al. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study // *Arch. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120, No. 11. – P. 1551-1558.
117. Klein R., Peto T., Bird A. et al. The epidemiology of age-related macular degeneration // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 137. – P. 486-495.
118. Klein R.J., Zeiss C., Chew E.Y. et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration // *Science.* – 2005. – Vol. 308. – P. 385-389.
119. Korte G.E., Reppucci V., Henkind P. RPE destruction causes choriocapillary atrophy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1984. – Vol. 25, No. 10. – P. 1135-1145.
120. Kvant A., Algreve P.V., Berglin L. et al. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1996. – Vol. 37, No. 9. – P. 1929-1934.
121. Lambert V., Munaut C., Jost M. et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to choroidal neovascularization // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 161, No. 4. – P. 1247-1253.
122. Lambert V., Wielockx B., Munaut C. et al. MMP-2 and MMP-9 synergize in promoting choroidal neovascularization // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17, No. 15. – P. 2290-2292.
123. Lamoreaux W.J., Fitzgerald M.E.C., Reiner A. et al. Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro // *Microvasc. Res.* – 1998. – Vol. 55, No. 1. – P. 29-42.
124. Lee S., Jilani S.M., Nikolova G.V. et al. Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors // *J. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 169, No. 4. – P. 681-691.
125. Liles M.R., Newsome D.A., Oliver P.D. Antioxidant enzymes in the aging human retinal pigment epithelium // *Arch. Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 109. – P. 1285-1288.
126. Loffler K.U., Lee W.R. Basal linear deposit in the human macula // *Graef. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1986. – Vol. 224, No. 6. – P. 493-501.
127. Lopez P.F., Sippy B.D., Lambert H.M. et al. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1996. – Vol. 37, No. 5. – P. 855-868.
128. Lu M., Adamis A.P. Molecular biology of choroidal neovascularization // *Ophthalmol. Clin. N. Am.* – 2006. – Vol. 19, No. 3. – P. 323-334.
129. Luty G., Grunwald J., Majji A.B. et al. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration // *Mol. Vis.* – 1999. – No. 5. – P. 35.
130. Mares-Perlman J.A., Brady W.E., Klein R. et al. Dietary fat and age-related maculopathy // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – P. 743-748.
131. Marshall G.E., Konstas A.G., Reid G.G. et al. Type IV collagen and laminin in bruch's membrane and basal linear deposit in the human macula // *Br. J. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 76, No. 10. – P. 607-614.
132. McCarty C.A., Mukesh B.N., Fu C.L. et al. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1455-1462.
133. McConnell V., Silvestri G. Age-related macular degeneration // *Ulster. Med. J.* – 2005. – Vol. 74. – P. 82-92.
134. Miller H., Miller B., Ryan S.J. Correlation of choroidal subretinal neovascularization with fluorescein angiography // *Am. J. Ophthalmol.* – 1985. – Vol. 99. – P. 263.
135. Miller H., Miller B., Ryan S.J. Newly formed subretinal vessels: fine structure and fluorescein leakage // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1986. – Vol. 27. – P. 204.
136. Miller H., Miller B., Ryan S.J. The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1986. – Vol. 27. – P. 1644-1652.
137. Moore D.J., Clover G.M. The effect of age on the macromolecular permeability of human bruch's membrane // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – Vol. 42, No. 12. – P. 2970-2975.

138. Mousa S.A., Lorelli W., Campochiaro P.A. Role of hypoxia and extracellular matrix-integrin binding in the modulation of angiogenic growth factors secretion by retinal pigmented epithelial cells // *J. Cell. Biochem.* – 1999. – Vol. 74, No. 1. – P. 135-143.
139. Mukesh B.N., Dimitrov P.N., Leikin S. et al. Five year incidence of age-related maculopathy: Visual Impairment Project // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111. – P. 1176-1182.
140. Nirmalan P.K., Katz J., Robin A.L. et al. Female reproductive factors and eye disease in a rural South Indian population: The Aravind Comprehensive Eye Survey // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2004. – Vol. 45. – P. 4273-4276.
141. No Y.S., Krilleke D., Shima D.T. VEGF function in vascular pathogenesis // *Exp. Cell. Res.* – 2006. – Vol. 312, No. 5. – P. 527-537.
142. Nowak J.Z. Role of lipofuscin in pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD) // *Mag. Okul.* – 2005. – No. 2. – P. 103-114.
143. Nowak J.Z. Drusen, basal deposits, inflammation and age-related macular degeneration (AMD) // *Mag. Okul.* – 2005. – No. 2. – P. 174-186.
144. Nowak J.Z., Wiktorowska-Owczarek A. Neovascularization in ocular tissues: mechanisms and role of proangiogenic and antiangiogenic factors // *Klin. Oczna.* – 2004. – Vol. 106. – P. 90-97.
145. O'Connell E., Neelam K., Nolan J. et al. Macular carotenoids and age-related maculopathy // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2006. – Vol. 35, No. 11. – P. 821-830.
146. Ogata N., Yamamoto C., Miyashiro M. et al. Expression of transforming growth factor- $\beta$  mRNA in experimental choroidal neovascularization // *Curr. Eye Res.* – 1997. – Vol. 16, No. 1. – P. 9-18.
147. Oh H., Takagi H., Takagi C. et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 40, No. 9. – P. 1891-1898.
148. Oka C., Tsujimoto R., Kajikawa M. et al. HtrA1 serine protease inhibits signaling mediated by Tgfbeta family proteins // *Development.* – 2004. – Vol. 131. – P. 1041-1053.
149. Otani A., Takagi H., Oh H. et al. Expressions of angiopoietins and Tie2 in human choroidal neovascular membranes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 40, No. 9. – P. 1912-1920.
150. Otani A., Takagi H., Oh H. et al. Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes // *Microvasc. Res.* – 2002. – Vol. 64, No. 1. – P. 162-169.
151. Panda-Jonas S., Jonas J., Jakobczyk-Kmija M. Retinal pigment epithelial cell count distribution, and correlations in normal eyes // *Am. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 121. – P. 181-189.
152. Patel N., Ohbayashi M., Nugent A.K. et al. Circulating anti-retinal antibodies as immune markers in age-related macular degeneration // *Immunology.* – 2005. – Vol. 115. – P. 422-430.
153. Pauleikhoff D., Harper C.A., Marshall J. et al. Aging changes in brooch's membrane. A histochemical and morphologic study // *Ophthalmology.* – 1990. – Vol. 97, No. 2. – P. 171-178.
154. Penfold P., Killingsworth M., Sarks S. An ultrastructural study of the role of leucocytes and fibroblasts in the breakdown of Bruch's membrane // *Aust. J. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 12, No. 1. – P. 23-31.
155. Penfold P.L., Killingsworth M., Sarks S. Senile macular degeneration: The involvement of immunocompetent cells // *Graef. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1985. – Vol. 223, No. 2. – P. 69-76.
156. Penfold P.L., Killingsworth M., Sarks S. Senile macular degeneration. The involvement of giant cells in atrophy of the retinal pigment epithelium // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1986. – Vol. 27, No. 3. – P. 364-371.
157. Penfold P.L., Madigan M.C., Gillies M.C. et al. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2001. – Vol. 20. – P. 385-414.
158. Penfold P.L., Provis J.M., Billson F.A. Age-related macular degeneration: Ultrastructural studies of the relationship of leucocytes to angiogenesis // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 225, No. 1. – P. 70-76.
159. Penfold P.L., Provis J.M., Furby J.H. et al. Autoantibodies to retinal astrocytes associated with age-related macular degeneration // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 228, No. 3. – P. 270-274.
160. Ramrattan R.S., Van der Schaft T.L., Mooy C.M. et al. Morphometric analysis of bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1994. – Vol. 35, No. 6. – P. 2857-2864.
161. Rikans L.E., Moore D.R. Effect of aging on aqueous-phase antioxidants in tissues of male Fischer rats // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1988. – Vol. 966. – P. 269-275.
162. Rudolf M., Winkler B., Aherrahou Z. et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor associated with accumulation of lipids in bruch's membrane of ldl receptor knockout mice // *Br. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 89, No. 12. – P. 1627-1630.
163. Sakurai E., Anand A., Ambati B.K. et al. Macrophage depletion inhibits experimental choroidal neovascularization // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44, No. 8. – P. 3578-3585.
164. Samiec P.S., Drews-Botsch C., Flagg E.W. et al. Glutathione in human plasma: decline in association with aging, age-related macular degeneration, and diabetes // *Free Radic. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 24. – P. 699-704.
165. SanGiovanni J.P., Chew E.Y., Clemons T.E. et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study // *Arch. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125. – P. 671-679.
166. Sarks S.H. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes // *Br. J. Ophthalmol.* – 1973. – Vol. 57, No. 12. – P. 951-965.
167. Sarks S.H. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study // *Br. J. Ophthalmol.* – 1976. – Vol. 60, No. 5. – P. 324-341.
168. Sarks S.H. Changes in the region of the choriocapillaris in aging and degeneration // *International Congress of Ophthalmology, 23rd.* – Kyoto, Japan: Excerpta Medica, 1978.
169. Sarks S.H. Council lecture. Drusen and their relationship to senile macular degeneration // *Austr. J. Ophthalmol.* – 1980. – Vol. 8, No. 2. – P. 117-130.
170. Sarks S.H., Arnold J.J., Killingsworth M.C. et al. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinico-pathological study // *Br. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 358-368.
171. Sarks S.H., Penfold P.L., Killingsworth M.C. Factors influencing choroidal neovascularization in senile macular degeneration // *Ophthalmology* / Eds. by K. Mizuno. – Elsevier Science Publishers Biomedical Division, 1985.
172. Sarks J.P., Sarks S.H., Killingsworth M.C. Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: correlation with activity // *Eye.* – 1997. – Vol. 11. – P. 515-522.
173. Sarks S.H., Van Driel D., Maxwell L., Killingsworth M. Softening of drusen and subretinal neovascularization // *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* – 1980. – Vol. 100, No. 3. – P. 414-422.
174. Schachat A.P., Hyman L., Leske M.C. et al. Features of age-related macular degeneration in a black population // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – P. 728-735.
175. Schmitz-Valckenberg S., Bindewald-Wittich A., Dolar-Szczasny J. et al. Fundus autofluorescence in age-related macular degeneration study group // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2648-2654.
176. Scholl H.P.N., Fleckenstein M., Issa P.C. et al. An update on the genetics of age-related macular degeneration // *Mol. Vis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 196-205.
177. Schwesinger C., Yee C., Rohan R.M. et al. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1161-1172.
178. Seddon J.M., Cote J., Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake // *Arch. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 1728-1737.
179. Seddon J.M., Francis P.J., George S. et al. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1793-1800.
180. Seddon J.M., Rosner B., Sperduto R.D. et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1191-1199.
181. Senger D.R., Connolly D.T., Van de Water L. et al. Purification and NH2-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor – secreted vascular permeability factor // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 1774-1778.
182. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M. et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid // *Science.* – 1983. – Vol. 219. – P. 983-985.
183. Smith W., Assink J., Klein R. et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108. – P. 697-704.
184. Smith W., Mitchell P., Wang J.J. Gender, estrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study // *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 25. – P. 513-515.
185. Snow K.K., Cote J., Yang W. et al. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 134. – P. 842-848.
186. Sparrow J.R., Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology // *Exp. Eye Res.* – 2005. – Vol. 80. – P. 595-606.
187. Sparrow J.R., Fishkin N., Zhou J. et al. A2E, a byproduct of the visual cycle // *Vis. Res.* – 2003. – Vol. 43. – P. 2983-2990.
188. Sperduto R.D. et al. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 111. – P. 104-109.
189. Spraul C.W., Lang G.E., Grossniklaus H.E. et al. Histologic and morphometric analysis of the choroid, bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes // *Surv. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. 510-532.
190. Starita C., Hussain A.A., Patmore A., Marshall J. Localization of the site of major resistance to fluid transport in bruch's membrane // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1997. – Vol. 38, No. 3. – P. 762-767.
191. Steen B., Sejersen S., Berglin L. et al. Matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors in choroidal neovascular membranes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. – Vol. 39, No. 11. – P. 2194-2200.

192. Sylven C. Angiogenic gene therapy // *Drug. Today* – 2002. – Vol. 38, No. 12. – P. 819-827.
193. Tan J.S., Mitchell P., Smith W., Wang J.J. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 125. – P. 1089-1095.
194. Taylor H.R., Tikellis G., Robman L.D. et al. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomized controlled trial // *Br. Med. J.* – 2002. – Vol. 325. – P. 11.
195. Taylor H.R., West S., Munoz B. et al. The long-term effects of visible light on the eye // *Arch. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 110. – P. 99-104.
196. Tobe T., Ortega S., Luna J.D. et al. Targeted disruption of the *fgf2* gene does not prevent choroidal neovascularization in a murine model // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 153, No. 5. – P. 1641-1646.
197. Tomany S., Wang J., van Leeuwen R. et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration. Pooled findings from 3 continents // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – P. 1280-1287.
198. Turner H.E., Harris A.L., Melmed S., Wass J.A. Angiogenesis in endocrine tumors // *Endocrin. Rev.* – 2003. – Vol. 24. – P. 600-632.
199. Van der Schaft T.L., de Bruijn W.C., Mooy C.M. et al. Is basal laminar deposit unique for age-related macular degeneration? // *Arch. Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 109, No. 3. – P. 420-425.
200. Vandewoude M.F.J., Vandewoude M.G. Vitamin E status in normal population: the influence of age // *J. Am. Coll. Nutr.* – 1987. – Vol. 6. – P. 307-311.
201. Vinding T., Appleyard M., Nyboe J. et al. Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiologic study of 1000 aged individuals // *Acta Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 70. – P. 215-222.
202. Wada M., Ogata N., Otsuji T., Uyama M. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor (KDR/flk-1) mRNA in experimental choroidal neovascularization // *Curr. Eye Res.* – 1999. – Vol. 18. – P. 203-213.
203. Wang J.J., Klein R., Smith W. et al. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110, No. 10. – P. 1960-1967.
204. Wang J.J., Mitchell P.G., Cumming R.G., Lim R. Cataract and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study // *Ophthalm. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 6, No. 4. – P. 317-326.
205. Warburton S., Southwick K., Hardman R.M. et al. Examining the proteins of functional retinal lipofuscin using analysis as a guide for understanding its origin // *Mol. Vis.* – 2005. – No. 11. – P. 1122-1134.
206. Wassell J., Davies S., Bardsley W., Boulton M. The photoreactivity of the retinal age pigment lipofuscin // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 2328-2332.
207. Wiktorowska-Owczarek A., Nowak J.Z. Oxidative damage in age-related macular degeneration (AMD) and antioxidant protection as a therapeutic strategy // *Pol. J. Environ. Stud.* – 2006. – Vol. 15, No. 3B. – P. 69-72.
208. Winkler B.S., Boulton M.E., Gottsch J.D., Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration // *Mol. Vis.* – 1999. – Vol. 5. – P. 32-46.
209. Wong T.Y. Cataract surgery in patients with cataract and age related macular degeneration: do the benefits outweigh the risks? // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84, No. 12. – P. 1337-1338.
210. Wong T.Y., Tikellis G., Sun C. et al. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – P. 86-91.
211. Xiong M., Elson G., Legarda D., Leibovich S.J. Production of vascular endothelial growth factor by murine macrophages: Regulation by hypoxia, lactate, and the inducible nitric oxide synthase pathway // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 153, No. 2. – P. 587-598.
212. Yang Z., Camp N.J., Sun H. et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration // *Science*. – 2006. – Vol. 314. – P. 992-993.
213. Zarbin M.A. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 122, No. 4. – P. 598-614.

## Международная классификация возрастной макулярной дегенерации



---

В офтальмологической практике традиционно принято подразделять ВМД на сухую и влажную формы. Подобная классификация широко используется среди офтальмологов.

Необходимо отметить, что, несмотря на простоту, такая дифференцировка отражает основную направленность патологического процесса, протекающего в сетчатке.

## 2.1. Сухая форма ВМД

---

Сухая форма ВМД характеризуется прогрессирующей дистрофией слоя ПЭС, хориокапилляров, фоторецепторов, наличием аномалий пигментного эпителия и друз в макулярной области сетчатки. Роль друзогенеза в развитии макулярной дегенерации сетчатки подробно рассматривалась в 1 главе. Тем не менее необходимо отметить, что друзы присущи не только влажной форме ВМД, но и сухой. Еще раз остановимся на этом аспекте. На глазном дне друзы выглядят как желтовато-белые очажки в центральном отделе. Как мы помним, они представляют собой внеклеточные депозиты, локализующиеся между базальной мембраной ПЭС и мембраной Бруха. Материалом друз служат продукты метаболизма клеток ПЭС. Друзы подразделяются на:

- твердые;
- мягкие;
- сливные (соединение мягких друз).

При наличии твердых и мягких друз пациенты могут не предъявлять жалоб на ухудшение зрения. При развитии мягких друз у пациентов могут появиться жалобы на метаморфопсии, однако острота зрения долгое время может оставаться высокой.

---

### Твердые друзы

Твердые друзы визуализируются как желтовато-белые очажки с четкими границами диаметром менее 63 мкм (половина диаметра вены у края диска зрительного нерва (ДЗН)). Ограниченное число твердых друз определяется в норме и не является признаком ВМД. Однако наличие 5 и более твердых друз может рассматриваться как фактор риска прогрессирования заболевания. В некоторых случаях офтальмоскопически твердые друзы не выявляются, их

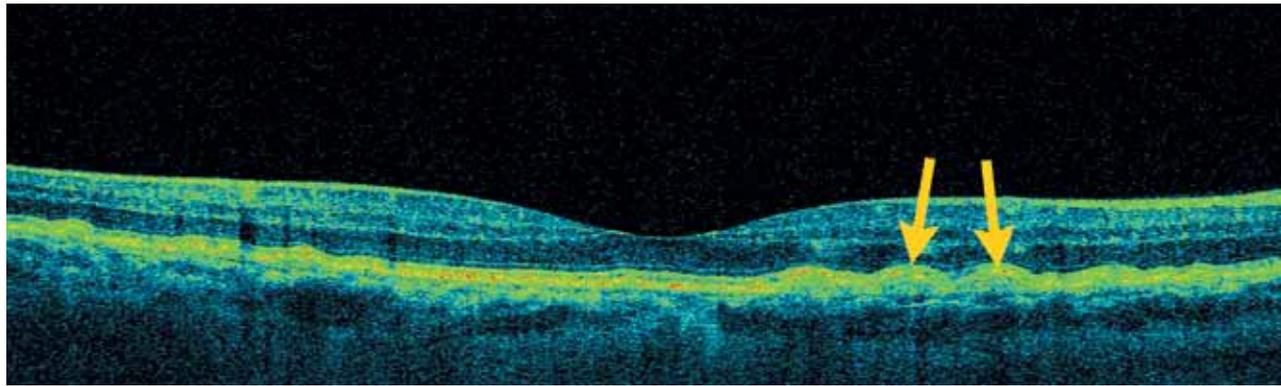


Рис. 2.1. Оптическая когерентная томография: твердые друзы макулярной области (указаны стрелками).

можно определить только по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Это связано с тем, что их контур нивелируется фоторецепторным слоем. На снимках ОКТ твердые друзы определяются волнообразным профилем ПЭС (рис. 2.1).

На флуоресцентной ангиографии (ФАГ) выявляется ранняя гиперфлуоресценция в виде окончатых дефектов, друзы заполняются одновременно, свечение прекращается поздно, пропотевания из друз нет.

### Мягкие друзы

Мягкие друзы имеют большие размеры и нечеткие границы (рис. 2.2). При большом диаметре наблюдается тенденция к сливанию. На глазном дне они могут быть разного диаметра и формы. На ФАГ в мягких друзах определяется раннее накопление флуоресцеина, пропотевание отсутствует. Однако может отмечаться и гиперфлуоресценция вследствие накопления липидов и нейтральных жиров.

### Сливные друзы

Сливные друзы приводят к отслойке ПЭС, расцениваются как фактор значительного риска развития ХНВ, также могут приводить к развитию географической атрофии слоя ПЭС. При появлении сливных друз сухая форма ВМД переходит во влажную (рис. 2.3).

В динамике друзы могут подвергаться следующим изменениям:

- твердые друзы могут увеличиваться в размерах и превращаться в мягкие;
- мягкие друзы могут увеличиваться, образовывать сливные друзы, что может приводить к отслойке ПЭС;
- внутри друз могут образовываться кальцификаты, выглядящие при офтальмоскопии как блестящие кристаллики (рис. 2.4);
- возможен спонтанный регресс друз с формированием географической атрофии пигментного эпителия.

### Перераспределение пигмента в макуле (гипо- и гиперпигментация)

Офтальмоскопически гиперпигментация визуализируется как отложение темно-коричневых частиц в сетчатке. Она связана с пролиферацией клеток ПЭС, накоплением в них меланина или миграцией меланинсодержащих клеток в субретинальное пространство. Фокальная гиперпигментация расценивается как фактор значительного риска развития ХНВ. Чаще всего встречается при сухой форме ВМД. В некоторых случаях гиперпигментация является единственным признаком дегенеративного процесса центрального отдела сетчатки.

Гипопигментация часто соответствует расположению друз, поскольку ПЭС над ними дистрофичен. Однако она может определяться и независимо от друз (рис. 2.5). Диспигментация обычно не несет явных функциональных расстройств.

На ФАГ в местах потери пигмента будет отмечаться гиперфлуоресценция, гиперпигментация блокирует флуоресценцию.

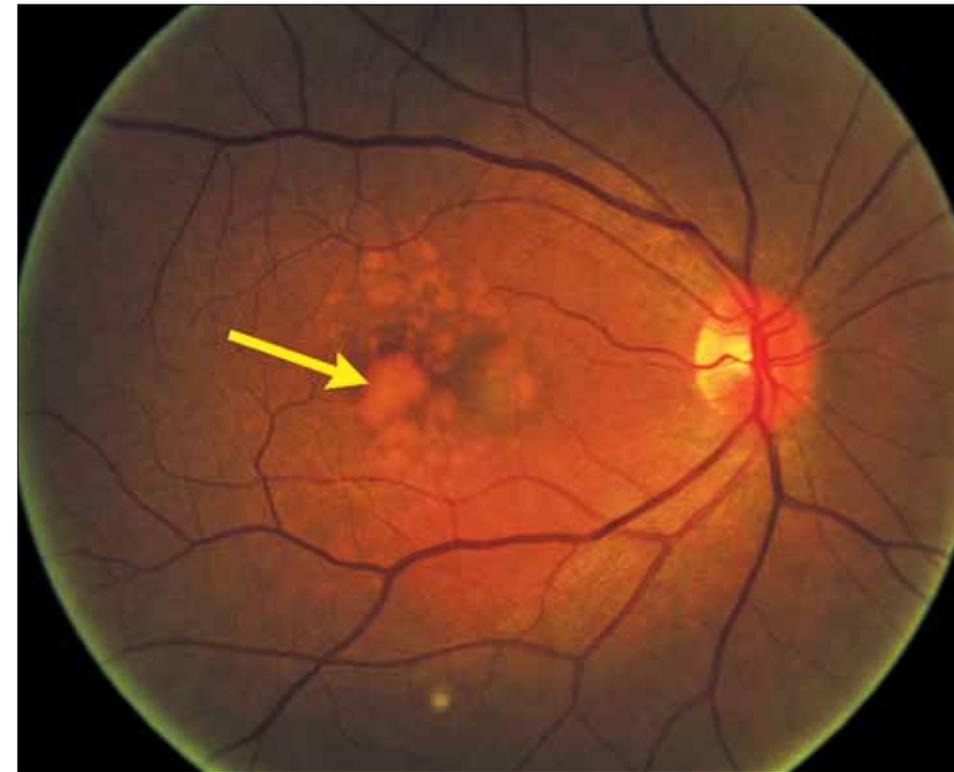


Рис. 2.2. Мягкие друзы макулярной области (указаны стрелкой).

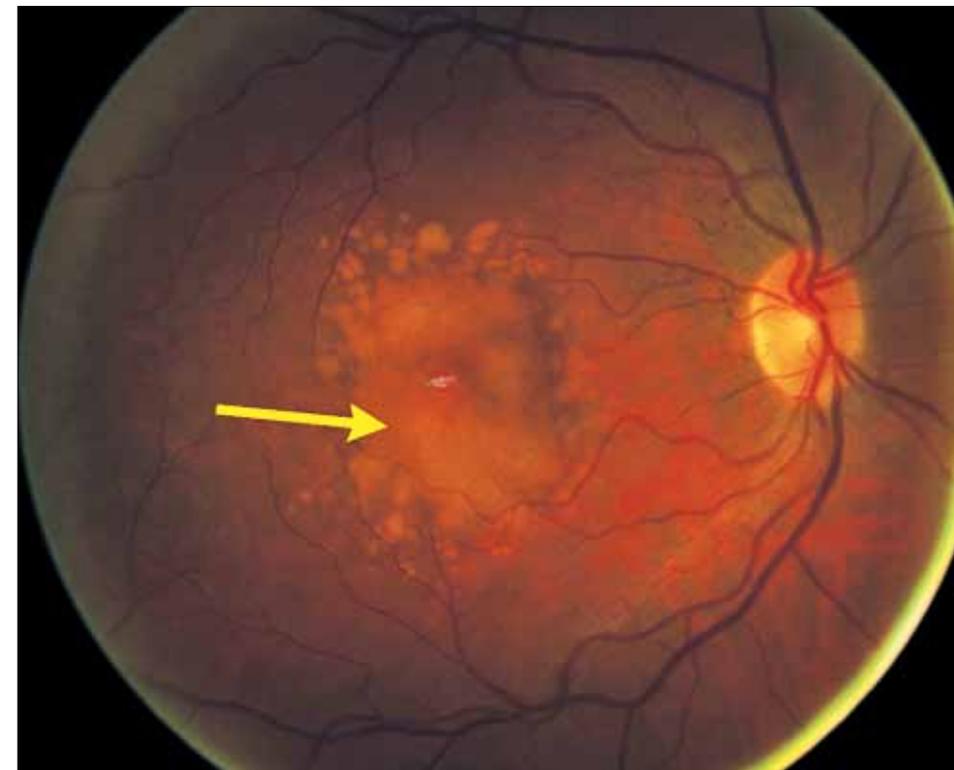


Рис. 2.3. Сливные друзы макулярной области (указаны стрелкой).



Рис. 2.4. Кальцифицированные друзы макулярной области (указаны стрелкой).

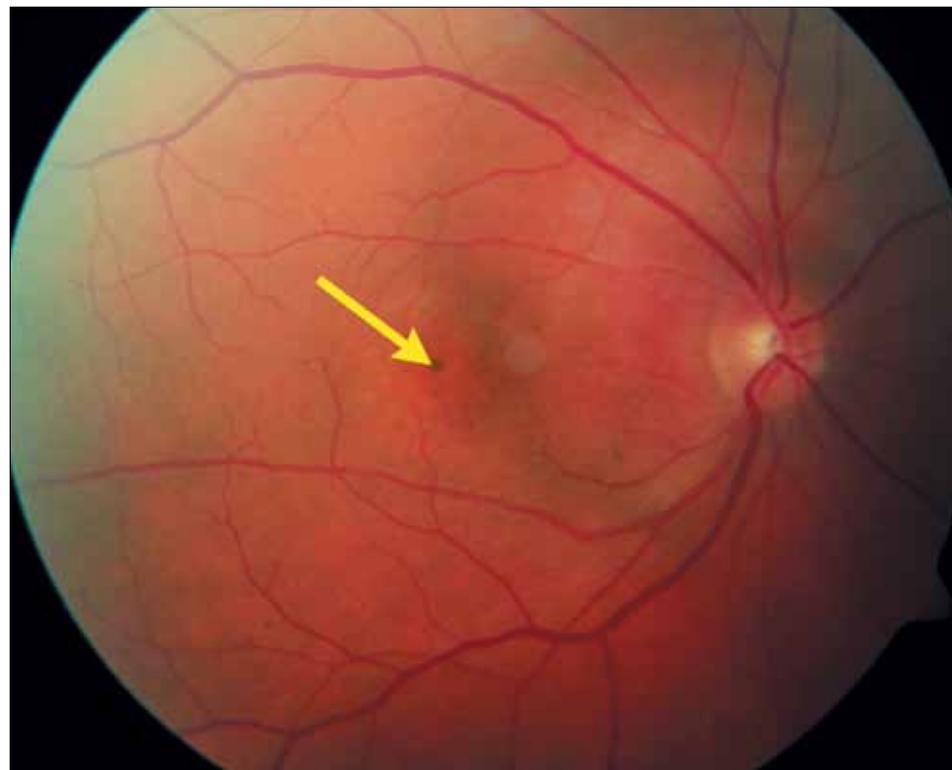


Рис. 2.5. Диспигментация макулярной области (указана стрелкой).

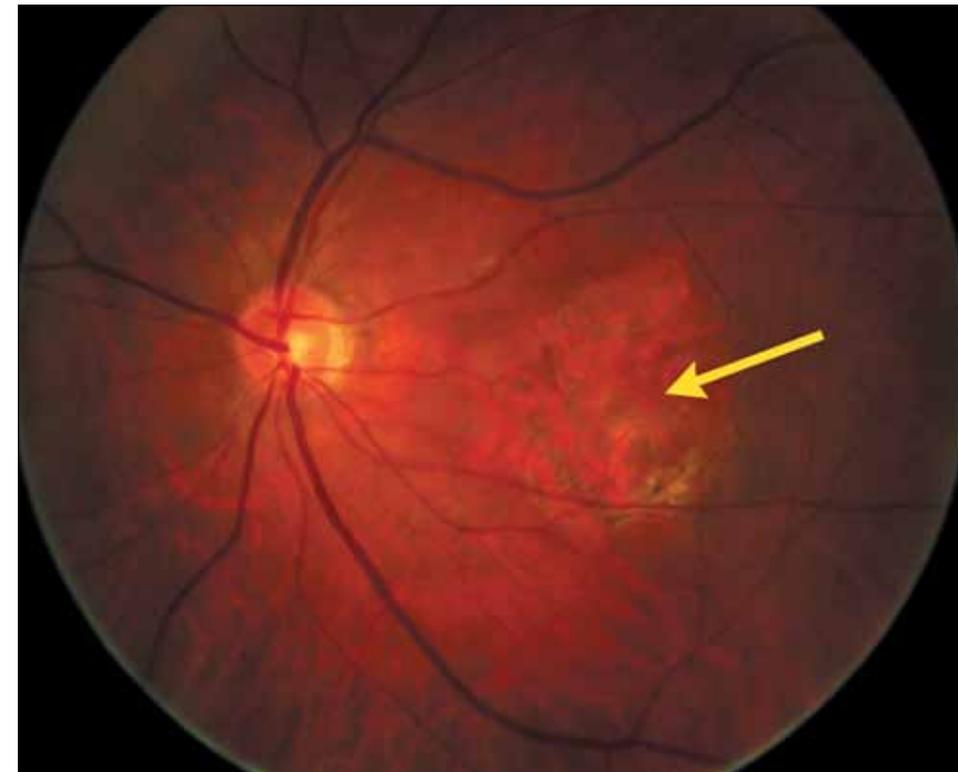


Рис. 2.6. Географическая атрофия пигментного эпителия сетчатки в макулярной области (указана стрелкой).

При анализе участков диспигментации на снимках ОКТ визуализируются области гиперплазии слоя ПЭС. Несомненно, области гипопигментации можно рассматривать как участки микроатрофии. Это предположение отражает ОКТ. Подобные изменения могут определяться прерывистостью, атрофией слоя ПЭС.

### Географическая атрофия

Географическая атрофия (ГА) является далекозашедшей формой сухой ВМД (рис. 2.6). Пациенты предъявляют жалобы на наличие темного пятна в центре. ГА проявляется в виде четко очерченных зон отсутствия фоторецепторов,

слоя ПЭС и хориокапилляров, сквозь дефекты которых видны подлежащие крупные хориоидальные сосуды и склера. На ФАГ зоны атрофии формируют дефекты по типу «окна». Уже в раннюю фазу видна яркая хориоидальная гиперфлуоресценция, так как в соответствующих зонах отсутствует слой ПЭС, выполняющий экранирующую роль. Флуоресцеин не накапливается и не выходит за пределы очага географической атрофии. На ОКТ определяется истончение нейроэпителия, атрофия фоторецепторов, слоя ПЭС и повышение оптической плотности сосудистого слоя.

ГА может быть самостоятельным проявлением ВМД или развиваться на месте исчезновения друз, регрессии отслойки ПЭС и/или ХНВ.

## 2.2. Влажная форма ВМД

Таблица 2.1

Влажная (экссудативная, неоваскулярная) форма ВМД характеризуется развитием отека макулярной области сетчатки вследствие прорастания новообразованных сосудов из хориоидеи.

На ранней стадии признаками развития ХНВ являются:

- сливные мягкие друзы;
- очаги гиперпигментации;
- наличие экстрафовеальной географической атрофии слоя ПЭС.

Офтальмоскопическими признаками ХНВ могут являться:

- отек сетчатки в макулярной зоне;
- отслойка ПЭС;
- очаговая гиперпигментация;
- суб- и/или интратретинальные кровоизлияния;
- наличие твердых экссудатов.

Несмотря на специфические офтальмологические признаки, для верификации диагноза важным моментом является проведение оптической когерентной томографии и флуоресцентной ангиографии. Эти методы позволяют провести точную дифференцировку нозологии, что будет рассмотрено в следующих главах.

Важным компонентом развития влажной формы является ХНВ. Неоваскулярную мембрану принято считать «активной» при наличии одного из следующих признаков:

- экссудативная отслойка пигментного и/или нейросенсорного эпителия сетчатки (рис. 2.7);
- интратретинальные кисты;
- геморрагии в макулярной области сетчатки.

В основе большинства современных классификаций ВМД лежит классификация J.D. Gass (1967), основанная на данных флуоресцентной ангиографии глазного дна (табл. 2.1).

Классификация J.D. Gass (1967) возрастной макулярной дегенерации сетчатки

Форма	Стадия	Признаки
Предисциформная		Появление друз.
Дисциформная	Стадия серозной отслойки	Серозная отслойка пигментного эпителия сетчатки. Серозная отслойка нейрорепителия.
	Стадия геморрагической отслойки	Образование неоваскулярной мембраны. Геморрагическая отслойка пигментного эпителия. Распространение крови в субретинальное пространство – геморрагическая отслойка нейрорепителия. Распространение крови в сетчатку. Распространение крови в стекловидное тело.
	Репаративная стадия	Разложение и абсорбция крови и экссудата. Организация крови с вторичной дегенерацией пигментного эпителия и сетчатки.
Вторичные геморрагии и экссудация		



Рис. 2.7. ВМД с высокой отслойкой пигментного эпителия сетчатки.

## 2.3. Зарубежные классификации

В зарубежной офтальмологической практике существует международная классификация ВМД, принятая на основании многочисленных эпидемиологических исследований (Bird A.C. et al., 1995). Заболевание носит название возрастной макулопатии (ВМП) и подразделяется на две стадии.

*Ранняя стадия ВМП* характеризуется появлением мягких и сливных друз диаметром более 63 мкм и/или зон дегенерации пигментного эпителия сетчатки. Твердые друзы могут появляться и при «нормальном» возрастном процессе и сами по себе не являются проявлением заболевания.

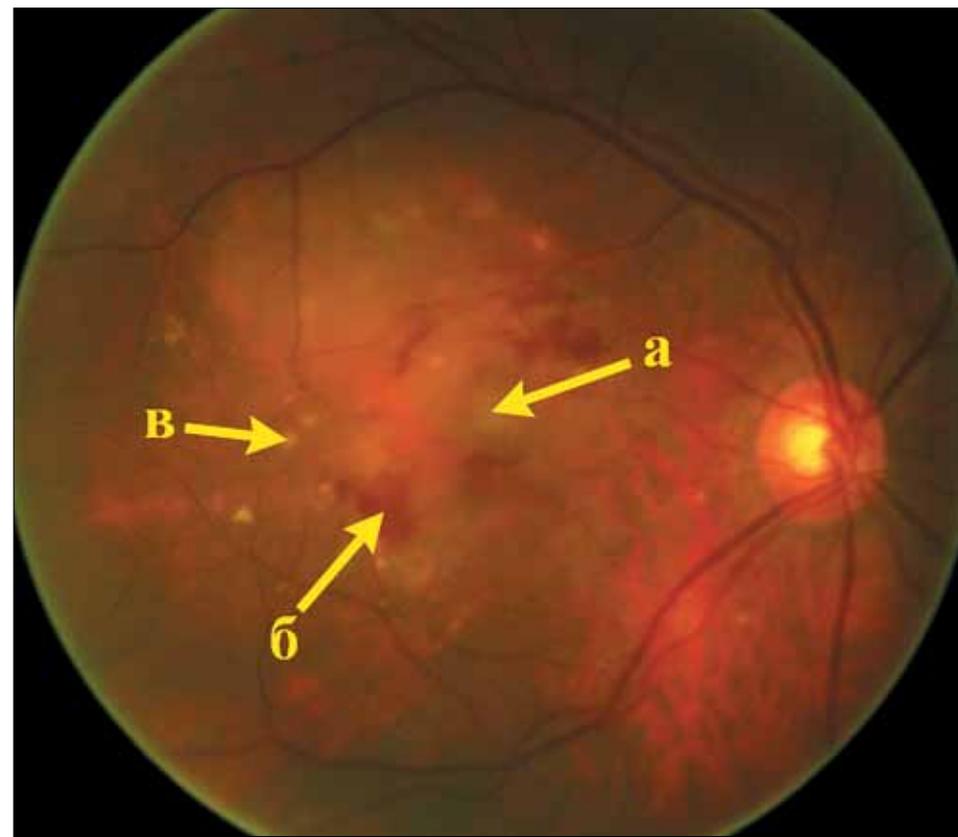
*Поздняя стадия ВМП* называется возрастной макулярной дегенерацией и подразделяется на сухую и влажную формы.

Сухая форма ВМД носит название географической атрофии и характеризуется четко очерченной зоной гипопигментации или зоной

отсутствия пигментного эпителия, сквозь которую просвечивают хориоидальные сосуды. Диаметр повреждения должен составлять не менее 175 мкм.

Влажная форма ВМД (экссудативная, дисциформная, неоваскулярная) характеризуется одним из следующих признаков (рис. 2.8):

- отслойка ПЭС, которая может сочетаться с отслойкой нейрорепителия или с другими проявлениями ВМП;
- субретинальная или субпигментная неоваскулярная мембрана;
- эпиретинальный (не являющийся проявлением других заболеваний), интратретинальный, субретинальный или субпигментный соединительнотканый рубец / глиальная ткань или фибриноподобные отложения;
- субретинальные, интратретинальные или интравитреальные кровоизлияния (не связанные с другими заболеваниями);



**Рис. 2.8.** Глазное дно пациента с влажной формой возрастной макулярной дегенерации: **а** – неоваскулярная мембрана; **б** – ретинальные кровоизлияния; **в** – твердые экссудаты.

- твердые экссудаты, связанные с выпечеченными признаками и не являющиеся проявлением других заболеваний.

Для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания исследованием Age-Related Eye Disease Study (AREDS) предложена следующая классификация (табл. 2.2):

Таблица 2.2

**Классификация AREDS возрастной макулярной дегенерации сетчатки**

Стадии ВМД	Категория AREDS	Признаки
Отсутствие ВМД	Категория 1 AREDS	Отсутствие или наличие нескольких мелких друз (диаметром меньше 63 мкм).
Ранняя стадия	Категория 2 AREDS	Наличие мелких или средних друз или минимальные изменения пигментного эпителия в макулярной зоне.
Промежуточная стадия	Категория 3 AREDS	Множественные друзы среднего размера (диаметром от 63 до 124 мкм) или одна большая друза (диаметром больше 125 мкм).
Поздняя стадия	Категория 3 AREDS	Наличие хориоидальной неоваскуляризации или географической атрофии в области фовеа.

## 2.4. Классификация влажной формы возрастной макулярной дегенерации, принятая Macular Photocoagulation Study Group

Наиболее полной классификацией влажной формы ВМД является классификация MPS (Macular Photocoagulation Study Group), основанная на данных флуоресцентной ангиографии.

**1. Классическая неоваскулярная мембрана (рис. 2.9):**

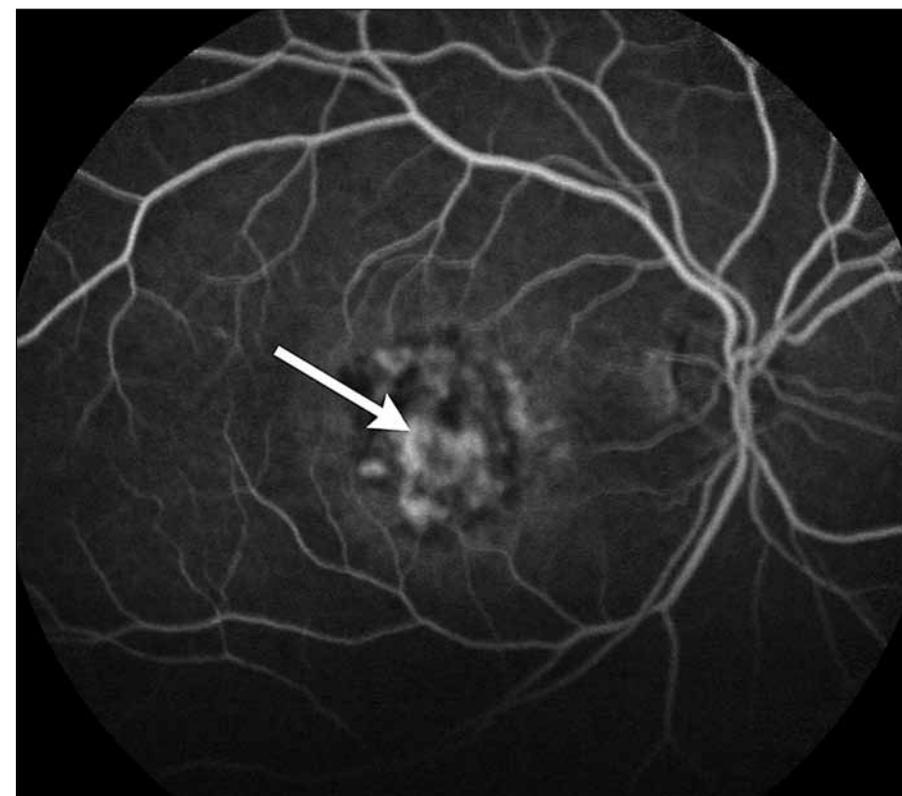
- яркая отчетливая гиперфлуоресценция;
- раннее появление гиперфлуоресценции и прогрессивное ее увеличение в ходе исследования;
- характерный феномен пропотевания (экстравазального выхода молекул флуоресцина небольшого размера);

- прогрессирующее накопление красителя в пространстве под нейроэпителием в позднюю фазу.

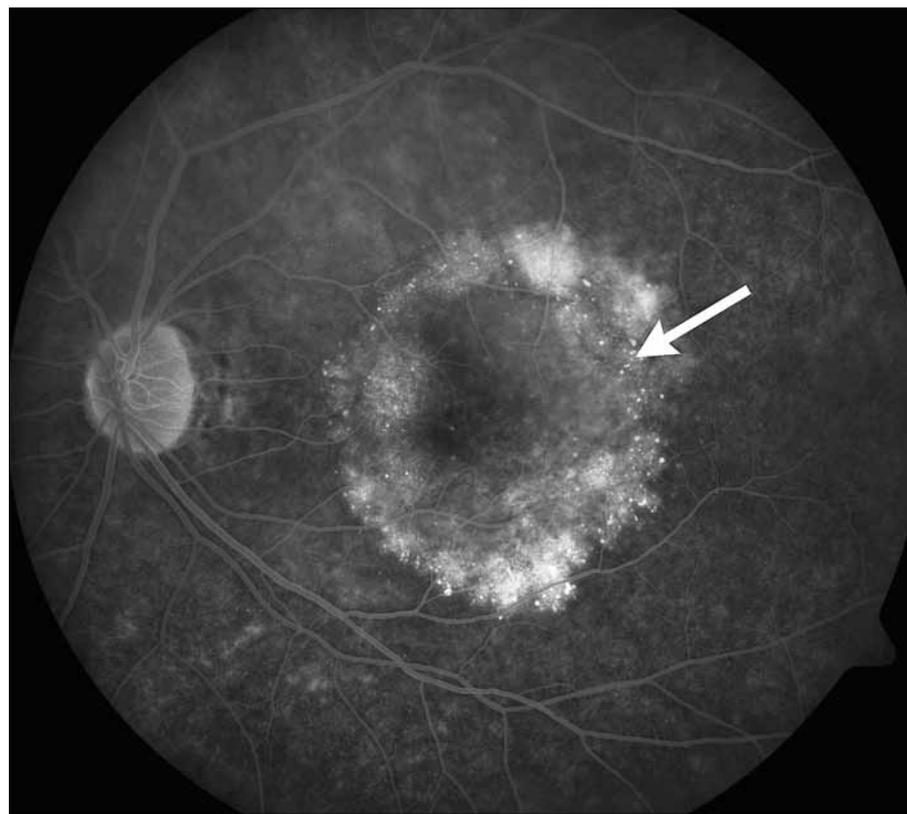
**2. Скрытая неоваскулярная мембрана (рис. 2.10).**

**1) Тип 1:** неоваскулярная отслойка пигментного эпителия:

- неравномерная приподнятость ПЭС;
- без признаков раннего пропотевания;
- гранулярная гиперфлуоресценция на 1-2 минуте;
- пропотевание выявляется к 10 минуте, постепенное равномерное накопление красителя и распределение по всему объему отслойки.



**Рис. 2.9.** Флуоресцентная ангиография сосудов сетчатки у пациента с классической неоваскулярной мембраной: ранняя гиперфлуоресценция в артериовенозную фазу (указана стрелкой).



**Рис. 2.10.** Флуоресцентная ангиография сосудов сетчатки у пациента со скрытой неоваскулярной мембраной: позднее появление гиперфлуоресценции в венозную фазу (указано стрелкой).

2) *Тип 2*: позднее пропотевание красителя из неопределенного источника, без отслойки пигментного эпителия и «видимых» новообразованных сосудов:

- диффузное просачивание;
- пропотевание происходит на 2-5 минутах;
- отсутствие видимого источника гиперфлуоресценции и неоваскулярной сети;
- области пропотевания на уровне ПЭС в позднюю фазу;
- неравномерная гиперфлуоресценция с нечеткими границами.

3. **Смешанная неоваскулярная мембрана** (рис. 2.11):

- преимущественно классическая мембрана: «классический» компонент по площади поражения составляет не менее 50% всего очага;
- минимально классическая мембрана: «классический» компонент по площади поражения составляет менее 50% всего очага.

В некоторых случаях визуализировать ХНВ по данным ФАГ не представляется возможным. Это связано с тем, что иногда просачивание красителя происходит атипично. Нивелирование мембраны может происходить при определенных состояниях, при которых нарушена барьерная функция красителя. Это может быть при образовании полостей ретинальной ткани, поражении слоя ПЭС, а также при появлении рубцовой ткани. В этих ситуациях необходимо дополнительное исследование, в том числе ОКТ. В каких же случаях происходит экранизация ХНВ? Рассмотрим их более подробно (табл. 2.3).

В соответствии с классификацией MPS классическую неоваскулярную мембрану по отношению к фовеа подразделяют на (рис. 2.15):

- экстрафовеальную (более 200 мкм от центра фовеальной аваскулярной зоны);
- юстафовеальную (1-199 мкм от центра фовеальной аваскулярной зоны);

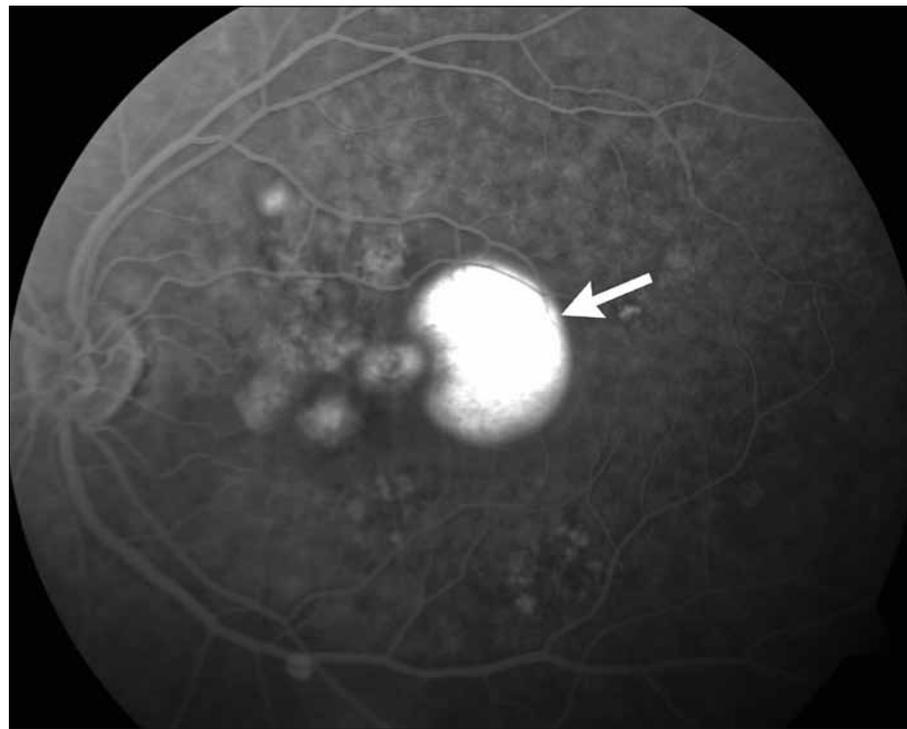
Таблица 2.3

**Состояния, экранирующие неоваскуляризацию**

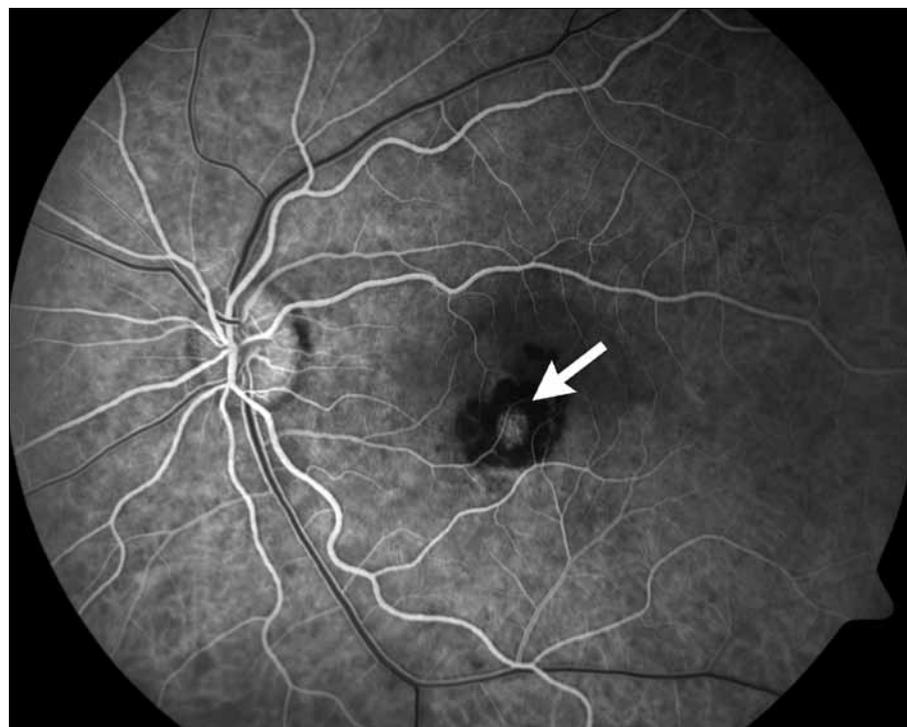
Состояния, которые экранируют ХНВ	Признаки
Серозная отслойка ПЭС (рис. 2.12)	– однородное заполнение флуоресцеином
	– циркулярная приподнятость ПЭС
	– в ранней фазе — хорошо определяемые границы
	– в поздней фазе — устойчивая яркая гиперфлуоресценция
Кровоизлияние (рис. 2.13)	
Участки гиперплазии пигмента	
Фиброзная ткань, дисциформный рубец	– белая фиброзная ткань
	– округлый контур
	– над или под пигментным эпителием
	– блокирование флуоресценции и наполнения
Отслойка ПЭС, вызванная слиянием мягких друз (рис. 2.14)	– большие области сливных друз
	– слабое центральное наполнение
	– периферическая гиперфлуоресценция
	– нет прогрессирования до яркой гиперфлуоресценции или пропотевания
Разрывы ПЭС	– ранняя яркая и четко очерченная гиперфлуоресценция
	– блокирование флуоресцеина плотно закатанным РПЭ по одну сторону от гиперфлуоресценции
	– гиперфлуоресценция в фазе флуоресценции хориокапилляров



**Рис. 2.11.** Виды неоваскулярной мембраны по классификации Macular Photocoagulation Study Group.



**Рис. 2.12.** Флуоресцентная ангиография сосудов сетчатки у пациента с серозной отслойкой пигментного эпителия сетчатки: однородное заполнение флуоресцеином полости отслойки в артериовенозную фазу (указано стрелкой).



**Рис. 2.13.** Флуоресцентная ангиография сосудов сетчатки у пациента с классической неоваскулярной мембраной: блок флуоресценции, вызванный кровоизлиянием (указан стрелкой).



**Рис. 2.14.** Флуоресцентная ангиография сосудов сетчатки у пациента со скрытой неоваскулярной мембраной и сливными друзами, дисциформным рубцом: окрашивание друз флуоресцеином в позднюю венозную стадию (указано стрелкой).



**Рис. 2.15.** Классификация неоваскулярной мембраны по локализации.

- субфовеальную (неоваскулярная мембрана находится под центром фовеальной аваскулярной зоны).

Данная классификация определяет локализацию неоваскулярной мембраны относительно уровня залегания.

Согласно классификации J.D. Gass, хориоидальная неоваскуляризация подразделяется на два типа по отношению к пигментному эпителию:

- тип 1 — под пигментным эпителием;
- тип 2 — под нейроэпителием.

С недавнего времени к ВМД относят (Коскас Г., Коскас Ф., Зурдан А., 2007):

- полиповидную хориоидальную васкулопатию;
- ретинальную ангиоматозную пролиферацию (3 тип неоваскуляризации).

Полипозидная хориоидальная васкулопатия характеризуется возникновением патологически измененных хориоидальных сосудов с неравномерным калибром, дилатациями и нарушенным кровотоком. Терминальные аневризмы обычно расположены группами в виде «виноградной грозди» и являются причиной возникновения экссудатов, геморрагий и серозно-геморрагических отслоек. Офтальмоскопически визуализируются округлые или овальные желто-оранжевые образования, расположенные под сетчаткой в виде одиночных образований или групповых скоплений. Часто сопровождаются серозной отслойкой сетчатки, геморрагиями и липидными экссудатами. Полипозидная хориоидальная васкулопатия обычно затрагивает оба глаза. На ФАГ определяется локальная, прогрессивно нарастающая гиперфлуоресценция, определяющаяся в центре зоны альтераций пигментного эпителия, по соседству с фокусами серозно-геморрагической отслойки. На ОКТ выявляется куполообразная отслойка ПЭС с крутыми скатами.

Ретинальная ангиоматозная пролиферация (РАП) имеет следующие признаки:

- отслойка слоя ПЭС, которая имеет округлую форму;
- юкстафовеолярная ХНВ маленького размера;
- сообщение между одним или несколькими ретинальными сосудами и ХНВ с формированием хориоретинальных анастомозов;
- место расположения анастомоза обычно отмечено небольшой ретинальной геморрагией.

В отношении последовательности развития хориоретинальных анастомозов существуют две различные точки зрения:

1) L.A. Yanuzzi et al. (2001) ввели термин «ретинальная ангиоматозная пролиферация», чтобы охарактеризовать неоваскуляризацию, первично произрастающую из капилляров сетчатки, с дальнейшим распространением под нейроэпителием и формированием ретино-хориоидальных анастомозов;

2) J.D. Gass (2003) считает, что вначале происходит развитие скрытой ХНВ без классического компонента, в дальнейшем — анастомозирование хориоидальных сосудов с ретинальными капиллярами и развитием РАП.

## 2.5. Отечественные классификации

В отечественной литературе существует несколько классификаций ВМД, основанных на классификации J.D. Gass.

### Классификация Л.А. Кацнельсона

Данная классификация определяет не только стадию, но и форму заболевания (Кацнельсон Л.А. с соавт., 1990):

- атрофическая стадия (форма) — атрофия хориокапиллярного слоя и пигментного эпителия;
- предисциформная стадия (форма) — ретинальные друзы, перераспределение пигмента, дефекты пигментного эпителия;
- дисциформная стадия (форма) — экссудативная отслойка пигментного эпителия или нейроэпителия, субпигментная или субретинальная неоваскуляризация, геморрагическая

отслойка пигментного эпителия и нейроэпителия;

- рубцовая стадия (форма) — без неоваскуляризации или с наличием субретинальной неоваскулярной мембраны.

Эта форма классификации наиболее распространена в офтальмологической практике (рис. 2.16).

### Классификация Ю.А. Иванишко

Существует достаточно подробная классификация ВМД в зависимости от стадии патологического процесса, предложенная профессором Ю.А. Иванишко (Иванишко Ю.А., Лотошников М.А., Зарезина Е.А., 2006).

0) *Возрастная макулопатия (сухая; условно стабильная), ВМП-0:*

- 0а) твёрдые друзы;



Рис. 2.16. Стадии неоваскуляризации по классификации Л.А. Кацнельсона.

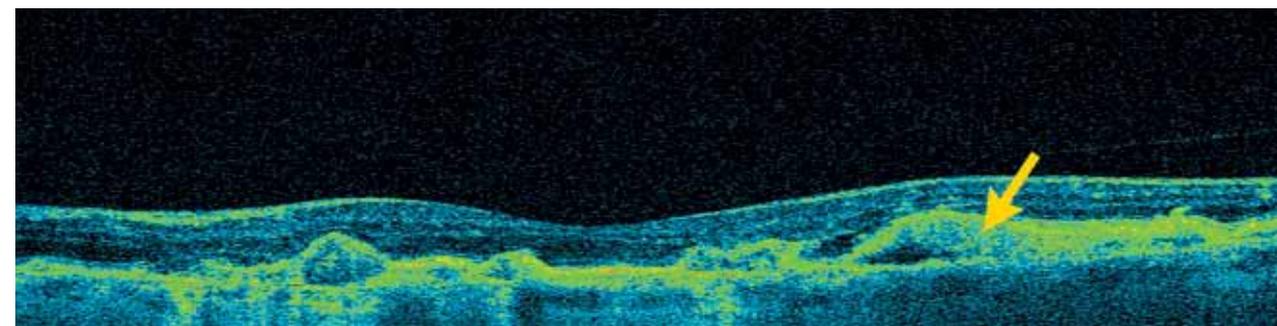


Рис. 2.17. Оптическая когерентная томография: отслойка пигментного эпителия сетчатки вследствие подлежащих мягких друз (указано стрелкой).

0b) очаговая деструкция пигментного эпителия;

0ab) сочетание первых двух.

1) *Возрастная макулодистрофия (сухая; условно нестабильная), ВМД-1:*

1а) растущие мягкие сливные друзы;

1b) «вялая» сливная тапеторетинальная деструкция пигментного и нейроэпителия;

1ab) сочетание первых двух.

2) *Транссудативная:*

2а) локальный отёк/ ликедж;

2b) серозная отслойка пигментного или нейроэпителия;

2с) комбинированная отслойка пигментного и нейроэпителия.

3) *Неоваскулярная:*

3а) скрытая субретинальная неоваскулярная мембрана (СНВМ);

3b) классическая СНВМ;

3ab или 3ba) сочетанная; преобладание по первой букве.

4) *Геморрагическая:*

4а) геморрагическая отслойка нейроэпителия;

4b) геморрагическая отслойка пигментного эпителия;

4ab) сочетание первых двух;

4с) сочетание геморрагических и серозных отслоек.

5) *Пролиферативно-деструктивная:*

5а) фиброплазия (фиброваскулярная мембрана или растущие рубцы типа Кунта-Юниуса).

### Классификация влажной формы ВМД С.А. Алпатова

Данная классификация основана на результатах оптической когерентной томографии макулы, отражает стадийность заболевания и является наиболее простой и удобной в использовании (Алпатов С.А. с соавт., 2009):

- прехориоидальная неоваскуляризация (рис. 2.17);
- отслойка пигментного эпителия (рис. 2.18);
- субретинальная мембрана (рис. 2.19);
- макулярный фиброз (рис. 2.20).

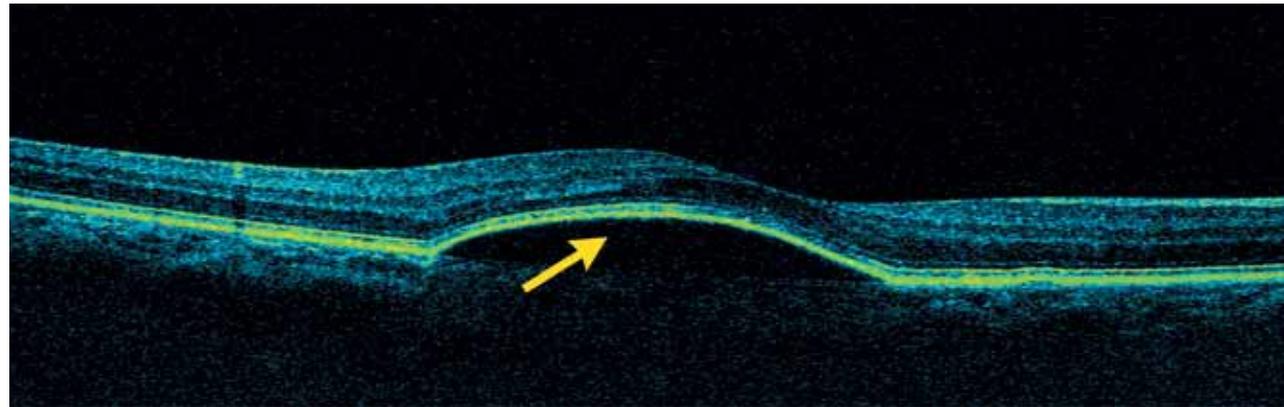


Рис. 2.18. Оптическая когерентная томография: отслойка пигментного эпителия сетчатки, вызванная формированием скрытой неоваскулярной мембраны (указана стрелкой).

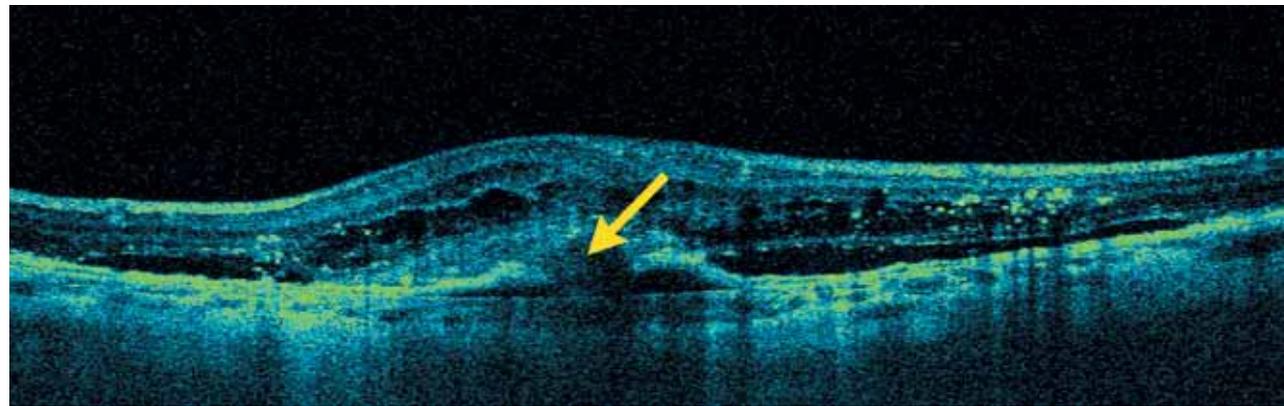


Рис. 2.19. Оптическая когерентная томография: отслойка пигментного и нейроэпителия сетчатки с формированием смешанной неоваскулярной мембраны (указана стрелкой).

Таким образом, классификация неоваскуляризации напрямую зависит от используемого метода диагностики. Так, наиболее ранние классификации основаны на данных офтальмоскопии, более поздние — на данных ОКТ, ФАГ. Несомненно, это лишний раз подчеркивает сложность патогенетических механизмов проявления ВМД, многогранность патологического процесса.

### Собственная классификация влажной формы возрастной макулярной дегенерации

В истории развития диагностики и лечения влажной формы ВМД можно схематически выделить две эры: эру флуоресцентной ангиографии и лазерной коагуляции сетчатки и эру ОКТ

макулы и ингибиторов ангиогенеза. До момента внедрения в офтальмологическую практику метода ОКТ, ХНВ при влажной форме ВМД выявлялась посредством ФАГ сосудов сетчатки. В эру применения ингибиторов ангиогенеза отпала необходимость в определении четкой локализации и границ неоваскулярной мембраны, что требовалось при лазерной коагуляции сетчатки. В настоящее время ФАГ применяется в затруднительных случаях при невозможности визуализации ХНВ на снимках ОКТ и с целью определения активности неоваскулярной мембраны. Термины «скрытая» и «классическая» неоваскулярные мембраны, применяемые при ФАГ ХНВ, в настоящее время вошли в обиход ОКТ.

В 2011 г. нами в отделении витреоретинальной и лазерной хирургии Уфимского НИИ ГБ разработана упрощенная классификация влажной формы возрастной макулярной дегенерации,

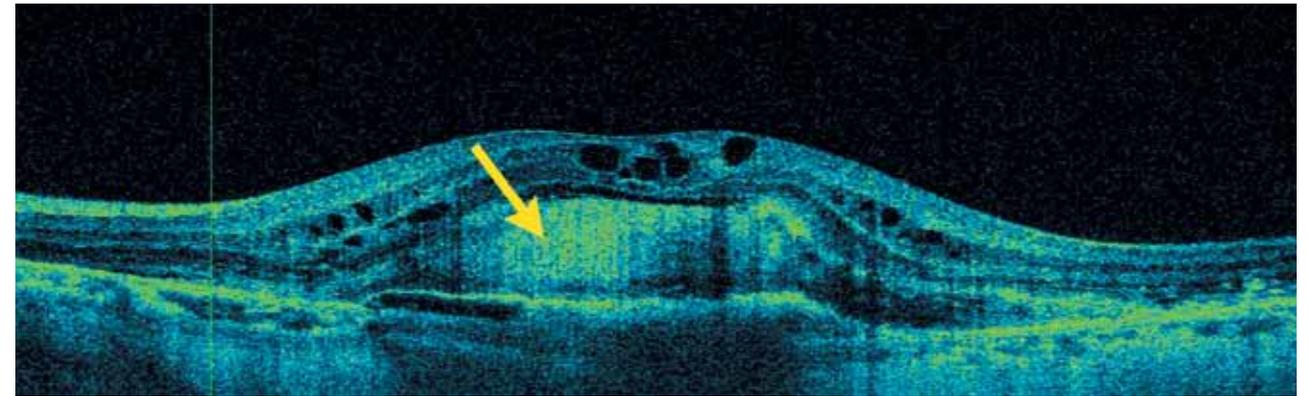


Рис. 2.20. Оптическая когерентная томография: формирование фиброваскулярной мембраны (указано стрелкой).

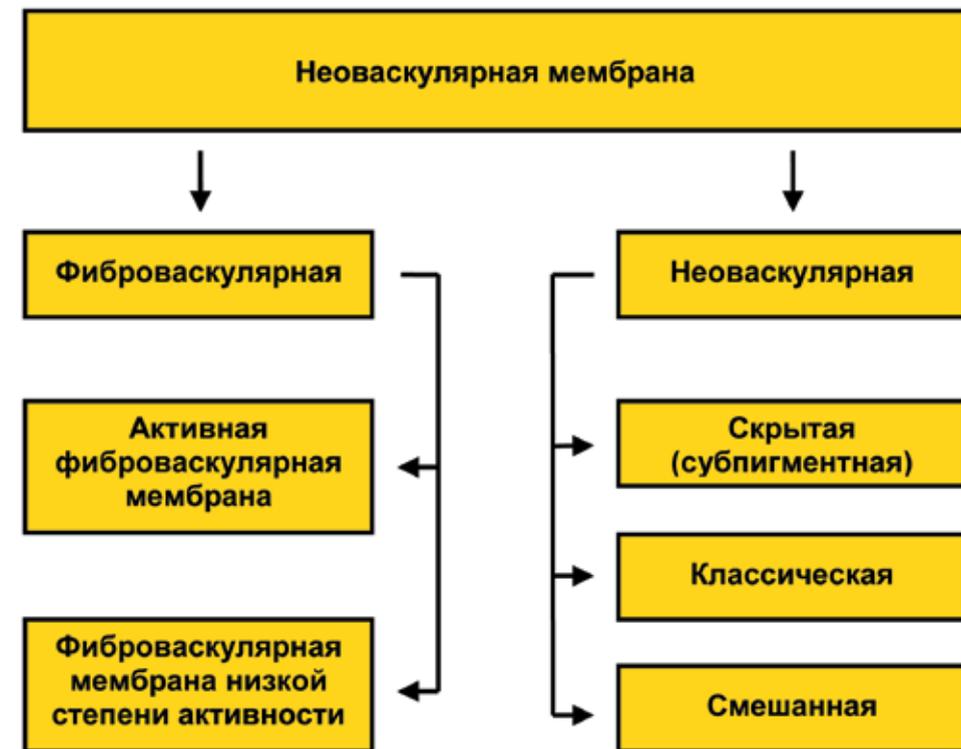


Рис. 2.21. Классификация неоваскулярной мембраны.

основанная на данных комплексного обследования макулярной области сетчатки посредством оптической когерентной томографии макулы и флуоресцентной ангиографии сосудов сетчатки. Данная классификация позволяет оценить тяжесть заболевания и эффективность лечения

влажной формы ВМД методом интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза. Согласно данной классификации, ХНВ при влажной форме возрастной макулярной дегенерации подразделяется на фиброваскулярный и неоваскулярный типы (рис. 2.21).

Учитывая тот факт, что основным признаком влажной формы ВМД является образование ХНВ, то эта классификация наиболее актуальна, так как отражает наиболее часто встречаемые формы ХНВ. В некоторых случаях эту классификацию

можно рассматривать как формы развития ХНВ или динамику неоваскуляризации. Признаки и морфологические особенности каждого вида неоваскулярной мембраны будут описаны ниже.

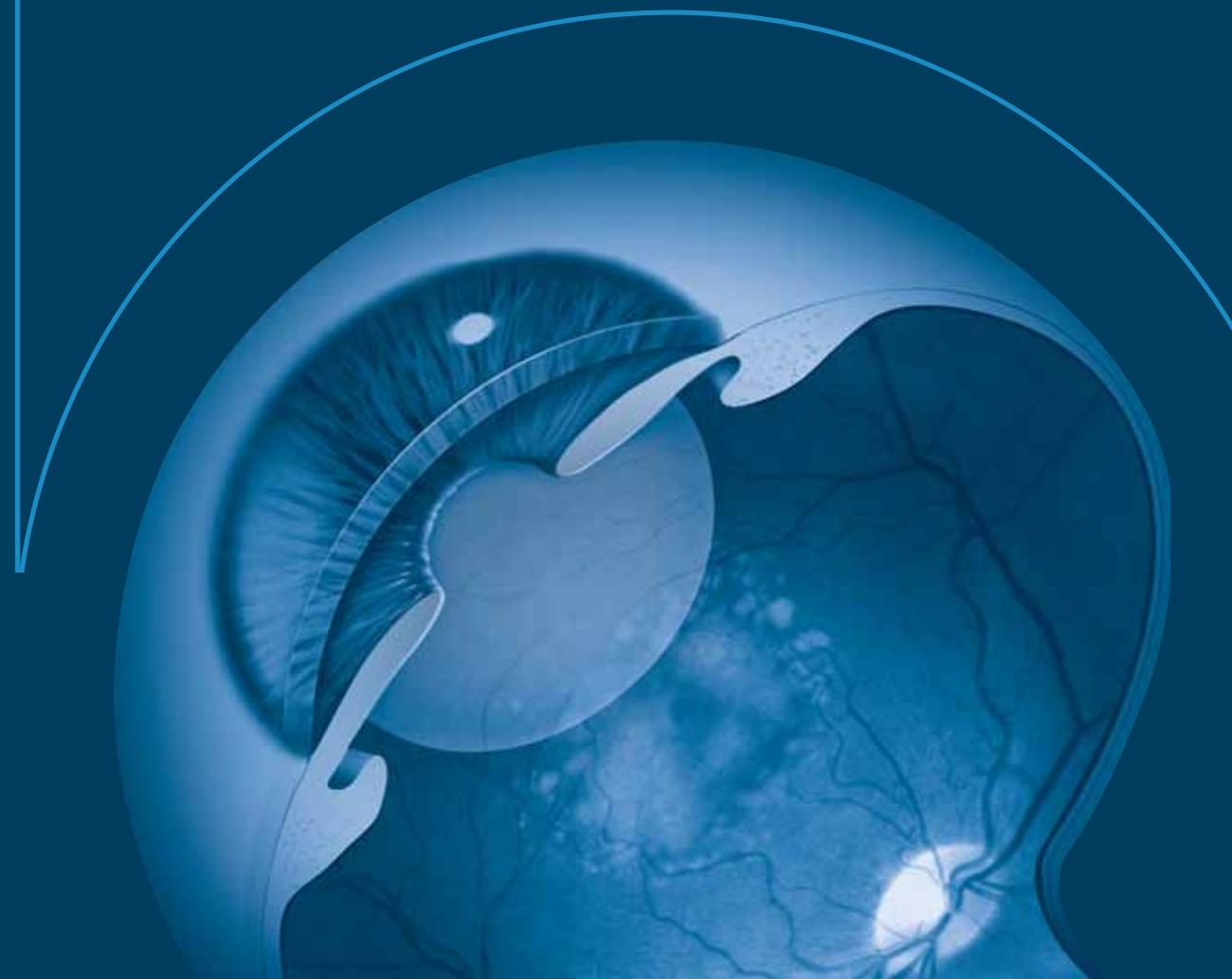
## Литература

1. Алтатов С.А., Урнева Е.М., Шуко А.Г. и др. Оценка развития влажной формы возрастной макулярной дегенерации с помощью оптической когерентной томографии высокого разрешения // Клиническая офтальмология. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 97-100.
2. Иванишко Ю.А., Лотошников М.А., Зарезина Е.А. Возрастные поражения макулы. «Естественное» течение, попытка классификации, возможности превентивного лечения // Макула – 2006: Всероссийский семинар – «круглый стол», 3-й: Тез. докл. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 107-117.
3. Кацнельсон Л.А., Форофонова Е.И., Аникина Е.Б. и др. Центральные инволюционные дистрофии: методические рекомендации. – М.: Медицина, 1990. – 14 с.
4. Коскас Г., Коскас Ф., Зурдан А. Комплексная диагностика патологии глазного дна: цветной атлас / Под ред. В.В. Нероева, М.В. Рябиной. – М., 2007. – 496 с.
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration // Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123. – P. 1570-1574.
6. Bird A.C., Bressler N.M., Bressler S.B. et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration // Surv. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 39, No. 5. – P. 367-374.
7. Gass J.D. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: I. General concepts and classification // Am. J. Ophthalmol. – 1967. – Vol. 63. – P. 573-585.
8. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study // Arch. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 109, No. 9. – P. 1242-1257.

# Глава

# 3

## Аксиомы исследования центрального отдела сетчатки



---

По данным международных исследований, при выявлении отека макулы в первые 2 года заболевания 36% пациентов уже теряют способность к чтению. Своевременное выявление и эффективное лечение отека макулярной области сетчатки имеют высокую социальную и экономическую значимость. Раннее начало лечения позволяет не только достичь стабилизации

процесса, но и повысить остроту зрения у пациентов с отеком макулы. Период эффективного лечения составляет всего несколько месяцев.

Важным моментом в диагностике заболевания является сбор анамнеза, анализ жалоб пациента, правильное проведение обследования и интерпретация результатов.

### 3.1. Субъективная картина патологии макулы

---

Субъективное ощущение заболевания всегда находит отражение в объективной картине происходящего. Среди множества жалоб пациентов при развитии ВМД важным моментом является территориальный компонент патологического процесса и степень поражения фоторецепторных клеток. Поэтому из перечисленных жалоб доктор может определить:

- расположение патологического очага;
- заинтересованность фовеолы;
- гибель фоторецепторов;
- наличие отека макулы.

Из всех жалоб на зрение важно дифференцировать те, которые относятся к ВМД.

Одной из жалоб, предъявляемых на приеме, может быть **изменение рефракции**. При развитии ХНВ рефракция меняется в сторону гиперметропии. Это связано с тем, что при развитии отека или отслойке ПЭС фовеолярная зона меняет свое анатомическое положение, смещаясь вперед в сторону стекловидного тела, уменьшая переднезаднюю ось глаза. Часто при

предъявлении подобной жалобы большое внимание уделяется хрусталику. Тем не менее при прогрессировании факосклероза рефракция чаще всего меняется в сторону миопизации, когда пациент не испытывает дискомфорта при чтении. При появлении гиперметропии необходимо тщательно исследовать макулярную зону на наличие патологического процесса. Важным моментом данной жалобы является сохранность фоторецепторного слоя, в противном случае пациент отмечает снижение зрения.

**Потеря центрального зрения** является тоже одной из предъявляемых рядом пациентов жалоб, характеризующей заинтересованность фоторецепторного слоя. В 87% случаев молниеносная потеря центрального зрения возникает при появлении геморрагий в течении ХНВ. Кроме того, учитывая тот факт, что за центральное зрение отвечает фовеола, сосудистая катастрофа возникает именно в этом участке. ХНВ может протекать на периферии фовеолы, в парамакулярной зоне, но как только появляется

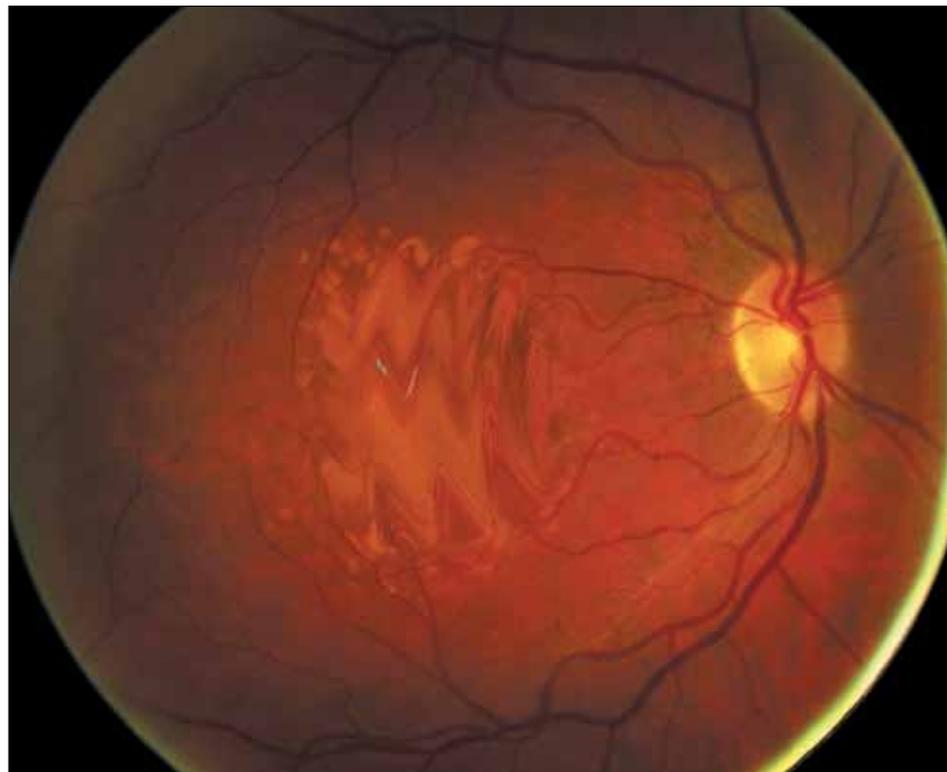


Рис. 3.1. Область поражения центрального отдела сетчатки, воспринимаемая субъективно появлением метаморфопсий.

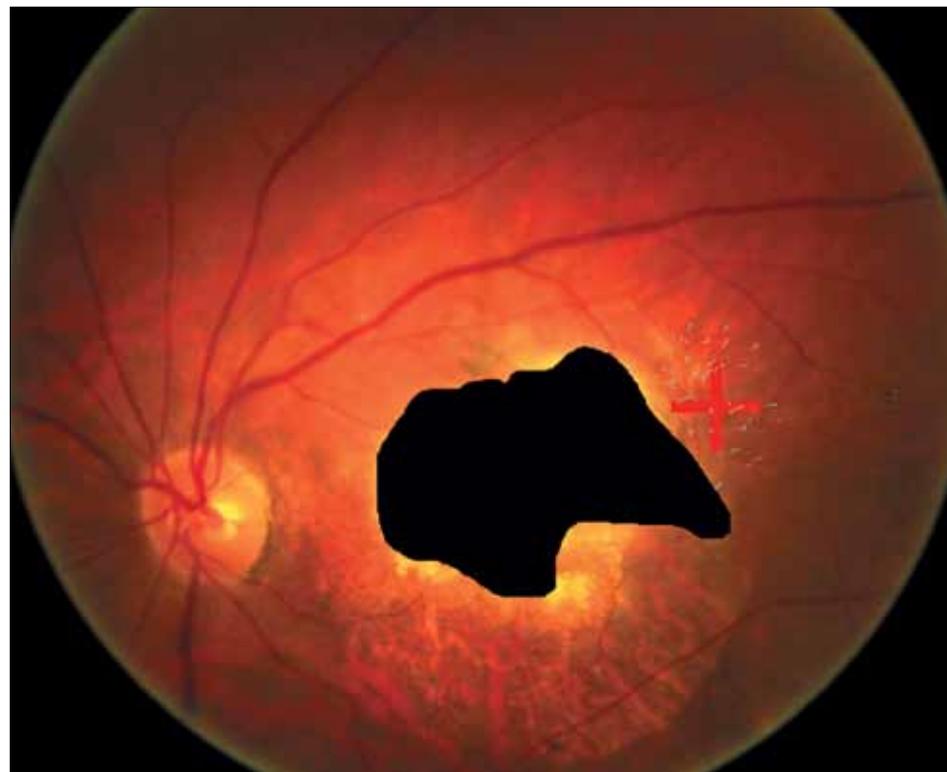


Рис. 3.2. Область поражения центрального отдела сетчатки, воспринимаемая субъективно появлением пятна перед глазом.

подобная жалоба, офтальмолог может предположить возможность распространения патологического процесса.

**Метаморфопсии** — основная жалоба, описанная в литературе. Пациент отмечает искривление контуров предметов, изогнутость прямых линий. Несомненно, этот симптом является признаком появления отека макулярной зоны (рис. 3.1). Часто при появлении метаморфопсий присоединяется жалоба на двоение контуров предмета при регистрации изображения одним глазом. С точки зрения физики этот момент объясняется двойным отражением изображения от поверхности поврежденной сетчатки и ПЭС, что воспринимается эффектом двоения.

**Появление пятна перед глазом** — наиболее частая жалоба при развитии неоваскуляризации (рис. 3.2). Анатомически подобное субъективное ощущение определяется дисфункцией фоторецепторов, что может быть связано с ишемическими процессами фовеолярной зоны,

возникающими на фоне потери полноценного кровоснабжения. Пятно может появляться при возникновении экссудативных процессов в макулярной зоне, что часто подтверждается изменением рефракции. Основной особенностью заинтересованности сетчатки является фиксация пятна при взгляде. Это является важной особенностью дифференцировки частичного гемофтальма.

**Снижение зрения** — самая распространенная жалоба. Тем не менее она не несет в себе патогенетических особенностей течения патологического процесса, так как может предьявляться при различных патологиях переднего и заднего отрезка глаза.

Часто пациенты с ВМД предьявляют несколько жалоб, позволяющих предположить вовлечение в патологический процесс центрального отдела сетчатки. Это может быть и появление пятна перед глазом, и изменение рефракции, и снижение зрения. В любом случае это определяет необходимость дальнейшего обследования.

## 3.2. Вариабельность визометрии

Определение остроты зрения является первым методом исследования после анализа жалоб пациента. Для исследования остроты зрения применяются таблицы, содержащие несколько рядов специально подобранных знаков, которые называются оптотипами. В качестве оптотипов используются буквы, цифры, крючки, полосы, рисунки.

На сегодняшний день единой системы оценки остроты зрения нет. В России наиболее распространенным является метод оценки остроты зрения по таблице Головина-Сивцева (рис. 3.3), где используется десятичная система: каждый ряд отличается от соседнего на 0,1 остроты зрения.

Всего в таблице 12 строк. Таблица рассчитана для исследования остроты зрения с расстояния 5 метров. Остроту зрения высчитывают по формуле Снеллена:

$$\text{visus} = d / D,$$

где  $d$  — расстояние, с которого проводится исследование;  $D$  — расстояние, с которого

нормальный глаз различает знаки этого ряда (проставлено в каждом ряду слева от опто-типов).

В англоязычных странах остроту зрения определяют по таблице Снеллена (рис. 3.4) и записывают простой дробью согласно формуле Снеллена. Обычно исследование проводится с расстояния 20 футов (6 метров).

При расчете расстояния в метрах показатели остроты зрения записывают: 6/6, 6/9, 6/12. При расчете в футах: 20/20, 20/25, 20/30, 20/40. Перевод дробей Снеллена в десятичную дробь производится путем деления числителя на знаменатель.

В современных многоцентровых исследованиях принята методика определения остроты зрения по таблицам ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) (logMAR единицы — логарифм минимального угла разрешения — Minimal Angel of Resolution (MAR)) (рис. 3.5), имеющим в каждом из 13 рядов только по 5 равнозначаемых букв.



Рис. 3.3. Таблица Головина — Сивцева.



Рис. 3.4. Таблица Снеллена.

К таблицам ETDRS предъявлены следующие требования:

- одинаковое количество опто типов на строках (пять букв на один ряд);
- равный интервал между строками (ряды разделены интервалом в 0,1 log);
- равный интервал между буквами по log шкале (log scale);
- отдельные строки уравновешены по сложности букв.

Данная таблица является наиболее точной среди таблиц для определения остроты зрения, она может использоваться на разных расстояниях. Цена каждой буквы 0,02 logMAR, поэтому можно точно посчитать остроту зрения даже в тех случаях, когда пациент видит только отдельные буквы в строке.

При проведении сравнительного анализа остроты зрения важным моментом является перевод результатов из одной системы в другую. Для простоты проведения расчетов значения, определенные по разным таблицам, и их корреляция представлены в табл. 3.1.

Учитывая то, что при формировании ВМД патологический процесс локализуется в центральной зоне сетчатки, основным моментом является снижение остроты зрения. Степень изменения центрального зрения зависит от гибели фоторецепторного слоя. Как правило, снижение функциональности фоторецепторов присуще неоваскулярным мембранам, располагающимся над ПЭС (классическая, смешанная), и фиброваскулярным мембранам. При формировании скрытой неоваскулярной мембраны патологический процесс локализуется под ПЭС, в результате этого фоторецепторный слой изменяется позже. До гибели фоторецепторного слоя пациент может предъявлять жалобы на снижение остроты зрения на близком расстоянии. При проведении авторефрактометрии может определяться гиперметропическая рефракция. Подобное изменение рефракции связано с появлением отека, в результате чего меняется расстояние от роговицы до поверхности сетчатки, т.е. переднезадняя ось глаза.

Необходимо помнить, что при изменении переднезадней оси глаза на 1 мм рефракция глаза меняется на 3,0 дптр. Учитывая это, при проверке остроты зрения вновь появившаяся гиперметропическая рефракция позволяет косвенно определить появление отека в фовео-

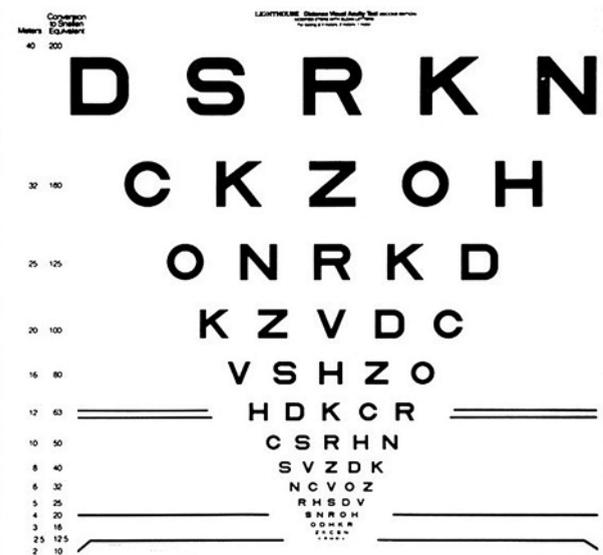


Рис. 3.5. Таблица ETDRS (logMAR единицы).

лярной зоне и даже примерно определить величину отека:

- Н 1,0 дптр — 300 мкм;
- Н 2,0 дптр — 600-700 мкм;
- Н 3,0 дптр — 700-1000 мкм.

Конечно, это очень грубое предположение, требующее дополнительного исследования, но на стадии определения остроты зрения и рефракции при образовании ХНВ подобное предположение вполне уместно.

Итак, при формировании ХНВ на стадии проведения визометрии у пациента выявляют:

- снижение остроты зрения;
- появление гиперметропической рефракции.

Таблица 3.1

Таблица перевода данных визометрии

Дроби Снеллена		Десятичная система	LogMAR
20 футов	6 метров		
20/200	6/60	0,10	1,00
20/160	6/48	0,13	0,90
20/120	6/36	0,17	0,78
20/100	6/30	0,20	0,70
20/80	6/24	0,25	0,60
20/60	6/18	0,33	0,48
20/50	6/16	0,40	0,40
20/40	6/12	0,50	0,30
20/30	6/9	0,67	0,18
20/25	6/7,5	0,80	0,10
20/20	6/6	1,00	0,00
20/15	6/4,8	1,25	-0,10
20/12	6/3,6	1,67	-0,22
20/10	6/3	2,00	-0,30

### 3.3. Значимость офтальмоскопии. Взгляд изнутри

Офтальмоскопия является основным обязательным методом исследования при диагностике ВМД. Наиболее актуальными являются методики с применением асферических высокодиоптрийных линз 60, 78, 90 дптр и различных контактных линз, например, трехзеркальной линзы Гольдмана (рис. 3.6, 3.7). Офтальмоскопия отражает все процессы, проходящие на сетчатке глаза, и определяет взаимосвязь с функциональными данными.

Необходимо отметить, что изменения на сетчатке не всегда визуализируют неоваскулярную мембрану. Это связано с тем, что методика направлена на визуализацию только поверхности сетчатки в двухмерном пространстве.

Для лучшего понимания принципов офтальмоскопии необходимо разделять макулу на несколько зон (рис. 3.8):

- фовеола — зона максимального скопления фоторецепторных клеток с углублением 350 мкм, основной функцией которой является центральное зрение;
- фовеа — радиально расположенная зона, диаметром 1,5 мм;
- парафовеа — зона, расположенная вокруг фовеа, диаметром 2,0-2,5 мм;
- перифовеа — зона, диаметром до 6 мм, практически достигающая внутренних аркад.



Рис. 3.6. Непрямая бинокулярная офтальмоскопия при помощи асферической линзы.

При ВМД на глазном дне могут визуализироваться участки перераспределения пигмента, механизм формирования которых рассматривали выше. Эти участки визуализируются как очаги гипер- и гипопигментации, что напрямую связано с атрофическими процессами на уровне ПЭС. При сухой форме ВМД на глазном дне в макулярной зоне офтальмоскопируются:

- очаги гиперпигментации;
- очаги гипопигментации;
- атрофические участки;
- друзы.

Друзогенез и его функциональная значимость рассматривались выше, поэтому на этом останавливаться не будем. Отметим, что образование друз характерно и для влажной формы ВМД, друзогенез является одним из звеньев патогенеза. Их появление свидетельствует о возможном развитии влажной формы ВМД. Наибольшее значение имеют сливные друзы, которые изменяют структуру ПЭС и являются важным признаком влажной ВМД.

Существуют специфические признаки развития ХНВ, которые не проявляются при сухой форме. Эти офтальмоскопические особенности связаны с развитием процесса неоваскуляризации и поражением новых сосудов. Для упрощения понимания проявлений на



Рис. 3.7. Непрямая бинокулярная офтальмоскопия при помощи налобного офтальмоскопа.

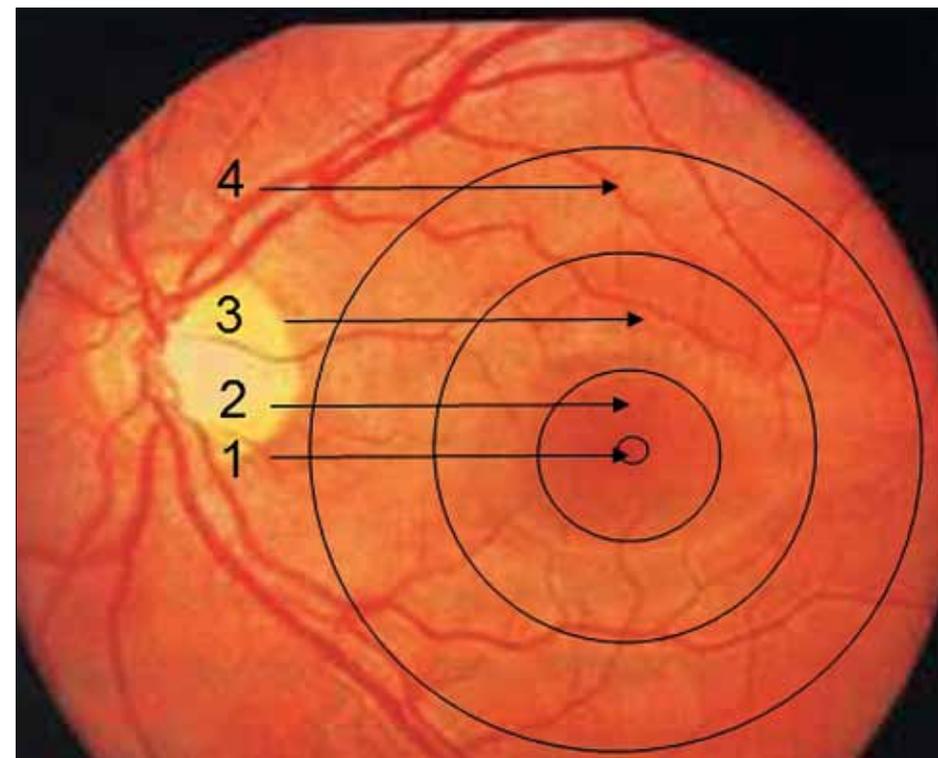


Рис. 3.8. Разделение центральной зоны сетчатки на зоны: 1 — фовеола; 2 — фовеа; 3 — парафовеа; 4 — перифовеа.

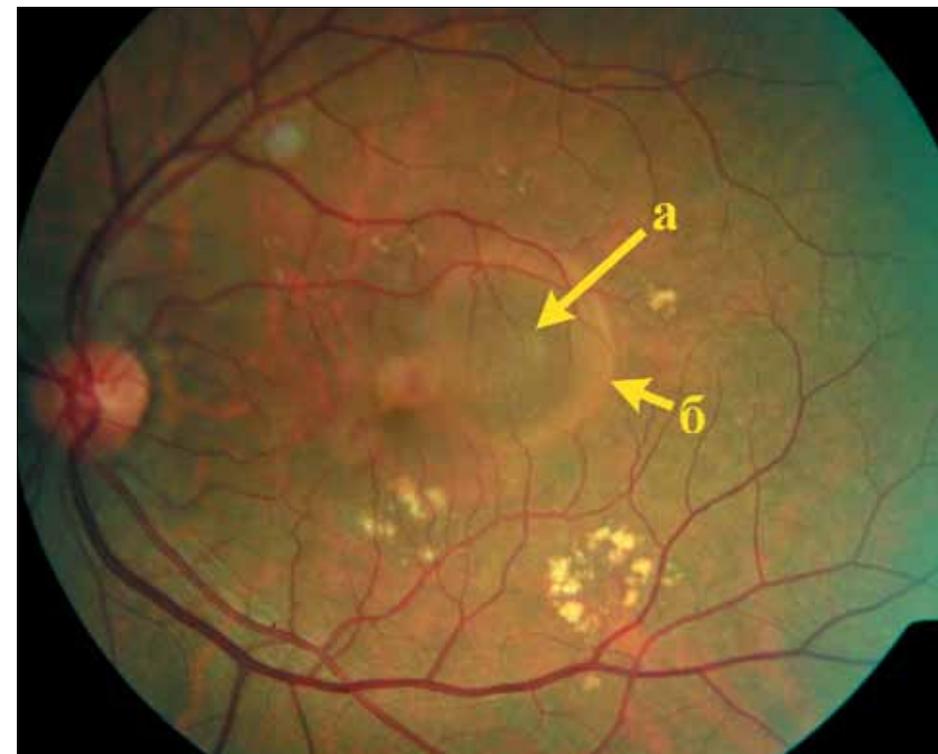


Рис. 3.9. Экссудативная отслойка сетчатки с формированием ХНВ: а — экссудативная отслойка пигментного эпителия; б — контуры отслойки.



Рис. 3.10. Экссудативная отслойка нейроэпителия с формированием классической ХНВ (указана стрелкой).

глазном дне симптомов ХНВ, мы разбили все офтальмоскопические признаки на несколько групп.

**Отслойка пигментного эпителия.** Офтальмоскопически проявляется локальной приподнятостью в макулярной или парамакулярной области (рис. 3.9). Анатомически определяется появлением пространства между ПЭС и мембраной Бруха. Отслойка ПЭС всегда имеет четкие контуры, куполообразную форму. Ее образование связано с тем, что из хрупких сосудов ХНВ идет просачивание влаги под пигментный эпителий. Как правило, содержимое отслойки ПЭС прозрачного цвета, поэтому цвет пузыря не меняется. Неоваскулярная мембрана под отслойкой не визуализируется. Ее нивелирование связано с эффектом экранирования. Косвенные признаки мембраны обнаруживаются только при проведении ОКТ и ФАГ. Тем не менее в некоторых случаях неоваскулярная мембрана

может визуализироваться. Это происходит при нарушении целостности пигментного эпителия. Прорастание мембраны визуализируется на периферии конуса отслойки, на границе с прилегающей тканью. В отличие от серозного хориоретинита, офтальмоскопическая картина которого очень схожа, отслойка ПЭС при ВМД диагностируется благодаря следующим особенностям:

- наличию факторов риска;
- отсутствию инфекционной этиологии;
- исключению аутоиммунного дисбаланса;
- постепенному течению патологического процесса;
- дополнительным офтальмоскопическим признакам, в том числе и друзам.

Острота зрения часто остается высокой. Это обеспечивается сохранностью фоторецепторного слоя без нарушения целостности и архитектуры структур. Основным методом дополнительной диагностики является ФАГ.

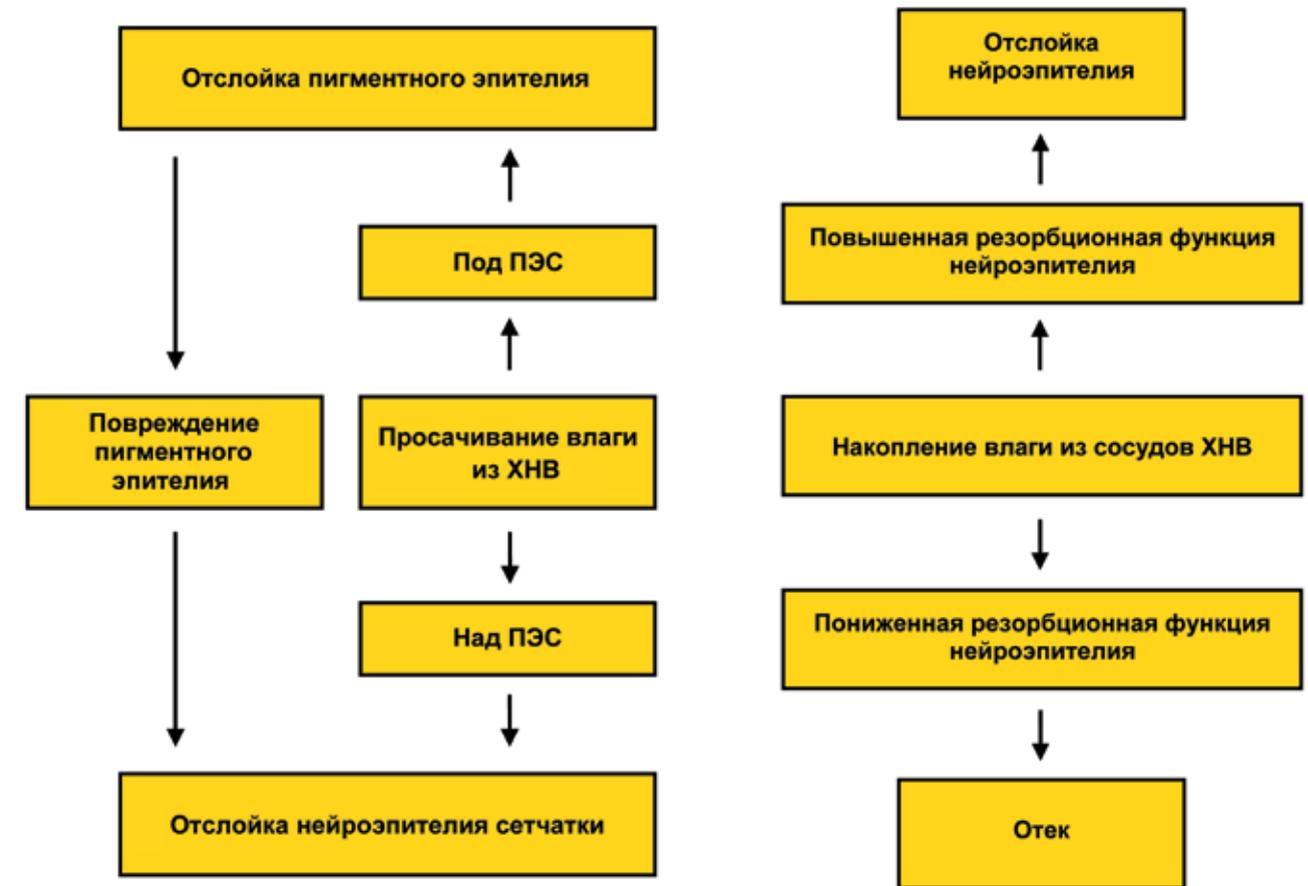


Рис. 3.11. Патогенез формирования отслойки пигментного эпителия сетчатки и нейроэпителия.

**Экссудативная отслойка нейроэпителия** — отслойка нейросенсорной сетчатки со скоплением жидкости между слоем нейроэпителия и ПЭС (рис. 3.10).

Отслойка нейроэпителия офтальмоскопически проявляется появлением ватообразного очага с размытыми краями в макулярной области. Анатомически по соотношению слоев схожа с регматогенной отслойкой сетчатки, т.к. в этот процесс не вовлекается ПЭС. Часто наблюдается при классической и смешанной неоваскулярной мембранах. Для дополнительной диагностики достаточно проведения ОКТ, т.к. эффект экранирования при этом отсутствует. В большинстве случаев отслойка нейроэпителия занимает меньшую площадь, чем отслойка ПЭС.

Изолированная отслойка сенсорной ткани встречается редко. В 94% случаев она определяется совместно с отслойкой ПЭС. Такая

Рис. 3.12. Патогенетическая взаимосвязь формирования отека сетчатки и отслойки нейроэпителия.

корреляция определяется сходностью патогенеза, в основе которого лежит пропотевание влаги из сосудов ХНВ. Основной разницей является направленность тока жидкости относительно ПЭС (рис. 3.11).

Часто при отслойке ПЭС происходит повреждение пигментного слоя, в большинстве случаев это связано с прорастанием ХНВ. В этом случае ток влаги направляется над пигментным эпителием и приводит к отслойке нейроэпителия сетчатки. Это обуславливает сопряженность нарушения локализации этих слоев в динамике.

Нейроэпителий в отличие от ПЭС менее плотный, поэтому влага, локализуемая изолированно под нейроэпителием, всегда обеспечивает пропитывание, приводящее к формированию отека сетчатки. Дифференцировка состояний «отек — отслойка нейроэпителия» обеспечивается резорбционной функцией фоторецепторного слоя (рис. 3.12).



**Рис. 3.13.** Формирование неоваскулярной мембраны: изменение цвета центральной зоны сетчатки (указано стрелкой).

Таким образом, формирование отека при ВМД определяется имбибицией влаги нейро-сенсорным эпителием сетчатки. В то же время формирование отслойки может определяться не только снижением резорбции, но и повышенным пропотеванием влаги из сосудов. Этот патогенез определяет тот факт, что отслойка нейроэпителия формируется только после образования отека сетчатки, а не наоборот. В некоторых случаях может определяться появление отека и отслойки нейроэпителия в разных участках. Это связано с разной территориальной локализацией одного и того же патогенетического механизма. Офтальмоскопически эти участки могут определяться как разные стадии одного процесса. Дополнительные сведения об очаге, степени поражения можно получить при проведении ОКТ.

**Изменение цвета патологического очага.** При офтальмоскопии в макулярной области может определяться затемнение в области

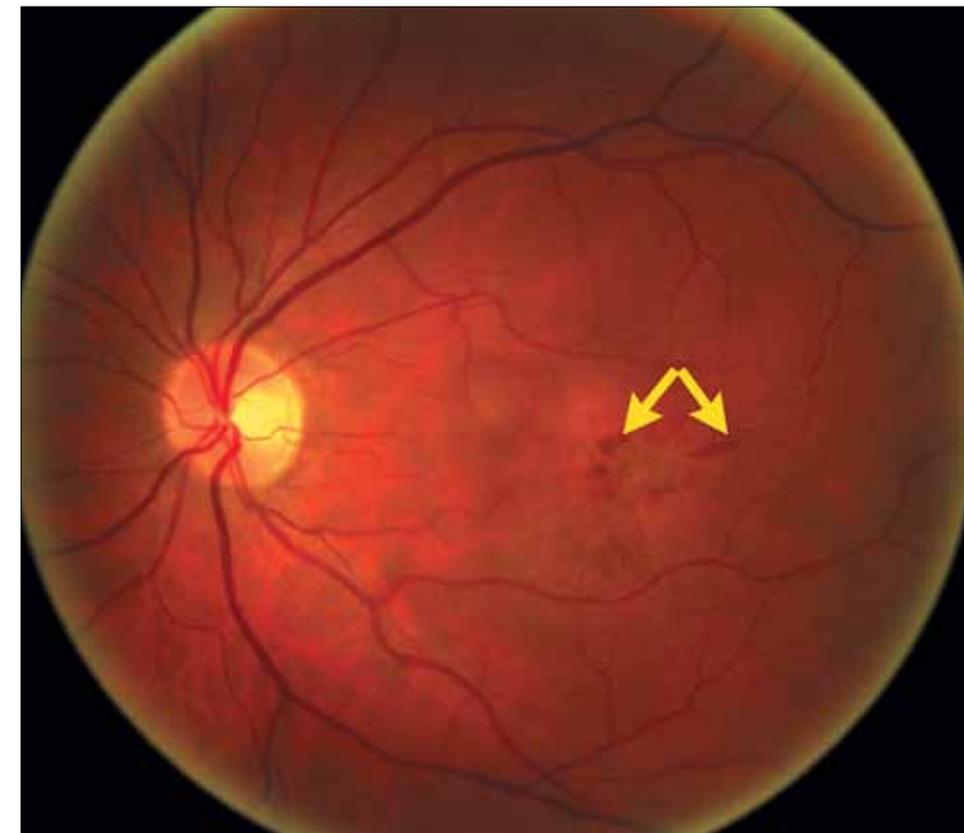
патологического очага. Подобная офтальмоскопическая картина наблюдается при:

- просвечивании ХНВ;
- появлении геморрагической отслойки пигментного эпителия.

Цвет макулярной области меняется при визуализации классической, смешанной и фиброваскулярной мембран. В этом случае в центральном отделе сетчатки появляется очаг неправильной формы, несколько проминирующий в сторону стекловидного тела (рис. 3.13). Над очагом сосуды извиты, истончены. Цвет очага зависит от степени фиброзирования ХНВ:

- затемнение очага встречается при неоваскулярных мембранах, т.к. наблюдается полное кровие новообразованных сосудов;
- светлые участки очага формируются в результате развития фиброза.

В области развития ХНВ часто проявляется сосудистый рисунок мембраны, сменяющийся зонами полнокровия и запустевания сосудов.



**Рис. 3.14.** Ретинальные кровоизлияния в центральном отделе сетчатки при формировании классической мембраны (указаны стрелками).

Этот феномен дает эффект картирования мембраны и служит диагностическим признаком стадии перехода неоваскулярных мембран в фиброваскулярные.

Одной из особенностей офтальмоскопии неоваскуляризации является неправильность контуров очага. В целом ХНВ имеет округлую конфигурацию. Края неоваскуляризации с одной стороны размыты, с другой — очерчены. Четкость контурирования зависит от степени и объема прорастания. В любом случае при подозрении на формирование ХНВ необходимо проведение дополнительных методов исследования, в частности ОКТ.

Изменение цвета патологического очага, как уже было отмечено, может быть и при геморрагической отслойке ПЭС. Геморрагическая отслойка имеет схожесть в патогенетическом аспекте с экссудативной отслойкой ПЭС. Основной особенностью является содержимое сформированного пузыря. В данном случае это не экссудат, а кровь.

Офтальмоскопически геморрагическая отслойка представляет собой участок в центральном отделе сетчатки с четкими контурами, округлой формы. Четкость контуров определяется строгой границей между очагом поражения и сетчаткой, не вовлеченной в патологический процесс. Цвет отслойки всегда темный, иногда даже черный. Цвет определяется кровью под ПЭС. Очаг всегда проминирует. Степень проминирования зависит от объема крови. Геморрагические отслойки могут наблюдаться чаще всего при скрытых и смешанных неоваскулярных мембранах. Такая территориальная зависимость связана с локализацией мембраны, а, следовательно, и зоной формирования просачивания крови.

**Ретинальные кровоизлияния (рис. 3.14).** Так же как и при геморрагической отслойке сетчатки, ретинальные кровоизлияния связаны со слабостью стенки новообразованных сосудов. Кровоизлияния могут формироваться

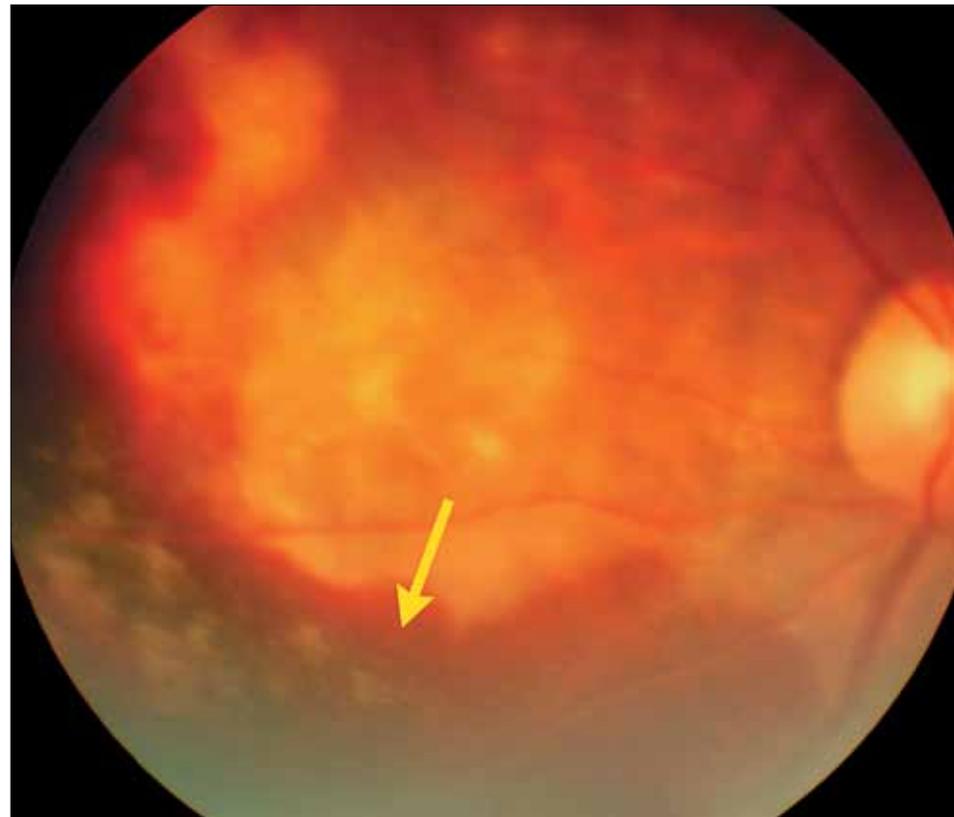


Рис. 3.15. Субретинальное кровоизлияние при формировании классической мембраны (указано стрелкой).



Рис. 3.16. Твердый экссудат центрального отдела сетчатки (указан стрелками).

различной формы, цветности. По своей локализации они всегда визуализируют зону неоваскулярной мембраны. При скрытой ХНВ геморрагии формируются редко (3-7%). Чаще они являются признаками классической и смешанной мембраны.

Это обуславливает факт отсутствия изолированного образования геморрагий и определяет необходимость прицельной офтальмоскопии макулярной области с целью поиска очага проминенции и ХНВ — причины кровоизлияния. В качестве последующего метода исследования достаточно проведения ОКТ, которая позволит определить неоваскуляризацию. Офтальмоскопия мембраны является важным моментом в проведении дифференциальной диагностики ХНВ и тромбоза папилломакулярного пучка, при котором формируются перистые геморрагии по ходу венозного русла от ДЗН к фовеоле. При этом ХНВ всегда отсутствует.

В некоторых случаях геморрагии в сетчатке могут объединяться и формировать геморрагическую отслойку нейроэпителлия. Основными условиями развития этого состояния являются:

- геморрагии перед ПЭС;
- повышенная резистентность нейроэпителлия.

Подобное состояние встречается нечасто. Это связано с тем, что кровь, в отличие от экссудата, имеет более высокую вязкость, поэтому по физическим законам ее выход из сосудистого русла происходит локально. Чаще всего геморрагическая отслойка нейроэпителлия проявляется в комплексе с экссудативной. В этом случае кровь под нейроэпителием ведет себя несколько иначе. В среде жидкой фракции наблюдается обширное разлитие и распределение форменных элементов. Форменные элементы крови локализуются периферийно от экссудата и чаще всего в нижней части отслойки, что обусловлено законами физики.

Экссудативно-геморрагическая отслойка нейроэпителлия является неблагоприятным прогнозом течения ХНВ и обуславливает быстрый переход в рубцовую стадию (рис. 3.15).

Функционально любые геморрагические проявления ведут к снижению остроты зрения. При локализации очага в центральном отделе формируются абсолютные скотомы, при локализации в фовеоле — резкая потеря центрального зрения.

**Твердый экссудат** вокруг отечной сетчатки представляет собой беловато-желтые очаги с четкими контурами, локализующиеся в пара- и перимакулярной зоне. При офтальмоскопии очаги выглядят как мелкоочечная россыпь, четко контурированная на фоне здоровой сетчатки (рис. 3.16).

Несмотря на то что твердый экссудат на глазном дне офтальмоскопически сходен с друзами, у этих патологических состояний абсолютно разный патогенетический аспект (табл. 3.2).

Таблица 3.2

**Дифференциальная диагностика друз и твердого экссудата**

Признаки	Друзы	Твердый экссудат
Локализация	макула	перимакулярная, парамакулярная зоны
Глубина процесса	пигментный эпителий	наружные фоторецепторы
Контуры	смазаны	очерчены
Резорбция	не возникает	возникает
Происхождение	продукты распада жизнедеятельности клеток	производное крови



Рис. 3.17. Дисквидный рубцовый очаг в макуле (указан стрелкой).

Твердый экссудат располагается только на периферии от макулы. Гистологически доказано, что основной компонент экссудата — смесь липопротеидов и мукополисахаридов. Основным отличием является локализация относительно ПЭС. Если друзы всегда находятся на уровне пигментного эпителия, то твердый экссудат локализуется в наружных слоях фоторецепторов. Сходным по физико-химическим свойствам является содержимое этих структур. Тем не менее, если друзы образуются за счет продуктов распада клеток, то экссудат является производным крови.

В отличие от друз, экссудат способен переходить в обратную стадию резорбции. Этот процесс зависит от васкуляризации зоны расположения экссудата. При повышенной васкуляризации резорбция протекает до 4 месяцев, в аваскулярной зоне этот период может достигать несколько лет.

Рубцовый очаг является типичным показателем стадии рубцевания. При офтальмоскопии очаг визуализируется на периферии ХНВ в виде белесоватого проминирующего образования (рис. 3.17).

На активность ХНВ указывают сосуды в области образования рубца. При развитии фиброобразования зона рубца становится аваскулярной. Косвенным признаком активности мембраны также служат ретинальные геморрагии, которые рассматривались выше. С точки зрения функций образование дисквидного рубца является отрицательным прогностическим признаком. Как правило, в этой стадии центральное зрение становится низким.

Таким образом, необходимо отметить, что при развитии ХНВ вышеперечисленные признаки не встречаются в моноварианте. В большинстве случаев при развитии неоваскуляризации отмечается сразу несколько проявлений

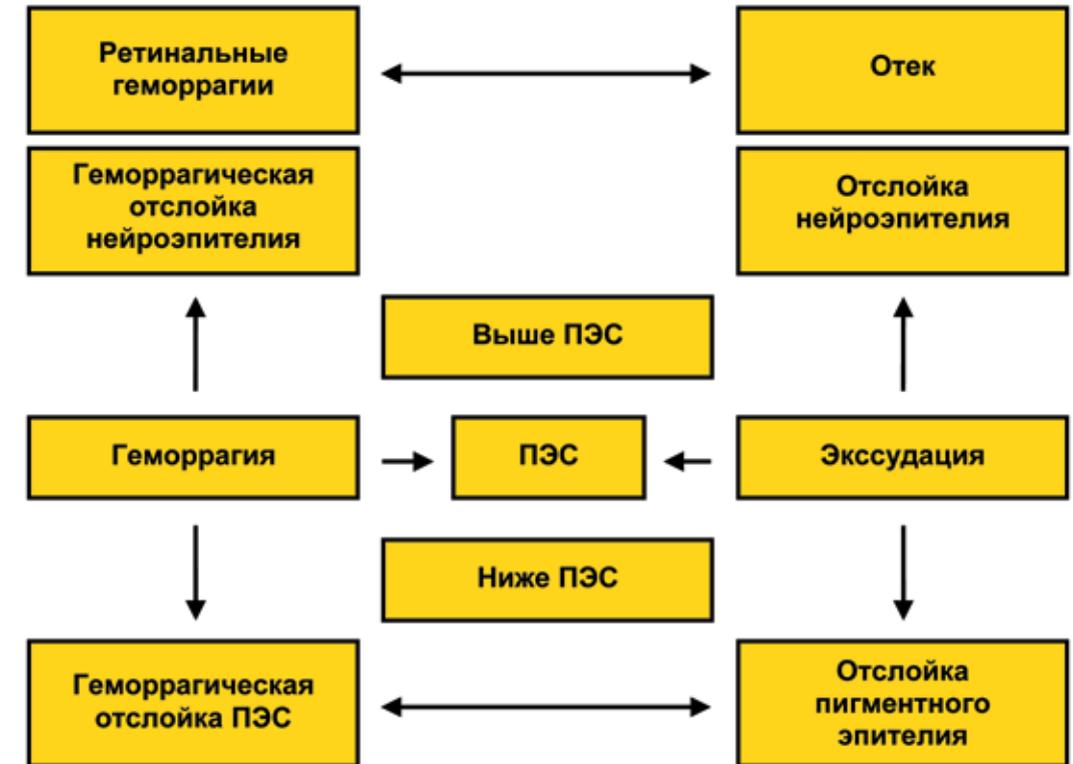


Рис. 3.18. Анатомическое взаимоотношение симптоматики при офтальмоскопии в зависимости от направленности процесса.

развития мембраны. В центральной зоне сетчатки могут одновременно визуализироваться друзы, ретинальные геморрагии, отслойка нейроэпителия, отслойка ПЭС. Картирование пигментного эпителия определяет разное проявление одного и того же симптома (рис. 3.18). Так, степень резорбции экссудата под нейроэпителием может проявляться формированием отека и отслойки нейроэпителия, в то же время этот процесс при проявлении под ПЭС может приводить

к формированию отслойки ПЭС. Подобное поведение свойственно и геморрагическому процессу, когда ретинальные геморрагии при проявлении под ПЭС дают клиническую картину геморрагической отслойки сетчатки.

Такое взаимоотношение офтальмоскопических признаков указывает на необходимость тщательной визуализации центральной зоны сетчатки и комплексной оценки проявлений активности и развития ХНВ.

### 3.4. Тест Амслера

Этот тест получил широкое распространение при обследовании пациентов с влажной формой ВМД. По своей сути он представляет собой скрининговую субъективную методику. Позволяет выявить метаморфозии, скотомы и оценить поле зрения до 20° от точки фиксации. Тест Амслера представляет собой квадрат со стороной 10 см, на который нанесена сетка с пошаговым делением 0,5 см. В центре сетки точка для фиксации взгляда (рис. 3.19).

Метод используется для определения:

- центральных скотом;
- выпадения поля зрения;
- метаморфозий.

Важным моментом использования методики является выполнение правил проверки центрального зрения. Этому уделяется большое значение, так как тест используется пациентом самостоятельно. Несмотря на простоту, самоконтроль при формировании ХНВ остается эффективной методикой. Основные правила использования сетки Амслера:

- для каждого глаза тест проводится отдельно;
- расстояние от глаз до сетки — 30 см.

Принцип работы теста основан на сравнении правильной геометрии сетки, о которой пациент знает, и получаемого результата, который пациент видит. При проведении сравнительной оценки пациент сам определяет изменения в восприятии предметов, фиксирует все изменения и говорит об этом врачу, который проводит анализ результатов. Регистрация изменения сетки Амслера может быть устной или письменной. Последний вариант наиболее приемлемый. Пациент на готовой сетке (шаблоне) обводит искривленные линии. При такой регистрации доктору легче проследить динамику изменения центрального зрения при проведении той или иной терапии. Варианты изменения сетки Амслера при ВМД могут быть различными (рис. 3.20).

Важным моментом является то, что визуальные изменения изображения, фиксируемые

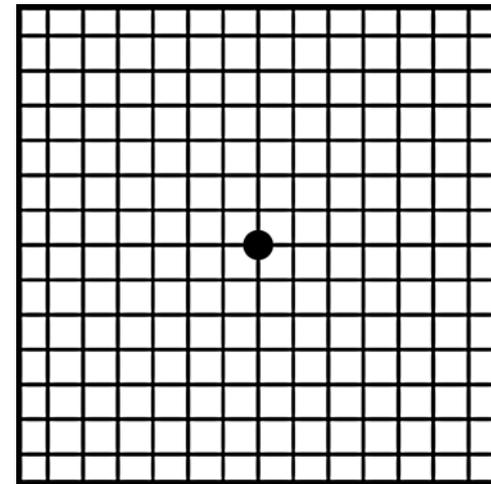


Рис. 3.19. Тест Амслера.

с помощью теста, находят отражения и при рассмотрении реальных предметов. Простота методики, ее информативность и уменьшение времени исследования врачом привели к тому, что методика получила широкое развитие и совершенствование. На сегодняшний день тест Амслера модифицирован и включает несколько сеток (табл. 3.3).

В некоторых случаях тест Амслера может являться экспресс-тестом дифференцировки патологического процесса центрального отдела сетчатки и зрительного нерва. С этой целью изменили цвет линий с белого на черный. Диагональные линии являются дополнительным ориентиром сектора, в котором локализуется патологический процесс, а также дифференциатором нормального и патологического поля зрения.

Исследование центрального зрения с использованием теста Амслера после 40 лет целесообразно проводить 1 раз в год, после 60 лет при угрозе развития ВМД — ежемесячно. При выявлении отека в макулярной зоне пациенты должны проводить самоконтроль еженедельно с фиксацией динамики процесса.

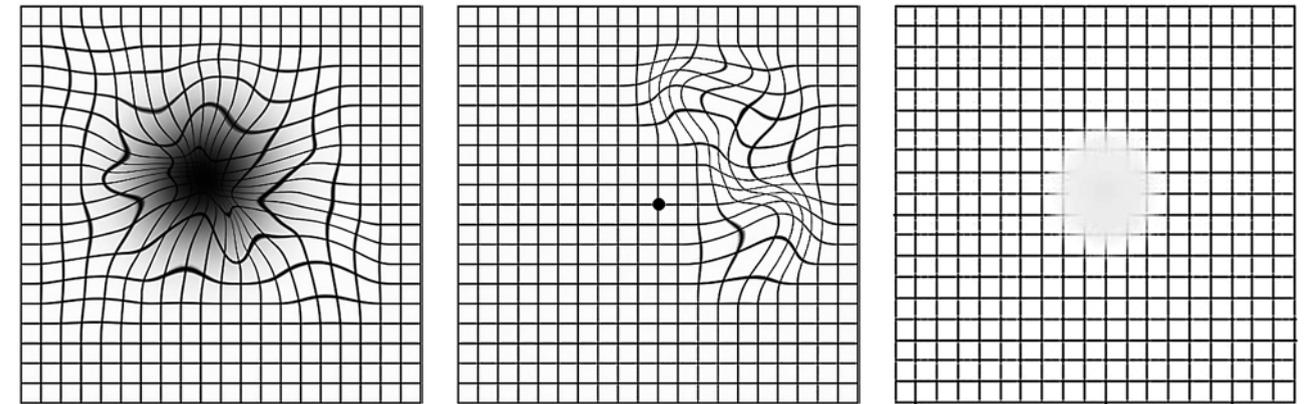


Рис. 3.20. Варианты изменения центрального зрения при ВМД: сетка Амслера. (Kleine [caim]. URL: <http://www.kleinezeitung.at/magazin/wellness/netzhautgesundheit/3146063/amd-vorsorge-fuer-zuhause-amsler-test.story>).

Варианты сетки Амслера

Таблица 3.3

Описание	Пример	Функциональность
Белый фон, черные линии		первоначальный вариант теста для определения изменений центрального зрения
Черный фон, белые линии		дифференцирует абсолютную скотому при визуализации в первом варианте
Тест с диагоналями		определяет границы скотомы
Черный фон, красные линии		используется при патологии ДЗН, проводящего пути

### 3.5. Статическая периметрия на компьютерном анализаторе полей зрения

В настоящее время существует множество автоматизированных программ, направленных на функциональную оценку светочувствительности макулярной области. Исследование центрального поля зрения проводится в пределах 30° от точки фиксации, в большинстве современных компьютерных периметров существует заданная программа «макула», исследующая центральное поле зрения в пределах 10° от точки фиксации (рис. 3.21).

Статическую периметрию проводят неподвижным объектом, который появляется

в определенной точке центрального поля зрения. Объект меняет свою яркость. Основной целью исследования является определение контрастной разницы светового объекта и поверхности, на которой проводится исследование.

В международной практике используются стандартные стимулы, имеющие определенные размеры, форму и яркость (тест-объекты Гольдмана 0-V) (рис. 3.22). В качестве универсального стимула выбран объект размером III по Гольдману (размер пятна 0,43°), все нормальные значения рассчитаны с применением

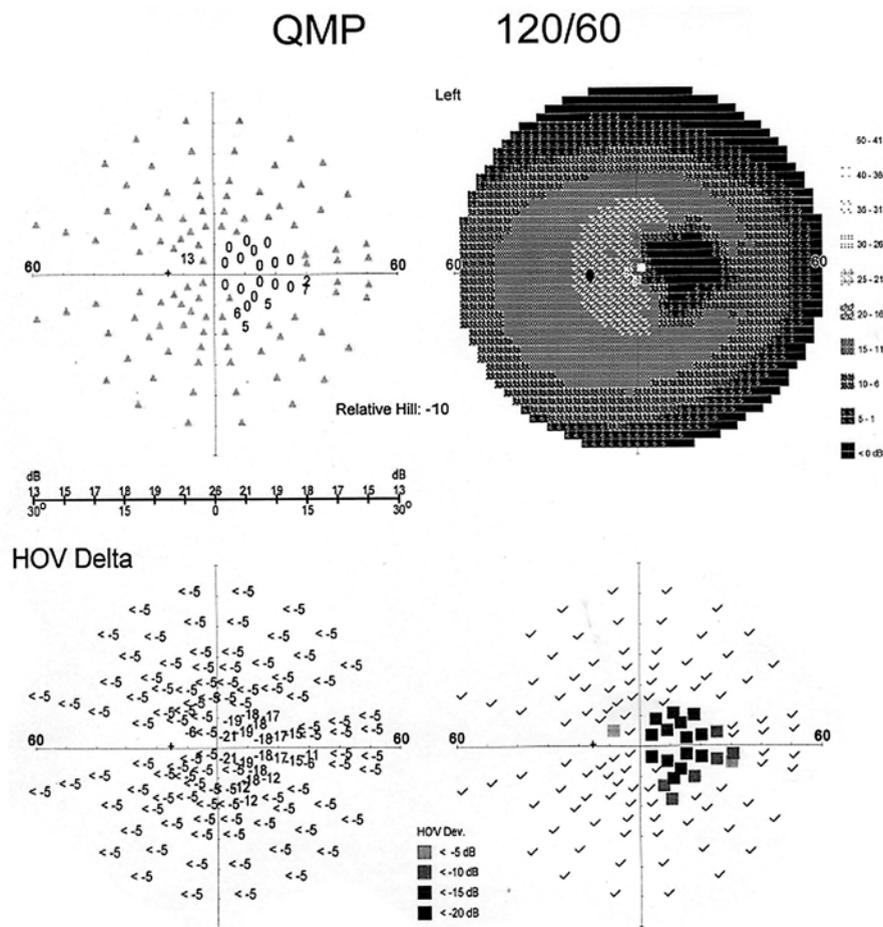


Рис. 3.21. Пример картирования центрального поля зрения.

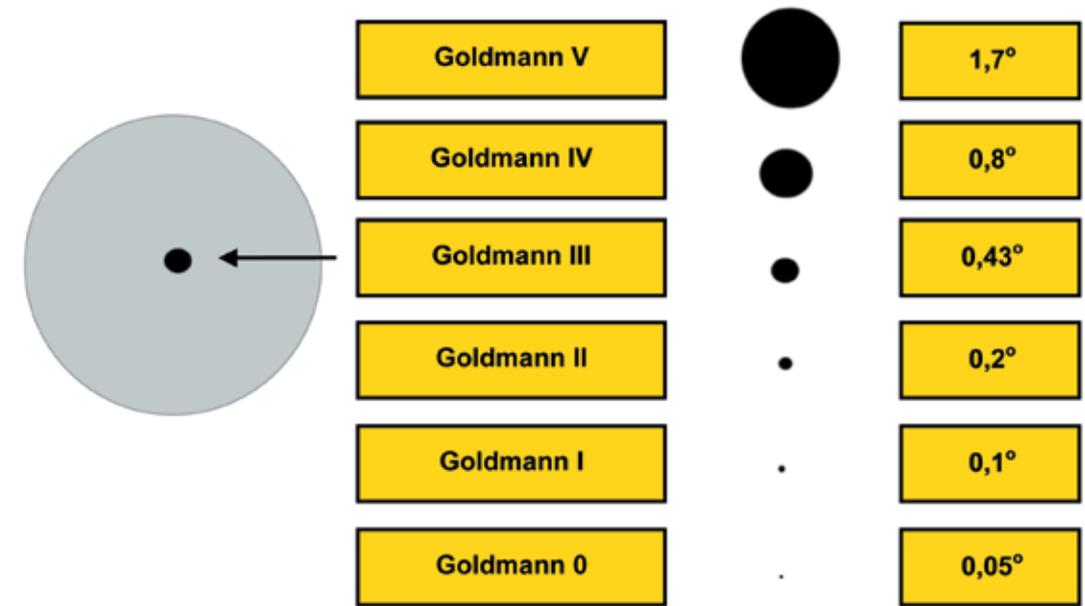


Рис. 3.22. Размеры стандартных стимулов Goldmann 0-V: представлен стимул Goldmann III, спроецированный на область слепого пятна.

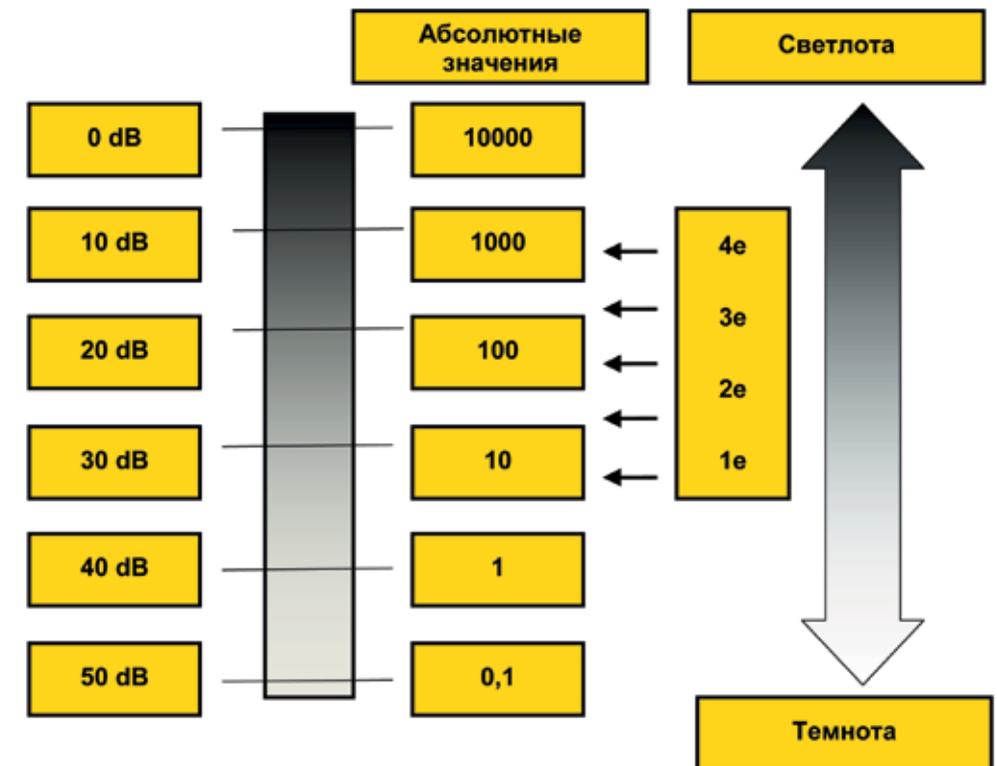


Рис. 3.23. Шкала интенсивности стимулов, представленная в сравнении с аналогичной шкалой (1а–4е) интенсивности стимулов Гольдмана. Яркость светового импульса обозначается буквой (а, е) (Шамшинова А.М., Волков В.В., 1999).

данного тест-объекта. При низкой остроте зрения может быть выбран стимул размером V по Гольдману.

Яркость распознаваемого стимула является единственным количественным критерием оценки световой чувствительности. При повышении пороговой яркости тест-объекта световая чувствительность исследуемой области снижается. Яркость измеряется в световых единицах — канделах (кд) на квадратный метр, нитах (нит) или апостильбах (асб).

$$1 \text{ кд/м}^2 = 1 \text{ нит} = 3,14 \text{ асб}$$

В большинстве современных периметров яркость тест-объектов можно изменять в значительном диапазоне от 0,1 до 1000 асб. Поэтому для удобства выражения зависимости между порогом яркости стимула и световой чувствительностью используют логарифмическую шкалу, а в качестве единицы измерения — децибел (дБ) (относительную обратную логарифмическую единицу) (рис. 3.23).

$$1 \text{ дБ} = 0,1 \text{ логарифмической единицы яркости объекта.}$$

### 3.6. Микропериметрическая функциональная оценка макулярной области при развитии неоваскулярной мембраны

При низкой остроте зрения, смещенной и нестабильной точке фиксации, компьютерная периметрия может оказаться малоинформативной. Поэтому применение микропериметрии в оценке центрального поля зрения у пациентов с патологией макулярной области является наиболее информативным методом исследования и позволяет оценить (рис. 3.24):

- светочувствительность центральной области сетчатки;
- локализацию точки фиксации во времени;
- стабильность точки фиксации.

По своей сути этот метод представляет собой совмещение компьютерной периметрии и офтальмоскопии. Благодаря подобному комбинированию микропериметрия позволяет документально

подтвердить зависимость функциональных нарушений от патологического процесса на глазном дне. При исследовании функциональности происходит картирование рабочих зон центрального отдела в числовом эквиваленте (рис. 3.25).

Исследование положения точки фиксации определяет функциональность фовеолы. Так, при формировании ХНВ и гибели фоторецепторного слоя происходит смещение точки фиксации в парамакулярную зону (рис. 3.26). Подобное изменение функциональности характерно для некоторых видов мембран. Картирование светочувствительности выявляет участки пораженной и рабочей сетчатки, что является важным моментом в определении динамики процесса и адекватности терапии.

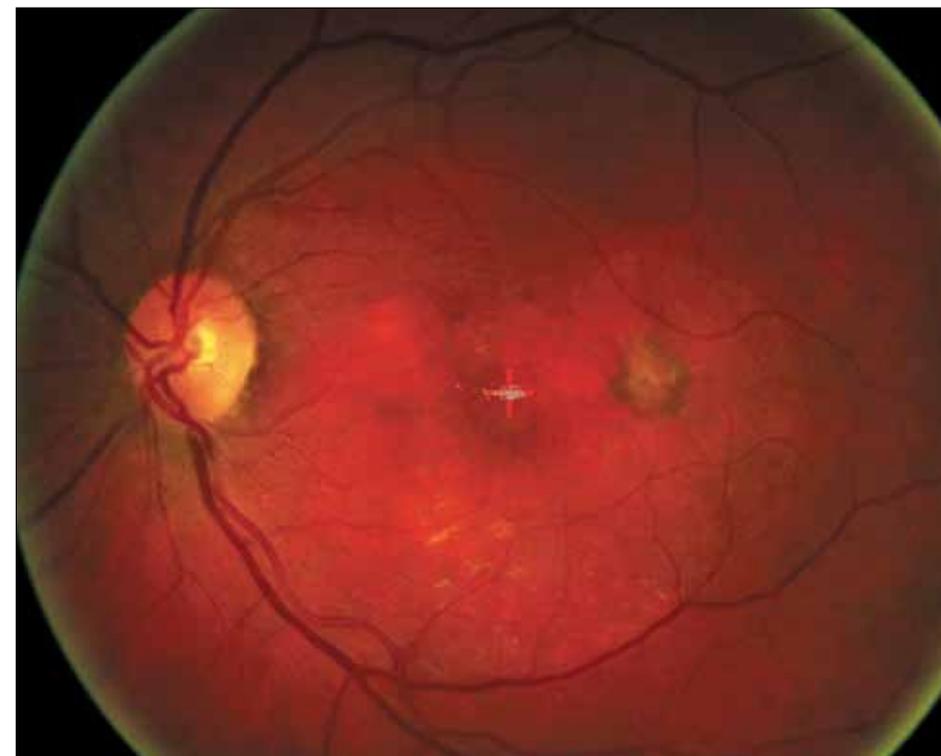


Рис. 3.24. Микропериметрия: определение локализации точки фиксации и ее стабильности во времени.

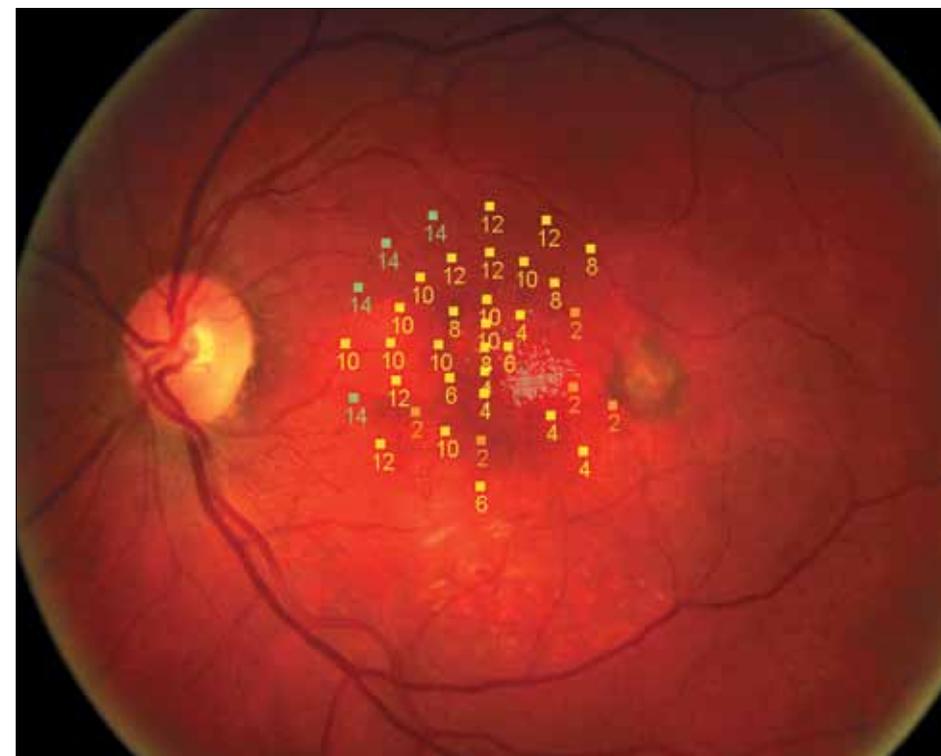


Рис. 3.25. Микропериметрия: определение световой чувствительности центрального поля зрения (12°) с центром в области точки фиксации.

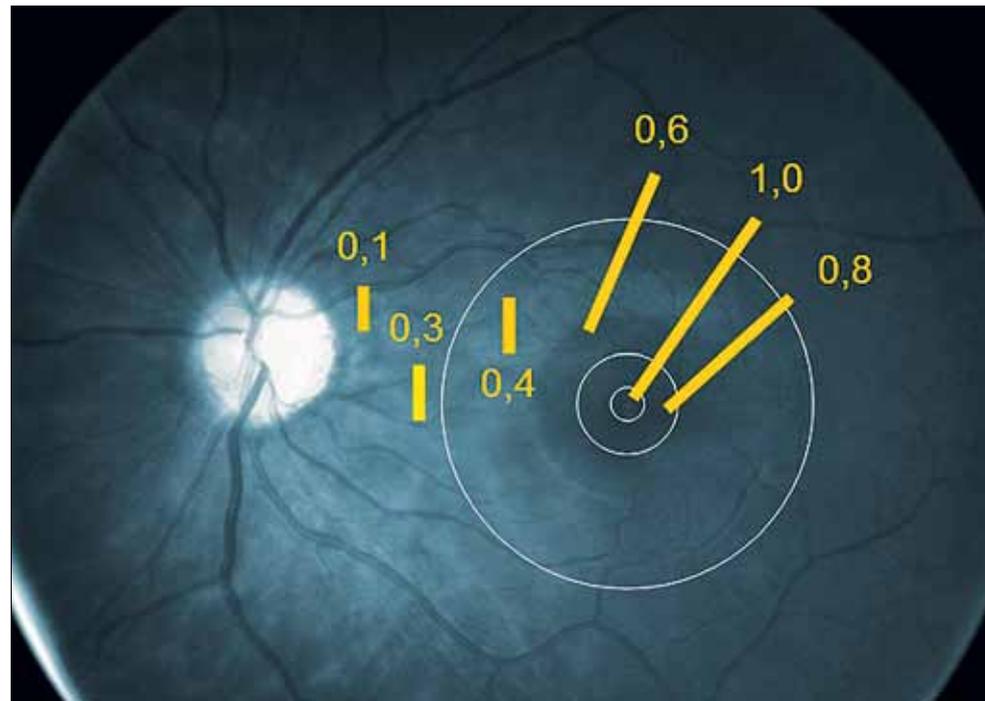


Рис. 3.26. Зависимость остроты зрения от точки фиксации на сетчатке.

### 3.7. Морфология неоваскуляризации в свете оптической когерентной томографии

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — метод оценки поверхности сетчатки на основе светового излучения, работающий по принципу В-сканирования (рис. 3.27, 3.28). В офтальмологии методика стала использоваться с 1997 г. Данный метод получил широкое распространение благодаря возможности неинвазивно оценить морфологическую структуру исследуемой поверхности. ОКТ используется при ряде заболеваний диска зрительного нерва, макулярной области, в том числе и ВМД (Аверьянов Д.А. с соавт., 2005; Brancato R., Lumbroso B., 2004).

Метод основан на анализе луча света, отраженного от поверхности исследуемой структуры. Степень отражения прямо пропорциональна плотности ткани, на которую попадают лучи. Благодаря разной плотности различных структур сетчатки и высокой разрешающей способности ОКТ (8-10 мкм) сканирование позволяет



Рис. 3.27. Оптический когерентный томограф Nidek RS-3000.

дифференцировать практически все слои сетчатки, что является важным моментом в диагностике уровня патологического процесса.

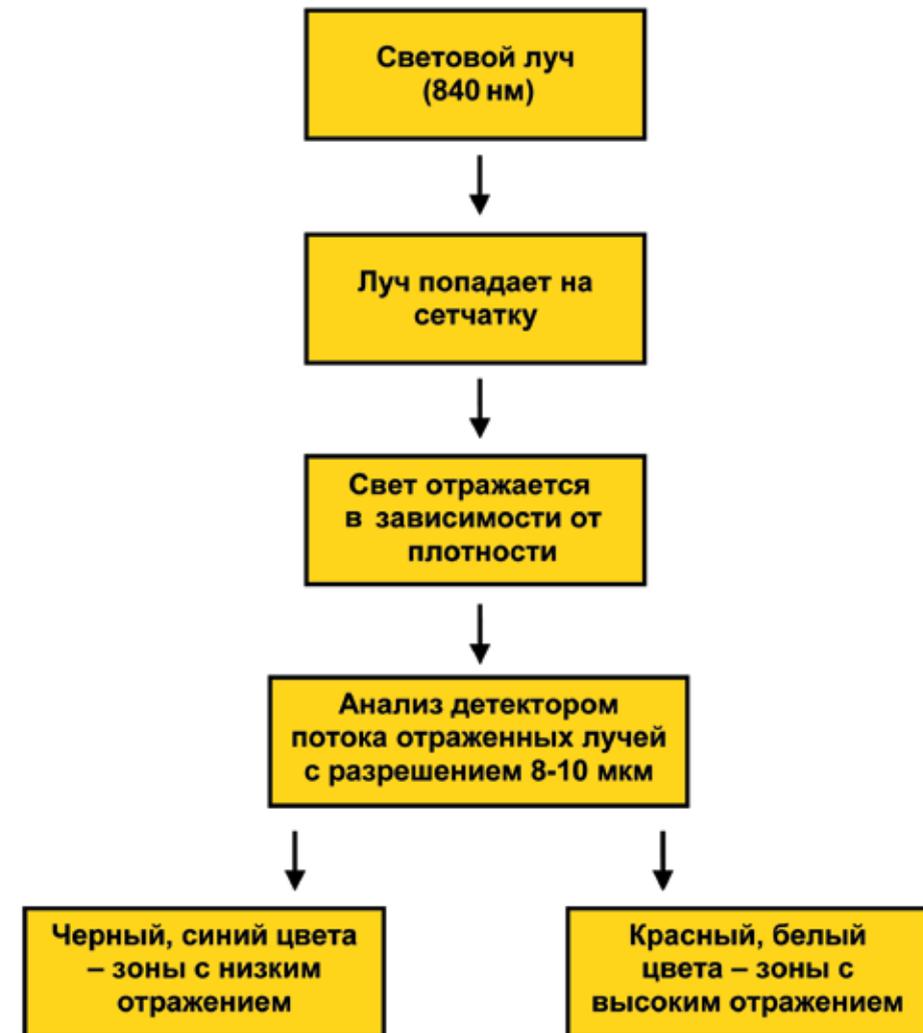


Рис. 3.28. Принцип работы оптического когерентного томографа.

Визуализация и дифференцировка структур глазного дна определяется цветовой оценкой. Выбор цвета зависит от двух основных моментов:

- плотность исследуемого слоя;
- толщина слоя.

Полученный результат является практически негативом исследуемой области, аналогично рентгеновскому снимку, где светлыми тонами визуализируются наиболее плотные структуры, а темными — менее плотные. При проведении ОКТ слабо отражающие (гипорефлективные) структуры выглядят окрашенными в черный цвет, среднерефлективные слои — в зеленый и желтый, хорошо отражающие (гиперрефлективные) —

в белый и красный. Цветовая шкала по желанию исследователя может быть заменена черно-белой.

В отличие от В-сканирования, где используется принцип ультразвука, проведение ОКТ не требует контакта датчика с глазом пациента. Принцип трехмерного изображения исследуемой структуры обусловлен присоединением дополнительного С-сканирования, состоящего из серии срезов до 130 мкм (рис. 3.29).

Подобное картирование слоев может быть расценено как изолированное расположение слоев сетчатки или серия снимков поперечного разреза.

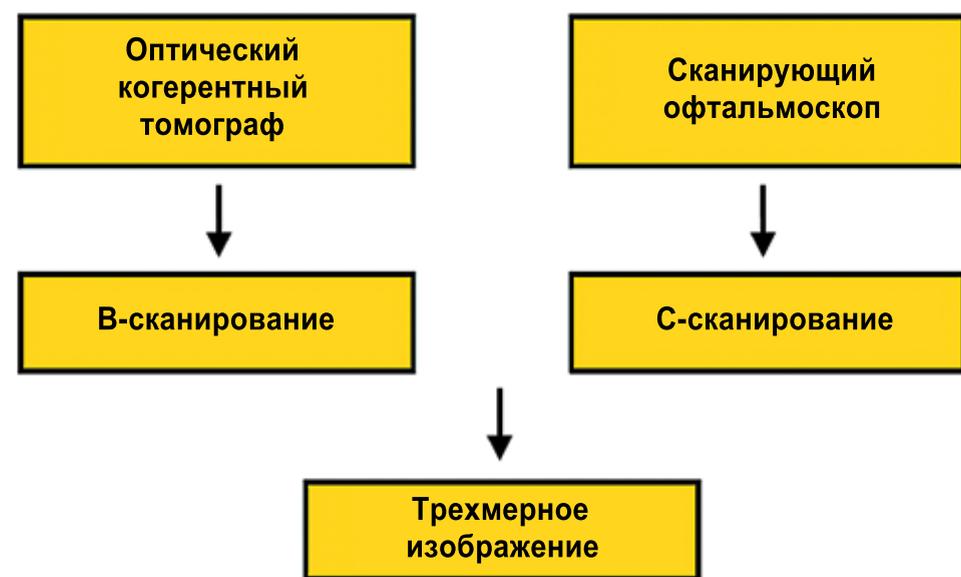


Рис. 3.29. Принцип получения трехмерного изображения сетчатки.

ОКТ определяет локализацию патологического процесса при формировании ХНВ на раннем этапе на основе визуализации основных задействованных структур:

- мембрана Бруха;
- пигментный эпителий сетчатки;
- нейросенсорный эпителий сетчатки.

Сама процедура сканирования легкая, быстрая и не требует применения контрастных веществ. ОКТ в ряде случаев позволяет избежать проведения ФАГ. При ОКТ используется световое излучение ближнего инфракрасного диапазона. Необходимо помнить, что методика ОКТ осуществима только при полной прозрачности оптических сред, когда возможно прохождение светового луча к поверхности сетчатки, поэтому состояния, снижающие проведение света, препятствуют выполнению процедуры. К ним относятся:

- патология роговицы (помутнение, воспалительная реакция);
- полное и частичное помутнение хрусталика;
- помутнение стекловидного тела (астероидный гиалоз, гемофтальм, воспалительная реакция).

Напомним, в состав сетчатки входят следующие слои:

- внутренняя пограничная мембрана;
- слой нервных волокон;
- ганглиозные клетки;
- внутренний плексиформный слой;
- внутренний ядерный слой (тела биполярных клеток);
- наружный плексиформный;
- наружный ядерный слой;
- наружная пограничная мембрана;
- слой палочек и колбочек (тела фоторецепторных клеток).

Далее расположены пигментный эпителий сетчатки, мембрана Бруха, хориокапиллярный слой (рис. 3.30).

При формировании ХНВ обращает на себя внимание изменение нескольких параметров, первым из которых является профиль сетчатки. В норме профиль макулярной зоны представляет собой ровную линию с физиологическим углублением в области фовеолы. Толщина сетчатки в макулярной зоне в норме составляет 150-250 мкм, толщина сетчатки в области фовеолы — 170-190 мкм. Сама фовеола занимает площадь диаметром до 300-350 мкм. В области фовеолы определяется повышенная концентрация фоторецепторов, утолщение слоя

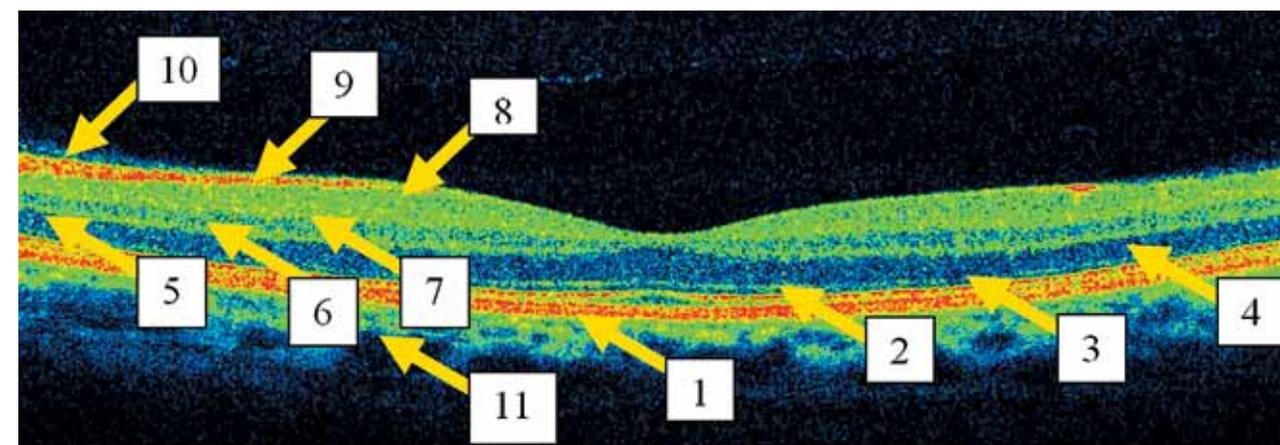


Рис. 3.30. Архитектоника слоев сетчатки по данным оптической когерентной томографии: 1 — пигментный эпителий сетчатки; 2 — фоторецепторные клетки; 3 — наружная пограничная мембрана; 4 — наружный ядерный слой; 5 — наружный плексиформный слой; 6 — внутренний ядерный слой; 7 — внутренний плексиформный; 8 — ганглионарные клетки; 9 — нервные волокна; 10 — внутренняя пограничная мембрана; 11 — хориоидея.

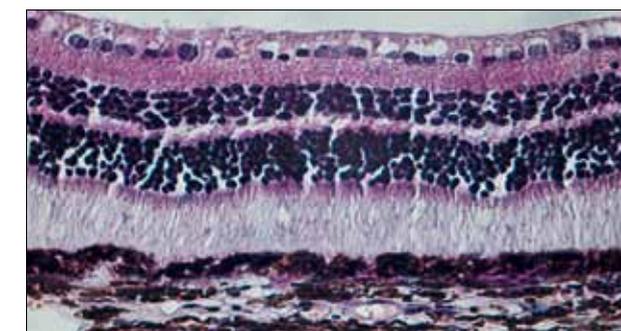
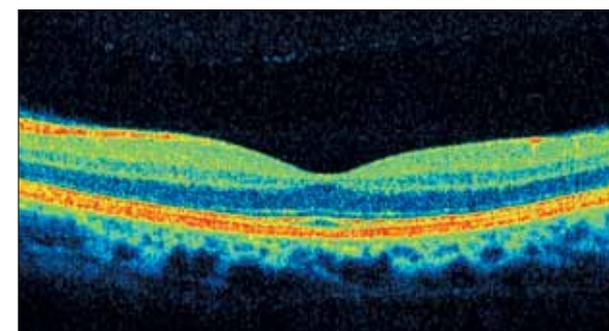


Рис. 3.31. Идентичность строения макулярной области по данным оптической когерентной томографии и гистологии.

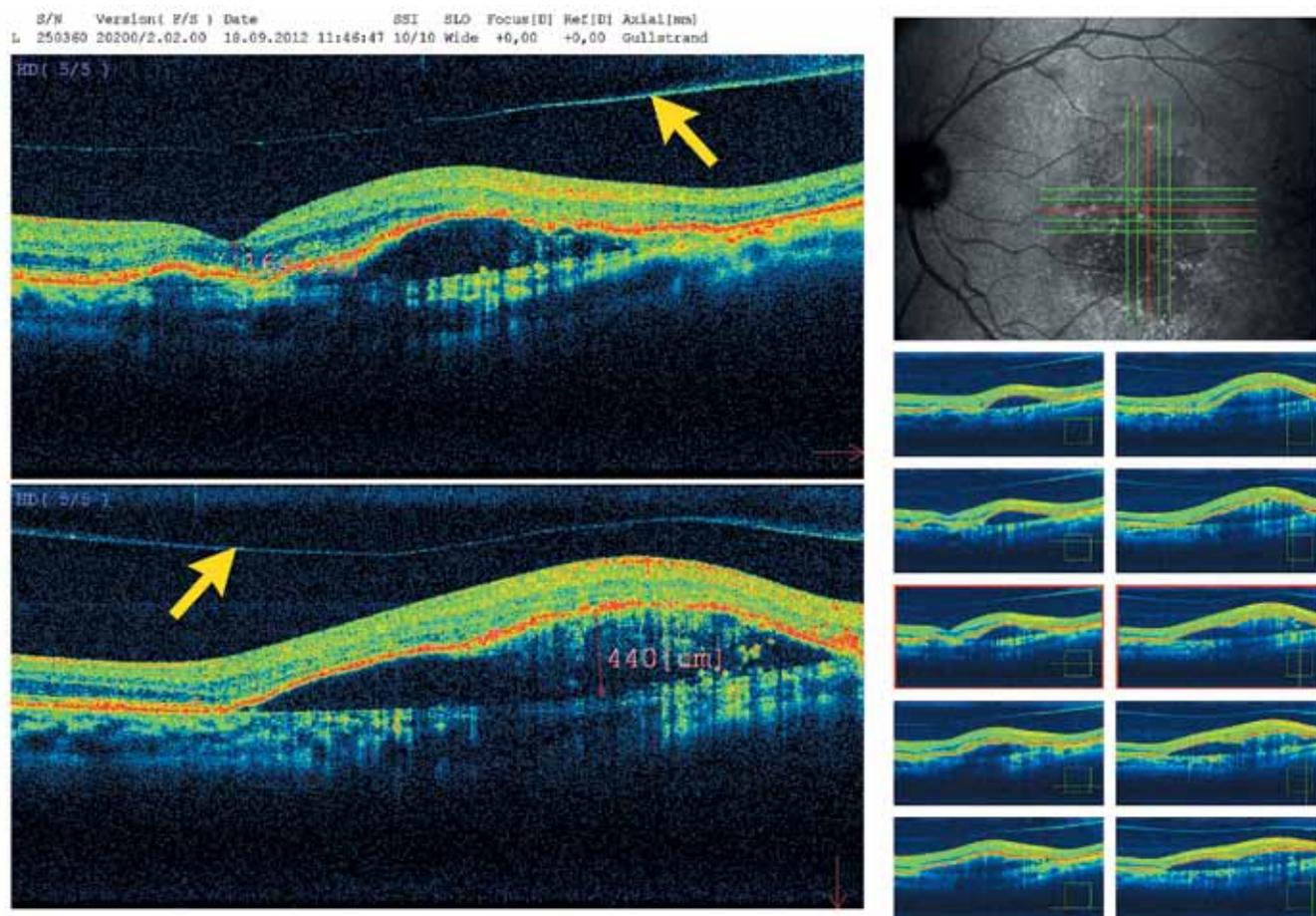
ПЭС. Параметры ОКТ идентичны гистологии (рис. 3.31).

При увеличении толщины сетчатки в макулярной зоне более 250 мкм есть основания предполагать наличие отека, что является следствием образования ХНВ.

**Задняя гиалюидная мембрана (ЗГМ)** визуализируется в виде тонкой среднерефлективной линии (рис. 3.32). Она может плотно прилегать к сетчатке или быть отслоенной. В норме ЗГМ не визуализируется. Это связано с тем, что она плотно прилежит к внутренней пограничной пластинке. Дифференцировка ЗГМ возможна только при ее частичной или полной отслойке. Отслойка ЗГМ может наблюдаться

при различных заболеваниях: миопии высокой степени, травмах глаза. При ВМД отслойке ЗГМ придается значение с точки зрения формирования тракционного синдрома, влияющего на макулярную область.

С точки зрения тракционного компонента важная роль также принадлежит **внутренней пограничной мембране (ВПМ)**. ВПМ в норме представляет собой среднерефлективное образование, плотно прилегающее к слою нервных волокон. В норме оно не дифференцируется, визуализация возможна только при ее уплотнении. В этом случае ВПМ за счет фибрирования частично отделяется от прилегающих структур. При развитии эпиретинального фиброза



**Рис. 3.32.** Оптическая когерентная томография: полная отслойка задней гиалоидной мембраны (указана стрелками).

(эпиретинальной мембраны, преретинального макулярного фиброза, фиброза внутренней пограничной мембраны) происходит разрастание соединительной ткани на внутренней поверхности сетчатки. Эпиретинальные мембраны визуализируются как средне- или гиперрефлективные линии, фиксированные или отслоенные от внутренней поверхности сетчатки (рис. 3.33).

Наличие фиброза ВПМ определяет дальнейшую тактику лечения и возможность проведения оперативного лечения для уменьшения эффекта натяжения.

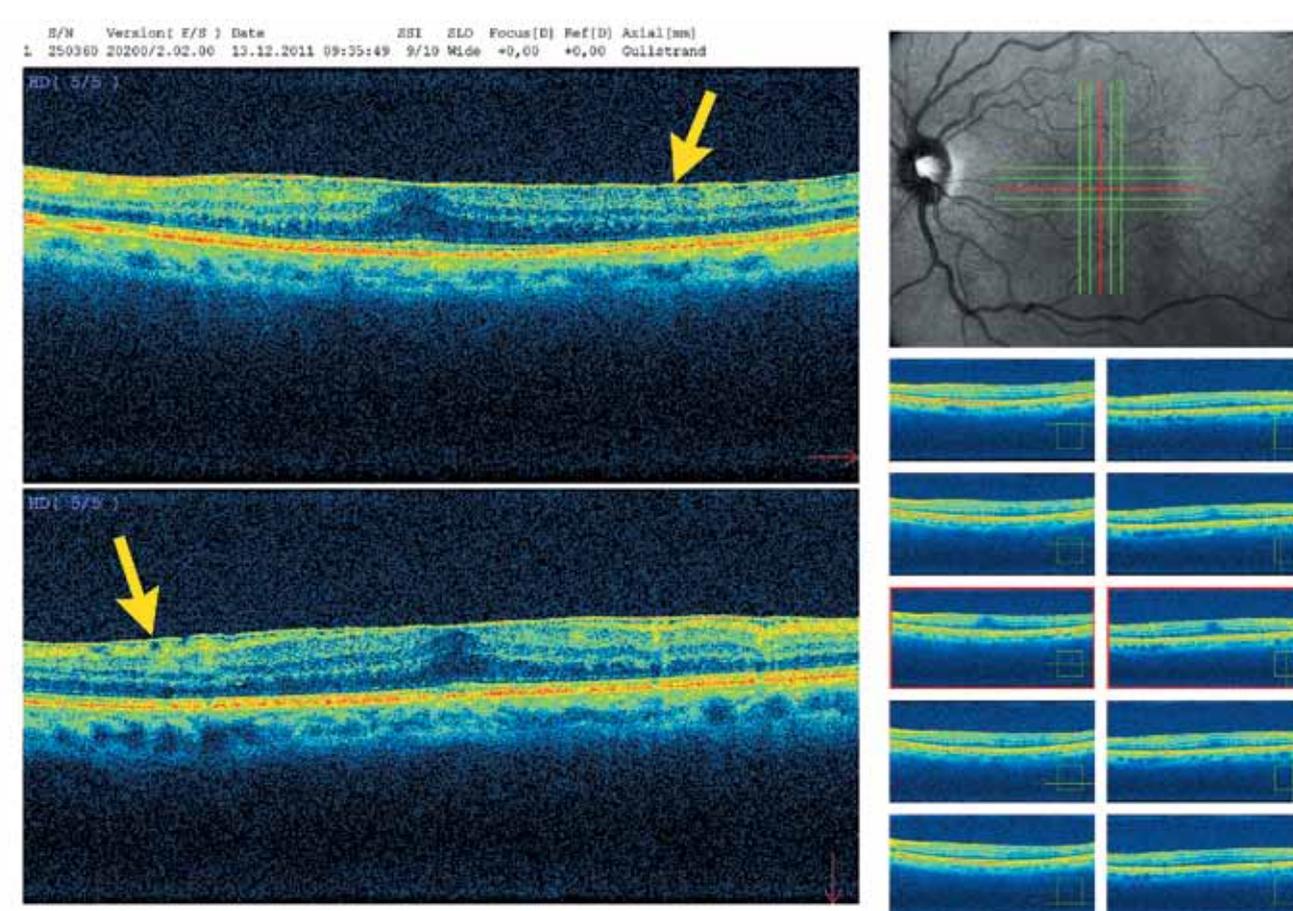
**Слой нервных волокон** представляет собой гиперрефлективную линию, более выраженную назальнее фовеа из-за прохождения папилломакулярного пучка. Рефлективность плексиформных слоев выше, чем ядерных. **Пигментный эпителий, наружные сегменты фоторецепторов** и интерфейс между внутренними и

наружными сегментами фоторецепторов визуализируются как три гиперрефлективные линии красного цвета.

Картину гиперрефлективности на ОКТ макулы дают геморрагии, фиброз, воспалительные инфильтраты, ХНВ (рис. 3.34).

Твердые и мягкие экссудаты на сканограммах (рис. 3.35) выглядят как средне- или гиперрефлективные образования в слоях сетчатки на фоне изменения толщины и профиля. В некоторых случаях они воспринимаются как артефакты, хотя при ВМД экссудаты должны рассматриваться в комплексе с другими компонентами.

Как рассматривалось выше, одним из главных пусковых звеньев развития ХНВ являются друзы (рис. 3.36), которые визуализируются как среднерефлективные образования под изогнутой линией пигментного эпителия. Часто при формировании друз профиль сетчатки не изменяется, а, следовательно, и офтальмоскопически



**Рис. 3.33.** Оптическая когерентная томография: эпиретинальная мембрана (указана стрелками), обезпечивающая витреомакулярный тракционный синдром.

они выявляются не всегда. Косвенно о появлении друз может свидетельствовать только измененный профиль ПЭС.

Для четкой локализации и диагностики друз важным моментом является картирование слоя ПЭС. При его изолированной дифференцировке патология четко определяется в виде локальных пузырьвидных образований.

Гипорефлективность характерна для скопления серозной жидкости в виде кистозного отека или экссудативной отслойки нейроэпителия. Гипорефлективность слоев присутствует при диффузном отеке сетчатки, когда накапливающаяся в сетчатке жидкость снижает оптическую плотность среза.

Отслойка пигментного эпителия с формированием скрытой неоваскулярной мембраны на ОКТ визуализируется в виде куполообразной отслойки слоя ПЭС с оптически прозрачным содержимым под ним, скрытая ХНВ не

определяется (рис. 3.37). В некоторых случаях визуализируется зона гиперрефлективности в области пигментного эпителия, соответствующая зоне расположения скрытой ХНВ.

При проведении ОКТ над областью образования ХНВ нередко визуализируется кистозный макулярный отек. Подобный отек определяется зонами разряжения клеточных слоев с образованием губчатой структуры фоторецепторного слоя (рис. 3.38). Подобное изменение протекает только при увеличении толщины сетчатки и изменении профиля. При формировании ХНВ просачивание жидкости возможно не только под ПЭС, но и под нейросенсорный эпителий. Подобное состояние проявляется появлением зоны гипорефлективности между нейроэпителием и ПЭС. Необходимо помнить, что отслойка ПЭС и нейроэпителия отличаются только расположением относительно ПЭС, как показано на рисунках.

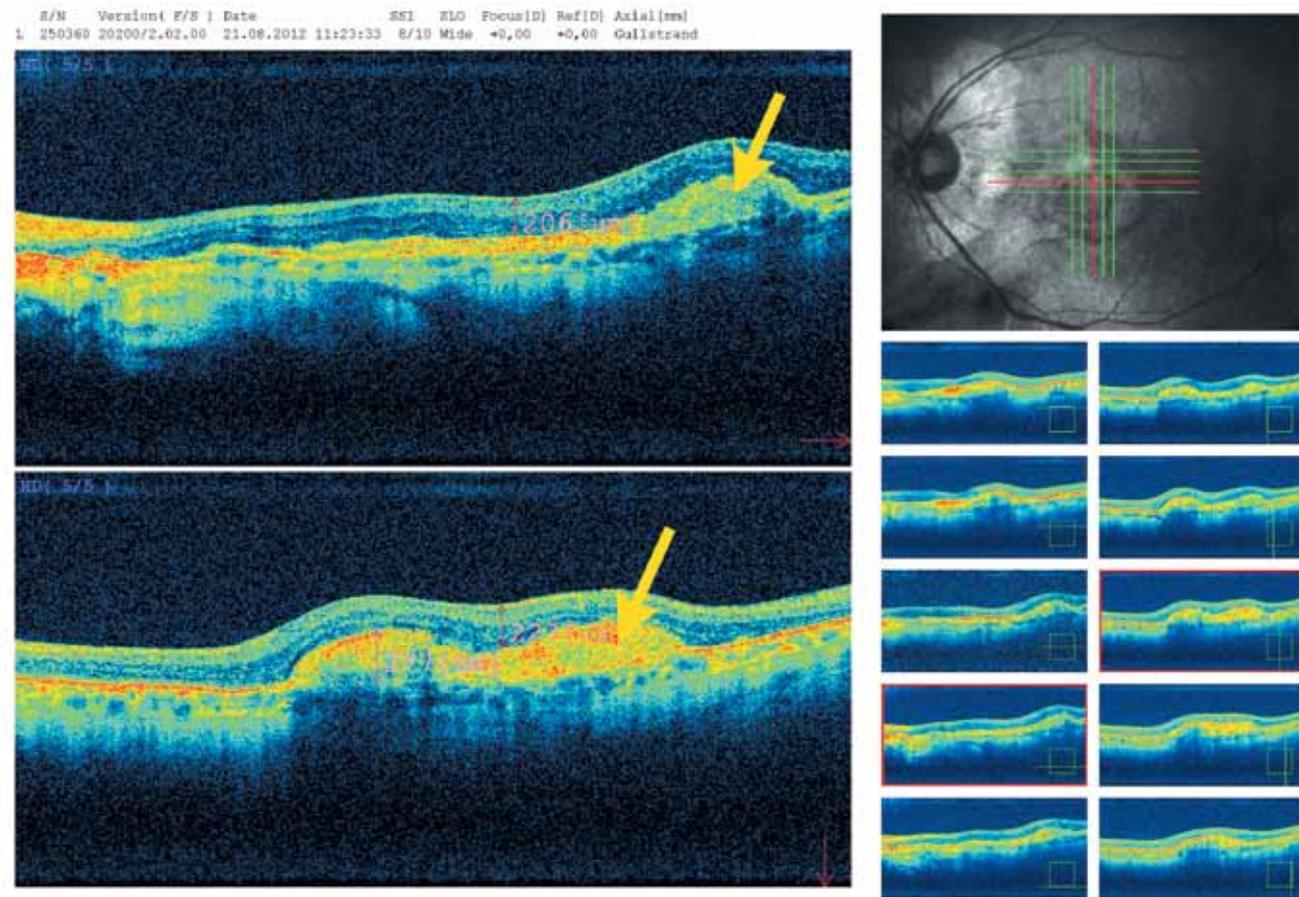


Рис. 3.34. Оптическая когерентная томография: признаки влажной формы возрастной макулярной дегенерации (указаны стрелками).

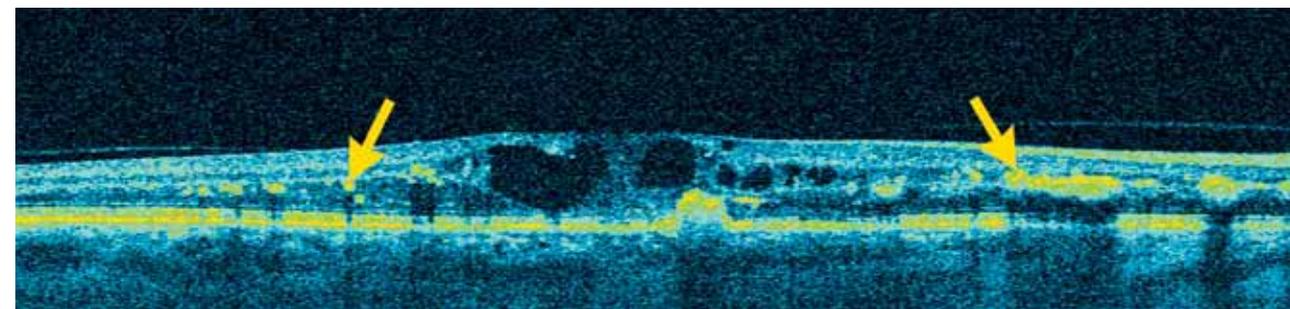


Рис. 3.35. Оптическая когерентная томография: твердые экссудаты центрального отдела сетчатки (указаны стрелками).

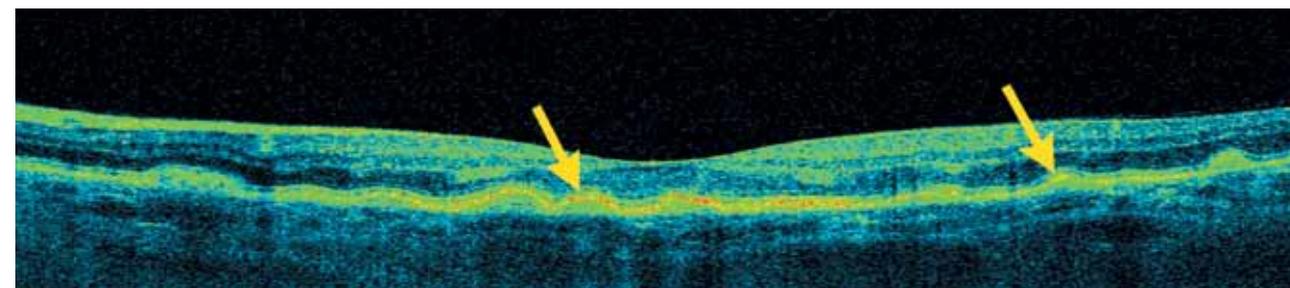


Рис. 3.36. Оптическая когерентная томография: формирование друз при возрастной макулярной дегенерации (указаны стрелками).

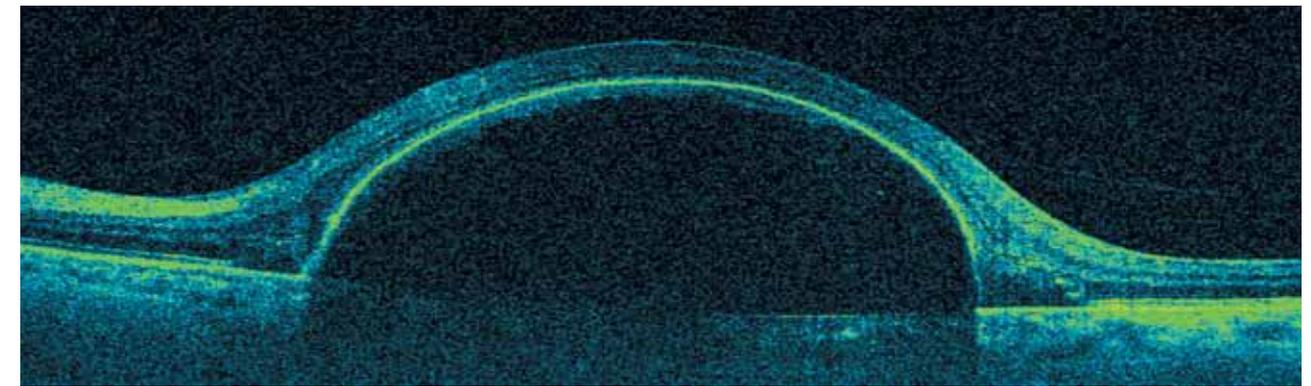


Рис. 3.37. Оптическая когерентная томография: отслойка пигментного эпителия сетчатки.

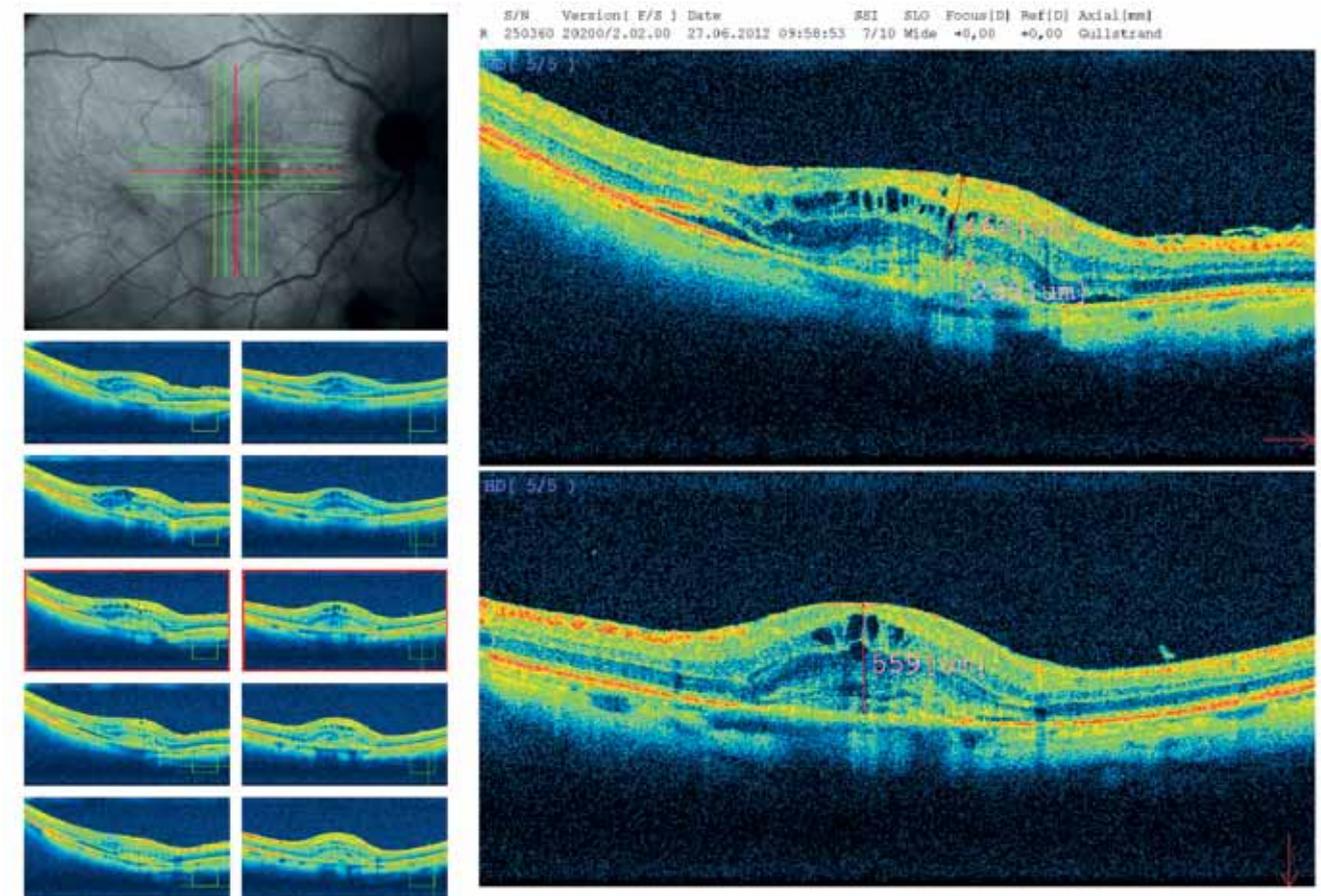


Рис. 3.38. Оптическая когерентная томография: кистозный макулярный отек над неоваскулярной мембраной.

### 3.8. Флуоресцентная визуализация невидимых структур

Исследование аутофлуоресценции (АФ) глазного дна является быстрым и неинвазивным методом диагностики состояния ПЭС в процессе старения и при патологии. Липофусцин ПЭС является основным источником АФ за счет возбуждения коротковолновой частью спектра. Для возбуждения АФ используется свет с длиной волны 488 нм. Барьерным фильтром выделяется изображение, полученное при излучении с длиной волны более 500 нм. Для выявления АФ используют модифицированные фундус-камеры, либо конфокальные сканирующие лазерные офтальмоскопы.



Рис. 3.39. Картина глазного дна пациентки с отслойкой пигментного эпителия и формированием скрытой ХНВ.

Исследование аутофлуоресценции глазного дна может быть методом выбора при сухой форме ВМД. Локальная гиперпигментация почти всегда сопровождается усилением АФ. Друзы могут характеризоваться как измененной, так и нормальной АФ. Очаги географической атрофии характеризуются сниженным уровнем АФ. Отслойка ПЭС (рис. 3.39) является источником гетерогенного сигнала АФ (рис. 3.40). В зоне рубца АФ отсутствует.



Рис. 3.40. Аутофлуоресценция глазного дна пациентки с отслойкой пигментного эпителия и формированием скрытой ХНВ.

### 3.9. Исследование сосудистого русла сетчатки

**Ангиография сосудов сетчатки** до внедрения в офтальмологическую практику оптико-когерентных томографов являлась «золотым стандартом» диагностики неоваскулярной мембраны при влажной форме ВМД. В настоящее время применяется в затруднительных случаях, при невозможности визуализации ХНВ на ОКТ. В офтальмологии существуют два разных флуоресцирующих вещества для внутривенного введения (табл. 3.5):

- флуоресцеин натрия;
- индоцианин зеленый.

Флуоресцеин натрия в основном применяется для исследования ретинальных сосудов, выявления гипер- и гипофлуоресценции, про-

тивания (ликеджа) красителя или экранирования (Коскас Г., Коскас Ф., Зурдан А., 2007; Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И., 2008; Дитмар С., Хольц Ф.Г., 2011). Регистрацию при проведении исследования осуществляют с помощью фундус-камеры, излучающей синий свет с длиной волны 480-500 нм и имеющей фильтр 500-600 нм в режиме фотографирования. Данные длины волны соответствуют пикам поглощения света флуоресцеином и его свечения в возбужденном состоянии.

Индоцианин зеленый применяется для изучения хориоидальной циркуляции, выявления скрытой ХНВ. Вследствие того что спектр возбуждения и излучения находится в инфракрасном

Таблица 3.5

**Сравнительная характеристика индоцианина зеленого и флуоресцеина натрия  
(Пасечникова Н.В., Гут Ю., Гут И., 2008)**

Свойства	Индоцианин зеленый	Флуоресцеин натрий
Химическая формула	$C_{43}H_{47}NaO_6S_2$	$C_{20}H_{10}Na_2O_5$
Вид	синтетический темно-зеленый или сине-зеленый порошок	синтезированный порошок желто-красного цвета
Растворимость	растворим в воде	растворим в воде
Связь с белками плазмы	98% связывается с белками плазмы	80% связывается с белками плазмы
Пик поглощения	диапазон 800-810 нм (инфракрасный спектр)	диапазон 485-500 нм (синий цвет)
Пик эмиссии	835 нм (инфракрасный спектр)	520-530 нм (зеленый свет)

диапазоне (780-810 нм), ангиография с индоцианином зеленым обеспечивает лучшее по сравнению с флуоресцентной ангиографией пропускание через зоны геморрагий, участки пигментации и экссудации. Также характерна минимальная диффузия красителя (Коскас Г., Коскас Ф., Зурдан А., 2007; Дитмар С., Хольц Ф.Г., 2011).

В настоящее время для проведения исследования используются два типа ангиографических систем:

- цифровая фундус-камера с галогеновым источником света, ксеноновой вспышкой (1 снимок в секунду) с возбуждающим (465-490 нм, сине-зеленый спектр) светофильтром, поглощающим (520-530 нм, зелено-желтый фильтр) светофильтром для проведения ангиографии с флуоресцеином и инфракрасным барьерным фильтром для индоцианина зеленой ангиографии;

- сканирующий лазерный офтальмоскоп (СЛО), позволяющий осуществить высокоскоростную съемку (12-30 снимков в секунду). В качестве источника света используется монохроматический лазер. Также СЛО может быть оснащен системами для проведения мультифокальной ЭРГ, микропериметрии, определения точки фиксации.

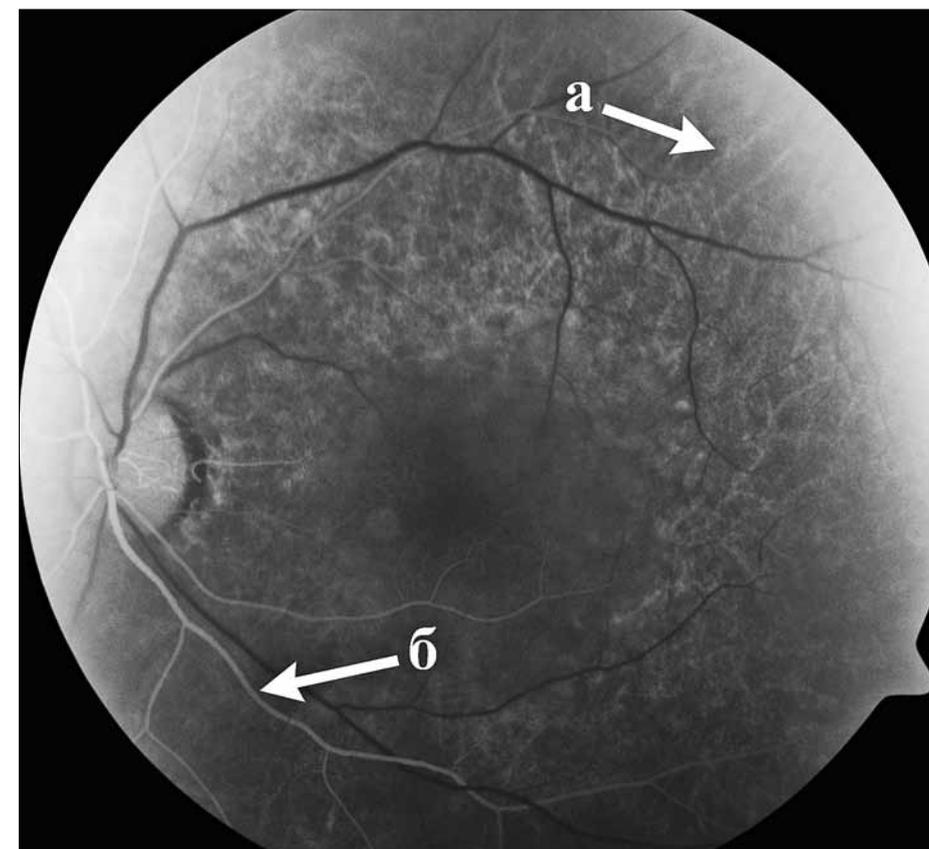
Сканирующий лазерный офтальмоскоп может использоваться в режимах:

- флуоресцентной ангиографии — 488 нм;
- ангиографии с использованием индоцианина зеленого — 790 нм;
- бескрасного отражения — 488 нм;
- инфракрасного отражения — 820 нм.

**Флуоресцентная ангиография** сосудов сетчатки (ФАГ) является распространенным методом исследования диагностики ХНВ. Для выполнения ФАГ используют готовые формы флуоресцеина в виде 10% (5 мл в ампуле) или 25% (3 мл в ампуле) раствора. В начале исследования раствор флуоресцеина натрия вводят в локтевую вену. Промежуток времени от введения флуоресцеина до первой фазы исследования обозначают как «рука-сетчатка».

В норме краситель не проникает через внешний (ПЭС) и внутренний (эндотелий сосудов сетчатки) гематофтальмические барьеры. При попадании красителя в сосудистое русло он проходит все составляющие — артерии и вены. За время прохождения флуоресцеина доктор регистрирует состояние сосудов. С практической целью выделяют следующие фазы исследования:

1) преартериальная фаза — заполнение сосудов хориоидеи и хориокапилляров (12-15 с от начала исследования). Обнаружение хориоидальной перфузии зависит от степени пигментации слоя ПЭС. В связи с более высоким



**Рис. 3.41.** Флуоресцентная ангиография, артериальная фаза: а — сосуды хориоидеи; б — ретинальные артерии.

содержанием пигмента в центральной зоне макулы флуоресцеин в хориоидальных сосудах экранируется, и в результате эта зона выглядит темнее;

2) ранняя (артериальная) фаза (рис. 3.41) — ретинальные артерии начинают заполняться флуоресцеином. Краситель продолжает заполнять хориоидальные сосуды, флуоресценция хориоидеи уже становится более диффузной (15-16 с);

3) артериовенозная фаза:

- ранняя артериовенозная фаза — ламинарное заполнение ретинальных вен, расположенных вблизи диска зрительного нерва: все еще нет признаков красителя в периферических венах (17 с);

- средняя артериовенозная фаза (рис. 3.42) — ламинарный ток распознается в основных стволах ретинальных вен (19 с);

- поздняя артериовенозная фаза (рис. 3.43) — однородное заполнение флуоресцеином артерий и вен. Парафовеальные капилляры лучше всего видны именно в этой фазе. Хориоидея также заполнена однородно; начинается повторная диффузия флуоресцеина по хориоидальным сосудам (31 с);

4) поздняя фаза (рис. 3.44) — уменьшаются проявления флуоресценции; краситель все еще слабо различим в ретинальных сосудах. Хориоидальные сосуды кажутся тенью на фоне все еще активной флуоресценции склеры (5 мин).

При проведении ФАГ возможны некоторые особенности методики, которые интерпретируются как неправильный результат. К подобным особенностям относятся гипо- и гиперфлуоресценция. Их же называют патологическими феноменами.



Рис. 3.42. Флуоресцентная ангиография: артериовенозная фаза, ламинарный ток крови в ретинальных венах.

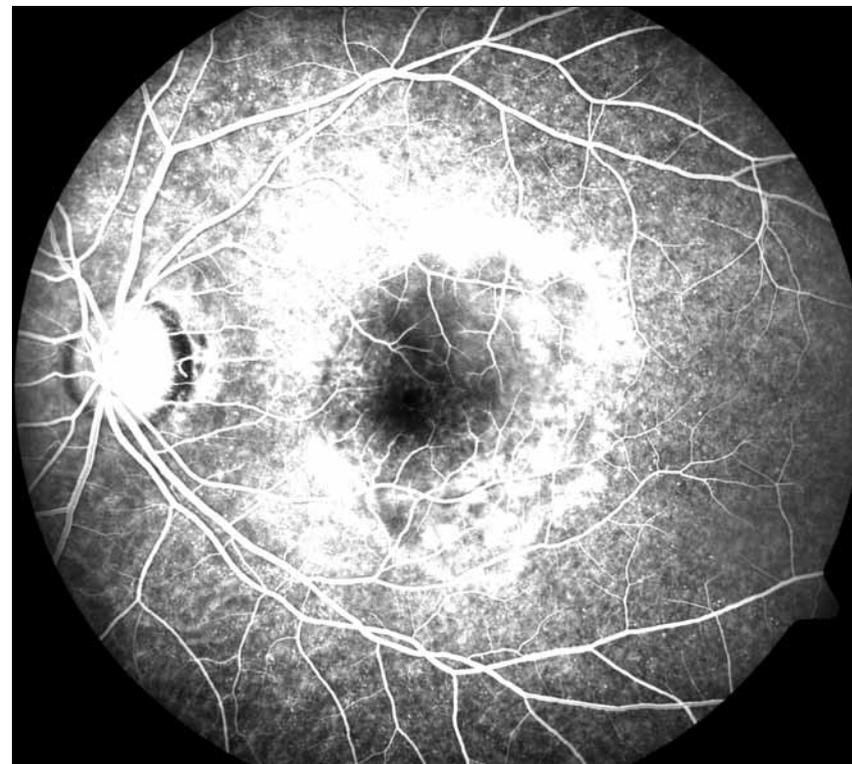


Рис. 3.43. Флуоресцентная ангиография: артериовенозная фаза, однородное заполнение красителем артерий и вен.

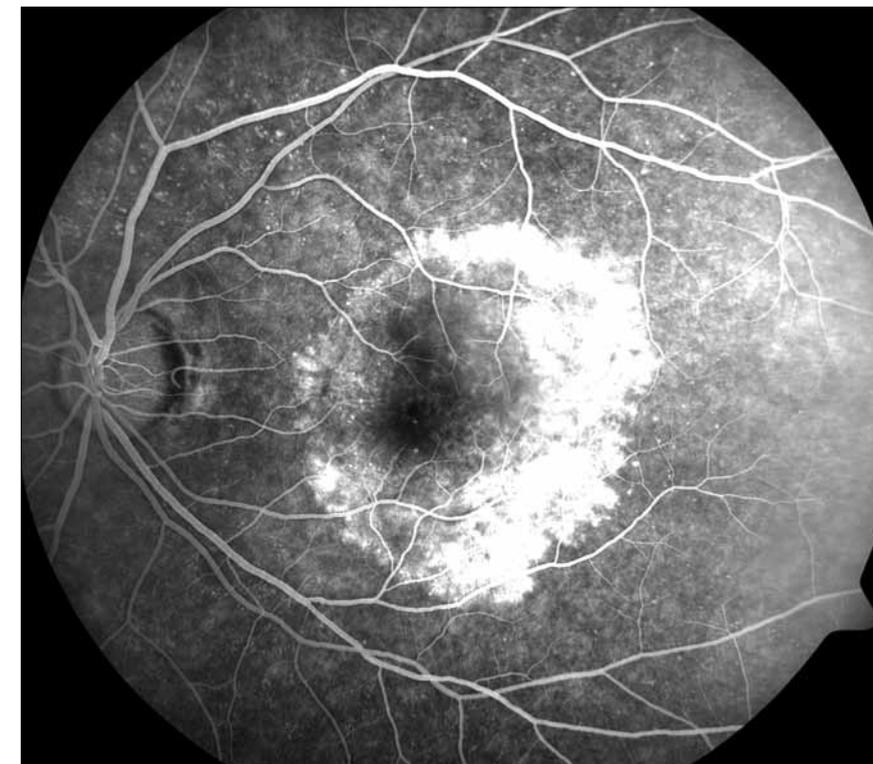


Рис. 3.44. Флуоресцентная ангиография: поздняя фаза.

**Гиперфлуоресценция** — более высокий уровень флуоресценции по сравнению с нормой. Причины гиперфлуоресценции:

- окончатый дефект. ПЭС экранирует флуоресценцию хориоидеи в норме, при окончатых дефектах визуализируется повышенная контрастность нормальной флуоресценции хориоидальных сосудов в местах дефекта ПЭС. Характерна ранняя, с четкими границами гиперфлуоресценция, без изменения размера и формы;

- просачивание (диффузия, ликедж) красителя из сосудистого русла происходит при повышенной проницаемости сосудов (воспаление ретинальных сосудов или наличие новообразованных сосудов). В ходе исследования происходит увеличение в размере и интенсивности очага внесосудистой гиперфлуоресценции (рис. 3.45);

- накопление красителя в патологических полостях. Краситель, проникая из хориокапилляров, накапливается перед ПЭС, или при дефектах пигментного эпителия — позади него (например, при отслойке ПЭС или центральной серозной хориоретинопатии). Также может

происходить накопление красителя в интратинальных полостях при кистозном макулярном отеке;

- прокрашивание — накопление красителя в тканях.

**Гипофлуоресценция** — более низкая по сравнению с нормой флуоресценция. Причины гипофлуоресценции:

- блокада (экранирование) флуоресценции. Снижение прозрачности сред глаза, кровоизлияния (пре-, интра-, субретинальные), гиперпигментация;

- пониженное кровоснабжение сосудов сетчатки (окклюзионные поражения сосудов, заблуждения диска зрительного нерва).

При влажной форме ВМД ФАГ позволяет контрастировать новообразованные сосуды и выявить их патологическую проницаемость. Так, при классической неоваскулярной мембране новообразованные сосуды заполняются раньше, чем сосуды сетчатки (в преартериальной фазе). ХНВ начинает ярко светиться, происходит просачивание флуоресцеина в окружающие ткани. При формировании скрытой неоваскулярной



**Рис. 3.45.** Флуоресцентная ангиография: поздняя фаза. Накопление красителя под пигментным эпителием.

мембраны в артериовенозную фазу становятся видимой «крапчатая» флуоресценция. Гиперфлуоресценция становится более значительной при присоединении просачивания.

**Ангиография с индоцианин зеленым** имеет ряд преимуществ по сравнению с флуоресцентной ангиографией. Преимущество определяется возможностью лучше визуализировать хориоидальные и новообразованные сосуды. Экранирующее действие пигментного эпителия исчезает, также минимальна диффузия красителя ввиду более высокого молекулярного веса. Порошок индоцианина зеленого разводится в 10 мл 5% раствора глюкозы. Доза препарата варьирует от 5 до 10 мл (из расчета 1 мл препарата на 10 кг веса). Раствор индоцианина вводится внутривенно, в течение 1-2 с.

Особенности ангиографии:

- калибр сосудов, которые можно распознать на снимке, равен или превышает 40 мкм. В соответствии с этим капиллярная сеть сетчатки, хориокапилляры не контрастируются.

Также на снимках не визуализируются сосуды ХНВ, имеющие малый калибр;

- экранирующее действие пигментного эпителия исчезает, но «окончатые дефекты» остаются видимыми;

- просачивание красителя сквозь сосудистую стенку минимально, но при повреждении сосудистой стенки или сосудистой аномалии может происходить незначительный выход красителя экстравазально в позднюю фазу.

Прокрашивание различных структур выглядит иначе, чем на ФАГ. До введения препарата следует выполнить несколько снимков с применением зеленого (540 нм) и красного (640 нм) фильтров. Фотографии в зеленом свете позволяют выявить кровь и липиды, которые не визуализируются во время ангиографии. Красный фильтр (640 нм) дает возможность визуализировать пигментацию сетчатки и хориоидеи. При проведении исследования также выделяют фазы распространения красителя:

1) артериальная фаза (на 12-17 с). Местом начала контрастирования артерий (после прободения склеры) чаще всего является перимакулярная зона. Первоначально начинают заполняться задние короткие цилиарные артерии, в дальнейшем — артерии среднего размера, вены, артерии сетчатки. Хориокапиллярная сеть на индоцианиновой ангиограмме не видна. Хориокапилляры проявляют себя сероватым свечением, более заметным в макулярной зоне;

2) венозная фаза (30 с) — заполнение вен сетчатки и хориоидеи. Длится несколько минут:

- ранняя венозная фаза — переплетение артерий и вен;
- средняя венозная фаза — прокрашивание первых крупных венозных стволов;
- поздняя венозная фаза — флуоресценция крупных хориоидальных вен становится преобладающей;

3) фаза инверсии (1-40 мин) — освобождение от красителя сосудов сетчатки и хориоидеи среднего размера.

Диск зрительного нерва остается темным, гипофлуоресцентным. Это связано с тем, что идет прокрашивание только сосудов и ПЭС.

### 3.10. Новое программное обеспечение для оценки картины глазного дна

Многогранность и сложность многих биологических процессов может быть объяснена и реализована дисциплинами, стоящими на стыке различных направлений. Так, для улучшения качества лечебных и диагностических мероприятий наиболее актуальным является применение ряда информационных технологий, определяющих закономерность протекания того или иного физиологического процесса (Goldman R.D. et al, 2011). Информационные системы в офтальмологической практике определяют работу сложных диагностических систем: оптической когерентной томографии сетчатки, гейдельбергской ретинальной лазерной томографии (LaManna A., Geraci S., Tamburino C., 2011).

Сферу использования программного обеспечения в офтальмологии можно разделить на две обширные части (Wang J.D. et al., 2011):

- создание программ для обработки информации с целью количественной оценки изучаемых параметров;
- создание программ, выполняющих роль баз данных, с целью резервирования и хранения полученного материала.

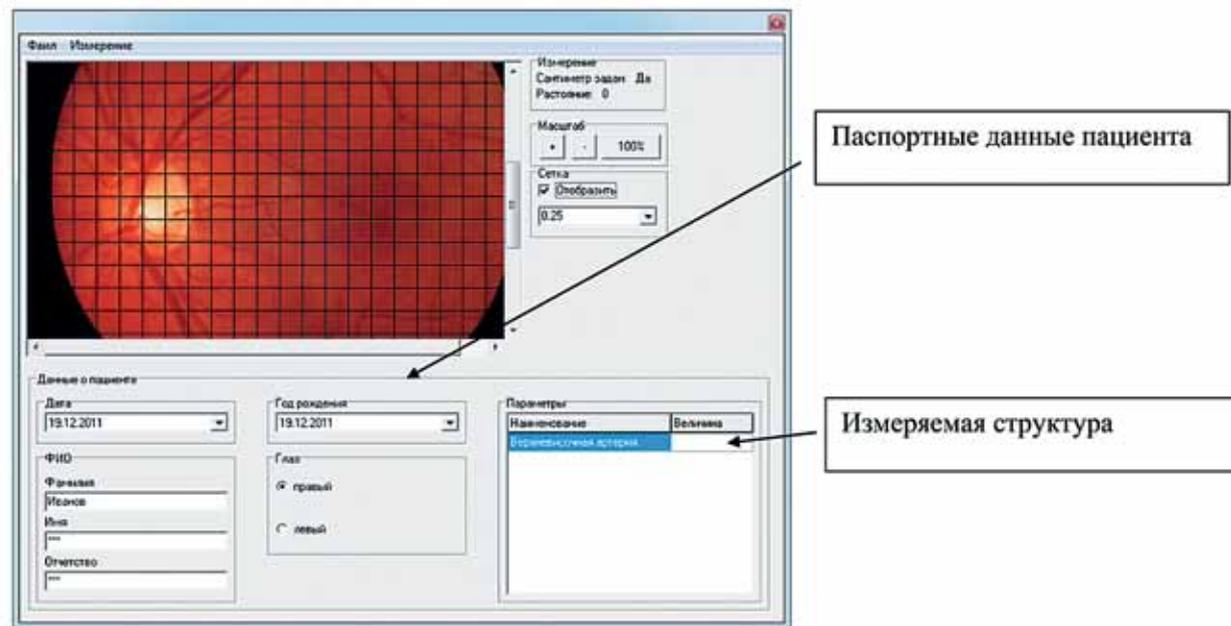
Программное обеспечение используется при диагностике, лечении различных заболеваний (Голубцов К.В. с соавт., 2001). Так, при диагностике заболеваний глазного дна проводится исследование каждой структуры в отдельности

с помощью дискоскопии, макулоскопии, калибromетрии сосудов глазного дна (Lee C. et al., 2011). Как правило, подобные исследования опираются на использование дорогостоящего оборудования, имеющегося не во всех лечебных учреждениях офтальмологического профиля.

Основной задачей исследователя после проведения данных процедур является определение взаимосвязи полученных результатов и построения единой концептуальной линии для верификации диагноза. Данный момент не всегда является возможным из-за отсутствия общих принципов диагностики.

Вторая по значимости проблема диагностики — определение основного параметра отчета, относительно которого будут производиться расчеты. Для решения данной проблемы важным является создание алгоритма программного обеспечения, определяющего зависимость параметров структур глазного дна от показателя, определяющего нулевую точку отметки, что позволяет проводить расчет любых структур в относительных единицах (Lahmann C. et al., 2011).

В 2011 г. в ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ» создано программное обеспечение OphtoRule для сравнительного анализа результатов пластической хирургии и возможности объективной оценки результатов с учетом индивидуальных особенностей строения



**Рис. 3.46.** Морфометрическая программа, масштабирование изображения: на изображение наложена сетка с шагом 0,25 величины-константы для дальнейшего измерения и проведения морфометрического анализа.

придаточного аппарата глаза («Система моделирования в пластической хирургии»; Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р.; свид. о госрегистрации № 2011615401 от 11.07.2011 г.).

Программа предназначена для числовой обработки результатов и замещения методов описательной статистики. Результаты исследований выдаются в числовых значениях и позволяют проводить измерение всех изучаемых областей. Для решения проблемы выбора основной величины (константы) мы использовали диаметр роговицы. Несмотря на то что этот показатель все же незначительно варьирует, у одного и того же пациента до и после лечения он остается практически постоянным.

В 2012 г. на основе программы OphthoRule создана компьютерная программа для исследования структур глазного дна («Диагностическое программное обеспечение патологии глазного дна»; Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Гильманшин Т.Р., Ярмухаметова А.Л., Ахтямов К.Н.; свид. о госрегистрации № 2012612047 от 22.02.2012 г.).

В качестве константы используется величина любого участка сетчатки, полученная при проведении ОКТ. Программа предназначена для числовой обработки результатов и замещения

методов описательной статистики. Результаты исследований выдаются в числовых значениях и позволяют проводить измерение всех изучаемых областей. При анализе патологического процесса макулярной области мы использовали данное программное обеспечение при исследовании:

- данных офтальмоскопии (фоторегистрация глазного дна);
- снимков ОКТ (исследование всех визуализируемых слоев, в том числе и послойное картирование).

В своих исследованиях при анализе перспективности различных вариантов терапии использовалось данное программное обеспечение, отражающее динамику развития ХНВ. Для лучшего понимания работы этого типа морфометрии рассмотрим основные особенности работы.

Программа позволяет использовать масштабирование для увеличения и уменьшения изображения в зависимости от анализируемого участка. При необходимости возврата изображения в первоначальный вид используется функция «100%». При любом увеличении можно выбрать область изображения для дальнейшего изучения.

Область исследования для получения числовых данных определяется хирургом самостоятельно через выбор опции «Измерение». После выбора основного оценочного параметра в рабочем окне отражается заданный сантиметр измерения. Весь последующий расчет будет вестись относительно него. Иначе говоря, последующая измеряемая величина является долей выбранной константы.

Для упрощения работы и оценки результатов измерения на изображение можно наложить сетку с определенной частотой: 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 заданного шага (рис. 3.46).

Преимуществом подобного программного обеспечения является возможность отражения динамики процесса, что позволяет оценить не только вероятный прогноз заболевания с выдачей объективной оценки, но и качество

оказания медицинской помощи на любом этапе. Критерии оценки могут быть любыми. Наиболее удобно производить оценку области максимальной манипуляции с выбором сравнения изучаемой величины или любого критерия.

Основной особенностью подобных программ является необходимость в однотипности фото, так как анализ ведется только в двухмерном пространстве. При получении данных можно проводить статистическую обработку результатов с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Важным является то, что программа позволяет из накопившейся базы данных обрабатывать изображения глазного дна при различных патологических процессах. При этом не требуется дополнительного оборудования с высокотехнологичными морфометрическими функциями.

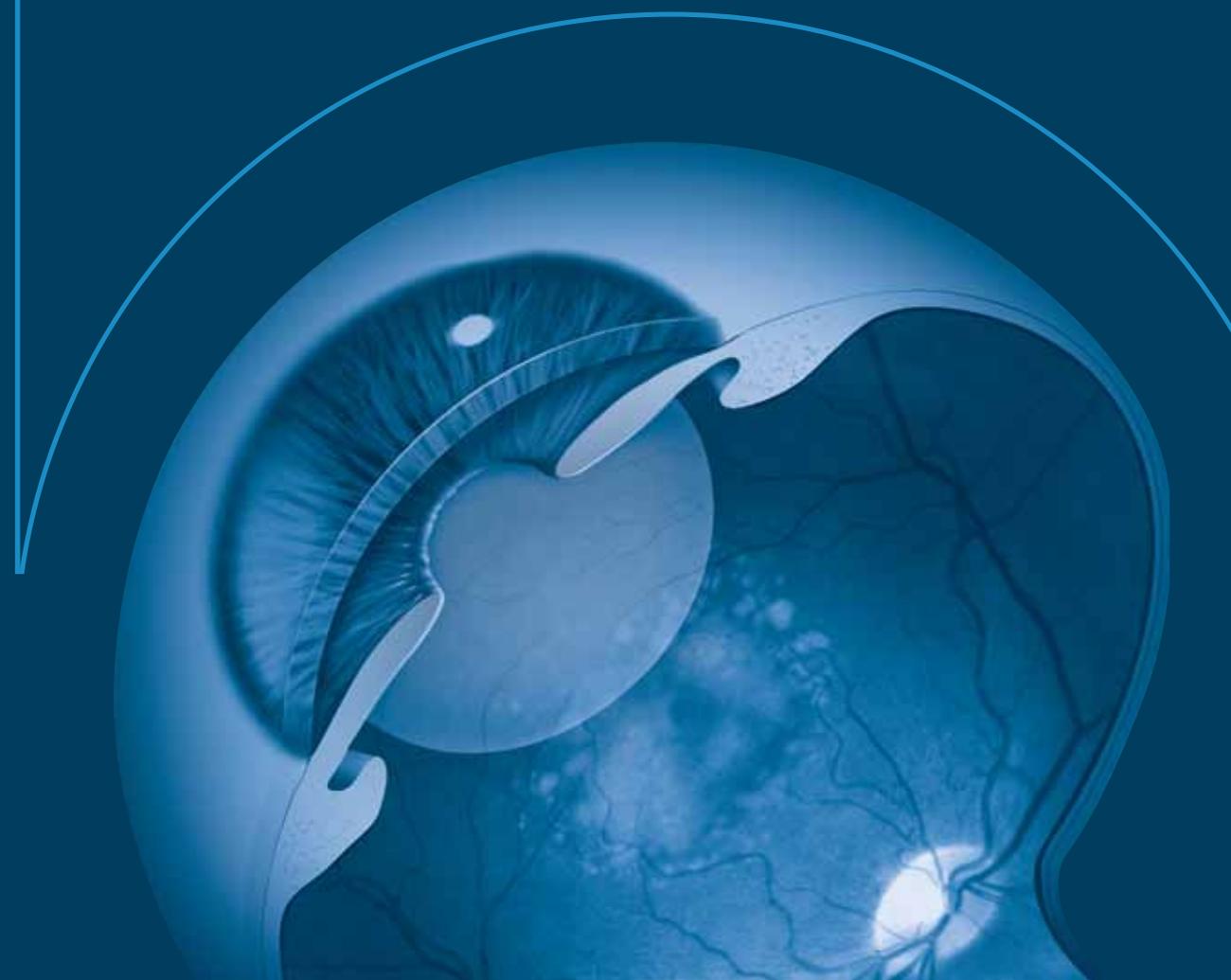
## Литература

1. Аверьянов Д.А., Алпатов С.А., Букина В.В. и др. Оптическая когерентная томография / Под ред. А.Г. Щуко, В.В. Мальшева. – Иркутск, 2005. – 112 с.
2. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р. Программа для диагностики заболеваний глазного дна // Катакральная и рефракционная хирургия. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 63-65.
3. Дитмар С., Хольц Ф.Г. Флюоресцентная ангиография в офтальмологии: атлас / Под ред. М.М. Шишкина, А.А. Казарян. – М., 2011. – 224 с.
4. Голубцов К.В., Крутов С.В., Куман И.Г. и др. Применение электрического тока в диагностике и лечении патологии зрительного нерва и сетчатки // Клини. офтальмология: Глаукома. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 12-15.
5. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. Клинический атлас патологии глазного дна. – М., 2008. – 119 с.
6. Коскас Г., Коскас Ф., Зурдан А. Комплексная диагностика патологии глазного дна: цветной атлас / под ред. В.В. Нероева, М.В. Рябиной. – М., 2007. – 496 с.
7. Пасечникова Н.В., Гут Ю., Гут И. Основные принципы и клиническое использование индоцианин зеленой ангиографии в диагностике патологии глазного дна // Офтальмол. журн. – 2008. – № 2. – С. 63-67.
8. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. – М.: Медицина, 1999. – 161 с.
9. Brancato R., Lumbroso B. Guide to Optical Coherence Tomography interpretation. – Roma: I.N.C. Innovation-News-Communication, 2004. – 124 p.
10. Goldman R.D., Cheng A., Jarvis A. et al. An international fellowship training program in pediatric emergency medicine: establishing a new subspecialty in the land of the dragon // Pediatr. Emerg. Care. – 2011. – Vol. 27, No. 12. – P. 1208-1212.
11. La Manna A., Geraci S., Tamburino C. A self-expandable coronary stent system to treat complex coronary stenosis complicated by poststenotic aneurysm: an optical coherence tomographic evidence-based case report // J. Invas. Cardiol. – 2011. – Vol. 23, No. 12. – P. 277-280.
12. Lahmann C., Henrich G., Henningsen P. et al. The impact of personality traits on the success of a multimodal obesity treatment // Behav. Med. – 2011. – Vol. 37, No. 4. – P. 119-124.
13. Lee C., Lee S.Y., Kim J.Y. et al. Optical sensing method for screening disease in melon seeds by using optical coherence tomography // Sensors (Basel). – 2011. – Vol. 11, No. 10. – P. 9467-9477.
14. Wang J.D., Guo J., Tian F. et al. Evaluation of neointimal proliferation in stented canine coronary artery with optical coherence tomography // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2011. – Vol. 31, No. 11. – P. 1855-1857.

**глава**

**4**

**Современные подходы  
к терапии возрастной  
макулярной дегенерации  
сетчатки**



---

## 4.1. Профилактика развития возрастной макулярной дегенерации

---

На сегодняшний день в современной медицине отсутствует этиотропное лечение ВМД. Это связано с тем, что конкретный этиологический фактор развития заболевания не выявлен. Абсолютно все методы лечения направлены на нивелирование одного из звеньев патогенеза. В патогенетическом аспекте разрыв «порочного круга» между формированием друз и катализом VEGF не определен. Подобное обстоятельство проблемы находит выход в направлении научных разработок:

- поиск моноэтиологических факторов неоваскуляризации;
- коррекция новых звеньев патогенеза.

Отсутствие основной причины заболевания и методов ее нивелирования приводит к совершенствованию и разработке профилактических мероприятий, целью которых становится уменьшение действия факторов риска и развития заболевания.

В основе профилактики развития ВМД лежит нивелирование факторов риска данной патологии. Контроль таких факторов, как курение, гипертоническая болезнь, избыточная масса тела могут снизить риск развития ВМД наполовину (Tomany S. al., 2004). Большая роль в профилактике ВМД уделяется биологически активным веществам, минеральным соединениям.

### Витамины

**Витамин С** — один из самых известных витаминов, обладает выраженными антиоксидантными способностями, предохраняет от фотоокисления сетчатку и хрусталик, нормализует проницаемость капилляров, тем самым регулируя глазную гемодинамику. Он не способен накапливаться в организме, поэтому нужно следить за содержанием данного антиоксиданта в рационе ежедневно.

Физиологическая потребность для взрослых — 90 мг/сутки.

**Витамин Е** — важнейший элемент системы антиоксидантной защиты клеточных мембран, способствует формированию витамина А из бета-каротина, а также нормализует проницаемость капилляров и предотвращает их ломкость, защищает нервные клетки глаза.

Физиологическая потребность для взрослых — 15 мг/сутки.

**Витамин А** — участвует в формировании зрительного восприятия, синтезе зрительного пигмента, способен депонироваться в организме. Во избежание передозировок рекомендуют принимать его предшественник — бета-каротин, который трансформируется в витамин А в количествах, необходимых организму.

Исключение составляют курильщики, которым не рекомендовано принимать витамин А и его производные, так как они повышают риск развития рака легких.

Физиологическая потребность для взрослых — 900 мкг/сутки.

**Витамин В<sub>1</sub>** (тиамин) — питает нервные клетки, снижает уровень холестерина в крови. Потребность в тиамине увеличивается с возрастом: у пожилых людей снижается способность усваивать и метаболизировать тиамин, им показаны повышенные дозировки В<sub>1</sub>. Для перевода тиамин в его активную форму необходим магний.

Физиологическая потребность для взрослых — 1,5 мг/сутки.

**Витамин В<sub>2</sub>** (рибофлавин) — биологическая роль этого витамина определяется тем, что его производные входят в состав большого числа окислительно-восстановительных ферментов в качестве коферментов.

Физиологическая потребность для взрослых — 1,8 мг/сутки.

**Витамин В<sub>3</sub>** (ниацин) — применение данного витамина позволяет увеличить количество липопротеидов высокой плотности и уменьшить количество липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также триглицеридов (в частности, холестерина).

Физиологическая потребность для взрослых — 70 мг/сутки.

**Витамин В<sub>6</sub>** (пиридоксин) — принимает участие в обмене веществ аминокислот, эссенциальных жирных кислот и железа, а также является ингибитором агрегации тромбоцитов.

Физиологическая потребность для взрослых — 2 мг/сутки.

**Витамин В<sub>9</sub>** (фолиевая кислота) — является необходимым при передаче нервных импульсов, требуется для синтеза нуклеиновых кислот.

Физиологическая потребность для взрослых — 400 мкг/сутки.

**Витамин В<sub>12</sub>** (цианокобаламин) — участвует в образовании миелина, компонента оболочки нервных волокон, повышает способность тканей к регенерации.

Физиологическая потребность для взрослых — 3 мкг/сутки.

### Минералы

**Цинк.** Содержание цинка в тканях глаза выше, чем во многих других органах. Он участвует в важных биохимических реакциях сетчатки. Например, этот минерал является ко-фактором антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза. Цинк способствует усвоению витамина А и включает его в биологический цикл родопсина.

Физиологическая потребность для взрослых — 12 мг/сутки.

**Медь.** Этот минерал влияет на процессы пигментобразования, является ко-фактором антиоксидантного фермента, нейтрализующего свободные радикалы. Медь входит в состав цитохромоксидаз, обеспечивающих окислительно-восстановительные процессы, и церулоплазмينا, необходимого для метаболизма железа, участвующего в клеточном дыхании.

Физиологическая потребность для взрослых — 1,0 мг/сутки.

**Селен.** Входит в состав одного из важнейших ферментов антиоксидантной защиты — глутатионпероксидазы, который предотвращает повреждение биологических структур клеток свободными радикалами. Таким образом, селен защищает сетчатку от накопления продуктов ПОЛ, стабилизирует мембранные структуры и генетический аппарат клетки. Активность селена повышается в присутствии витаминов А и Е.

Физиологическая потребность для взрослых — 60-70 мкг/сутки.

**Марганец.** Возрастные нарушения зрения могут быть связаны с дефицитом марганца, так как недостаток этого микроэлемента приводит к снижению способности тканей к утилизации глюкозы, что отрицательно сказывается на трофике нервной ткани и, в частности, на состоянии сетчатки. Он участвует в выработке

нейромедиаторов — физиологически активных веществ, отвечающих за передачу импульсов между волокнами нервной ткани. Обмен таких витаминов, как С, Е, группа В, нормально протекает только в присутствии марганца. Он относится к числу минералов, необходимых для выработки антиоксидантного фермента супероксиддисмутаза.

Физиологическая потребность для взрослых — 2,0 мг/сутки.

Основные исследования по влиянию витаминов и минералов на формирование ХНВ представлены в табл. 4.1.

### Макулярные пигменты: лютеин и зеаксантин

Впервые лютеин был выделен из цветков календулы. Свое название получил от латинского слова *lutea*, что означает «желтый». Лютеин и его изомер зеаксантин — главные пигменты сетчатки глаза.

Организм человека не способен синтезировать лютеин, поэтому поступает он только с пищей. Концентрация этих ферментов в сетчатке почти в 10 000 раз больше, чем в плазме крови. Максимальная концентрация в сетчатке приходится на макулярную область, что говорит о важности этих пигментов для физиологии зрения. Основными функциями лютеина и зеаксантина являются:

- антиоксидантная;
- роль фильтра — уменьшение потока синеволетовой части спектра.

Чем выше плотность лютеина в сетчатке, тем ниже риск ее повреждения.

Рекомендуемый уровень потребления лютеина — 5 мг в сутки. Верхний допустимый уровень потребления — 12 мг в сутки. Для профилактики заболеваний глаз, например, дистрофии сетчатки, необходимо принимать как минимум 2 мг лютеина, а суточная доза для профилактики ВМД в группе риска — не менее 6,0 мг (Экспертный совет по возрастной макулярной дегенерации, 2009).

Основные исследования по влиянию макулярных пигментов на формирование ХНВ представлены в табл. 4.2.

**Влияние витаминов и минералов на развитие ХНВ**

Таблица 4.1

Название исследования	Исследуемые вещества	Год, страна, популяция	Выводы
Случай — контроль	витамин Е; витамин С; каротиноиды; селен	1993, США, 1036 чел.	Высокая концентрация исследуемых веществ в сыворотке крови уменьшает риск развития влажной формы ВМД.
Балтиморское исследование	витамин А; витамин С; витамин Е; бета-каротин	1994, США, 827 чел.	Высокие концентрации данных веществ в плазме крови предохраняют от развития ВМД.
Исследование Бивер-Дэм	витамин Е; цинк; каротиноиды	1998, США, 1586 чел.	Прием в пищу продуктов, богатых каротиноидами и витамином Е, снижает риск развития крупных друз. Прием в пищу продуктов, богатых цинком, снижает встречаемость патологии пигментного эпителия сетчатки.
POLA	витамин А; витамин Е; витамин С	1999, Франция, 3640 чел.	У людей с высокой плазменной концентрацией витамина Е риск развития тяжелой ВМД на 82% ниже, чем у лиц с низкой концентрацией.
AREDS № 8	витамин Е; витамин С; бета-каротин; цинк; медь	2001, США, 3640 чел.	У лиц, получавших добавки меди, цинка, витаминов Е и С, на 25% уменьшался риск развития тяжелой ВМД.
AREDS № 12	витамин Е; витамин С; бета-каротин; цинк; медь	2004, США, 4753 чел.	В группе, получавшей добавку цинка (одного или с другими антиоксидантами), наблюдалось уменьшение смертности в течение 5 лет.

**Влияние лютеина и зеаксантина на развитие ХНВ**

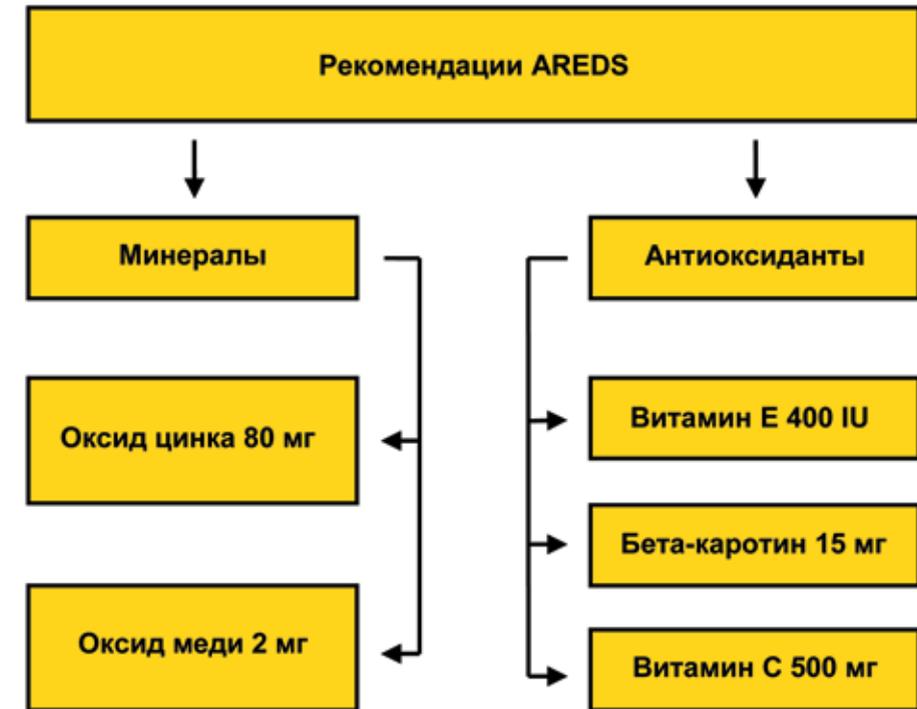
Таблица 4.2

Название исследования	Исследуемые вещества	Год, страна, популяция	Выводы
EDCCS (Seddon)	лютеин; зеаксантин; витамины А, Е, С	1994, США, 876 чел.	Снижение риска развития тяжелой ВМД на 43% у лиц, употребляющих в пищу большое количество лютеина и зеаксантина (6 мг/сутки).
Bernstein	лютеин; зеаксантин	2002, США, 201 чел.	У пациентов с ВМД среднее содержание лютеина ниже на 32% в сравнении со здоровыми людьми того же возраста. Регулярное потребление лютеина (больше 4 мг/сутки) может привести к нормализации плотности макулярного пигмента у пациентов с ВМД.
LAST	лютеин и другие антиоксиданты	2004, США, 90 чел.	В группе, получавшей добавку лютеина, наблюдалось достоверное увеличение плотности макулярного пигмента, а также улучшение зрительных функций.
POLA	лютеин; зеаксантин	2006, Франция, 899 чел.	У лиц с высоким содержанием в плазме лютеина снижается риск развития ВМД.

**Влияние жирных кислот на развитие ХНВ**

Таблица 4.3

Название исследования	Исследуемые вещества	Год, страна, популяция	Выводы
Cho	омега-3, омега-6	2001, США, 567 чел.	Регулярное употребление морской рыбы (больше 4 раз в неделю) уменьшает риск развития ВМД на 35%.
EDCCS (Seddon)	омега-3, омега-6	2001, США, 853 чел.	Риск развития ВМД увеличивается при употреблении в пищу животных жиров, но уменьшается при употреблении омега-3, омега-6 жирных кислот.
Seddon	жирные кислоты	2003, США, 261 чел.	Рацион, богатый омега-3 жирными кислотами, снижает риск развития ВМД.
Исследовательская группа SanGiovanni (AREDS)	омега-3	2003, США, 4513 чел.	Чем выше суточное потребление омега-3 жирных кислот, тем ниже риск развития влажной формы ВМД.
Snodderly (ARVO)	омега-3	2010, США, 4200 чел.	Плотность пигмента в макулярной области становится выше при добавлении в пищу лютеина и омега-3 жирных кислот.



**Рис. 4.1.** Рекомендованные Age-Related Eye Disease Study дозы антиоксидантов и минералов.

### Омега-3 жирные кислоты

Полиненасыщенные жирные кислоты относятся к группе ненасыщенных жирных кислот. Являются незаменимыми, физиологически необходимыми жирными кислотами. Основными для организма омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами являются:

- альфа-линоленовая кислота;
- эйкозапентаеновая кислота;
- докозагексаеновая кислота.

При поступлении с пищей альфа-линоленовая кислота превращается в эйкозапентаеновую кислоту и докозагексаеновую кислоту, которые усваиваются организмом.

Наибольшая концентрация омега-3 жирных кислот определяется в сером веществе головного мозга и в наружных сегментах палочек фоторецепторных клеток сетчатки.

Омега-3 жирные кислоты вызывают снижение агрегации тромбоцитов, то есть влияют

на свертываемость крови, снижая риск тромбообразования и увеличивая приток кислорода и питательных веществ к клеткам, а также снижают общее содержание холестерина в крови, в первую очередь за счет самой атерогенной его фракции — липопротеидов низкой плотности, и повышают содержание липопротеидов высокой плотности.

В организме омега-3 жирные кислоты не вырабатываются и поступают только с пищей.

Основные исследования по влиянию жирных кислот на формирование ХНВ представлены в табл. 4.3.

В последнее время в качестве профилактики развития ВМД широкое распространение получили пищевые добавки. Рекомендованные AREDS дозы антиоксидантов и минералов (рис. 4.1) уменьшают риск развития поздней стадии ВМД и связанную с ней потерю зрения на 25% в течение 5 лет у лиц с умеренным риском развития ВМД (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001). Это сопровождается



Рис. 4.2. Рекомендованные AREDS 2 дозы антиоксидантов.

снижением риска умеренной потери зрения (три или более линии потери зрения по сетке остроты зрения) за 5 лет на 19%. Напомним, что витаминные комплексы с содержанием бета-каротина не рекомендованы для курильщиков, так как повышают риск развития рака легких (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994; Omenn G.S. et al., 1996).

Исследование Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2) в настоящее время оценивает эффективность лютеина, зеаксантина и омега-3 жирных кислот для предотвращения развития продвинутой стадии ВМД (рис. 4.2). Исследование также оценивает возможность уменьшения количества цинка или устранения бета-каротина. Уровень цинка в нынешней формулировке повышен, тогда как установлено, что только 25 мг цинка в день может быть абсорбировано организмом.

На начальных стадиях патологического процесса широко используются методы профилактики, включающие применение сосудорасширяющих препаратов (Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Кравчук Е.А., 2005, 2006), препаратов с гиполлипидемическим действием (Краснов М.Л.,

Шульпина Н.В., 1985; Бездетко П.А., Панченко Н.В., Дурас И.Г., 2000) и физиотерапевтические методы лечения, включающие применение магнито-, электро- и лазерстимуляции сетчатки (Южаков А.М., 2000; Гузун О.В. с соавт., 2002; Стрижкова А.В., 2005).

Исследования The Pathologies Oculaires Liees a l'Age и Beaver Dam Study доказали важную роль защиты сетчатки от повышенной инсоляции в развитии ВМД. В норме сетчатка глаза защищена от повышенной инсоляции благодаря системе защиты, включающей:

- физиологические фильтры глаза (роговица, хрусталик, стекловидное тело);
- отражающую систему (ПЭС, меланин в клетках);
- систему эвакуации РПФК;
- антиангиогенную систему PEDF.

Ультрафиолетовые лучи задерживаются в оптических средах на разном уровне. Так, хрусталик ограничивает прохождение световых волн с длиной до 380 нм, роговица — менее 320 нм. Именно поэтому применение специальных фильтров в очковых стеклах и использование интраокулярных линз с защитой от ультрафиолета уменьшает риск развития ХНВ.

## 4.2. Лазерная коагуляция сетчатки

### «LASER» — Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

Основная мишень лазерного излучения — пигментные структуры, при воздействии на которые происходит переход световой энергии в тепловую, что приводит к появлению микроожога здоровой ткани. Это определяет основные параметры лазерного воздействия (рис. 4.3).

В целом использование лазеров в офтальмологии нашло широкое применение (табл. 4.4). На этом мы останавливаться не будем. Для лучшего понимания лечения, проводимого с помощью лазеров, отметим, что для коагуляции сетчатки применяются лишь некоторые виды лазеров.

На основании проведенных исследований установлено, что наибольшим эффектом обладает излучение с экспозицией 0,1 с. Именно поэтому для проведения лазеркоагуляции сетчатки используется этот временной промежуток.

Использование методики лазерной коагуляции сетчатки началось с работ Т. Behrendt, который в 1972 г. проанализировал воздействие

лазера на сетчатку глаза при сахарном диабете. На основе этих исследований были проведены дальнейшие работы.

В основе механизма действия лазерной коагуляции сетчатки лежит асептическое воспаление в зоне нанесения ожога. В 1969 г. F.A. L'Esperance провел гистологическое исследование сетчатки при проведении лазеркоагуляции с применением различной длины волны. Гистологический материал продемонстрировал избирательное повреждение слоев сетчатки с накоплением хромофоров, в том числе флавопротеидов, глутатионпероксидазы, цитохромов. Повреждение фоторецепторных клеток происходит с разрушением митохондрий и образованием вакуолей (рис. 4.4).

При исследовании сетчатки в отсроченный период была обнаружена заинтересованность последующих слоев, на которые не распространялось действие лазера. Подобное поведение лазерного коагулята характерно для локального некроза (рис. 4.5).



Рис. 4.3. Значимые параметры лазерного излучения.

**Лазеры, используемые в офтальмологии**

Таблица 4.4

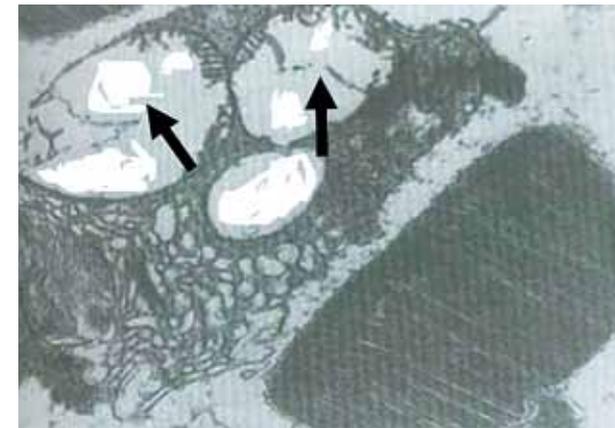
Вид лазера	Длина волны	Источник
Аргоновый	488,0; 514,5 нм, (351; 465,8; 472,7; 528,7 нм)	электрический разряд
Криптоновый	416; 530,9; 568,2; 647,1; 676,4; 752,5; 799,3 нм	электрический разряд
Диодный	810 нм	электрический разряд
Алюмо-иттриевые лазеры с легированием неодимом (Nd:YAG)	1,064 мкм (1,32 мкм)	импульсная лампа, лазерный диод
Гелий-неоновый лазер	632,8 нм (543,5; 593,9; 611,8 нм; 1,1523; 1,52; 3,3913 мкм)	электрический разряд
Углекислотный лазер (CO <sub>2</sub> )	10,6 мкм (9,6 мкм)	поперечный (большие мощности) или продольный (малые мощности) электрический разряд, химическая реакция (DF-CO <sub>2</sub> лазер)
Эксимерный лазер	193 нм (ArF); 248 нм (KrF); 308 нм (XeCl); 353 нм (XeF)	рекомбинация эксимерных молекул при электрическом разряде
Рубиновый лазер	694,3 нм	импульсная лампа

Гистологически некроз сетчатки после ожога характеризуется уплотнением всех слоев без нарушения архитектоники послойного строения. На гистологическом уровне в области некроза можно выделить все гистологические слои. Тем не менее при использовании высоких энергий наблюдается повреждение мембраны Бруха и ПЭС, что является отрицательным моментом в лечении ХНВ.

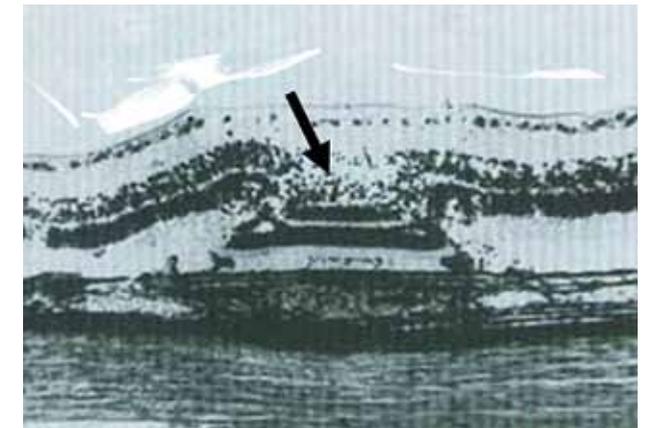
С точки зрения физических факторов, влияние лазерного излучения на ретинальную ткань может быть первичным и вторичным. К первичному действию относится прямое повреждающее действие лазерного излучения, о чем мы уже говорили. К вторичному воздействию относится тепловой поток, появляющийся благодаря отражению от пигментных структур, в частности от ПЭС. При данном воздействии роль длины волны является вторичной.

В настоящее время лазеркоагуляция сетчатки применяется при развитии ХНВ, появлении мягких друз. В работах И.Е. Пановой (1972)

оценивалось действие субпороговых показателей лазера на развитие мягких друз. Применение субпорогового лазера определяет нивелирование повреждающего действия на фоторецепторную часть сетчатки. Показаниями к лазерному вмешательству явились: двусторонние мягкие друзы средних (65-125 мкм) и крупных размеров (более 125 мкм), наличие мягких друз на одном глазу с трансудативной стадией ВМД или ее исхода. Анализ отдаленных результатов не прямой субпороговой лазеркоагуляции показал, что полный регресс мягких друз наблюдался в 13,6% случаев с ранней стадией ВМД. Частичная резорбция друз отмечена на 38,6% глаз с промежуточной стадией ВМД; стабилизация процесса имела место на 34,2% глаз. В то же время ухудшение процесса с развитием ХНВ после проведенного лазерного лечения было диагностировано в 13,6%. При этом сроки возникновения ХНВ составили 37±5,4 мес. и были достоверно меньше таковых в контрольной группе (19±3,4 мес.).



**Рис. 4.4.** Влияние лазерного излучения на фоторецепторную клетку: повреждение митохондрий (указано стрелками) (Балашевич Л.И., 1992).



**Рис. 4.5.** Аргоновый лазерный коагулят сетчатки 200 мкм с экспозицией 0,2 с: ожог всех слоев (указан стрелкой) (Балашевич Л.И., 1992).

Для оценки эффективности лазерного лечения при ХНВ были проведены три рандомизированных контролируемых клинических исследования — Macular Photocoagulation Studies (MPS). Аргоновая лазеркоагуляция сетчатки (1979-1988) проводилась при экстрафовеальной ХНВ, криптоновая лазеркоагуляция (1982-1991) — при юкстафовеальной. При субфовеальной ХНВ (новообразованной или рецидивирующей) было проведено сравнение эффективности аргонового и криптонового лазеров (1986-1994). Было выявлено, что при экстрафовеальной и юкстафовеальной классической ХНВ с четко очерченными границами прогноз сохранения остроты зрения выше в пролеченной группе. При субфовеальной ХНВ преимущества лазеркоагуляции определялись при маленьких размерах повреждения и низкой остроте зрения (Macular Photocoagulation Study Group, 1990; 1991).

Исследование по предупреждению развития осложнений в связи с возрастной макулярной дегенерацией (The Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial)

оценивало роль лазерной фотокоагуляции в лечении пациентов с большими друзами. Было выявлено, что хотя друзы и исчезали при лечении, риск развития продвинутой стадии ВМД не снижался (Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group, 2006). За 5 лет в 20% случаев в пролеченных и не пролеченных группах наблюдалось снижение зрения; у 15% в каждой группе выявлено развитие неоваскуляризации; у 7% развилась географическая атрофия.

До настоящего времени не существует единого мнения в оценке эффективности лазерного лечения. С одной стороны, выявлено, что при лазеркоагуляции происходит эффективная деструкция новообразованных сосудов, мягких и сливных друз. С другой стороны, лазеркоагуляция в той или иной степени повреждает окружающие новообразованные сосуды ткани, стимулирует воспалительный процесс и является индуктором ангиогенеза (Чупров А.Д., Дмитриев К.В., 2008; Campochiaro P.A. et al., 1999; Kaiser R.S. et al., 2001).

### 4.3. Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является фотохимическим методом воздействия на новообразованные сосуды, основанным на фотосенсибилизации клеток-мишеней. В основе метода лежит применение светочувствительных веществ (фотосенсибилизаторов) и света определенной длины волны. Фотосенсибилизатор вводится в организм чаще всего внутривенно, также возможно его применение аппликационно или перорально. Далее патологически измененные ткани облучают светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения красителя. Источником света в настоящее время являются лазерные установки, которые позволяют излучать свет высокой интенсивности и определенной длины волны. В результате поглощения молекулами фотосенсибилизатора квантов света под влиянием кислорода происходит фотохимическая реакция, исходом которой является превращение молекулярного триплетного кислорода в синглетный с образованием большого количества высокоактивных радикалов. Именно они повреждают микрососуды, что приводит к нарушению питания в патологическом очаге, вызывая гибель нежелательных клеток (рис. 4.6).

Впервые фотодинамический эффект был описан О. Raab в лаборатории Н. von Tarrpeiner в Мюнхенском университете в 1900 г. Было доказано, что при освещении солнечным светом в присутствии акридинового и некоторых других красителей парамеции погибают, в то время как при освещении светом в отсутствие красителя либо с красителем в темноте парамеции выживают. Термин «фотодинамическая реакция» был введен Н. von Tarrpeiner в 1904 г. для описания специфической фотохимической реакции, которая приводит к гибели биологических систем в присутствии света, красителя, поглощающего световое излучение, и кислорода. Первым применением ФДТ, одобренным FDA (Food and Drug Administration) в США, стало паллиативное лечение обструктивного рака пищевода.

В.Г. Копаевой и Ю.В. Андреевым с соавт. в 1992 г. была разработана методика фотохимической деструкции экспериментально индуцированной неоваскуляризации роговицы с использованием отечественного фотосенсибилизатора,

производного гематопорфирина. Выраженная кожная фототоксичность, технические сложности локального введения вещества, повреждающее действие лазерного облучения на фоторецепторы сетчатки при облучении роговицы не позволили методу получить клиническое применение.

Начиная с 2000 г. в лечении ХНВ широкое распространение получила фотодинамическая терапия с вертепорфином. Данный препарат был разрешен в США и за их пределами для применения в клинической практике в апреле 2000 г. Это активируемое световым воздействием вещество с пиком абсорбции световой энергии между 680 и 695 нм. При внутривенном введении вертепорфин быстро поступает к очагу поражения и селективно захватывается эндотелием новообразованных сосудов. In vivo вертепорфин быстро метаболизируется в неактивные формы и выводится в пределах 24 часов. Данный фотосенсибилизатор является производным бензопорфирина — benzoporphin derivative (BPD-MA), состоит из смеси одинаково активных стереоизомеров BPD-MAC и BPD-MAD в соотношении 1:1.

На основе BPD широко используется препарат визудин, который выпускается для инъекций в виде стерильного лиофилизированного порошка зеленого цвета на липидной основе, подлежащего хранению при комнатной температуре (20-25°C) в защищенном от света месте. Разводится в 7 мл воды для инъекций. Общий объем раствора составляет 7,5 мл, с концентрацией вертепорфина 2,0 мг/мл. Согласно расчетным данным, необходимый объем этого раствора смешивается затем с 5% раствором глюкозы, окончательный объем составляет 30 мл и содержит действующего вещества 6 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Попадание солнечного света на препарат исключается. Для разведения препарата не следует применять солевые растворы, так как в них визудин преципитируется. Готовый раствор хранится не более 4 часов.

До начала ФДТ проводится измерение массы тела и роста больного, определяется максимальный линейный размер субретинальной неоваскулярной мембраны по данным ФАГ.

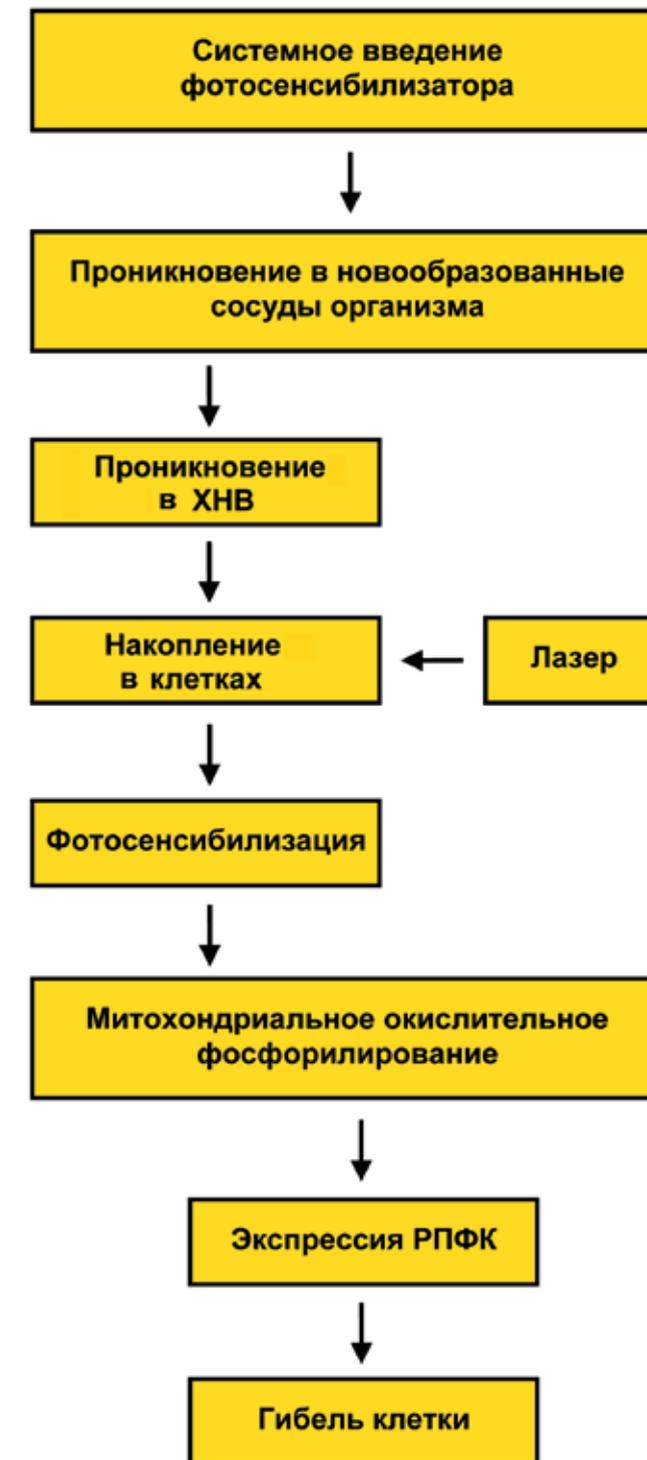


Рис. 4.6. Механизм действия фотодинамической терапии.

Данные вводятся в лазерную установку, на которой выполняется ФДТ. Автоматически определяется необходимый объем визуина и раствора глюкозы. Информация появляется на табло прибора.

Готовый раствор визуина вводится в течение 10 мин внутривенно со скоростью 3 мл в мин. Используется, как правило, локтевая вена. Использование крупных вен на тыльной стороне кисти нежелательно, так как эта область подвержена световому воздействию. После введения препарата вена становится крайне светочувствительной, и даже перчатки не дают полной защиты от солнечных лучей.

Попадание визуина в подкожную клетчатку может вызвать боль, воспаление, отек ткани, обесцвечивание места инъекции. При обнаружении экстравазации инфузию следует немедленно прекратить. На место инъекции накладывается холодный компресс или лед. Руке придается приподнятое положение в течение дня. Место инфузии защищается от света не менее чем на 2 суток, до исчезновения отека и обесцвечивания кожи.

Все время введения препарата рядом с больным должен находиться врач. При первых признаках экстравазации, как было сказано выше, следует немедленно прекратить инфузию. Система введения препарата снова подключается к вене. Инфузия возобновляется. Воздействие лазера начинается через 15 мин после начала реинфузии, несмотря на то что она может быть меньше 10 мин. Если после неоднократных попыток попасть в вену не удалось, проведение ФДТ должно быть отложено не менее чем на 24 часа.

Через 15 мин после начала введения визуина начинается 5-минутный отрезок времени, в течение которого необходимо провести лазерное облучение хориоидальной неоваскуляризации. Доставка излучения осуществляется с помощью щелевой лампы и контактных линз. У каждой контактной линзы имеется свое увеличение, на которое необходимо делать поправку при введении размеров светового пятна в прибор.

После внутривенного введения BPD избирательно накапливается в активно пролиферирующих эндотелиальных клетках, то есть в новообразованных сосудах. При лазеркоагуляции патологического участка происходит абсорбция лазерной энергии вертепорфином,

что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и тромбозу новообразованных сосудов. Основным преимуществом фотодинамической терапии является минимальное повреждение вышележащих слоев сетчатки (Miller J.W. et al., 1999). Исследование по изучению эффективности фотодинамической терапии с вертепорфином (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy study — TAP) выявило, что риск потери зрения у пациентов с преимущественно классической ХНВ снижен (Bressler N.M., 2001; Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants, TAP study group principal investigators; VIP study group principal investigators, 2002). За 2 года наблюдения выявлено, что снижение остроты зрения меньше чем на три линии у пациентов в пролеченной группе составляет 59%, в группе, которая получала плацебо — 31%. Более высокая острота зрения в пролеченной группе сохранялась на протяжении 5 лет наблюдения. При минимально классической форме неоваскуляризации положительный эффект от фотодинамической терапии может быть достигнут при небольшой площади неоваскуляризации (четыре диска зрительного нерва и меньше) или при низкой остроте зрения (20/50 по Снеллену и ниже) (Gragoudas E.S. et al., 2004). Выявлено, что ФДТ с вертепорфином провоцирует выработку повышенного количества фактора роста эндотелия сосудов (Schmidt-Erfurth U. et al., 2003; Tatar O. et al., 2006). В отечественной практике широкое распространение получили отечественные фотосенсибилизаторы — фотосенс (ФГУП «ГНЦ НИОПИК»), проспидин (Будзинская М.В., Шевчик С.А., Киселева Т.Н., 2007; Чупров А.Д., Дмитриев К.В., 2008).

Лучевое воздействие на очаг неоваскуляризации осуществляется при помощи диодного лазера с длиной волны 689 нм, что позволяет лазерной энергии свободно проходить через кровь, меланин и фиброзную ткань. Это дает возможность избирательно воздействовать на ткань-мишень, не подвергая окружающие ткани неблагоприятному воздействию. Под действием нетеплового лазерного излучения вертепорфин высвобождает свободные радикалы, которые повреждают эндотелий новообразованных сосудов. В конечном итоге происходят тромбоз и облитерация сосудов субретинальной неоваскуляризации.

Световое пятно наводится таким образом, чтобы была покрыта вся площадь ХНВ. При необходимости дополнительного освещения глазного дна используют свет щелевой лампы с включенным бесцветным или рассеивающим фильтром. При поиске мембраны ориентируются на основные крупные структуры глазного дна.

После нажатия на педаль лазерной установки, находящейся в активированном состоянии, начинается автоматический отсчет 83 с. За это время происходит облучение очага светом с длиной волны 689 нм с общей дозой облучения 50 Дж/см<sup>2</sup>. Если во время сеанса облучения педаль отжата, отсчет времени прекращается.

При необходимости проведения ФДТ обоих глаз лазерное облучение проводится поочередно в интервале времени между 15 и 20 мин после начала введения препарата.

Во время лазерного облучения видимых изменений на глазном дне не происходит.

Не допускается попадание светового пятна на зону 200 мкм вокруг ДЗН. Элементы ХНВ, находящиеся в этой зоне, остаются необработанными.

Повторный сеанс ФДТ, как правило, проводится не ранее 3 мес. после предыдущего. Параметры лазерного излучения рассчитываются по свежим данным ФАГ.

После проведения ФДТ можно ожидать возникновения побочных эффектов. Это может быть:

- нарушение зрения в виде затуманивания или вспышек в первые 7 дней после ФДТ (8%);
- снижение остроты зрения (4,5%);
- появление дефектов поля зрения, таких как серые или темные ореолы, скотомы, черные точки (3,7%);
- слезотечение (1,0%);
- субретинальное кровоизлияние (1,0%);
- кровоизлияние в стекловидное тело (0,5%).

У большинства пациентов со снижением зрения в первые 7 дней зрение постепенно восстанавливается полностью или частично.

К системным побочным эффектам относятся:

- тошнота (2,7%);
- светочувствительные реакции (2,2%);
- боль в спине во время инъекции (2,0%);
- астения (2,0%);
- повышение холестерина в сыворотке крови (1,2%);
- повышение креатинина в сыворотке крови (1,0%).

Светочувствительные реакции проявляются в виде солнечных ожогов. Это может быть связано с несоблюдением пациентом рекомендаций после ФДТ. Средний период полувыведения изомера BPD-MAD составляет примерно 6,5 ч у людей с хроническим вирусным гепатитом и 4,7 ч у людей, не страдающих заболеваниями печени. Фотосенсибилизация тканей ожидается в течение 48 ч. В этот период прямые солнечные лучи и свет галогеновых ламп не должны попадать на незащищенную кожу или глаза, при необходимости следует покинуть помещение, тщательно защититься от возможного солнечного света. Солнцезащитный крем не применяется ввиду его неэффективности после ФДТ. С другой стороны, обычный свет внутри помещений не опасен и способствует выведению препарата через кожу («фотоотбеливанию»).

В исследованиях TAP и VIP (Verteporfin in Photodynamic therapy) было получено клиническое подтверждение практичности и эффективности применения ФДТ с вертепорфином при лечении больных с субфовеальной хориоидальной неоваскуляризацией при возрастной макулярной дегенерации.

## 4.4. Лазерная транспуиллярная термотерапия

Метод является достаточно новым. За рубежом он применяется с 1995 г., в нашей стране первые шаги по использованию этого вида лечения были предприняты в 1999 г. на базе ГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Особенности биологического действия лазерного излучения во многом зависят от длины волны. Различная длина волны имеет свой уровень ретиальной макулярной фототоксичности. Так, максимальный ее пик приходится на 440 нм, то есть голубой спектр. Фототоксичность составляет при:

- голубом аргоновом излучении (488 нм) — 30%;
- аргоновом зеленом (514 нм) — 5%;
- зеленом твердотельном (532 нм) — 2,35%;
- криптоновом желтом (568 нм) — 2,28%;
- диодном инфракрасном (810 нм) — меньше 0,1% от максимума.

Таким образом, излучение диодного инфракрасного лазера при достаточной терапевтической эффективности обладает меньшим повреждающим действием по сравнению с другими видами лазерного излучения.

Транспуиллярная термотерапия (ТТТ) — это метод лазерной инфракрасной субпороговой фотокоагуляции, при котором используется пятно большого диаметра, низкая энергия и длительная экспозиция излучения. При этом мощность излучения может варьировать, но всегда должна составлять примерно 10 Вт/см<sup>2</sup> сетчатки или 248 мВт/мм<sup>2</sup> (энергия излучения/диаметр пятна). Температура в области облучения при ТТТ повышается примерно на 4-9° (максимально до 10°) за счет проникновения тепла в субретиальное пространство посредством хориоидальной циркуляции, в то время как для получения видимого порогового коагулята необходимо повышение температуры ткани примерно на 20°. Использование малых энергий лазера не приводит к видимым разрушениям в облучаемых тканях и дает ряд специфических эффектов, характерных для ТТТ (рис. 4.7).

ТТТ впервые применил Oosterhuis в 1995 г. во время и после локальной радиационной терапии хориоидальной меланомы при недостаточном регрессе опухоли. В дальнейшем Shields в 1996 г. изучил эффективность только ТТТ отдельно, без радиотерапии, при лечении небольших меланом сосудистой оболочки. Гипертермическое (45-55°С) влияние ТТТ индуцирует, по данным зарубежных авторов, локальный некроз опухоли глубиной до 3,9 мм. По другим данным, однократное воздействие инфракрасным излучением диодного лазера вызывает некроз меланомы хориоидеи до 2,2 мм, не повреждает структуры, расположенные на пути следования лазерного луча, что дает возможность проведения точного дозирования.

Reishel в 1996 г. на основании предыдущих исследований создает метод ТТТ скрытых субретиальных неоваскулярных мембран при возрастной макулодистрофии. Лечение субретиальных неоваскулярных мембран методом ТТТ базируется на принципе термальной резистентности сетчатки на медленное повышение температуры, которое вызывает внутрисосудистый тромбоз, лейкостаз, склероз сосудов ХНВ и, как следствие, уменьшение экссудации, прилегание отслойки пигментного эпителия сетчатки, стабилизацию или улучшение остроты зрения. Диодный лазер (810 нм), обычно используемый для проведения ТТТ, не обладает значительной фототоксичностью для сетчатки. Пик ретиальной фототоксичности приходится на 440 нм и находится в конце голубой полосы электромагнитного спектра. Кроме этого, излучение с длиной волны 810 нм максимально поглощается меланином и незначительно — другими пигментами глазного дна. Учитывая существенно большее количество меланина в ХНВ, чем в окружающих тканях (сетчатка и хориоидея), температура последних при ТТТ значительно ниже, чем в очаге воздействия. Тем не менее отмечается развитие окклюзии хориоидальных сосудов после ТТТ вследствие разрушения эндотелия новообразованных сосудов и тромбоза микроциркуляторного русла. В настоящее время встречается ряд работ, указывающих на возможное повреждение здоровой сетчатки.



Рис. 4.7. Направленность действия ТТТ.

При проведении подобной терапии острота зрения повышается на 0,1-0,3 практически в 30% случаев. Подобный функциональный эффект возникает на фоне уменьшения экссудативного процесса. На сегодняшний день установлено, что скрытая ХНВ более значительно подвержена резорбции и стабилизации, чем классическая ХНВ. Изменение на снимках ФАГ можно визуализировать через 1 неделю.

Исследования последних лет показывают, что важную роль в защите ганглиозной клетки сетчатки играют так называемые белки теплового стресса (heat-shock proteins – Hsp) (рис. 4.8). Они делятся на две основные группы:

- конститутивные белки теплового шока;
- индуцируемые белки теплового шока.

Под действием физиологических условий Hsp постоянно продуцируются; они являются внутриклеточным составляющим на молекулярном уровне и отвечают за упорядочение анаболизма, метаболизма и катаболизма. Hsp быстро синтезируются клетками в ответ на различные физические, химические и физиологические воздействия для того, чтобы повысить функции защиты клетки. Белки теплового стресса относятся к классу шаперонов, главная функция которых состоит в восстановлении правильной третичной структуры поврежденных белков,

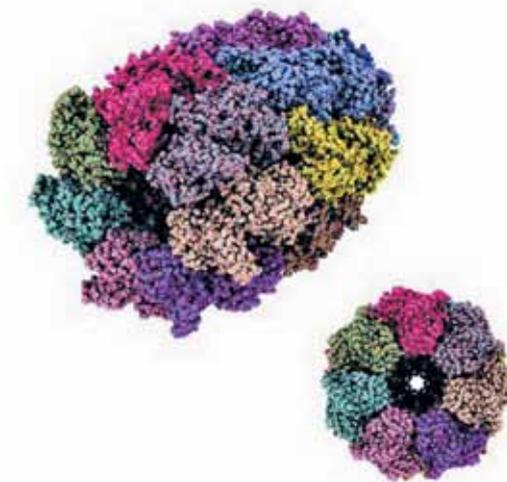


Рис. 4.8. Трехмерная модель белкового комплекса шаперонов. (Компьюлента [сайт]. URL: <http://science.compulenta.ru/630512>).

а также образовании и диссоциации белковых комплексов. Тепло сильно влияет на фолдинг белка, а некоторые шапероны участвуют в исправлении потенциального вреда, который возникает из-за неправильного сворачивания белков. Другие шапероны участвуют в фолдинге только что созданных белков в тот момент,

когда они «вытягиваются» из рибосомы. И хотя большинство только что синтезированных белков могут сворачиваться и при отсутствии шаперонов, некоторому меньшинству обязательно требуется их присутствие.

На фоне ТТТ к синтезу Hsc присоединяется образование шаперона Hsp, в результате чего идет стимуляция образования белка и в ПЭС, и в мембране Бруха.

Суммируя положительные эффекты, такие как эффект биостимуляции за счет усиления фагоцитарной активности пигментного эпителия, нейропротекторное действие, улучшение микроциркуляции и увеличение антиоксидантной активности при отсутствии видимых повреждений в облучаемых тканях, данный метод можно считать перспективным для лечения такой патологии, как ВМД.

## 4.5. Современные тенденции макулярной хирургии

В 1980 г. витреоретинальные хирурги начали развивать хирургическую технику удаления неоваскулярной мембраны (Berger A.S., Kaplan H.J., 1992; Lambert H.M. et al., 1992; Thomas M.A. et al., 1992). С 1997 по 2003 г. было проведено 3 рандомизированных исследования по изучению эффективности субмакулярной хирургии (SST — submacular surgical trials) в лечении ХНВ. Установлено, что субмакулярная хирургия не стабилизирует и не улучшает зрительные функции и сопряжена с высоким риском регматогенной отслойки сетчатки. Однако по сравнению с группой контроля уменьшался риск развития

серьезной потери зрения (Hawkins B.S., Bresler N.M., Miskala P.H., 2004). В нескольких небольших серийных исследованиях было отмечено, что такие факторы, как небольшой размер ХНВ, ранняя стадия развития ХНВ, преимущественно экстрафовеальное и надпигментное расположение мембраны, могут влиять на положительный исход хирургического лечения (Schmidt J.C. et al., 2003; Shimada H. et al., 2003). Выявлено, что механическое удаление неоваскулярной мембраны влечет за собой повреждение пигментного эпителия сетчатки (Thomas M.A. et al., 1992).



Рис. 4.9. Виды оперативного лечения при ХНВ.

Такие хирургические методики, как транслокация макулы и пересадка пигментного эпителия, были призваны восстановить пигментный эпителий (Алпатов С.А., Щуко А.Г., Малышев В.В., 2007; Eckardt C., Eckardt U., Conrad H.G., 1999; Toth C.A., 2004). Однако однозначного мнения по поводу эффективности данных методов лечения получено не было. В ходе исследований была выявлена достаточно высокая частота осложнений, наиболее распространенными из которых явились отслойка сетчатки и пролиферативная витреоретинопатия.

Также получило распространение хирургическое лечение ВМД путем дренирования субретинальных полостей (Столяренко Г.Е., 1990; Хороших Ю.И., 2007; Казайкин В.Н., Малов И.А., 2009) и реваскуляризации хориоидеи путем подведения различных трансплантатов к заднему полюсу глаза (рис. 4.9) (Корепанов А.В., 2000; Бездетко П.А., Панченко Н.В., Пахомова А.В., 2005).

### Транслокация макулы

Основная цель данной операции — перемещение фоторецепторного слоя макулярной области в зону неизмененного пигментного эпителия для восстановления функциональности фовеолярной части. По технике выполнения данная методика довольно травматичная. Операция проводится по следующему алгоритму:

- субтотальная витрэктомия с удалением заднего гиалоида (рис. 4.10);
- отслойка сетчатки от пигментного эпителия с целью ее иммобилизации (рис. 4.11) методом ирригации под сетчатку;
- круговая ретиномия (360°);
- иммобилизация сетчатки, отслойка от подлежащей ткани (рис. 4.12);
- ротация сетчатки с целью перемещения фоторецепторной части на неповрежденную область ПЭС;
- прижатие сетчатки перфторорганическим соединением (ПФОС) до достижения анатомически правильного положения (рис. 4.13);
- круговая эндолазеркоагуляция сетчатки по краю ретиномии для закрепления в новом положении;

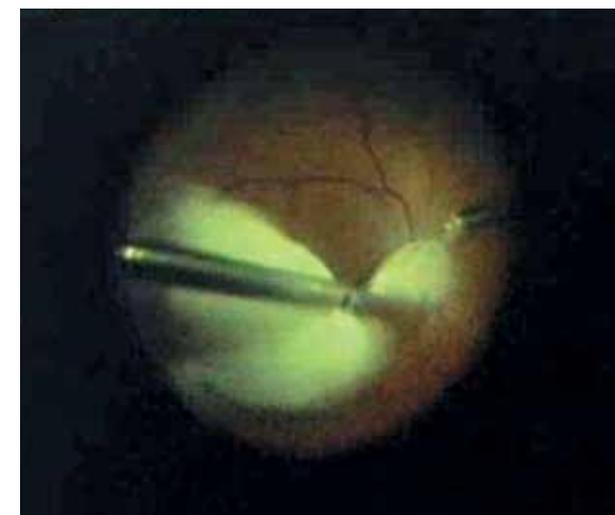


Рис. 4.10. Удаление гиалоидной мембраны.

- отсроченная или одномоментная замена ПФОС на тампонирующее вещество (силикон или газоздушная смесь).

Учитывая большой объем оперативного вмешательства, нарушение целостности ассоциации сетчатка — хориоидея, а также низкий функциональный эффект, данный тип оперативного лечения не получил широкого распространения в офтальмологии.

Одним из частых осложнений данной операции является отслойка сетчатки, развивающаяся вследствие просачивания жидкости из витреальной полости под сетчатку. Вторым по частоте встречаемости среди осложнений является развитие пролиферативной витреоретинопатии. Средой для этого процесса является оставшийся на периферии гиалоид. Что касается функциональности этой методики, то при иммобилизации сетчатки происходит уменьшение ее размеров, в результате ее площадь покрытия хориоидеи при транслокации и введении ПФОС уменьшается до 27%. После операции пациент даже с остаточным центральным зрением отмечает изменение периферического. Это проявляется выпадением периферии или появлением абсолютных скотом.

Вышеперечисленные факторы привели к поиску наиболее эффективных и менее объемных видов оперативного лечения при ХНВ. Так, на смену транслокации макулы в клиническую практику вошел другой метод — удаление неоваскулярной мембраны.

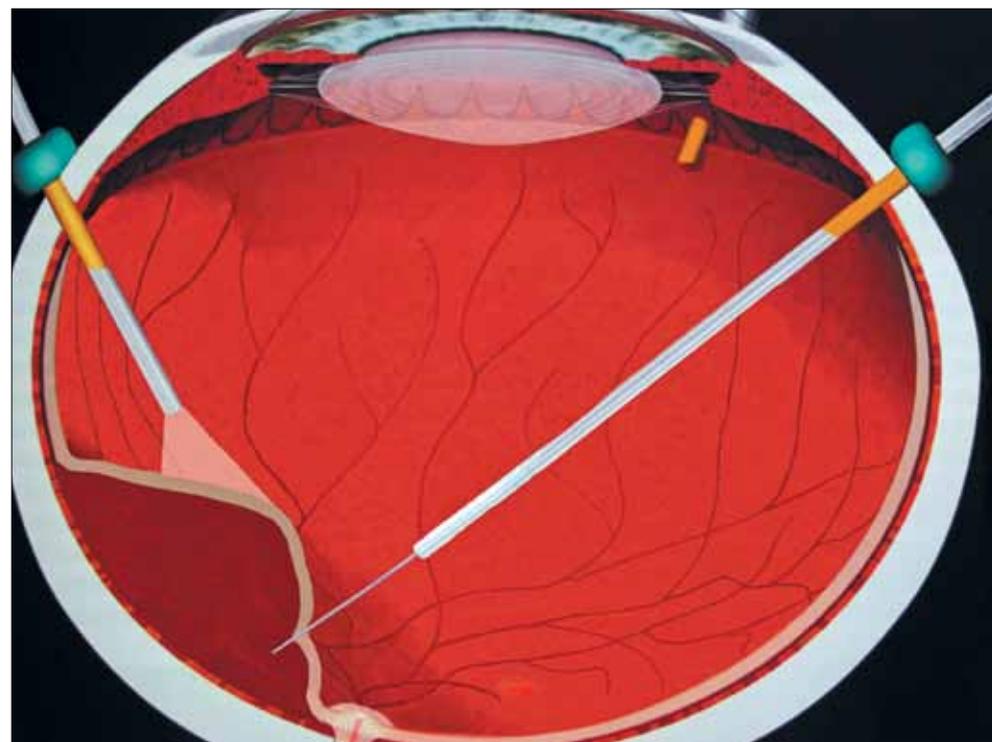


Рис. 4.11. Отслойка сетчатки.

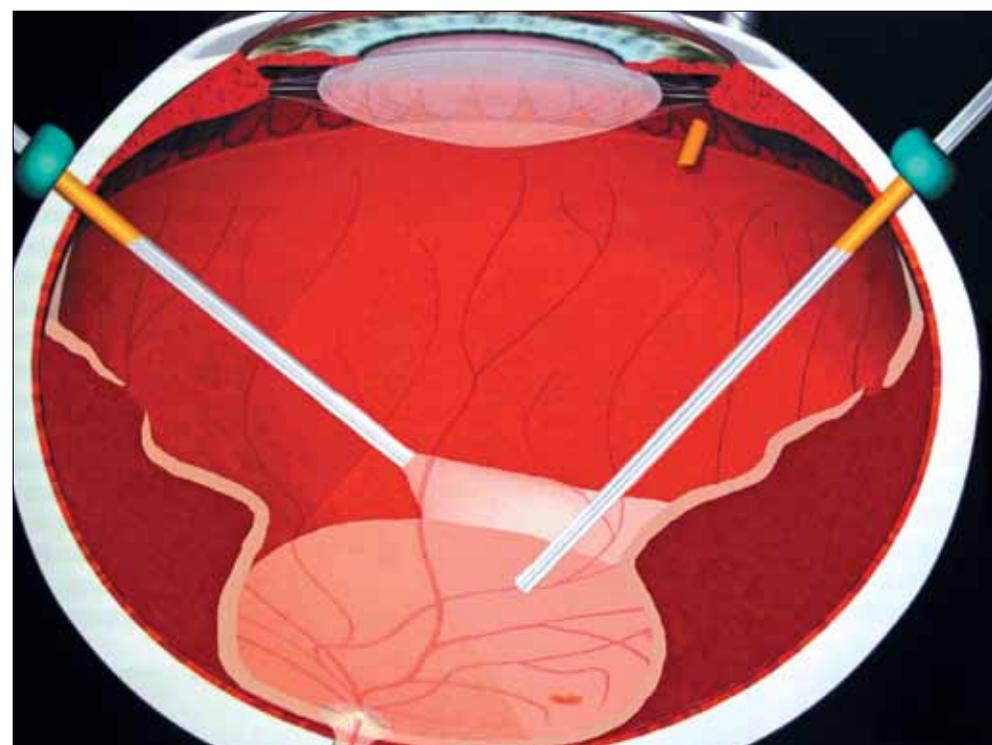


Рис. 4.12. Иммобилизация сетчатки.

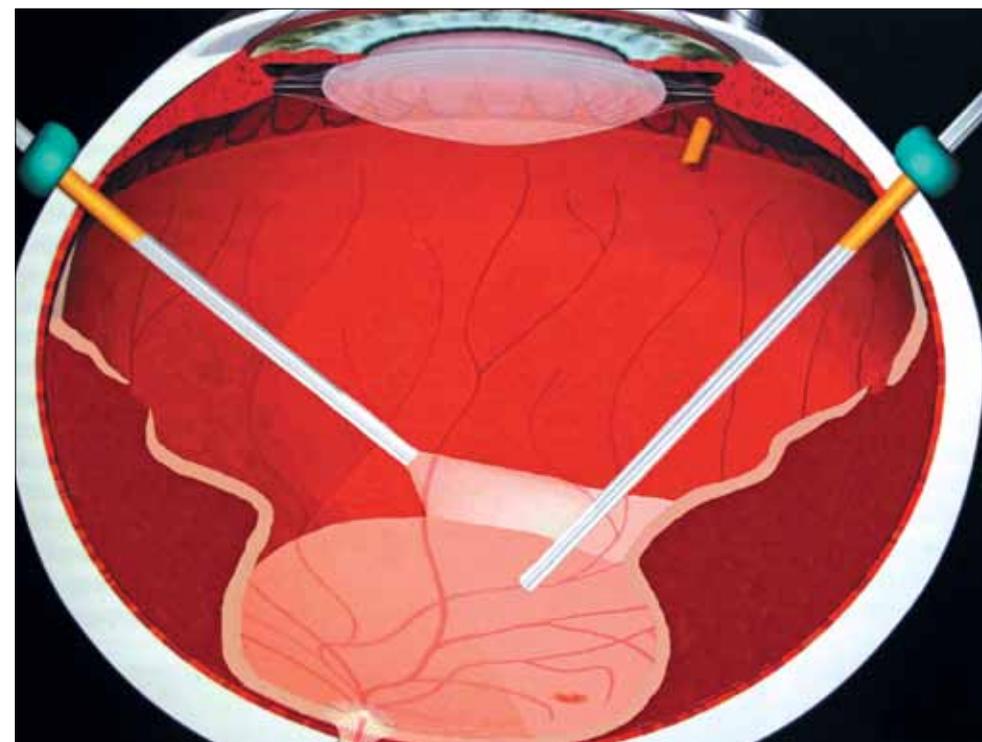


Рис. 4.13. Расправление сетчатки в новом положении.

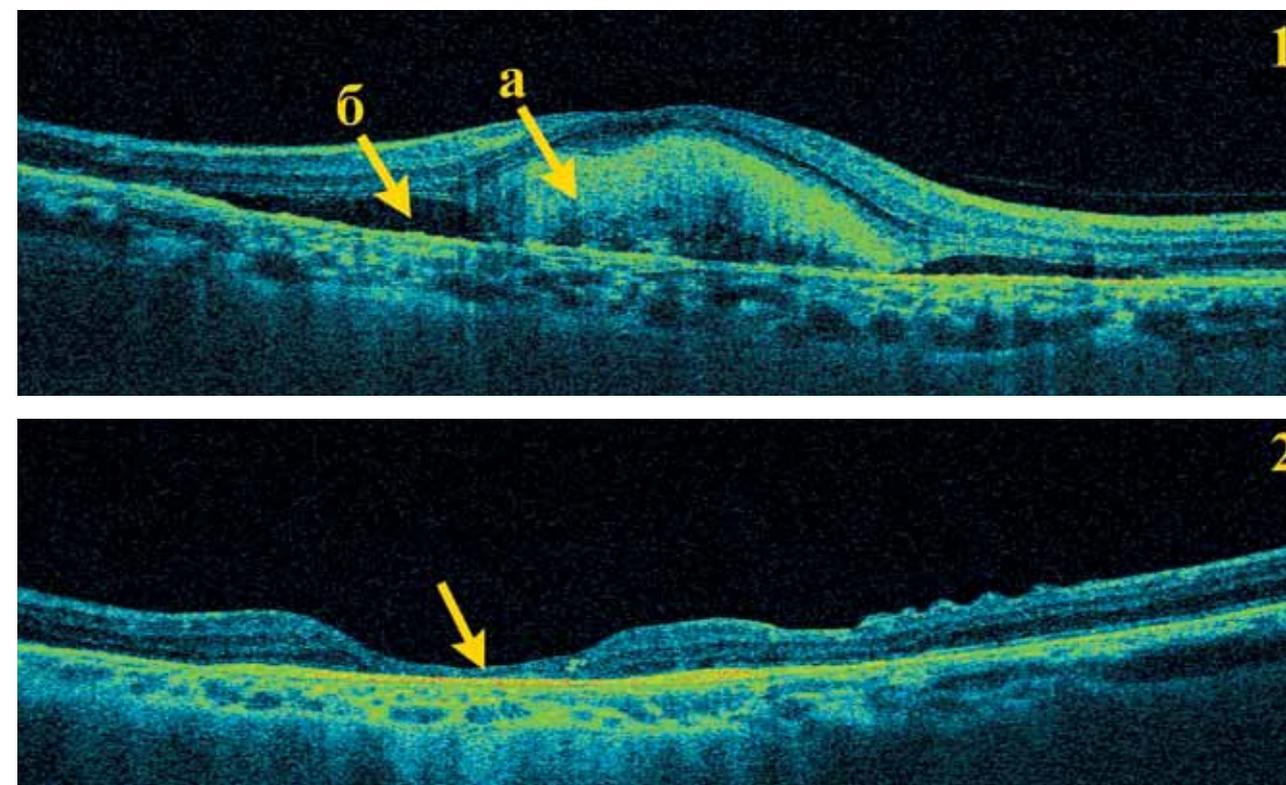


Рис. 4.14. Оптическая когерентная томография макулярной области до (1) и после (2) удаления ХНВ: а — неоваскулярная мембрана; б — приподнятость нейроэпителия; 2 — после операции определяется уплощение макулы (указано стрелками).

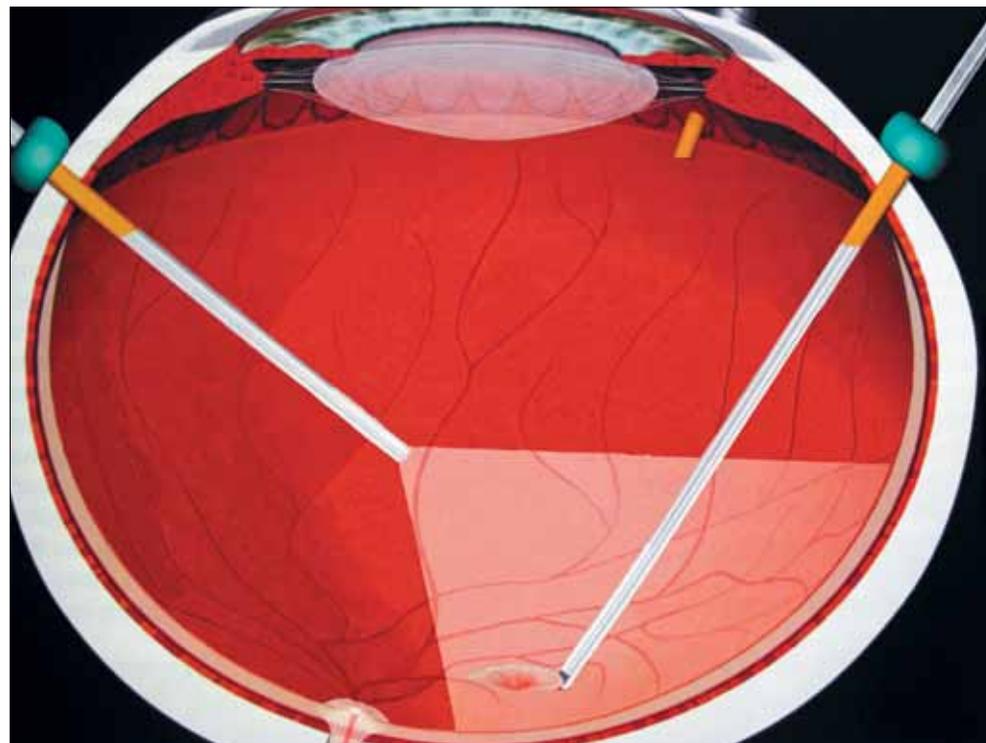


Рис. 4.15. Формирование ретинального кармана витреотомом.

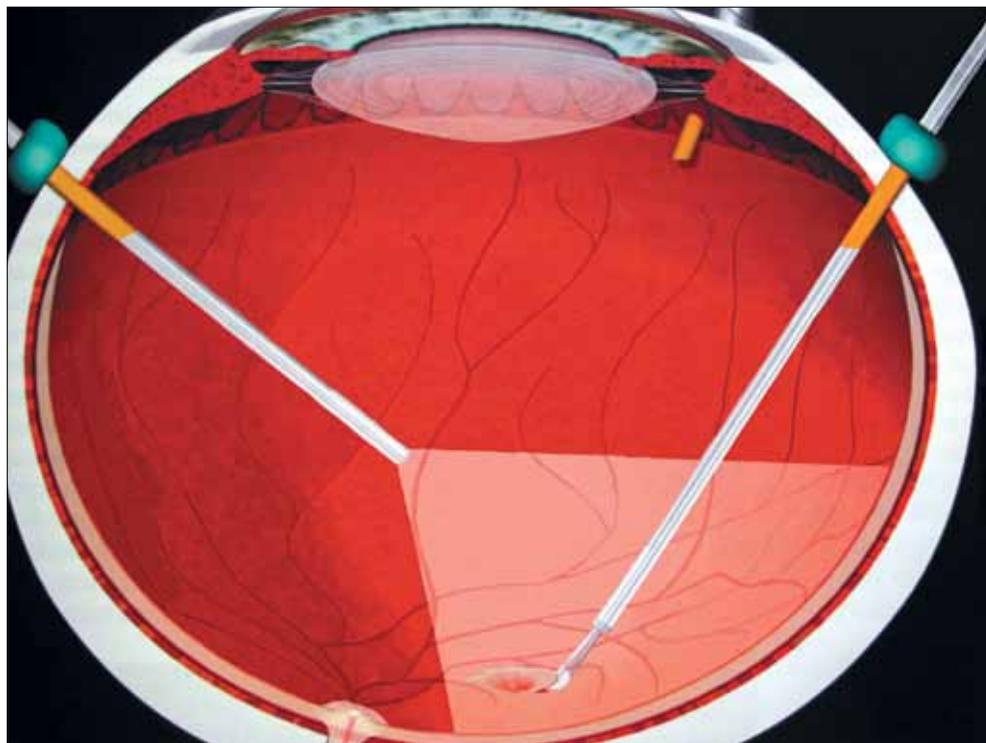


Рис. 4.16. Формирование ретинального кармана ретинальными ножницами.

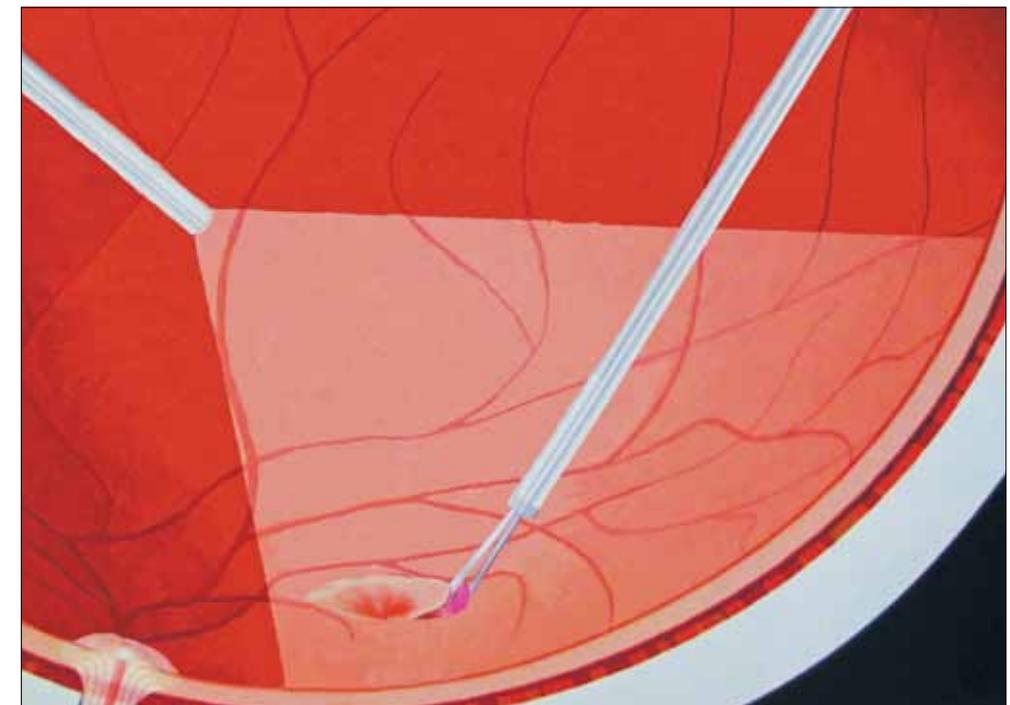
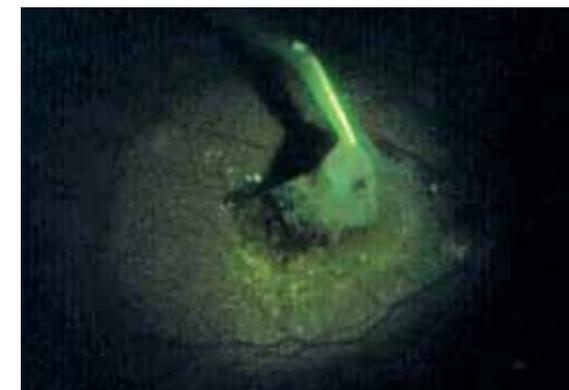


Рис. 4.17. Удаление неоваскулярной мембраны.



### Удаление неоваскулярной мембраны

Основной предпосылкой развития технологии удаления неоваскулярной мембраны стало то, что ХНВ при своем развитии переходит в стадию фиброизирования. Это приводит к тому, что любое воздействие на неоваскуляризацию не приводит к ее резорбции. Цель данного метода оперативного лечения заключается в механической экстракции ХНВ и возврату фоторецепторного слоя макулярной области в правильное анатомическое положение. Несомненно,

подобной методикой можно проводить лечение только фиброваскулярных мембран (рис. 4.14).

Это связано с тем, что во время оперативного лечения необходимо провести механический захват мембраны. Дополнительным условием проведения подобной операции является относительная иммобилизация данной мембраны. Это можно визуализировать по данным ОКТ как появление частичной приподнятости нейрорепителера над областью ХНВ. При нарушении этого условия во время операции при механическом воздействии на область мембраны возможно ятрогенное повреждение прилежащих слоев сетчатки.

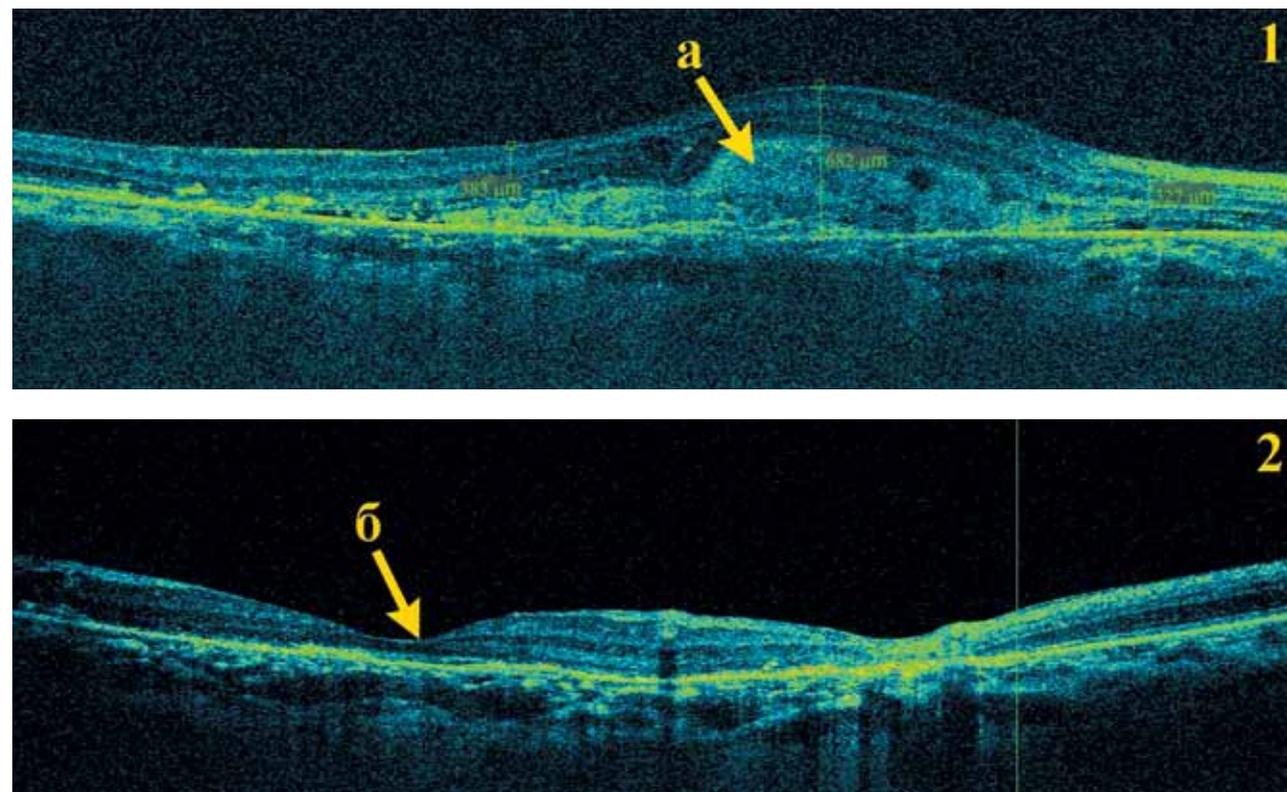


Рис. 4.18. Оптическая когерентная томография макулярной области до (1) и после (2) удаления ХНВ: а — неоваскулярная мембрана; б — фовеола.

Операция проводится по следующему алгоритму:

- субтотальная витрэктомия с удалением заднего гиалоида;
- ретиномия по краю мембраны с формированием ретинального «кармана» (рис. 4.15, 4.16);
- иммобилизация мембраны через область «кармана»;
- удаление мембраны (рис. 4.17);
- прижатие сетчатки перфторорганическим соединением (ПФОС) до достижения анатомически правильного положения;
- эндолазеркоагуляция сетчатки по краю ретиномии;
- отсроченная или одномоментная замена ПФОС на тампонирующее вещество (как правило, газоздушная смесь).

При проведении подобной операции нами получены удовлетворительные результаты с точки зрения морфологических проявлений. На снимках ОКТ визуализируется полное

анатомическое прилегание слоев сетчатки, отсутствие мембраны (рис. 4.18).

Несмотря на это, функционально острота зрения остается низкой. Именно поэтому подобная операция не зарекомендовала себя как идеальный метод лечения ХНВ. Подобная низкая результативность связана с тем, что при развитии фиброваскулярной мембраны ПЭС мембрана Бруха не дифференцируются. Это приводит к тому, что при удалении ХНВ эти слои частично удаляются. Хирургическая травма приводит к нарушению функционирования и без того поврежденного фоторецепторного слоя и соответственно низкому функциональному эффекту. Кроме того, в зоне оперативного лечения при проведении ретиномии формируется рубец (рис. 4.19).

Низкий функциональный результат заставил исследователей усовершенствовать методику с целью частичного восстановления ПЭС. Так появился новый тип операции — пересадка пигментного эпителия сетчатки.

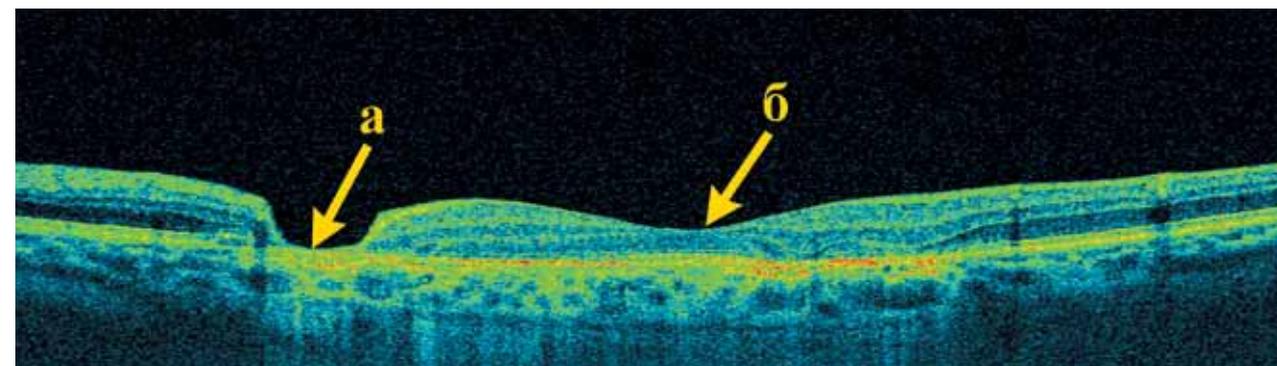


Рис. 4.19. Оптическая когерентная томография зоны ретиномии: а — рубец; б — макула.

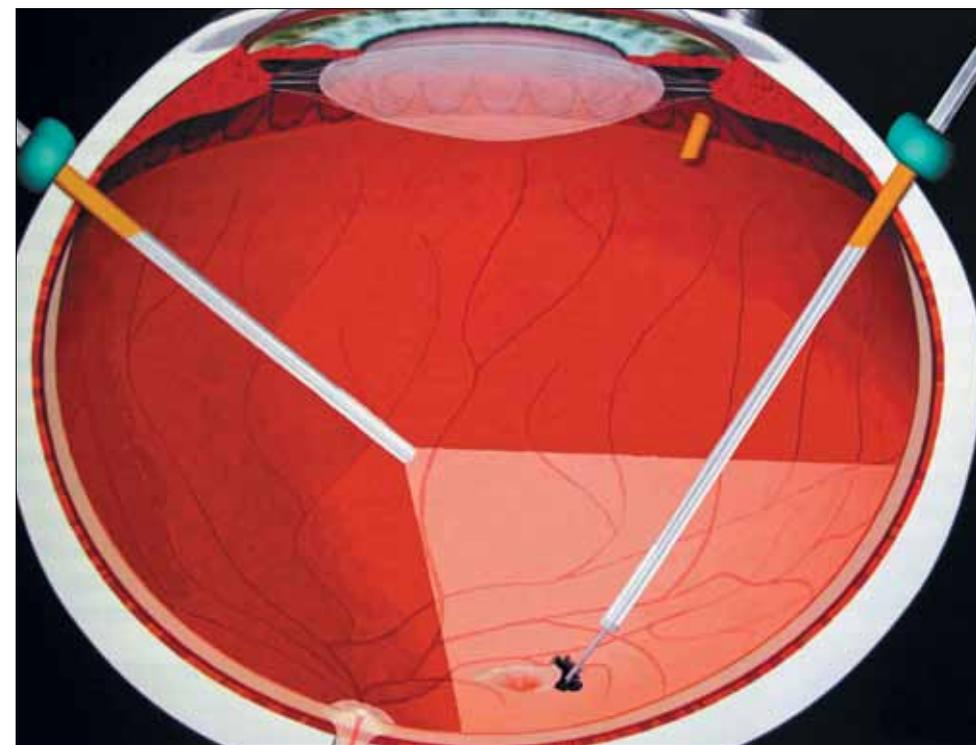


Рис. 4.20. Введение клеток пигментного эпителия в ретинальный «карман».

### Пересадка пигментного эпителия сетчатки

Методика пересадки пигментного эпителия сетчатки базируется на технике удаления неоваскулярной мембраны. Основной целью данной операции является восстановление целостности ПЭС. В некотором случае пересадку пигментного эпителия сетчатки можно рассматривать как второй этап удаления неоваскулярной

мембраны с последующей аутотрансплантацией пигментного листка радужной оболочки. Методика получила широкое распространение в США, Германии, Франции. При рассмотрении этапов операции начнем с момента удаления неоваскулярной мембраны.

Операция проводится по следующему алгоритму:

- перед проведением операции пациенту формируют базальную колобому радужки с целью выделения части радужной оболочки;

- выделенную часть радужки разделяют для отсепаровки пигментного листка;
- пигментный листок аспирируют через шприц в физраствор;
- после удаления неоваскулярной мембраны (описывалось выше) подготовленную суспензию вводят в ретинальный «карман» вместо ХНВ (рис. 4.20);
- заканчивают операцию по стандартной методике, как после удаления мембраны.

По данным зарубежных исследователей, подобная операция приводит к более высокому функциональному результату, чем изолированное удаление ХНВ. Подобный эффект достигается тем, что пигмент радужной оболочки берет на себя функцию ПЭС. Ограничение верхней границы остроты зрения возникает за счет поражения фоторецепторного слоя вследствие развития самой ХНВ.

### Реваскуляризация сетчатки

Реваскуляризация сетчатки используется при ряде заболеваний, в основе которых —

ишемизация ретинальной ткани. Учитывая то, что в основе развития ХНВ не последняя роль принадлежит ишемическому процессу, коррекция этого звена патогенеза является актуальной. За счет ишемии неоваскуляризация является адаптивной реакцией сетчатки, цель которой — формирование новых путей доступа питательных веществ в зону фоторецепторов. Дополнительная реваскуляризация ишемизированного участка направлена на блокаду адаптивного процесса, который в данном конкретном случае является не физиологическим, а патологическим.

Реваскуляризация сетчатки широко применяется в зарубежных странах, терапевтический эффект основан на действии ангиостатического фрагмента триптофан-л-рибонуклеиновой кислоты синтазы (TrpRS). При попадании TrpRS в организм человека происходит блокада роста новообразованных сосудов и в то же время — стимуляция физиологической васкуляризации. В настоящее время этот метод лечения является экспериментальным. Тем не менее он положительно зарекомендовал себя с точки зрения дальнейшей перспективы.

## 4.6. Интравитреальная фармакотерапия

Одним из методов лечения патологии глазного дна, в том числе и ВМД, является интравитреальное введение (ИВВ) препаратов. С тех пор как R. Machemer в начале 80-х годов прошлого столетия впервые предложил ИВВ лекарственного препарата, данный способ находит все более широкое распространение. Данная методика получила широкое применение из-за основных характеристик:

- простота применения технологии;
- адресная доставка лекарственного вещества в зону поражения;
- длительность действия препарата;
- отсутствие обширных хирургических вмешательств;
- исключение гематоретинального барьера.

Кроме того, интравитреальное введение препарата почти не оказывает влияния на общий обмен веществ, что делает этот способ целесообразным даже в тех случаях, когда системное лечение противопоказано.

Однако для ИВВ препарата необходимы соответствующий инструментарий (векорасширитель, склерометр, хирургический микропинцет) и четкое соблюдение техники оперативного вмешательства. Кроме того, обязательна четкая фиксация и неподвижность глазного яблока пациента, что иногда недостижимо.

### Устройство для интравитреального введения препаратов

В 2011 г. в отделении витреоретинальной и лазерной хирургии ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ» разработано новое устройство для интравитреального введения препаратов (патент на изобретение № 2480186).

Данное устройство содержит структурную часть для фиксации глазного яблока, состоящую из верхнего, среднего и нижнего полых отсеков,

а также две структурные части для фиксации шприцев различных моделей. Части, предназначенные для ввода иглы в витреальную полость, расположены строго под углом 30° относительно анатомической оси глаза, точка перфорации склеры соответствует 4 мм от линии лимба (рис. 4.21).

Задачей изобретения являлась разработка устройства для интравитреального введения препарата, обеспечивающего точно ориентированное место интравитреальной инъекции и оптимальное направление инъекционной иглы для данной процедуры с фиксацией век и глазного яблока без использования других хирургических инструментов, сокращение времени интравитреального введения препарата, возможность использования любых моделей шприцев для ИВВ.

Для оценки работы устройства для интравитреального введения препаратов были отобраны пациенты, нуждающиеся в ИВВ лекарственных средств.

Сформированы группы исследования:

- 1-я группа (35 человек) — интравитреальное введение препарата по стандартной методике;
- 2-я группа (35 человек) — интравитреальное введение препарата с помощью нового разработанного устройства.

Для проведения сравнительного анализа определены основные параметры, относительно которых проведена оценка эффективности использования нового устройства.

**Фиксация глазного яблока (баллы):**

- 1 балл — глазное яблоко фиксировано, отсутствуют движения даже при усилении со стороны пациента;
- 2 балла — глазное яблоко фиксировано, но при усилении со стороны пациента происходит изменение положения глаза;
- 3 балла — глазное яблоко не фиксировано.

**Скорость проведения процедуры ИВВ препарата (мин).** Данный параметр определял общее время оперативного лечения.

**Гипосфагма (баллы):**

- 1 балл — отсутствует;
- 2 балла — точечная, определяющая место вкола;
- 3 балла — секторальная, до одного сектора конъюнктивы.



Рис. 4.21. Устройство для интравитреального введения препаратов.

**Выход стекловидного тела из места вкола (баллы):**

- 1 балл — отсутствует;
- 2 балла — присутствует.

ИВВ препаратов проводилось в условиях операционной под местной инстиляционной анестезией (инокаин 0,4%). В 1-й группе фиксация глазного яблока осуществлялась с помощью хирургического микропинцета типа «колибри». Во 2-й группе при использовании устройства для ИВВ препаратов глазное яблоко фиксировалось с помощью «стоперов» на основании прибора. В 40% случаев фиксация глазного яблока в 1-й группе была неполной и составляла 1,63 балла (максимальное значение 3,0 балла), в отличие от 2-й группы, где фиксация составляла 1,14 балла ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.22).

Процедура ИВВ в экспериментальных группах проводилась одним хирургом, время, затраченное на манипуляцию, рассчитывалось в минутах с момента начала процедуры до введения всей дозы препарата. В среднем при проведении ИВВ ранибизумаба пациентам 1-й группы хирургу потребовалось  $4,03 \pm 0,75$  мин, пациентам 2-й группы —  $1,46 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.23).

В 1-й группе основная временная затрата происходила на постановку векорасширителя, смены инструментария, а также на выбор угла наклона шприца. Во 2-й группе направление инъекционного шприца ориентировано автоматически. Именно поэтому получен более высокий результат.

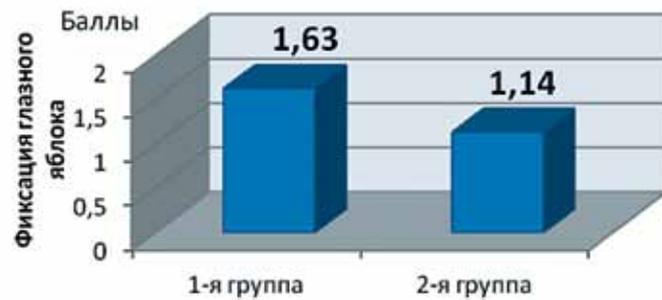


Рис. 4.22. Степень фиксации глазного яблока.

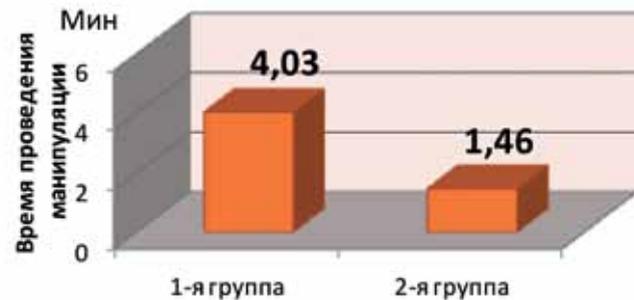


Рис. 4.23. Время проведения интравитреальной инъекции.

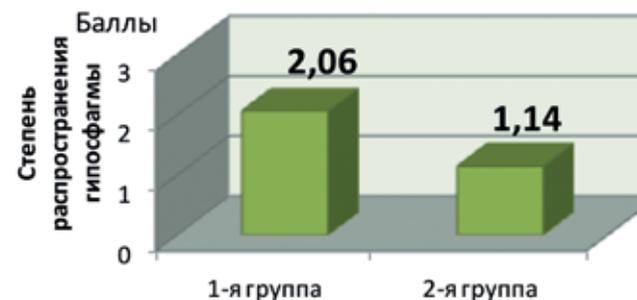


Рис. 4.24. Зависимость распространения гипосфагмы от способа интравитреальной инъекции.

При рассмотрении распространения гипосфагмы необходимо отметить важность двух основных принципов: наличие близлежащего сосуда и степень компрессии зоны инъекции после проведения процедуры. При повреждении конъюнктивного сосуда развивается выраженная гипосфагма, при этом область распространения кровоизлияния прямо пропорциональна диаметру сосуда. Основной профилактикой в этом случае является компрессия области инъекции, приводящая к тромбированию сосудистого русла. При использовании классической техники это достигается путем прижатия области манипуляции тампонирующим материалом. Новое устройство для ИВВ препаратов не требует специальной дополнительной компрессии. Это достигается тем, что на основании устройства находится пластина, обеспечивающая плотный контакт с конъюнктивой на расстоянии 4 мм от лимба. При этом вокруг иглы происходит прижатие устройства, что препятствует распространению гипосфагмы за пределы точки инъекции.

Анализ наличия гипосфагмы (рис. 4.24) показал значительную разницу при использовании разных методик. При использовании стандартной методики (1-я группа) кровоизлияние выявлено в 85,7% случаев (2,06±0,59 балла). Точечное кровоизлияние определено в 65,6% случаев, гипосфагма до 1 сектора — в 20,1%. Распространение более одного сектора зарегистрировано не было. Во 2-й группе повреждение сосудов конъюнктивы выявлено в 17,1% случаев (1,17±0,38 балла). Геморрагии носили только точечный характер в области интравитреального введения, распространение в пределах сектора не определялось.

Для углубленного анализа полученных результатов нами проанализирована статистическая связь между распространением гипосфагмы в нижнелатеральном секторе конъюнктивы и способом интравитреального введения препаратов. Для этого применен вариант вычисления критерия  $\chi^2$  с использованием расчетной таблицы ( $\chi^2_p$ ). Составлены таблицы реальных частот и теоретических частот для вычисления расчетных элементов  $\chi^2$  ( $\chi^2_t$ ). Так как  $\chi^2_p > \chi^2_t$ , то анализируемые признаки статистически зависимы при уровне значимости равном 0,05. Результаты демонстрируют зависимость между разными способами интравитреального введения препаратов и распространением субконъюнктивного кровоизлияния.

Выход части стекловидного тела при точечной перфорации глазного яблока зависит от двух основных факторов: офтальмотонус, тампонада места перфорации. Учитывая тот факт, что внутриглазное давление в обеих группах соответствовало норме, основополагающим фактором является тампонада точечной перфорации. При использовании стандартной методики (1-я группа) субконъюнктивное попадание стекловидного тела наблюдалось в 62,9% случаев (0,63±0,49 балла). Объем витреума в субконъюнктивном пространстве распространялся в области вкола. На вторые сутки наблюдалось полное прилегание конъюнктивы с нивелированием локального хемоза. При использовании нового устройства для ИВВ препаратов (2-я группа) выход стекловидного тела регистрировался в 20% случаев (0,17±0,38 балла). Разница влияния методик интравитреального доступа объясняется оригинальностью устройства. Наличие стоперов на поверхности

связующей части обеспечивает не только фиксацию глазного яблока, но и косвенную тампонаду места перфорации склеры.

Новое устройство для интравитреального введения препаратов существенно изменяет ход проведения манипуляции. Происходит влияние не только на количественные параметры, такие как время проведения процедуры, но и качественные со стороны пациента: гипосфагма, выход стекловидного тела. При сравнении всех исследуемых параметров показано преимущество использования устройства.

При использовании стандартной методики значительное усложнение процедуры объясняется использованием хирургического пинцета. При достаточной паралимбальной фиксации глазного яблока происходит повреждение конъюнктивы, что также приводит к появлению гипосфагмы. В результате чего на конъюнктиве можно наблюдать двойное повреждение: от пинцета и интравитреальной иглы. Во избежание ятрогенного фактора многие хирурги предпочитают работать с пациентами, которым возможно проведение процедуры без фиксации глазного яблока. Новое устройство за счет оригинальности своей структуры позволяет исключить ятрогенное повреждение конъюнктивы, нивелировать развитие гипосфагмы в точке проведения инъекции.

Два отсека для шприцев обеспечивают точное направление иглы в витреальную полость в точке 4 мм от лимба. Эти особенности конструкции предотвращают повреждение хрусталика и стандартизируют методику. Подобная стандартизация позволяет использовать устройство при исследовании влияния препаратов на эндовитреальные структуры при введении в стекловидное тело, исключая человеческий фактор.

С точки зрения экономики важным моментом является сокращение времени проведения процедуры. Учитывая то, что проведение интравитреальных инъекций препаратов часто проводят в амбулаторных условиях, устройство позволяет ускорить проведение процедуры в 2,7 раза, т. е. за одно и то же время провести через операционную не 10, а 27 человек.

Устройство используют следующим образом. После поверхностной инстилляционной анестезии при легком расширении век пациента данное устройство своим нижним отсеком заводится в конъюнктивальную полость и слабыми вращательными движениями фиксируется на глазном яблоке с помощью специальных стоперов. При этом сегменты для фиксации шприца и введения инъекционной иглы в глазное яблоко располагаются в области открытой глазной щели в нужном секторе глазного яблока. Шприц с иглой любой модели вводится через сегмент для инъекции. Поршнем выдавливают заранее набранное вещество в витреальную полость. При легком разведении век пациента устройство вращательными движениями аккуратно выводится из конъюнктивальной полости.

При проведении антиVEGF-терапии пациентам нами была использована данная технология.

### Лечение методом интравитреального введения глюкокортикостероидов

Глюкокортикостероиды (ГКС) нашли широкое применение в различных областях хирургии, и показания к их применению с каждым годом расширяются. Однако в литературе продолжает дискутироваться вопрос о выборе лечебных доз стероидных препаратов, результативности новых способов их введения и возможных побочных эффектах на тканевые структуры и функцию сетчатки. В настоящее время в офтальмологии для лечения влажной формы ВМД широко применяются ГКС, предназначенные для ИВВ. Формы для ИВВ обладают рядом свойств, значимых в лечении ХНВ:

- стабилизируют клеточные мембраны тучных клеток;
- уменьшают проницаемость капилляров;
- стабилизируют мембраны лизосом, оказывают антиэкссудативный эффект;

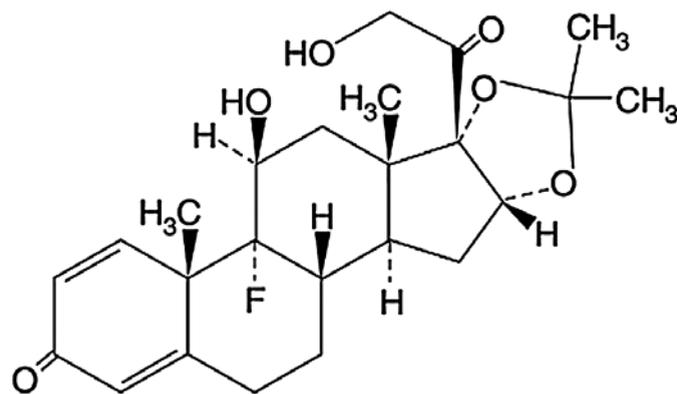


Рис. 4.25. Химическая формула триамцинолона ацетонида.

- обладают антипролиферативным и иммунодепрессивным действием;
- ингибируют экспрессию генов, кодирующих синтез белков, участвующих в развитии воспаления.

На сегодняшний день в эндовитреальной хирургии получили распространение несколько препаратов для ИВВ. Рассмотрим их значимость и влияние на ХНВ.

**Triamcinolone acetonide** (Bristol-Myers Squibb S.r.L.) — водная суспензия триамцинолона ацетонида (ТА). ТА — синтетический глюкокортикостероид с молекулярной массой 434,5 и химическим названием: 9-фтор-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-тетрагидроксипрегнан-1, 4-диен-3, 20-циклодион 16,17-ацетат (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>6</sub>), со следующей структурной формулой (рис. 4.25).

Повсеместно применяемая инъекционная форма ТА содержит консерванты (бензил алкоголь, полисорбат 80), которые, по мнению ряда авторов, вызывают воспаление (Roth D.B. et al., 2003; Chen S.D. et al., 2004) и ретинальную токсичность (Yu S.Y. et al., 2004). Однако в других экспериментальных работах выявлена относительная безопасность интравитреального введения ТА (Гильманшин Т.Р., 2008).

Преимущество ТА по сравнению с другими глюкокортикостероидами заключается в том, что он обладает более длительным противовоспалительным эффектом, что обусловлено его твердой кристаллической структурой и медленной растворимостью в водной среде (Becker B., Mills D.W., 1963; Johnson N.F., Foulds W.S., 1977; Aaberg T.M., Van Horn D.L., 1978; Cunha-Vaz J., 1979; Cowley M. et al., 1989; Jonas J.B., Hayler J.K., Panda-Jonas S.,

2000). В связи с пролонгированным действием и способностью воздействовать на все звенья воспалительного процесса триамцинолон является распространенным препаратом при лечении глазных заболеваний, сопровождающихся рефрактерным отеком и неоваскуляризацией сетчатки и хориоидеи (Becker B., Mills D.W., 1963; Berman D., Gombos G., 1989; D'Amico D.J. et al., 2003; Beer P.M., Bakri S.J., Singh R.J., 2003; Benhamou N., Massin P., Naouchine B., 2003).

Выявлено, что через 3 мес. после ИВВ ТА размер неоваскулярной мембраны уменьшается, что предполагает влияние ТА на развитие ХНВ.

**Анекортав ацетат** (Alcon) — синтетический гидрокортизон, лишенный глюкокортикоидной активности, что снижает риск развития катаракты и повышения внутриглазного давления, присущих побочным действиям традиционных кортикостероидов (Repp J.S. et al., 2001). Препарат ингибирует тканевые протеазы, которые в норме ведут к разрушению базальной мембраны сосудистого эндотелия и экстраклеточного матрикса при ангиогенезе (D'Amico D.J. et al., 2003). Обнадёживающие результаты были получены во второй фазе исследования за 12 месяцев (Slakter J.S. et al., 2006). В этом исследовании изучалось влияние 15 мг анекортава ацетата на преимущественно классическую мембрану. Потеря зрения менее трех строчек составила 79% в пролеченной группе и 53% — в группе плацебо.

3 фаза проспективного рандомизированного исследования сравнивала эффективность анекортава ацетата и вертепорфина (Gragoudas E.S. et al., 2004). По прошествии 12 месяцев потеря

остроты зрения составила менее чем 3 строчки у 45% пациентов, получавших анекортав, и у 49% пациентов, получавших ФДТ с вертепорфином.

Однако наличие у ГКС иммуносупрессивного, антипролиферативного, лимфопенического и катаболического эффектов требует осторожного использования их при ИВВ. Противопоказаниями к использованию являются:

- вирусные (поверхностные формы кератитов, сопровождающиеся дефектом эпителия) заболевания роговицы и конъюнктивы;
- микобактериальная инфекция глаза;
- грибковая инфекция глаза;
- острое гнойное заболевание глаз;
- высокий риск повышения внутриглазного давления.

Механизм повышения офтальмотонуса под влиянием ГКС сводится в основном к уменьшению скорости оттока внутриглазной жидкости из-за увеличения содержания мукополисахаридов в трабекулярном аппарате глаза. Воздействуя на лизосомные мембраны, препараты препятствуют выходу мукополисахаридов из лизосом, что ведет к их накоплению, деполимеризации, гидратации и набуханию трабекулярной сети, вследствие чего возникает затруднение оттока камерной влаги. Другие авторы связывают развитие офтальмогипертензии с влиянием глюкокортикоида на метаболические процессы, осуществляющие секрецию внутриглазной жидкости через  $\beta$ -адренорецепторы.

Стероидная катаракта может развиваться при ИВВ ГКС. Даже небольшие дозы препарата способствуют формированию или прогрессированию задней субкапсулярной катаракты в течение 1 года, независимо от пола и возраста пациента. Патогенез образования катаракты включает формирование устойчивых, прочных ковалентных связей между глюкокортикоидом и аминокислотой белка хрусталика лизин с изменением пространственного положения последней.

Одним из осложнений со стороны сетчатки, особенно после длительной терапии, является развитие синдрома отмены. Под ним подразумевается обострение развития ХНВ.

Побочные действия ГКС ограничивают применение этих препаратов в лечении заболеваний глазного дна, в том числе и ХНВ. Это заставило современных исследователей продолжить поиск наиболее безопасных препаратов для ИВВ. При выявлении новых препаратов

им были заданы соответствующие параметры: низкий процент осложнений, патогенетическая обоснованность использования, высокая эффективность. Это привело к развитию эры ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов.

## Интравитреальное введение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов

Учитывая тот факт, что в развитии ХНВ ключевая роль принадлежит VEGF, многие исследовательские группы ориентированы в направлении разработки препаратов, влияющих на механизм ангиогенеза. Теоретически, ингибирование VEGF должно привести к снижению развития неоваскулярной мембраны, регрессии новообразованных сосудов, улучшению функциональных показателей зрения. Подобный эффект может быть достигнут при работе в следующих направлениях:

- блокада рецепторов VEGF;
- блокада самого ростового фактора.

Подобные теоретические предпосылки позволили разработать ряд препаратов, занявших четкие позиции в лечении ХНВ.

**Макуджен** (пегалтаниб содиум, Pfizer, США) является одним из первых препаратов — ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов, разрешенных к применению в офтальмологии (утвержден в 2004 г. FDA — Food and Drug Administration).

Мишенью этого лекарства являются изоформы VEGF-A, которые содержат не менее 165 аминокислот. По результатам рандомизированного исследования VISION (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization), рекомендуемая доза введения составляет 0,3 мг интравитреально каждые 6 месяцев, выявлена эффективность макуджена при всех типах неоваскуляризации (Gonzales C.R., 2005; Chakravarthy U. et al, 2006). Вне зависимости от типа неоваскуляризации потеря остроты зрения составила 6-9 букв по сравнению с контролем, где снижение остроты зрения было 13-18 букв. Основными побочными эффектами были:

- эндофтальмит (1,3% пациентов);
- травматическое повреждение сетчатки (0,7%);
- отслойки сетчатки (0,6%).

Никаких системных побочных эффектов не обнаружено. В результате дальнейших исследований было выявлено, что применение макуджене на ранних стадиях может быть более эффективным (Chen Y. et al., 1999). Хотя прямого сравнения между макудженом и лувентисом не проводилось, последний проявил себя как более эффективное средство при лечении ХНВ.

В июне 2006 г. FDA разрешило к применению другой ингибитор VEGF — **луцентис** (ранибизумаб, Novartis) — для лечения неоваскулярной формы ВМД. Луцентис — фрагмент моноклонального антитела, которое связывается и подавляет активность всех изоформ VEGF-A (Ferrara N., Gerber H.P., Le Couter J., 2003). Период его полувыведения составляет 2-4 дня (Rosenfeld P.J. et al., 2006). EMEA (European Medicines Evaluation Agency) утвердила лувентис в январе 2007 г.

Многоцентровое рандомизированное исследование MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) было направлено на изучение эффективности ранибизумаба у пациентов с минимальной классической или скрытой неоваскулярной мембраной при ВМД. В течение 2 лет пациентам проводились ежемесячные ИВВ 0,3 и 0,5 мг ранибизумаба. После 24 месяцев терапии у 90% пациентов из группы, получавшей ранибизумаб, потеря остроты зрения не превышала 15 букв (по таблице ETDRS), а в группе контроля этот показатель составил 53%. Прибавка остроты зрения на 15 и более букв наблюдалась в группе пациентов, получавших 0,5 и 0,3 мг препарата, в 33,3 и 26,1% соответственно, в то время как в группе контроля — лишь в 3,8%. По истечении 2 лет в среднем острота зрения в группе 0,5 мг ранибизумаба возросла на 6,6 строки, а у пациентов из контрольной группы снизилась на 14,9 строки.

Другое многоцентровое исследование с активным контролем ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) проводило оценку эффективности ранибизумаба по сравнению с ФДТ у пациентов с преимущественно классической ХНВ. Пациенты были распределены на 3 группы:

- 1-я группа — проводилась ФДТ с вертепорфином каждые 3 мес. и интравитреальные инъекции плацебо 1 раз/мес.;
- 2-я и 3-я группы получали интравитреально 0,3 мг и 0,5 мг ранибизумаба ежемесячно в сочетании с имитацией процедуры ФДТ 1 раз в 3 мес.

После 24 месяцев исследования было установлено, что потеря остроты зрения менее 15 букв (по таблице ETDRS) в обеих группах, которым вводился ранибизумаб, составила 90%, а в группе ФДТ — 65%. Прибавка в остроте зрения на 15 и более букв наблюдалась у 41 и 34% пациентов, получающих 0,5 и 0,3 мг ранибизумаба соответственно, и только у 6% пациентов из группы ФДТ. К окончанию исследования средняя острота зрения в группе терапии 0,5 мг ранибизумабом возросла по сравнению с исходной на 11,3 буквы, в то время как в группе ФДТ снизилась на 10,4 буквы.

Исследования PIER (Efficacy and Safety of Intravitreally Administered Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration) изучало эффективность ранибизумаба при всех типах неоваскуляризации. Режим дозирования заключался в трехкратном ежемесячном с последующим ежеквартальным введением препарата. К третьему месяцу острота зрения в группах ранибизумаба 0,3 мг и 0,5 мг увеличилась на 2,9 и 4,8 буквы, однако через 1 год отмечалось снижение этого показателя на 1,6 и 0,2 буквы в соответствующих группах, а в группе контроля за это время зрение снизилось в среднем на 16,3 буквы. Улучшение остроты зрения выявлено в 13% случаев, что значительно ниже результатов, полученных в исследованиях MARINA и ANCHOR.

В исследовании PrONTO (The Optical Coherence Tomography Imaging Patients with Neovascular AMD Treated with Intra-Ocular Lucentis) оценивалась эффективность лечения по требованию. В исследование включались пациенты независимо от типа неоваскуляризации и предыдущего лечения. Изначально выполнялась базовая терапия в виде трех ежемесячных инъекций, в дальнейшем необходимость повторных инъекций оценивалась в зависимости от данных ОКТ. Критериями к повторному введению лувентиса были:

- снижение остроты зрения на 5 букв и наличие жидкости по данным ОКТ;

- увеличение толщины сетчатки на 100 мкм;
- свежие геморрагии;
- новая классическая ХНВ по данным ФАГ;
- персистирующий экссудат из ХНВ после лазерного лечения.

Острота зрения повысилась в среднем на 9,3 буквы, у 95% пациентов снижение зрения не превысило 15 букв, а у 35% отмечалось повышение на 15 и более букв. Показатели остроты зрения были сопоставимы с данными исследований MARINA и ANCHOR, но при этом потребовалось значительно меньше интравитреальных инъекций — 5,6. В исследовании PrONTO введение препарата осуществлялось до прилегания нейроэпителия сетчатки, но не до полного прилегания отслоенного пигментного эпителия. Резистентность отслоенного пигментного эпителия к проводимому лечению послужила толчком для проведения новых исследований.

На сегодняшний день проводятся многочисленные рандомизированные исследования, изучающие количество инъекций и дозу препарата, необходимых для достижения прилегания пигментного эпителия. Исследование HiPED (High Dose Lucentis for Persistent Pigment Epithelial Detachments in Age-Related Macular Degeneration) изучает влияние 2 мг ранибизумаба на состояние отслойки пигментного эпителия.

Исследование DETAIL (Lucentis for Age-Related Macular Degeneration Pigment Epithelial Detachments) проводит сравнение эффективности лечения между группой, где достигается только прилегание нейроэпителия сетчатки, и группой, где инъекции препарата производятся до полного прилегания пигментного эпителия сетчатки.

Также проводится исследование, изучающее эффективность лувентиса при полиповидной хориоидальной неоваскуляризации (PEARL — Ranibizumab for Polypoidal Choroidal Vasculopathy).

**Авастин** (бевацизумаб, Genentech) — полноразмерное антитело против всех разновидностей (изоформ) VEGF-A. С 2004 г. он активно применяется в онкологии для лечения рака толстой и прямой кишки. Несмотря на «off-label» статус авастина в офтальмологии, препарат стал широко применяться в лечении влажной формы ВМД. В июле 2005 г. Philip Rosenfeld представил небольшую группу пациентов с неоваскулярной

формой ВМД, получавших интравитреальные инъекции авастина. Предварительные результаты продемонстрировали безопасность и эффективность применения препарата, сравнимые с применением лувентиса (Steinbrook R., 2006). Исследование SANA (Systemic Avastin for Neovascular AMD) оценивало эффективность внутривенно введенного авастина в лечении влажной формы ВМД. Выявлены положительные функциональные и анатомические изменения за период наблюдения в 12 недель (Michels S., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A., 2005). Ежемесячные интравитреальные инъекции бевацизумаба оценивались в случаях неэффективности ФДТ или пегаптаниба (Avery R.L. et al., 2006). В 78% глаз отмечена положительная динамика. Некоторое время эффективность интравитреального введения авастина ставилась под сомнение. Поскольку молекулярная масса препарата примерно в три раза больше, чем масса макуджене и лувентиса, считалось, что теоретически он не способен проходить сквозь сетчатку (в экспериментальных исследованиях на животных была показана непроницаемость внутренней пограничной мембраны сетчатки для веществ с молекулярной массой более 70 кД). Однако недавно опубликованные результаты исследований убедительно свидетельствуют, что авастин (бевацизумаб), введенный в полость стекловидного тела, способен проникать через все слои сетчатки (Schraermeyer U. et al., 2006; Heiduschka P. et al., 2007)

В 2007 г. было начато рандомизированное проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности авастина по сравнению с лувентисом CATT (Comparison of ARMD Treatments Trials). Предварительные результаты сравнительного анализа лувентиса по сравнению с авестином сообщают об одинаковой эффективности обоих препаратов. В дальнейшем было установлено, что применение лувентиса по необходимости не менее эффективно, чем ежемесячное применение авастина, тогда как на фоне применения авастина по необходимости эти результаты достигнуты не были, несмотря на большее число инъекций. Снижение толщины сетчатки было выражено в большей степени на фоне применения лувентиса, что свидетельствует о том, что после одного года терапии данный препарат, вероятно, более эффективен, чем авастин.

## 4.7. Влияние антиVEGF-терапии на различные типы влажной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки

Для определения влияния антивазопротективной терапии на различные типы ХНВ, согласно представленной нами классификации, в 2011 г. в Уфимском НИИ ГБ проведено пилотное исследование. В качестве патогенетического препарата использовался ранибизумаб (ЛСР-004567/08, 2008-06-16 от Novartis Pharma Stein AG, Швейцария) в дозе 0,05 мл для интравитреального введения 3 раза с интервалом в 1 месяц. В послеоперационном периоде всем пациентам назначались антибактериальные и противовоспалительные глазные капли на протяжении 2 недель. В зависимости от типа ХНВ все пациенты были разделены на группы, согласно морфологическим особенностям неоваскуляризации.

Фиброваскулярная мембрана:

- активная фиброваскулярная;
- фиброваскулярная с низкой степенью активности.

Неоваскулярная мембрана:

- смешанная;
- классическая;
- скрытая.

Основной целью исследования являлось определение не только влияние антиVEGF-терапии на морфологическую структуру макулярного отека, но и на функциональность центрального отдела сетчатки. Для диагностики и оценки результатов лечения были использованы офтальмологические, гистологические и статистические методы исследования. Всем пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование, включающее определение остроты зрения с коррекцией по таблице Головина-Сивцева, биомикроскопию, офтальмомикроскопию с использованием асферической линзы 78 дптр, оптическую когерентную томографию (OCT RetinaScan-3000, Nidek) и микропериметрию (MP1 Microperimeter, Nidek; SOCT Copernicus HR, Optopol technology). Группы были однородны по составу, статистически значимых различий по основным показателям не наблюдалось ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.5, 4.6).

После проведенной терапии морфофункциональные показатели сетчатки изменялись в каждой группе не однотипно.

У пациентов с отслойкой пигментного эпителия и **скрытой неоваскулярной мембраной** (17 глаз) через 1 месяц после первой инъекции ранибизумаба отмечается уменьшение высоты отслойки ПЭС в среднем на 109,8 мкм. В 5,9% случаев выявлено увеличение высоты отслойки ПЭС в среднем на 32 мкм после первой инъекции ранибизумаба. После второй инъекции выявлено уменьшение высоты отслойки ПЭС на 65,2 мкм. После третьей инъекции — уменьшение на 27,1 мкм и высота отслойки в среднем составила  $368,5 \pm 145$  мкм ( $p = 0,04$  при сравнении с данными до лечения) (рис. 4.26). Толщина сетчатки на фоне трех инъекций оставалась неизменной. Статистически значимых изменений остроты зрения и световой чувствительности на фоне трех инъекций выявлено не было. Точка фиксации располагается в центральной области сетчатки.

У пациентов с **активной классической ХНВ** (15 глаз) выявлена полная резорбция экссудата под нейроэпителием уже на фоне первой инъекции ранибизумаба. Толщина сетчатки уменьшилась на 80 мкм после первой инъекции и составила  $161,7 \pm 15,4$  мкм ( $p = 0,02$  при сравнении с данными до лечения) (рис. 4.27). Высота неоваскулярной мембраны уменьшилась на 245 мкм и составила в среднем  $112 \pm 34,2$  мкм, ширина уменьшилась на 726 мкм и в среднем составила  $964 \pm 346,5$  мкм. На фоне второй инъекции ингибитора ангиогенеза выявлено только уменьшение размеров неоваскулярной мембраны. Высота неоваскулярной мембраны уменьшилась на 24 мкм и в среднем составила  $88 \pm 35$  мкм ( $\chi^2 = 7,43$ ,  $p < 0,02$ ), ширина уменьшилась на 169 мкм и в среднем составила  $795 \pm 145,7$  мкм ( $\chi^2 = 7,5$ ,  $p < 0,02$ ). Третья инъекция была направлена на стабилизацию процесса. После первой инъекции острота зрения улучшилась на 0,06 (67%) и в среднем составила  $0,24 \pm 0,03$ . После третьей инъекции острота зрения улучшилась

### Функциональные показатели до антиVEGF-терапии

Таблица 4.5

Группы	Острота зрения	Световая чувствительность, дБ	Точка фиксации
Скрытая неоваскулярная	$0,34 \pm 0,06$	$5,4 \pm 0,7$	$0^\circ$ от фовеа
Классическая неоваскулярная	$0,2 \pm 0,04$	$3,8 \pm 1,0$	$0-10^\circ$ от фовеа
Смешанная неоваскулярная	$0,15 \pm 0,03$	$4,0 \pm 1,0$	$0-4^\circ$ от фовеа
Активная фиброваскулярная	$0,08 \pm 0,02$	$1,7 \pm 0,6$	$3-12^\circ$ от фовеа
Фиброваскулярная мембрана низкой степени активности	$0,03 \pm 0,007$	$1,2 \pm 0,6$	$8-14^\circ$ от фовеа

Таблица 4.6

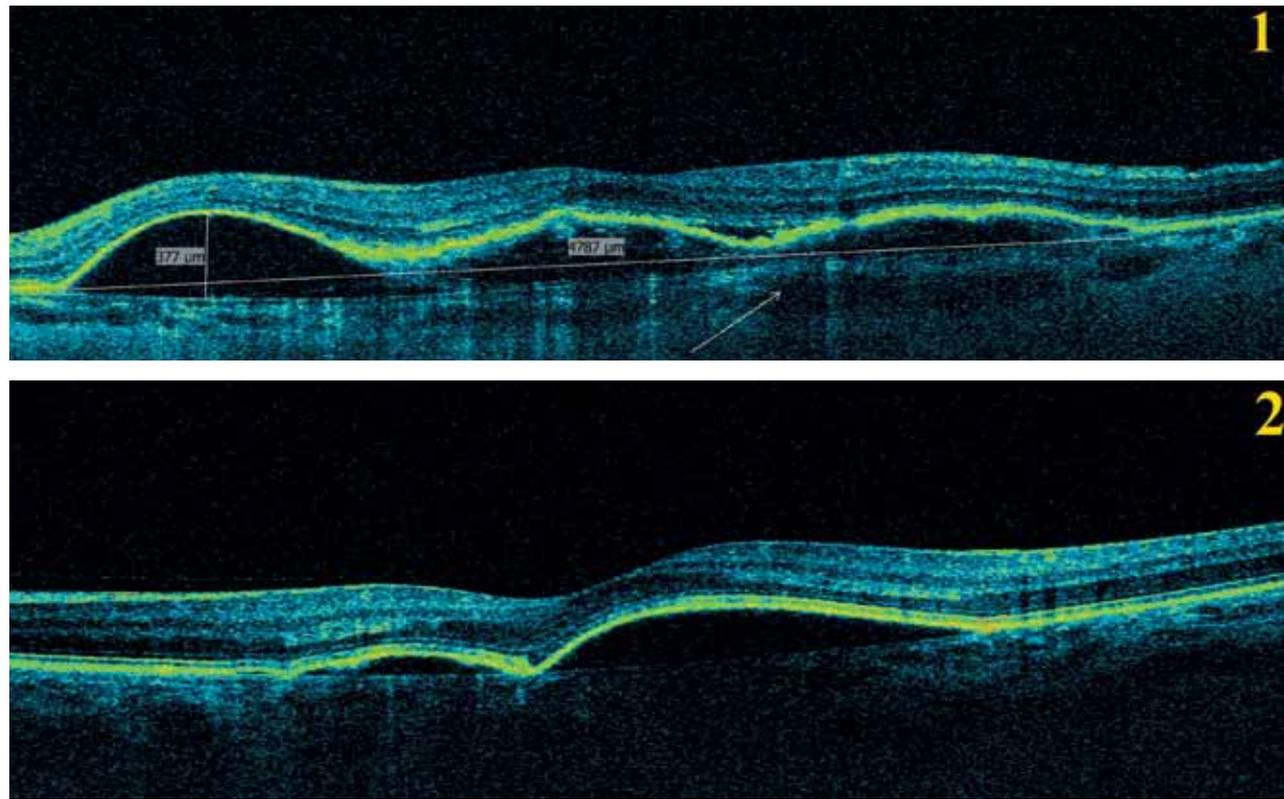
### Морфологические показатели центральной зоны сетчатки до антиVEGF-терапии

Группы	Толщина сетчатки в фовеа/ парафовеально, мкм	Размеры мембраны, h × d, мкм
Скрытая неоваскулярная	$162 \pm 21 / 261 \pm 16$	—
Классическая неоваскулярная	$238,4 \pm 62 / 317,4 \pm 29$	$317,7 \pm 50,2 \times 1297,6 \pm 290,5$
Смешанная неоваскулярная	$262,5 \pm 34,6 / 338,8 \pm 35,7$	$270,5 \pm 51,4 \times 1169,3 \pm 126,8$
Активная фиброваскулярная	$197 \pm 30 / 330,5 \pm 17$	$219,8 \pm 23,9 \times 1965,7 \pm 397,8$
Фиброваскулярная мембрана низкой степени активности	$200,5 \pm 30,9 / 325,5 \pm 33,0$	$432,2 \pm 76,8 \times 2790,6 \pm 322$

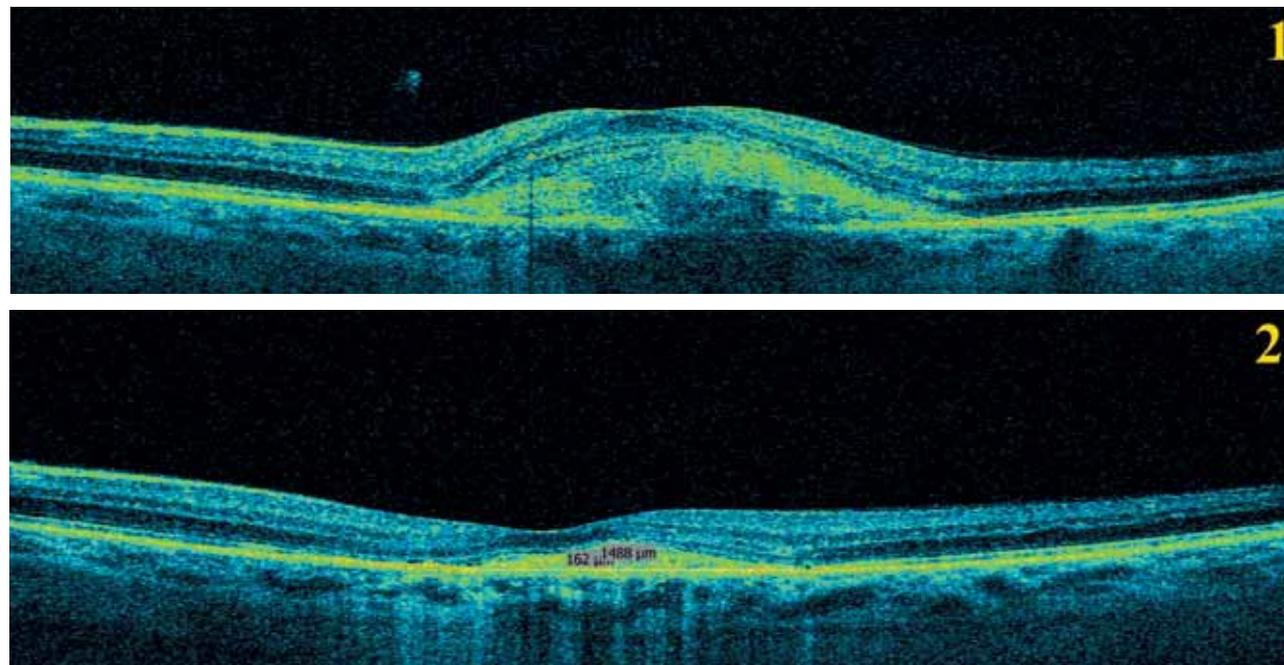
на  $0,03$  и в среднем составила  $0,27 \pm 0,02$  ( $\chi^2 = 8,4$ ,  $p < 0,02$ ).

Показатели световой чувствительности после первой инъекции улучшились на 2,5 дБ (71%) и в среднем составили  $5,8 \pm 1,8$  дБ, после третьей инъекции показатели улучшились на 1,0 дБ и составили  $6,8 \pm 2$  дБ ( $\chi^2 = 8,0$ ,  $p < 0,02$ ). Отмечено более центральное формирование новой точки фиксации в  $0-4^\circ$  от фовеа по данным микропериметрии. При наложении данных фиксационного теста на цифровую фотографию глазного дна эта область соответствовала границе уменьшенной неоваскулярной мембраны (рис. 4.28).

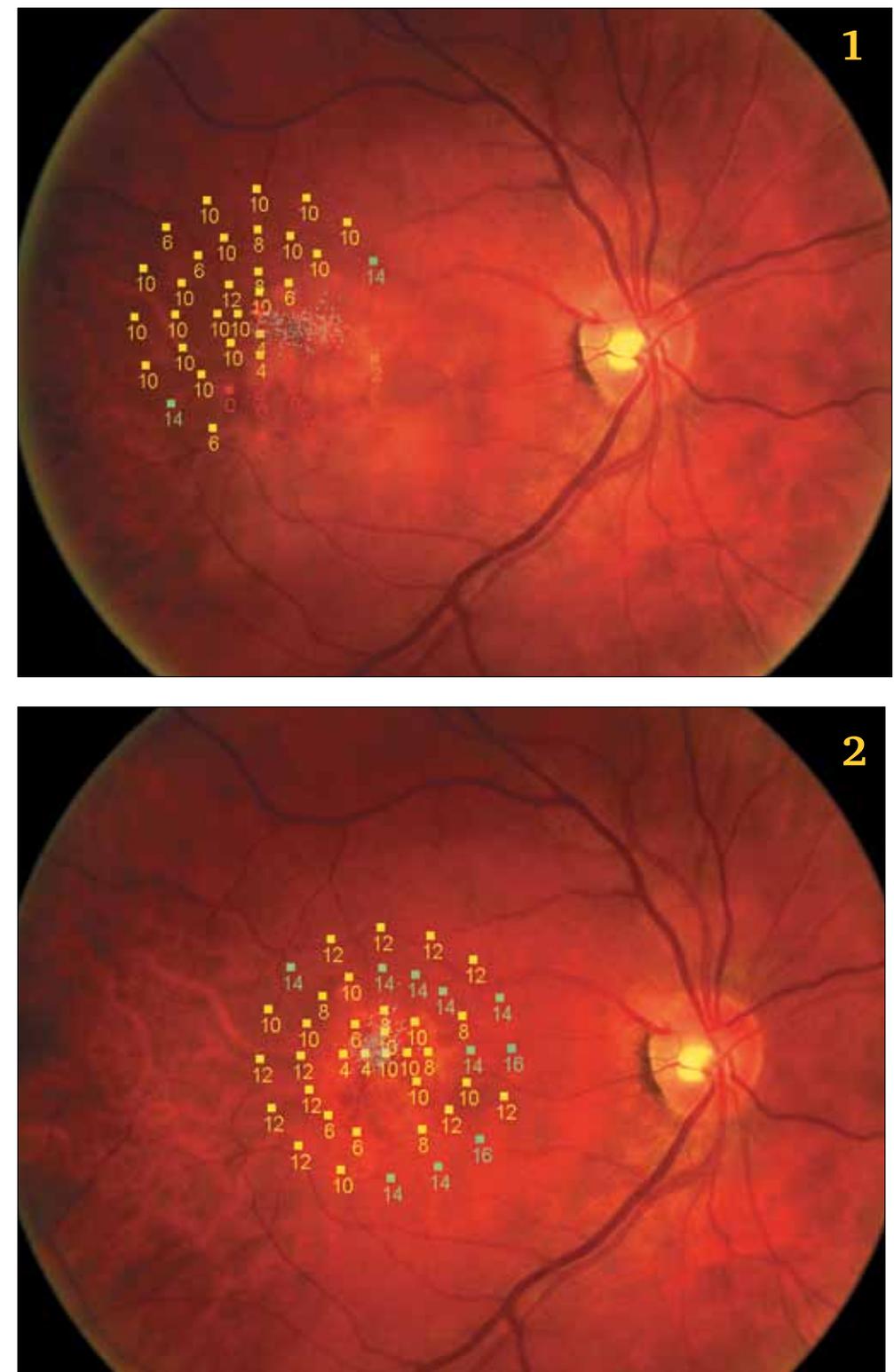
У пациентов со **смешанной ХНВ** (15 глаз) по данным ОКТ выявлено полное прилегание нейросенсорного эпителия сетчатки, уменьшение кистозного отека и уменьшение высоты отслойки ПЭС на фоне первой инъекции препарата ранибизумаб в 80% случаев. Высота отслойки ПЭС уменьшилась на 114 мкм ( $p = 0,03$ ) и в среднем составила  $284 \pm 113$  мкм. В 6,7% случаев выявлено уменьшение высоты отслойки ПЭС на 74 мкм, однако толщина сетчатки на фоне кистозного отека увеличилась на 120 мкм. Высота отслойки ПЭС после второй инъекции уменьшилась на 98 мкм и в среднем составила  $186 \pm 83$  мкм, к концу срока наблюдения уменьшилась на 67,6 мкм



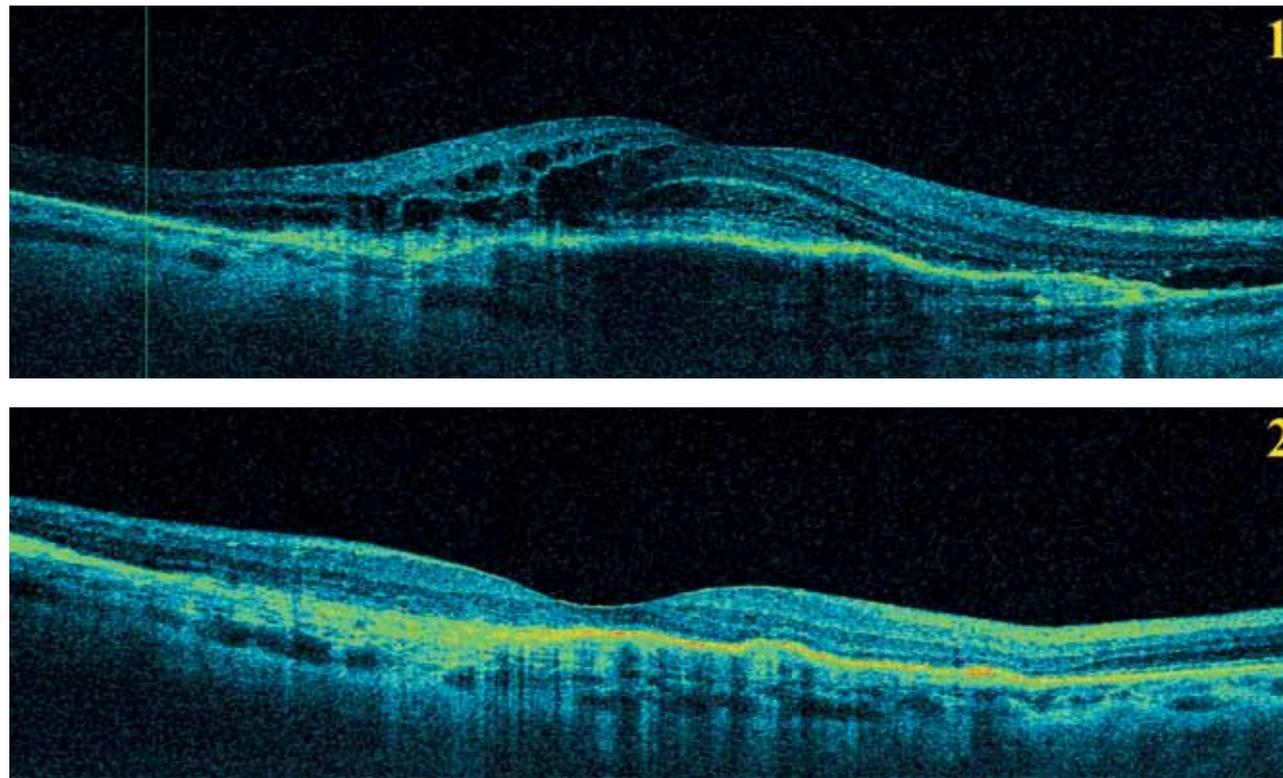
**Рис. 4.26.** Оптическая когерентная томография сетчатки до (1) и после (2) лечения: изменение высоты отслойки нейроретинии у пациентов со скрытой неоваскулярной мембраной на фоне антиVEGF-терапии.



**Рис. 4.27.** Оптическая когерентная томография сетчатки до (1) и после (2) лечения: изменение толщины центральной зоны сетчатки у пациентов с классической неоваскулярной мембраной на фоне антиVEGF-терапии.



**Рис. 4.28.** Изменение данных микропериметрии до (1) и после (2) лечения: смещение точки фиксации у пациентов с классической неоваскулярной мембраной на фоне антиVEGF-терапии.



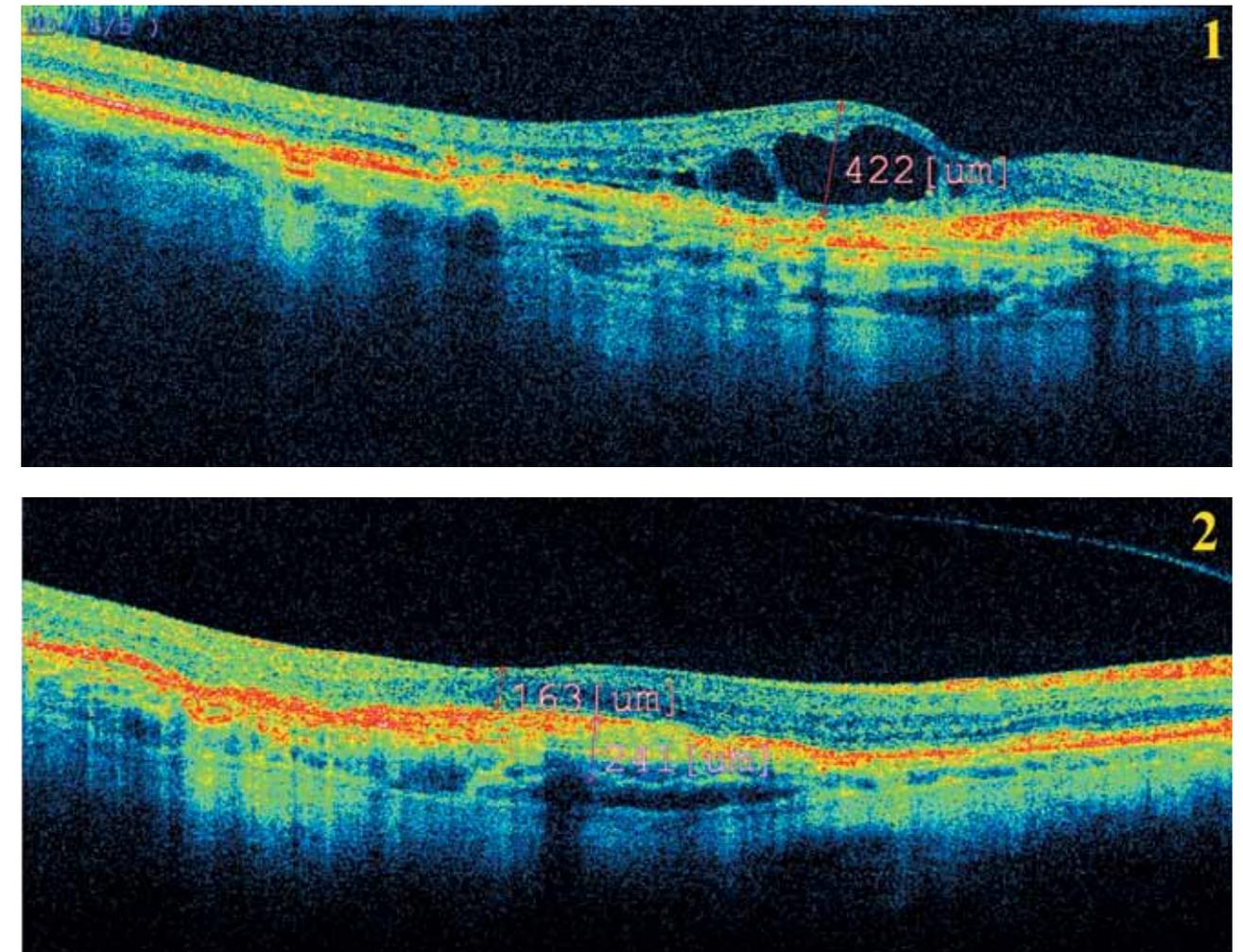
**Рис. 4.29.** Оптическая когерентная томография сетчатки до (1) и после (2) лечения: изменение толщины центральной зоны сетчатки у пациентов со смешанной неоваскулярной мембраной на фоне антиVEGF-терапии.

и в среднем составила  $118,4 \pm 48$  мкм ( $\chi^2=6,12$ ,  $p < 0,03$ ) (рис. 4.29). Толщина сетчатки после первой инъекции уменьшилась на 90 мкм и в среднем составила  $189 \pm 28,4$  мкм. На фоне второй инъекции толщина сетчатки уменьшилась на 30 мкм и в среднем составила  $159 \pm 39$  мкм. После третьей инъекции толщина сетчатки уменьшилась на 45 мкм и в среднем составила  $114 \pm 16,7$  мкм ( $\chi^2=7,54$ ,  $p < 0,02$ ). Высота неоваскулярной мембраны после первой инъекции уменьшилась на 195 мкм и в среднем составила  $117 \pm 46$  мкм, ширина — уменьшилась на 675 мкм и в среднем составила  $697 \pm 98$  мкм. После второй инъекции высота уменьшилась на 75 мкм и в среднем составила  $42 \pm 12$  мкм ( $\chi^2=7,54$ ,  $p < 0,02$ ), ширина уменьшилась на 293 мкм и в среднем составила  $404 \pm 73$  мкм ( $\chi^2=8,0$ ,  $p < 0,02$ ). После третьей инъекции статистически значимых изменений неоваскулярной мембраны выявлено не было. После первой инъекции острота зрения улучшилась на 0,07 (77,7%) и в среднем составила  $0,2 \pm 0,07$ . После

третьей инъекции — улучшилась на 0,02 и в среднем составила  $0,22 \pm 0,06$  ( $\chi^2=9,3$ ,  $p < 0,009$ ).

Показатели световой чувствительности после первой инъекции улучшились на 1,1 дБ (78,6%) и составили  $5,2 \pm 0,99$  дБ. После третьей — улучшились на 0,3 дБ и составили  $5,5 \pm 1,94$  дБ ( $\chi^2=8,0$ ,  $p < 0,02$ ). Выявлено более центральное расположение новой точки фиксации — в  $0-2^\circ$  от фовеа при субфовеальной мембране.

У пациентов с **активной фиброваскулярной мембраной** (15 глаз) выявлено полное прилегание отслойки нейроэпителия на фоне первой инъекции ранибизумаба (рис. 4.30). Толщина сетчатки после первой инъекции уменьшилась на 60,9 мкм и составила  $200,4 \pm 38$  мкм ( $p=0,04$ ). На фоне второй и третьей инъекций статистически значимых изменений толщины сетчатки не выявлено. После первой инъекции высота неоваскулярной мембраны уменьшилась на 74,8 мкм и в среднем составила  $230 \pm 25,7$  мкм, ширина уменьшилась на 257,9 мкм и в среднем составила

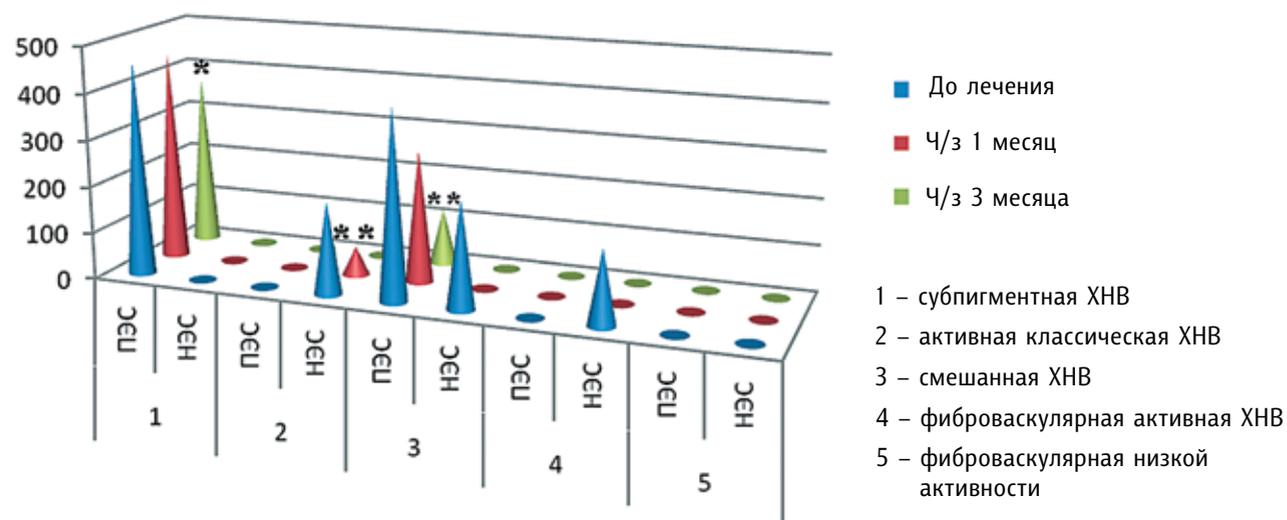


**Рис. 4.30.** Оптическая когерентная томография сетчатки до (1) и после (2) лечения: изменение толщины центральной зоны сетчатки у пациентов с активной фиброваскулярной мембраной на фоне антиVEGF-терапии.

$1707,8 \pm 334,6$  мкм, после второй и третьей инъекций высота уменьшилась на 11 мкм и в среднем составила  $219,6 \pm 42,6$  ( $\chi^2=7,4$ ,  $p < 0,02$ ), ширина уменьшилась на 39,8 мкм и в среднем составила  $1668 \pm 368,8$  мкм ( $p > 0,05$ ). Острота зрения после первой инъекции улучшилась на 0,03 (60%) и составила  $0,13 \pm 0,03$  в среднем. После третьей инъекции — улучшилась на 0,02 и в среднем составила  $0,15 \pm 0,02$  ( $\chi^2=9,8$ ,  $p < 0,007$ ). Показатели световой чувствительности после первой инъекции улучшились на 0,43 дБ (74%) и в среднем составили  $2,23 \pm 0,84$ , после третьей — улучшились на 0,15 дБ и составили  $2,38 \pm 0,86$  ( $\chi^2=13,2$ ,  $p < 0,001$ ). Точка фиксации смещалась в более центральную область, однако

из-за фиброваскулярной мембраны полной центрации точки фиксации не выявлено. Новая точка фиксации располагалась в пределах  $2-10^\circ$  от фовеа.

У пациентов с **фиброваскулярной мембраной низкой степени активности** (15 глаз) через 1 месяц после первой инъекции ранибизумаба выявлено статистически незначимое уменьшение толщины сетчатки на 60 мкм ( $p > 0,05$ ), толщина сетчатки в среднем составила  $151,5 \pm 56$  мкм. Однако изменений в размерах неоваскулярной мембраны, а также в функциональных показателях выявлено не было. Поэтому данной подгруппе пациентов последующие инъекции препарата не производились.



**Рис. 4.31.** Высота экссудативной отслойки пигментного, нейросенсорного эпителиев на фоне трех интравитреальных инъекций лусцентиса (мкм).

Примечание: \* —  $p > 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — статистическая значимость различий с данными до лечения.

Таким образом, уменьшение высоты отслойки ПЭС у пациентов с отслойкой пигментного эпителия и скрытой ХНВ отмечено в 71,4% случаев, прилегание отслойки ПЭС — в 14,3% случаев на фоне трехкратного интравитреального введения ранибизумаба. Статистически значимых изменений в остроте зрения, показателях световой чувствительности у данных пациентов не наблюдается (рис. 4.31).

У пациентов с классической неоваскулярной мембраной прилегание отслойки нейросенсорного эпителия, уменьшение толщины сетчатки в фовеа, уменьшение диаметра неоваскулярной мембраны установлено в 100% случаев. Выявлено статистически значимое увеличение показателей остроты зрения на 0,09 ( $\chi^2 = 8,4$ ,  $p < 0,02$ ) и световой чувствительности на 3,5 дБ ( $\chi^2 = 8,0$ ,  $p < 0,02$ ). Отмечено статистически значимое смещение точки фиксации на 2,1° центральнее к фовеа ( $p = 0,02$ ).

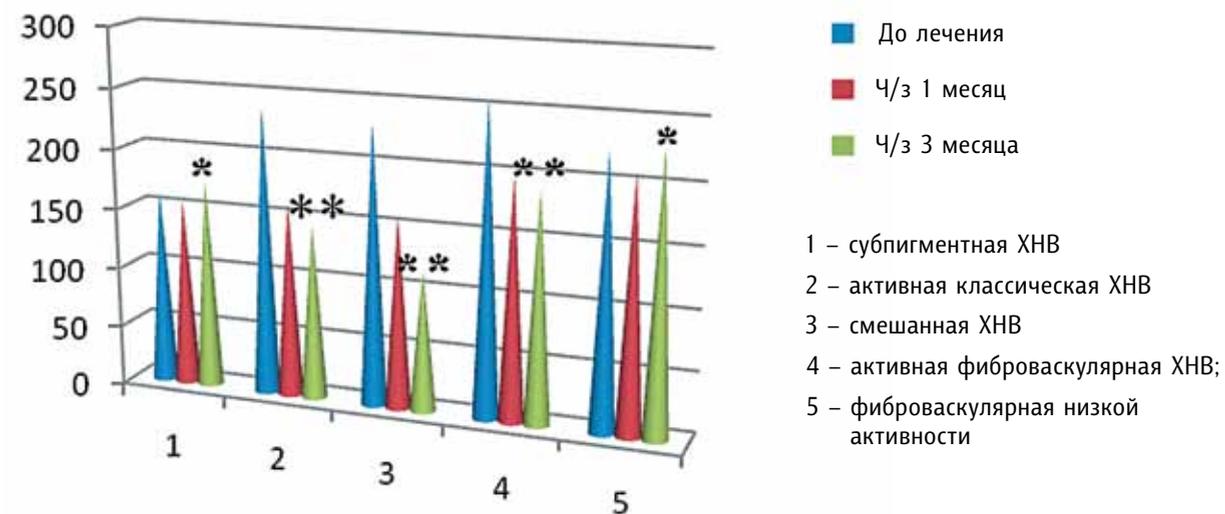
У пациентов со смешанной неоваскулярной мембраной прилегание отслойки нейроэпителия, уменьшение толщины сетчатки в фовеа, уменьшение диаметра видимой части мембраны установлено в 100% случаев. Однако полного прилегания отслойки слоя ПЭС не выявлено ни в одном из случаев. Острота зрения улучшилась на 0,09 ( $\chi^2 = 9,3$ ,  $p < 0,009$ ), световая

чувствительность — на 1,4 дБ ( $\chi^2 = 8,0$ ,  $p < 0,02$ ). Статистически значимой динамики точки фиксации выявлено не было.

У пациентов с активной фиброваскулярной мембраной прилегание отслойки нейросенсорного эпителия, уменьшение толщины сетчатки в фовеа, уменьшение диаметра неоваскулярной мембраны установлено в 100% случаев. Выявлено статистически значимое увеличение показателей остроты зрения на 0,05 ( $\chi^2 = 9,8$ ,  $p < 0,007$ ) и световой чувствительности на 0,58 дБ ( $\chi^2 = 13,2$ ,  $p < 0,001$ ). Отмечено статистически значимое формирование точки фиксации на 2° центральнее к фовеа ( $p = 0,04$ ). Однако формирования точки фиксации в фовеа не выявлено ни в одном из случаев из-за наличия субретинального фиброза в фовеа (рис. 4.32).

У пациентов с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности статистически значимых изменений морфофункциональных показателей на фоне применения ингибиторов ангиогенеза не выявлено.

Таким образом, сохранность функциональных свойств макулярной области сетчатки у больных с влажной формой ВМД зависит от клинико-морфологических характеристик патологического процесса. Значительные изменения в функциональных показателях происходят при



**Рис. 4.32.** Толщина сетчатки в фовеа на фоне трех интравитреальных инъекций лусцентиса (мкм).

Примечание: \* —  $p > 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,05$  — статистическая значимость различий с данными до лечения.

диссоциации и деструкции пигментного и нейросенсорного эпителиев сетчатки, а именно при прорастании неоваскулярной мембраны сквозь пигментный эпителий и формировании фиброваскулярного рубца. Пациентам на конечных стадиях патологического процесса может быть рекомендована реабилитация с формированием новой точки фиксации в области здоровой сетчатки. Трехкратное ИВВ ранибизумаба эффективно

у пациентов с активной классической, смешанной неоваскулярной и активной фиброваскулярной мембранами. У них отмечается положительная динамика в остроте зрения, показателях световой чувствительности и тенденция к централизации точки фиксации. Однако наиболее явная динамика морфофункциональных показателей выявлена у пациентов с активной классической неоваскулярной мембраной.

## 4.8. Многофакторное лечение макулярного отека

С целью сокращения частоты повторных применений препарата и уменьшения риска развития побочных явлений были предприняты попытки проведения комбинированной терапии: лечения совместно с ФДТ, кортикостероидами. По данным Н.В. Нероевой (2010), комбинированная терапия, включающая ИВВ ранибизумаба и ФДТ, позволяет уменьшить количество инъекций в сравнении с антиVEGF-монотерапией и получить более высокие функциональные результаты в сравнении с изолированной ФДТ. В многоцентровом

рандомизированном простом слепом исследовании I/II фаз FOCUS пациентам с преимущественно классической ХНВ проводили:

- 1-й группе ( $n = 56$ ) — ФДТ + инъекции плацебо;
- 2-й группе ( $n = 105$ ) — ФДТ + инъекции 0,5 мг ранибизумаба (Heier J.S. et al., 2006).

Препарат вводили через 7 дней после выполнения ФДТ. Далее в соответствии с протоколом исследования ФДТ повторяли 1 раз в 3 мес. при необходимости, а введение ранибизумаба — 1 раз/мес. По истечении 12 мес.

были получены следующие результаты: в группе пациентов, которым вводили ранибизумаб, у 90,5% зрение не снизилось более чем на 15 букв, а в 23,8% острота зрения улучшилась на 3 строчки и больше (15 букв). В целом в этой группе средняя острота зрения выросла на 4,9 буквы. Среди пациентов, которым проводилась только ФДТ, потеря остроты зрения меньше чем 15 букв наблюдалась у 67,9% больных, из них прибавили 3 и более строчек 5,4%, а средняя острота зрения снизилась на 8,2 буквы по сравнению с исходной. К тому же количество пациентов, которые нуждались бы в повторных процедурах ФДТ, было значительно меньше в группе с введением ранибизумаба.

Более подробно изучить преимущества комбинированного лечения ранибизумабом и ФДТ по сравнению с монотерапией ранибизумабом призвано исследование SUMMIT, которое включает в себя 3 исследования: DENALI (многоцентровое, двухгодичное, IIIb фаза) проводится в США и Канаде, MONT BLANC — в Европе и EVEREST — в Азии.

Также начато проведение рандомизированного исследования по комбинированному применению интравитреального введения ранибизумаба и субтенонового введения триамцинолона TA-STAR (Sub-tenon Triamcinolone Acetonide in Age-Related Macular Degeneration as Adjunct to Ranibizumab).

На данный момент проводятся исследования нескольких фармакологических препаратов в лечении влажной формы ВМД: VEGF Trap-Eye, малых интерферирующих РНК, ингибиторов тирозинкиназы.

Особое внимание заслуживают исследования, направленные на изменения новых звеньев патогенеза. В основе подобных исследований лежит поиск препаратов, влияющих на синтез, ингибирование VEGF, а также других ростовых факторов. Активно ведутся исследования функциональности таких биоструктур, как VEGF Trap-Eye, AGN211745, пазопаниб.

VEGF Trap-Eye (Regeneron Pharmaceuticals / Bayer Healthcare) — водорастворимый белок, связывающийся со всеми изоформами VEGF-A, а также с плацентарным фактором роста (PlGF) (Nguyen Q.D. et al., 2006). В настоящее время проводится сравнение препарата с ранибизумабом в третьей фазе клинического исследования.

AGN211745 (Sirna-027; Allergan, Irvine, CA) — это маленькая интерферирующая РНК, которая подавляет синтез рецептора VEGFR-1, проведена вторая фаза клинических исследований.

Пазопаниб (GlaxoSmithKline-USA, Philadelphia, PA) — ингибитор тирозинкиназы, который блокирует VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), c-Kit и FGFR-1. Применяется местно в виде капель и проходит вторую фазу исследования (Takahashi K. et al., 2009).

нальных дистрофий // Офтальмол. журн. – 2000. – № 5. – С. 18-21.

5. Будзинская М.В., Шевчик С.А., Киселева Т.Н. Роль флюоресцентной диагностики с использованием фотосенса у пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной // Вестн. офтальмологии. – 2007. – № 6. – С. 11-16.
6. Возрастная макулярная дегенерация / Американская Академия Офтальмологии, Экспертный Совет по возрастной макулярной дегенерации, Межрегиональная Ассоциация врачей офтальмологов. – СПб.: «Изд-во Н-Л», 2009. – 84 с.
7. Гильманшин Т.Р. Интравитреальное введение кеналога в витреоретинальной хирургии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 20 с.

8. Гузун О.В., Чечин П.П., Линник Л.А. и др. Динамика функциональных показателей зрительного анализатора у больных с центральной атеросклеротической хориоретинальной дистрофией через 3 и 6 месяцев после лазеротерапии // Офтальмол. журн. – 2002. – № 2. – С. 24-30.
9. Казайкин В.Н., Малов И.А. Комбинированное лечение серозной отслойки пигментного эпителия сетчатки в макуле при возрастной макулярной дегенерации // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: Сб. тез. – М., 2009. – С. 86-88.
10. Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Кравчук Е.А. Фезам в лечении неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации // Клин. офтальмология. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 99-102.
11. Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Кравчук Е.А. Роль вазоактивных препаратов в терапии неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2006. – Т. 6, № 2. – С. 41-45.
12. Корепанов А.В. Аллопластика и цитокиноterapia в комбинированном лечении сенильной макулодистрофии: Автореф. канд. мед. наук. – Ижевск, 2000. – 22 с.
13. Краснов М.Л., Шульпина Н.В. Терапевтическая офтальмология. – М.: Медицина, 1985. – 559 с.
14. Нероева Н.В. Современные методы лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 25 с.
15. Панова И.Е., Прокопьева М.Ю., Авдеева О.Н. и др. Непрямая лазерная коагуляция друз в лечении начальной и промежуточной стадий возрастной макулярной дистрофии // Рос. общенац. офтальмологический форум, 5-й: Сб. науч. тр. – М., 2012. – С. 327-330.
16. Столяренко Г.Е. Хирургическое лечение трансудативных макулопатий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 35 с.
17. Стрижкова А.В. Применение различных видов лазерной энергии в лечении возрастной макулярной дегенерации // Клин. офтальмология. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 7-9.
18. Чупров А.Д., Дмитриев К.В. Комбинированная терапия с использованием лазера и препарата проспидин при субмакулярной неоваскулярной мембране // Воспалительные и дистрофические заболевания глаз: Сб. науч. тр. – Челябинск, 2008. – С. 65-67.
19. Хорошилова-Маслова И.П. Основные факторы этиопатогенеза пролиферативной витреоретинопатии // Офтальмология на рубеже веков: Сб. науч. тр. – СПб., 2001. – С. 282.
20. Хороших Ю.И. Морфофункциональные особенности развития центральной инволюционной хориоретинальной дегенерации (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2007. – 22 с.
21. Южаков А.М. Комплексное лечение больных сенильной центральной хориоретинальной дистрофией с применением электромагнитного поля // Вестн. офтальмологии. – 2000. – № 3. – С. 41-44.
22. Aaberg T.M., Van Horn D.L. Late complications of pars plana vitreous surgery // Ophthalmology. – 1978. – Vol. 85. – P. 126-140.
23. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – P. 1417-1436.
24. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene and the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1029-1035.
25. Avery R.L., Pieramici D.J., Rabena M.D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – P. 363-372.
26. Becker B., Mills D.W. Elevated intraocular pressure following corticosteroid drops // JAMA. – 1963. – Vol. 185. – P. 884.
27. Becker B., Mills D.W. Corticosteroids and intraocular pressure // Arch. Ophthalmol. – 1963. – Vol. 70. – P. 500-507.
28. Beer P.M., Bakri S.J., Singh R.J. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – P. 681-686.
29. Behrendt T. Therapeutic vascular occlusions in diabetic retinopathy // Arch. Ophthalmol. – 1972. – Vol. 87. – P. 629-633.
30. Benhamou N., Massin P., Haouchine B. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135. – P. 246-249.
31. Berger A.S., Kaplan H.J. Clinical experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes. Short-term postoperative results // Ophthalmology. – 1992. – Vol. 99. – P. 969-975.
32. Berman D., Gombos G. Proliferative vitreoretinopathy: Does oral low-dose colchicine have an inhibitory effect? A controlled study in humans // Ophthalmic Surg. – 1989. – Vol. 20. – P. 268-272.

## Литература

1. Алпатов С.А., Шуко А.Г., Малышев В.В. Аутогенная трансплантация лоскута пигментного эпителия сетчатки и хориоидеи при экссудативной возрастной макулодистрофии // Клин. офтальмология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 7-9.
2. Балашевич Л.И., Гарбузов Д.З., Гончаров С.Е. и др. Первый отечественный полупроводниковый лазерный офтальмокоагулятор // Офтальмохирургия. – 1992. – № 3. – С. 36-44.
3. Бездетко П.А., Панченко Н.В., Пахомова А.В. «Реваскуляризирующие» вмешательства в лечении возрастной макулярной дегенерации // Офтальмол. журн. – 2005. – № 2. – С. 56-62.
4. Бездетко П.А., Панченко Н.В., Дурас И.Г. Применение препарата «Зокор» в лечении хориорети-

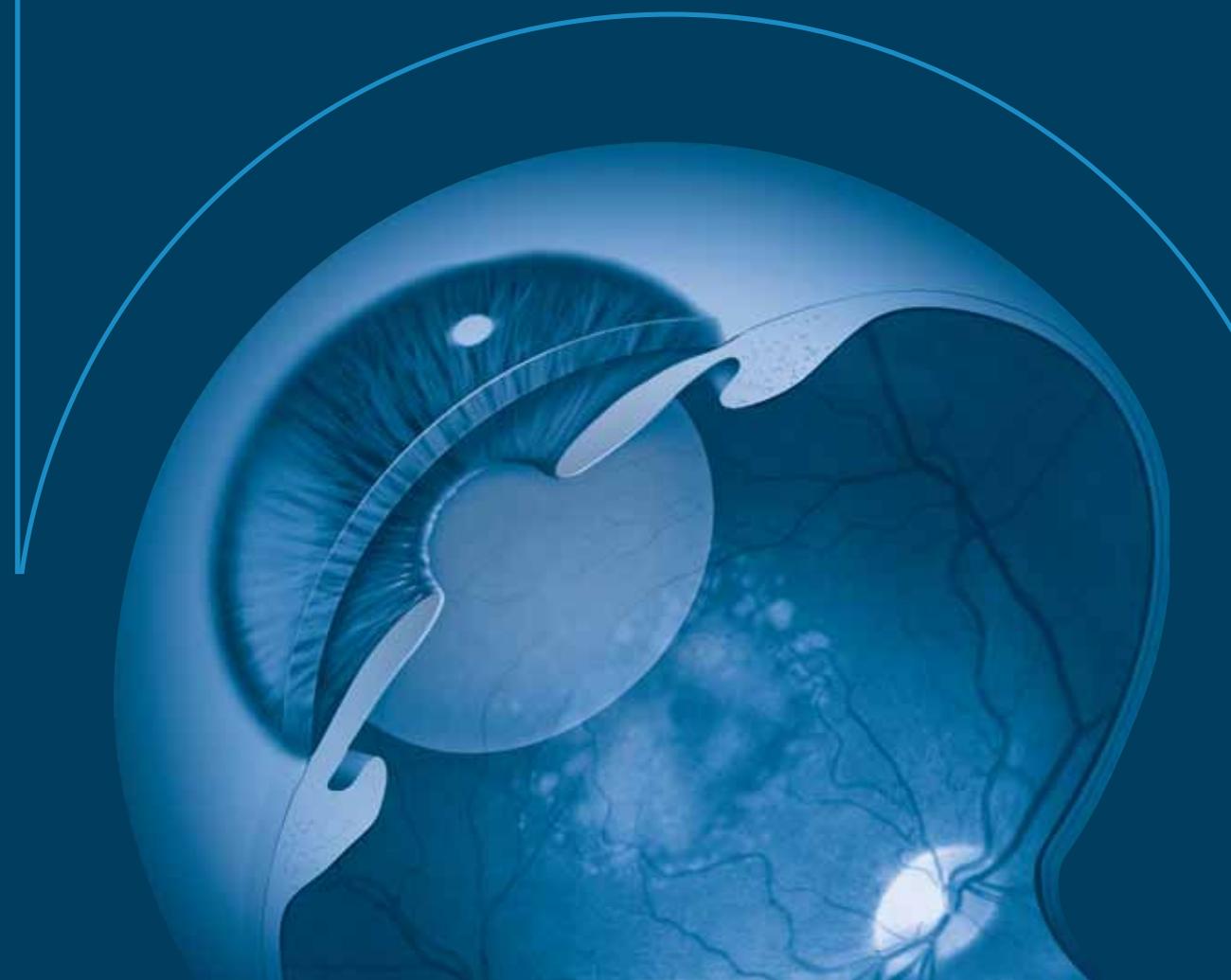
33. Bressler N.M. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials — TAP report 2 // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119, No. 2. – P. 198-207.
34. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1432-1444.
35. Campochiaro P.A., Soloway P., Stephen J.R. et al. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration // Mol. Vis. – 1999. – Vol. 5. – P. 34.
36. Chakravarthy U., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr. et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled 110 clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113, No. 9. – P. 1508.
37. Chen Y., Wiesmann C., Fuh G. et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen // J. Mol. Biol. – 1999. – Vol. 293, No. 4. – P. 865-881.
38. Chen S.D., Lochhead J., McDonald B., Patel C.K. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone injection for the treatment of pseudophakic cystoids macular edema // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 843-844.
39. Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group. Laser treatment in patients with bilateral large drusen: the complications of age-related macular degeneration prevention trial // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – P. 1974-1986.
40. Cowley M., Conway B.P., Campochiaro P.A. et al. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy // Arch. Ophthalmol. – 1989. – Vol. 107. – P. 1147-1151.
41. Cunha-Vaz J. The blood-ocular // Surv. Ophthalmol. – 1979. – Vol. 23, No. 5. – P. 279-296.
42. D'Amico D.J., Goldberg M.F., Hudson H. et al. Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): Interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy // Retina. – 2003. – Vol. 23. – P. 14-23.
43. Eckardt C., Eckardt U., Conrad H.G. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 237, No. 4. – P. 313-325.
44. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptor // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9, No. 6. – P. 669-676.
45. Gonzales C.R. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis // Retina. – 2005. – Vol. 25, No. 7. – P. 815-827.
46. Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr. et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, No. 27. – P. 2805-2816.
47. Hawkins B.S., Bressler N.M., Miskala P.H. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11 // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111, No. 11. – P. 1967-1980.
48. Heiduschka P., Fietz H., Hofmeister S. et al. Penetration of Bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 48, No. 6. – P. 2814-2823.
49. Heier J.S., Boyer D.S., Ciulla T.A. et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration // Arch. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 124. – P. 1532-1542.
50. Hurler S., Postgens H., Schmidt J. et al. Pigment epithelium defects after submacular surgery for choroidal neovascularization: first results // Ophthalmologica. – 2000. – Vol. 214. – P. 122-125.
51. Johnson N.F., Foulds W.S. Observations on the retinal pigment epithelium and retinal macrophages in experimental retinal detachment // Br. J. Ophthalmol. – 1977. – Vol. 61. – P. 564-572.
52. Jonas J.B., Hayler J.K., Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy // Br. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 84. – P. 1064-1067.
53. Kaiser R.S., Berger J.W., Maguire M.G. et al. Laser burn intensity and the risk of choroidal neovascularization in the CMVPT Fellow Eye Study // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – P. 826-832.
54. Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E. et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 148, No. 1. – P. 43-58.
55. Lambert H.M., Capone A.Jr., Aaberg T.M. et al. Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration // Am. J. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 113. – P. 257-262.
56. L'Esperance F.A. Clinical applications of the organic dye laser // Ophthalmology. – 1985. – Vol. 92, No. 11. – P. 1592-1600.
57. L'Esperance F.A. The ocular histopathologic effect of krypton and argon laser radiation // Amer. J. Ophthalmol. – 1969. – Vol. 68, No. 2. – P. 263-273.
58. Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial // Arch. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 108, No. 6. – P. 816-824.
59. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials // Arch. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 109, No. 8. – P. 1109-1114.
60. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial // Arch. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 109, No. 9. – P. 1232-1241.
61. Michels S., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for Neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112. – P. 1035-1047.
62. Miller J.W., Schmidt-Erfurth U., Sickenberg M. et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in phase 1 and 2 study // Arch. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117, No. 9. – P. 1161-1173.
63. Mitka M. Study aims to clarify efficacy, safety of eye drug treatments // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 1538-1539.
64. Nguyen Q.D., Shah S.M., Hafiz G. et al. A phase I trial of an IV – administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – P. 1522.
65. Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D. et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1150-1155.
66. Penn J.S., Rajaratnam V.S., Collier R.J., Clark A.F. The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42. – P. 283-290.
67. Raab O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien // Biology. – 1900. – Bd. 39. – S. 524-529.
68. Rich R.M., Rosenfeld P.J., Puliafito C. et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // Retina. – 2006. – Vol. 26. – P. 495-511.
69. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1419-1431.
70. Roth D.B., Chieh J., Spirn M.J. et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection // Arch. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 121. – P. 1279-1282.
71. Schmidt-Erfurth U., Müller J.W., Sickenberg M. et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study // Arch. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117, No. 9. – P. 1177-1187.
72. Schmidt-Erfurth U., Schlotzer-Schrehard U., Cursiefen C. et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2003. – Vol. 44, No. 10. – P. 4473-4480.
73. Schmidt-Erfurth U. Results from the PIER study Presented at Asian Pacific Association of Ophthalmologists Annual Meeting (APAO). – Singapore, 2006.
74. Schmidt J.C., Rodrigues E.B., Meyer C.H. et al. Is membrane extraction in cases of exudative age-related macular degeneration still up-to-date? A 4-year resume // Ophthalmologica. – 2003. – Vol. 217. – P. 401-407.
75. Schraermeyer U., Henke-Fahle S., Grisanti S. et al. Evidence for transport of Bevacizumab (Avastin) through the retina by muller cells in rabbits // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47. – Abstr. 4169.
76. Shimada H., Fujita K., Matsumoto Y. et al. Surgical excision of type 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration // Retina. – 2003. – Vol. 23, No. 4. – P. 463-468.
77. Slakter J.S., Bochow T.W., D'Amico D.J. et al. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113, No. 1. – P. 3-13.
78. Steinbrook R. The price of sight — ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 335. – P. 1409-1412.
79. Takahashi K., Saishin Y., King A.G. et al. Suppression and regression of choroidal neovascularization by the multitargeted kinase inhibitor pazopanib // Arch. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 127. – P. 494-499.
80. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende wirkung fluoreszierender substanzen. – Leipzig: FCW Vogel, 1907.
81. Tatar O., Adam A., Shinoda K. et al. Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy // Am. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 142, No. 1. – P. 95-104.

82. *Tomany S., Wang J., van Leeuwen R. et al.* Risk factors for incident age-related macular degeneration. Pooled findings from 3 continents // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – P. 1280-1287.
83. *Thomas M.A., Grand M.D., Williams D.F. et al.* Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization // *Ophthalmology*. – 1992. – Vol. 99. – P. 952-968.
84. *Toth C.A., Lapolice D.J., Banks A.D., Stinnett S.S.* Improvement in near visual function after macular translocation surgery with 360-degree peripheral retinectomy // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 242, No. 7. – P. 541-548.
85. Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants, TAP study group principal investigators; VIP study group principal investigators. Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes // *Retina*. – 2002. – Vol. 22. – P. 6-18.
86. *Yu S.Y., Viola F., Damico F.M., D'Amico J.* Retinal toxicity of intravitreal triamcinolone acetonide: a morphologic study presentation // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2004. – Vol. 45, Suppl. – P. 1930.

## Глава

## 5

## Морфофункциональные типы неоваскулярной мембраны



---

## 5.1. Дизайн клинического исследования

---

Этот раздел работы направлен на демонстрацию взаимосвязи морфологических особенностей ХНВ и изменений функций центрального отдела сетчатки, подтвержденных различными диагностическими методами исследования.

В основу клинического раздела работы по исследованию морфофункциональных особенностей макулярной области при ВМД легли результаты комплексного обследования и лечения 300 пациентов (300 глаз) с влажной формой ВМД. Целью исследования являлось определение корреляционной взаимосвязи патологического процесса макулярной области при формировании мембраны с функциональными данными.

Все клинические исследования проводили с разрешения Комитета по этике ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан».

В группе наблюдений находились 185 женщин и 115 мужчин. Средний возраст пациентов составил  $56 \pm 13$  лет.

Для диагностики и оценки результатов лечения были использованы офтальмологические и статистические методы исследования. Всем пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование, включающее:

- определение остроты зрения с коррекцией по таблице Головина-Сивцева, биомикроскопию;
- офтальмобиомикроскопию с использованием асферической линзы 78 дптр;

- флуоресцентную ангиографию с использованием фундус камеры (FF 450 plus, Carl Zeiss; SLO HRA II, Heidelberg Engineering);

- оптическую когерентную томографию (OCT RetinaScan-3000, SOCT Copernicus HR, Optopol Technology);

- микропериметрию (MP1 Microperimeter, Nidek Technologies);

- морфометрическую оценку макулярной области с использованием программы «Диагностическое программное обеспечение патологии глазного дна».

При проведении микропериметрии использовался стандартный стимул размером  $0,43^\circ$  (Goldmann III) и длительностью 200 мс. Применялась автоматическая программа, тестирующая 45 точек в пределах  $12^\circ$  с центром в области фиксации, исследование проводилось с точностью до 2 дБ. Локализация точки фиксации и стабильность фиксации во времени определялись с помощью фиксационного теста.

Сроки послеоперационного наблюдения составили 3 месяца. Флуоресцентная ангиография проводилась до лечения для выявления и определения активности неоваскулярной мембраны. Оптико-когерентная томография выполнялась ежемесячно, микропериметрия — до, через 1 и 3 месяца после начала лечения. Для оценки морфометрических показателей глазного дна использовалась программа, разработанная в отделении витреоретинальной и лазерной хирургии — «Диагностическое программное



**Рис. 5.1.** Распределение пациентов в зависимости от клинко-морфологических особенностей центральной области сетчатки при влажной форме возрастной макулярной дегенерации.

обеспечение патологии глазного дна» (Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Гильманшин Т.Р., Ярмухаметова А.Л., Ахтямов К.Н.; свид. о госрегистрации № 2012612047 от 22.02.2012 г.).

В зависимости от исходных клинко-морфологических характеристик патологического процесса пациенты были разделены на 5 сопоставимых групп (рис. 5.1):

- 1-я группа (60 глаз) — субпигментная неоваскулярная мембрана (скрытая);
- 2-я группа (60 глаз) — классическая неоваскулярная мембрана;
- 3-я группа (60 глаз) — смешанная неоваскулярная мембрана;
- 4-я группа (60 глаз) — активная фиброваскулярная мембрана;
- 5-я группа (60 глаз) — фиброваскулярная мембрана с низкой степенью активности.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программ Microsoft Excel 97, Statistica 6,0. Использовались критерий Вилкоксона, критерий Фридмана для связанных совокупностей, критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

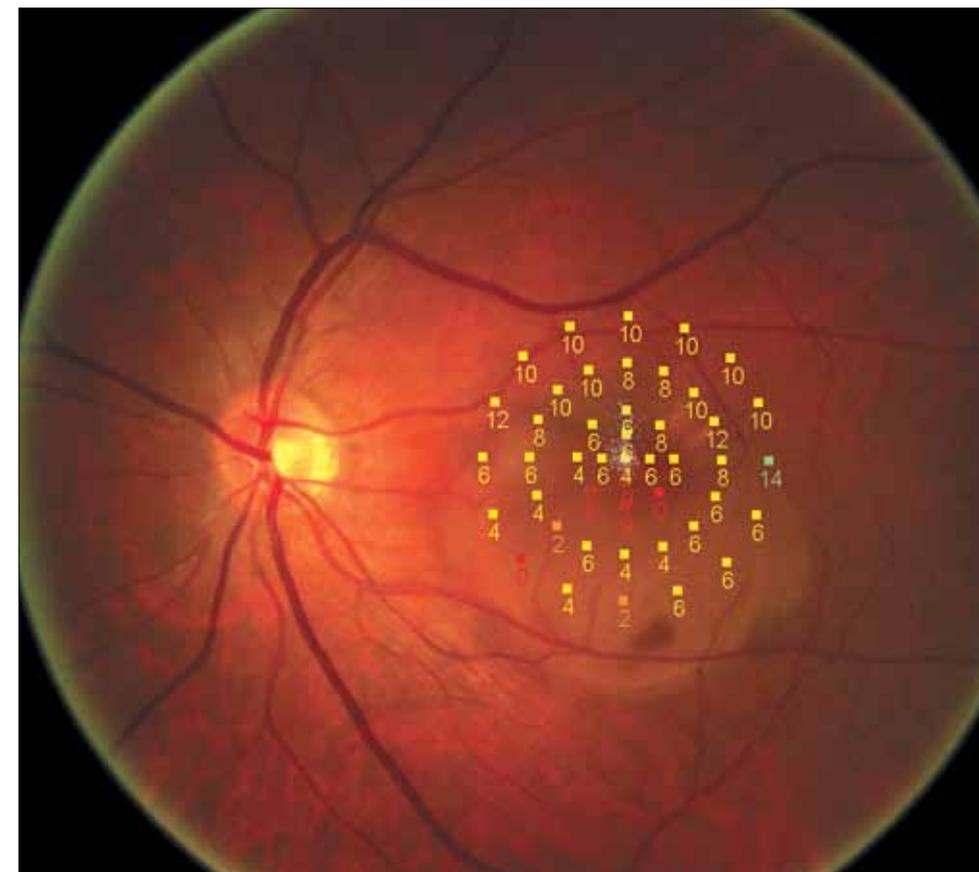
Для оценки функционального состояния макулы при различных вариантах течения заболевания и эффективности проводимого лечения был использован метод микропериметрии. Данный вид обследования позволяет оценить световую чувствительность макулы при низкой остроте зрения, нестабильной и смещенной точке фиксации. Неоспоримым преимуществом микропериметрии является возможность наложения данных обследования на цветную фотографию глазного дна, что позволяет точно определить функциональные показатели патологического очага.

## 5.2. Клинико-морфологические особенности макулярной области при различных формах неоваскулярных мембран

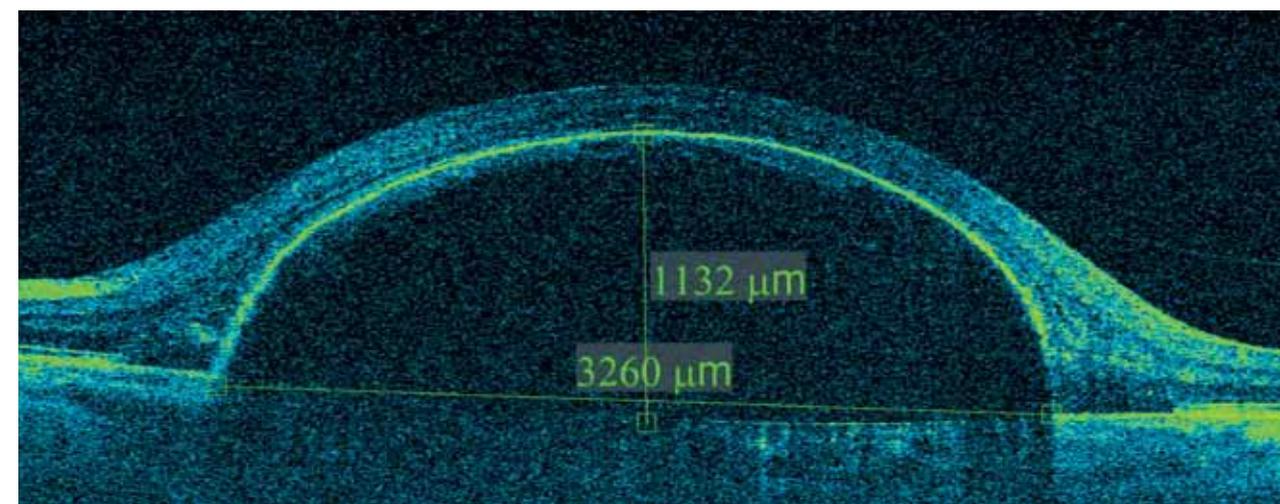
### Скрытая неоваскулярная мембрана

У пациентов с отслойкой пигментного эпителия и формированием скрытой ХНВ острота зрения умеренно снижена и в среднем составляет  $0,34 \pm 0,06$ . Офтальмоскопически определяется проминирующий в сторону стекловидного тела очаг с четкими контурами, вокруг очага в некоторых случаях визуализируются мягкие и сливные друзы. На ФАГ определяется неравномерная точечная гиперфлуоресценция с поздней диффузией красителя. На снимках ОКТ макулы выявляется экссудативная

отслойка пигментного эпителия с оптически прозрачным содержимым. Невозможность визуализации скрытой ХНВ, очевидно, связана с экранизирующим влиянием пигментного эпителия. Архитектоника слоев сетчатки нарушена минимально, определяется деструкция слоя пигментного эпителия и фоторецепторов. Фовеолярное углубление отсутствует. Вне зависимости от высоты отслойки сетчатки фиксация взгляда остается центральной, стабильной. Средние показатели световой чувствительности снижены и составляют  $5,4 \pm 0,7$  дБ ( $p < 0,01$ ) (рис. 5.2, 5.3).



**Рис. 5.2.** Микропериметрия макулы пациента с экссудативной отслойкой пигментного эпителия; острота зрения 0,1 с корр. + 1,75 дптр = 0,4.



**Рис. 5.3.** Оптическая когерентная томография макулы того же пациента с экссудативной отслойкой пигментного эпителия.

### Классическая неоваскулярная мембрана

У пациентов с классической ХНВ острота зрения в среднем составляет  $0,2 \pm 0,04$ . Офтальмоскопически определяется экссудативный очаг отслойки нейроэпителия с геморагиями. На ФАГ выявляется раннее прокрашивание ХНВ, прогрессивное увеличение и распространение гиперфлуоресценции за пределы первоначальных границ. По данным ОКТ, под слоем нейроэпителия определяется оптически неоднородное образование — классическая ХНВ. Слой ПЭС отсутствует в области прорастания ХНВ, однако при этом визуализируется на остальных участках под неоваскулярной мембраной. По периферии от неоваскулярной мембраны определяется отслойка нейроэпителия с оптически прозрачным содержимым. По данным микропериметрии, точка фиксации располагается на расстоянии  $2-10^\circ$  от фовеа. При субфовеальном расположении ХНВ смещение точки фиксации происходит на границу между функционально активной тканью и тканью с грубым нарушением световой чувствительности. Клиновидное снижение показателей световой чувствительности до  $0-2$  дБ при наложении данных микропериметрии на цифровую фотографию глазного дна соответствует области прорастания неоваскулярной мембраны. Показатели световой чувствительности снижены ( $p < 0,001$ ) и в среднем составляют  $3,8 \pm 1,0$  дБ (рис. 5.4, 5.5).

### Смешанная неоваскулярная мембрана

У пациентов со смешанной ХНВ острота зрения в среднем составляет  $0,15 \pm 0,03$ . Офтальмоскопически визуализируется экссудативный очаг с отложением экссудата под пигментный и нейроэпителий, по периферии отслойки выявляются мягкие и твердые друзы, в некоторых случаях — очаги гиперпигментации. На ФАГ выявляется ранняя гиперфлуоресценция с быстрым распространением красителя за пределы первоначальной границы, в позднюю фазу присоединяется неравномерная

гиперфлуоресценция с незначительной диффузией красителя. На ОКТ определяется отслойка пигментного эпителия, по периферии и над которой в местах дефекта пигментного эпителия визуализируется экссудативная отслойка нейроэпителия и участки кистозного отека сетчатки. При прорастании мембраны через пигментный эпителий визуализируется оптически неоднородный очаг — ХНВ. В области прорастания ХНВ определяется отсутствие слоя пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов. На остальных участках слой ПЭС и фоторецепторов визуализировался в виде гиперрефлективной линии. По данным микропериметрии, при субфовеальном расположении мембраны точка фиксации смещается на границу роста ХНВ, в пределах  $2-4^\circ$  от фовеа, фиксация остается центральной. Средние показатели световой чувствительности снижены до  $4,0 \pm 1,0$  дБ ( $p < 0,001$ ). При попадании стимулов на область прорастания неоваскулярной мембраны выявляется резкое снижение показателей световой чувствительности до  $0-2$  дБ (рис. 5.6, 5.7).

### Активная фиброваскулярная мембрана

У пациентов с активной фиброваскулярной мембраной острота зрения в среднем составляет  $0,08 \pm 0,02$ . Офтальмоскопически субретинально определяется фиброзная ткань. В некоторых случаях офтальмоскопируются геморагии. На ФАГ определяется ранняя гиперфлуоресценция с экстравазальным выходом красителя и распространением его в ходе исследования. По данным ОКТ, под слоем нейроэпителия определяется гиперрефлективное образование — фиброваскулярная ткань, по периферии и над которой может определяться незначительная экссудативная отслойка нейроэпителия, интратретинальные кисты. Пигментный эпителий и фоторецепторы в области ХНВ отсутствуют на всем протяжении расположения фиброваскулярной мембраны. Центр области фиксации располагается в  $3-12^\circ$  от фовеа. Выявлено грубое нарушение световой чувствительности до  $0$  дБ ( $p < 0,001$ ) в области формирования субретинального рубца. Средние показатели световой чувствительности снижены до  $1,7 \pm 0,6$  дБ ( $p < 0,001$ ) (рис. 5.8, 5.9).

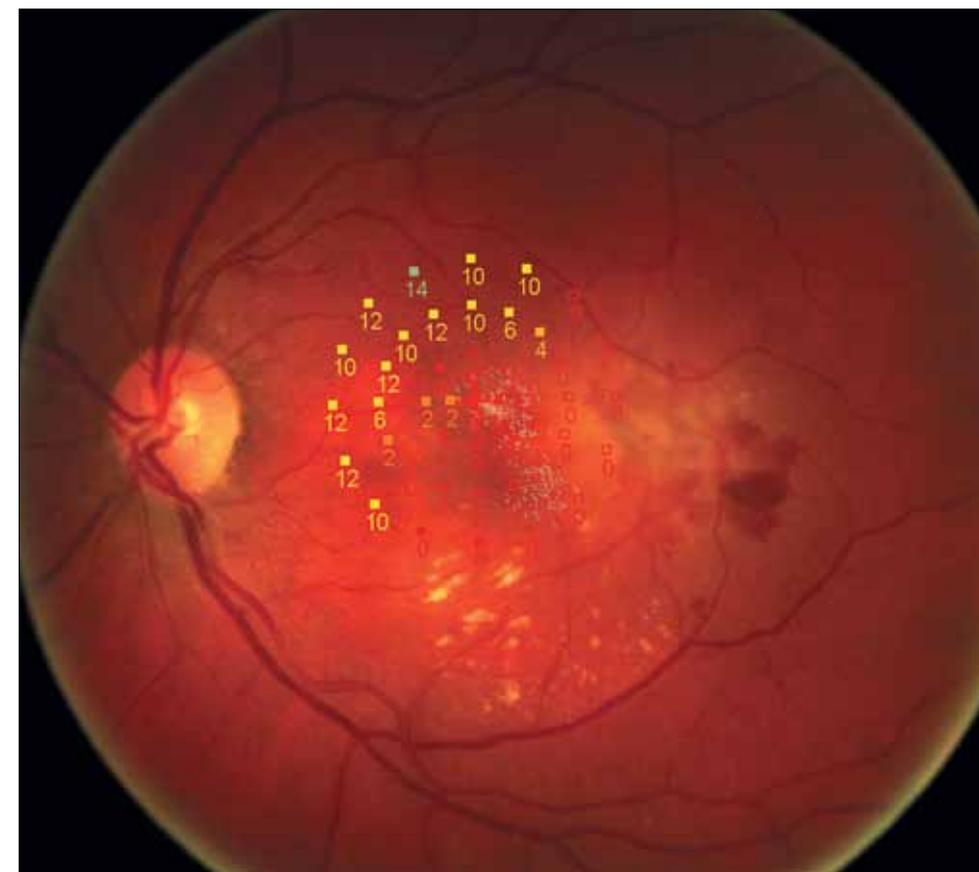


Рис. 5.4. Микропериметрия макулы пациента с активной классической неоваскулярной мембраной; острота зрения  $0,3$  н/к.

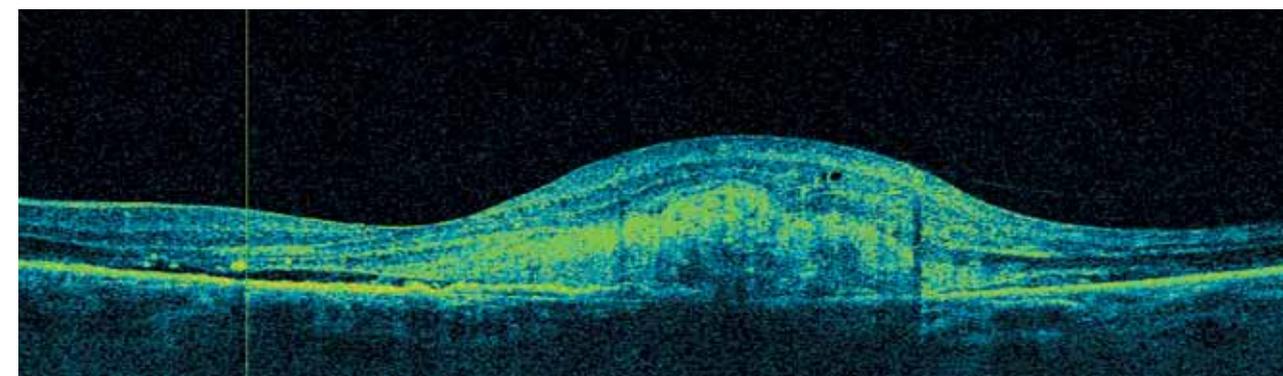
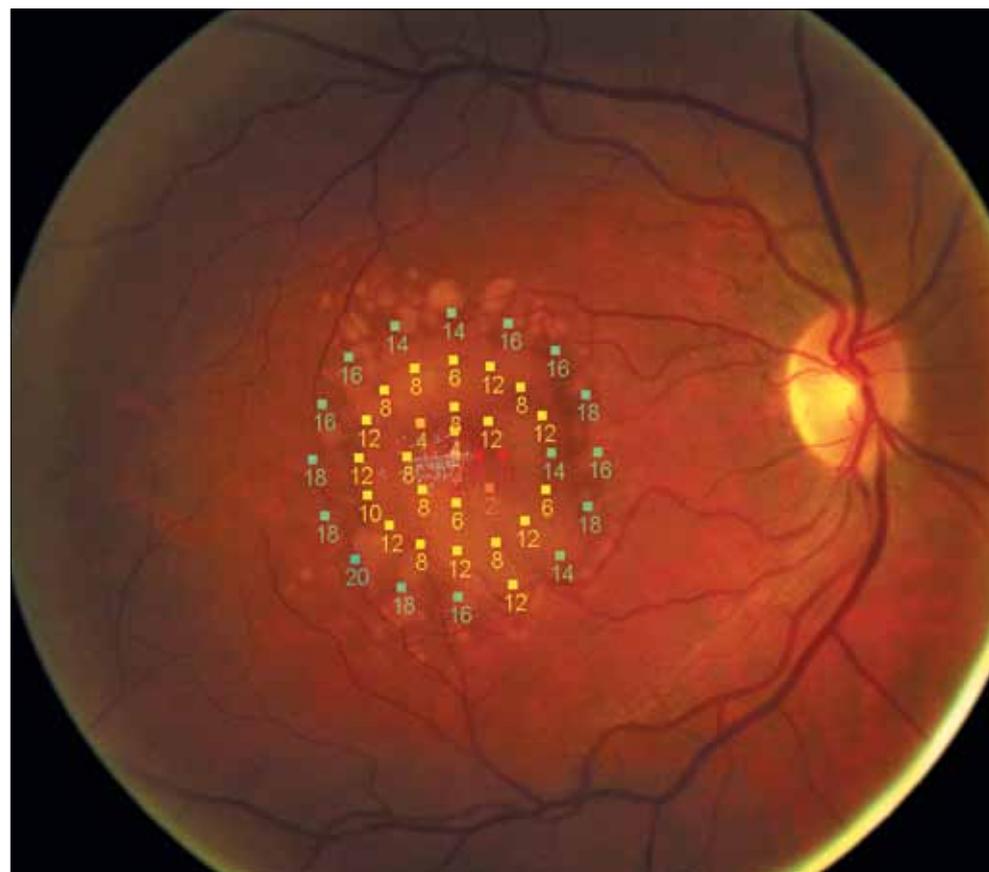
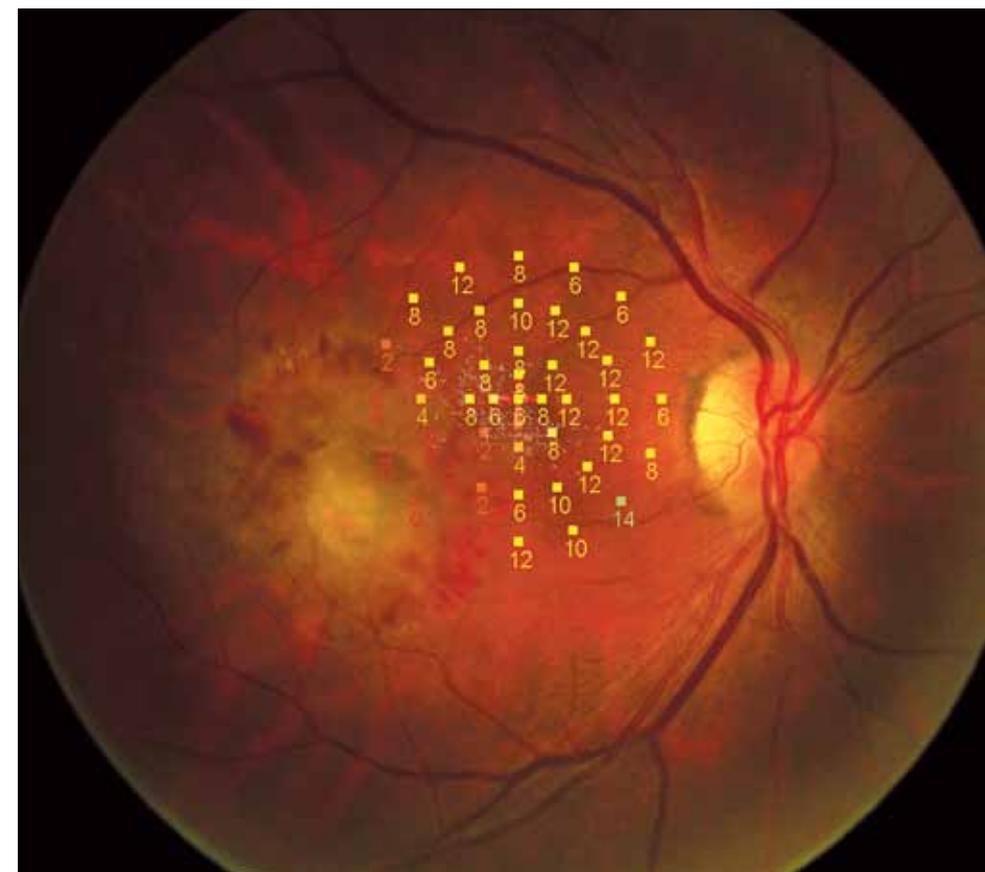


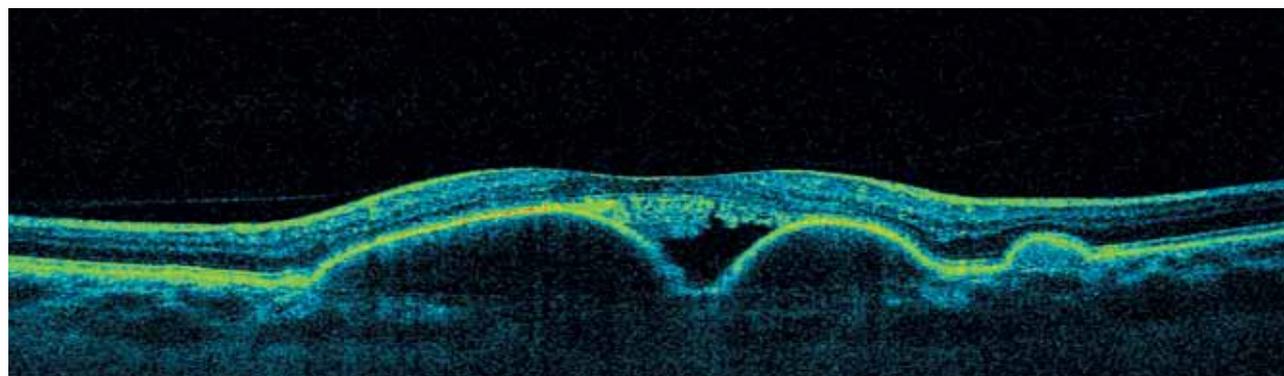
Рис. 5.5. Оптическая когерентная томография макулы того же пациента с активной классической неоваскулярной мембраной.



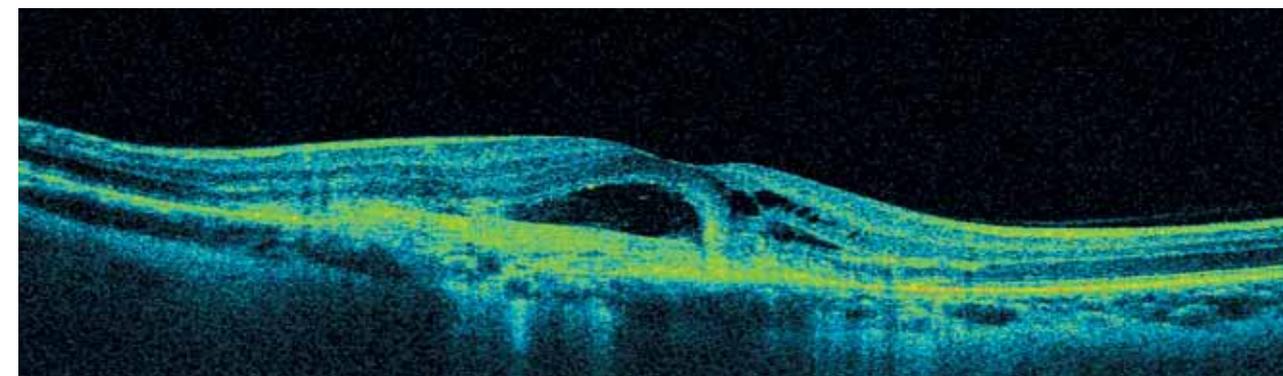
**Рис. 5.6.** Микропериметрия макулы пациентки со смешанной неоваскулярной мембраной; острота зрения 0,2 с корр. + 1,75 дптр = 0,3.



**Рис. 5.8.** Микропериметрия макулы пациентки с активной фиброваскулярной мембраной; острота зрения 0,1 н/к.



**Рис. 5.7.** Оптическая когерентная томография макулы той же пациентки со смешанной неоваскулярной мембраной.



**Рис. 5.9.** Оптическая когерентная томография макулы той же пациентки с активной фиброваскулярной мембраной и явлениями фиброза.

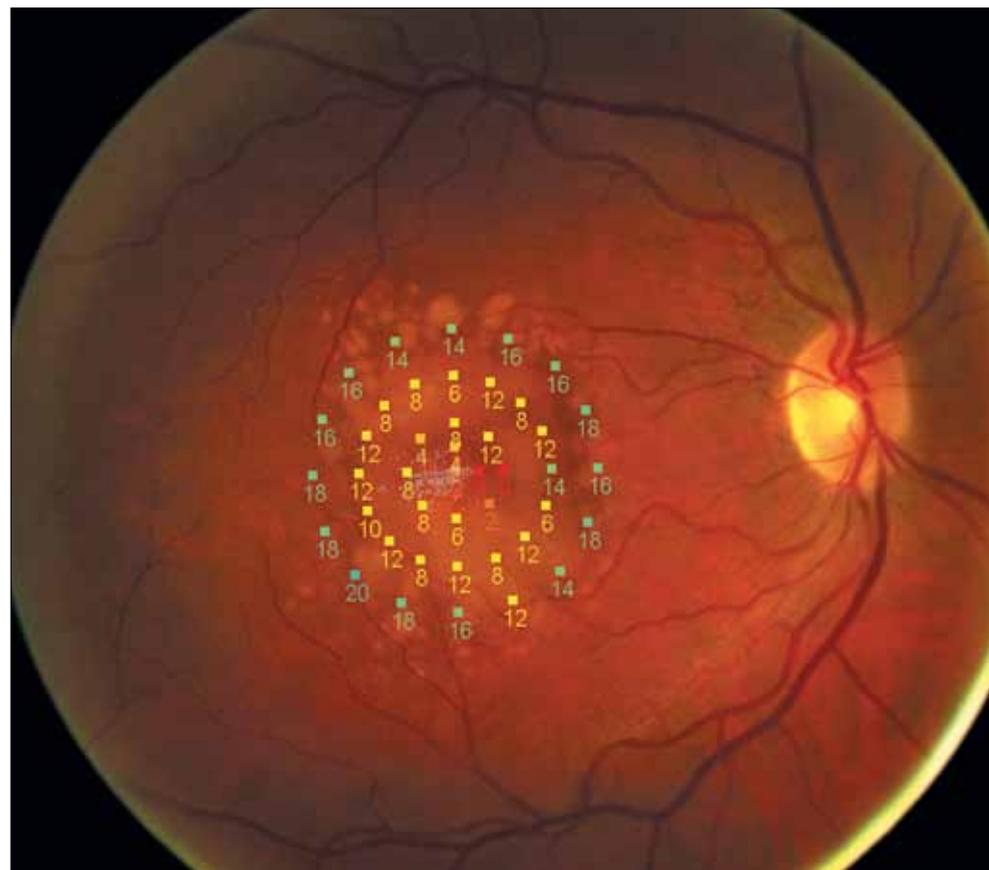


Рис. 5.10. Микропериметрия макулы пациентки с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности.

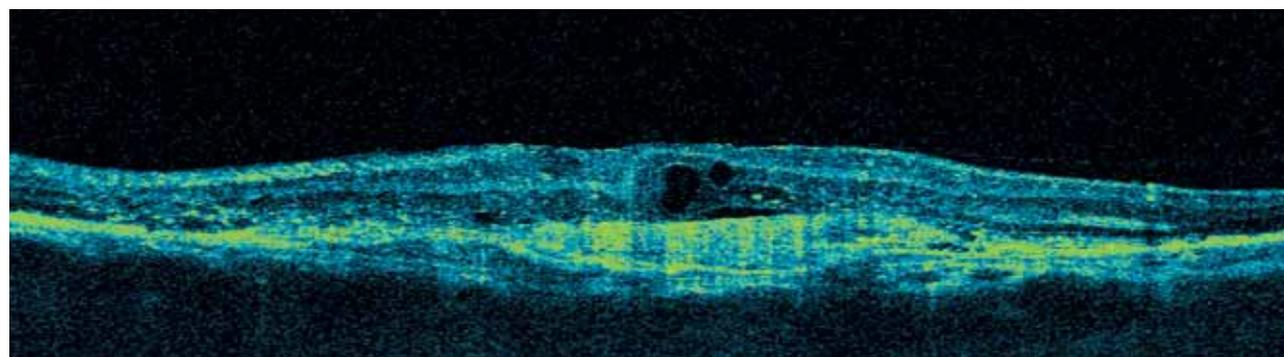


Рис. 5.11. Оптическая когерентная томография макулы той же пациентки с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности.

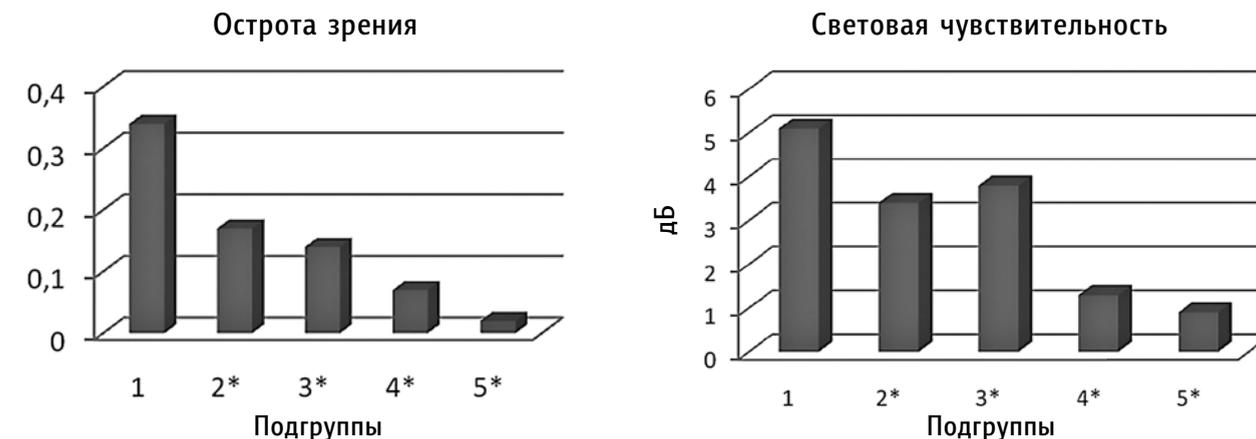


Рис. 5.12. Показатели остроты зрения и световой чувствительности: 1 — подгруппа со скрытой неоваскулярной мембраной; 2 — подгруппа с классической неоваскулярной мембраной; 3 — подгруппа со смешанной неоваскулярной мембраной; 4 — подгруппа с активной фиброваскулярной мембраной; 5 — подгруппа с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности.

Примечание: \*  $p < 0,01$  при попарном сравнении групп.

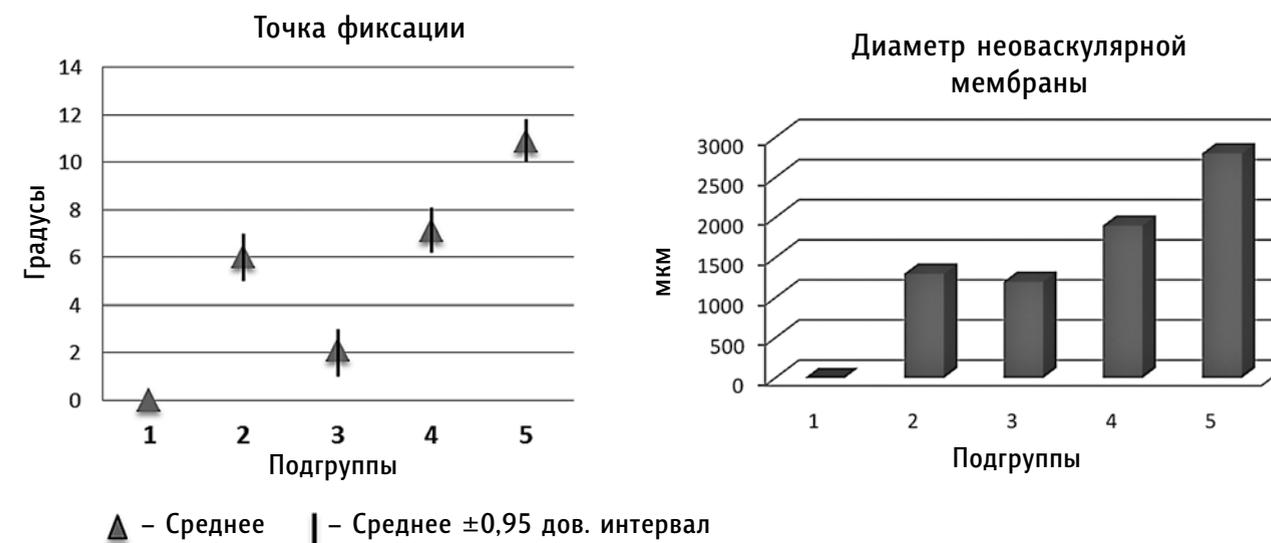


Рис. 5.13. Расположение точки фиксации и диаметр неоваскулярной мембраны: 1 — подгруппа со скрытой неоваскулярной мембраной; 2 — подгруппа с классической неоваскулярной мембраной; 3 — подгруппа со смешанной неоваскулярной мембраной; 4 — подгруппа с активной фиброваскулярной мембраной; 5 — подгруппа с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности.

### Фиброваскулярная мембрана низкой степени активности

У пациентов с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности острота зрения в среднем составляет  $0,03 \pm 0,01$ . Офтальмоскопически субретинально визуализируется фиброзная ткань. На ФАГ выявляется

поздняя гиперфлуоресценция, без распространения красителя за пределы первоначальных границ. По данным ОКТ, под слоем нейроэпителия определяется оптически плотное образование — фиброваскулярная ткань. Пигментный эпителий и фоторецепторы в области патологического очага отсутствуют на всем протяжении. Отслойки нейро- или пигментного эпителия не выявлено ни в одном из случаев. В 44% случаев

сетчатка над фиброваскулярной тканью истончена, в 56% случаев определяется кистозный отек сетчатки. Центр области фиксации располагается эксцентрично в 8-14° от фовеа. Выявлено грубое нарушение показателей световой чувствительности до 0 дБ ( $p < 0,001$ ) в области формирования субретинального рубца. Средние показатели световой чувствительности снижены и составляют  $1,2 \pm 0,6$  ( $p < 0,001$ ) (рис. 5.10, 5.11).

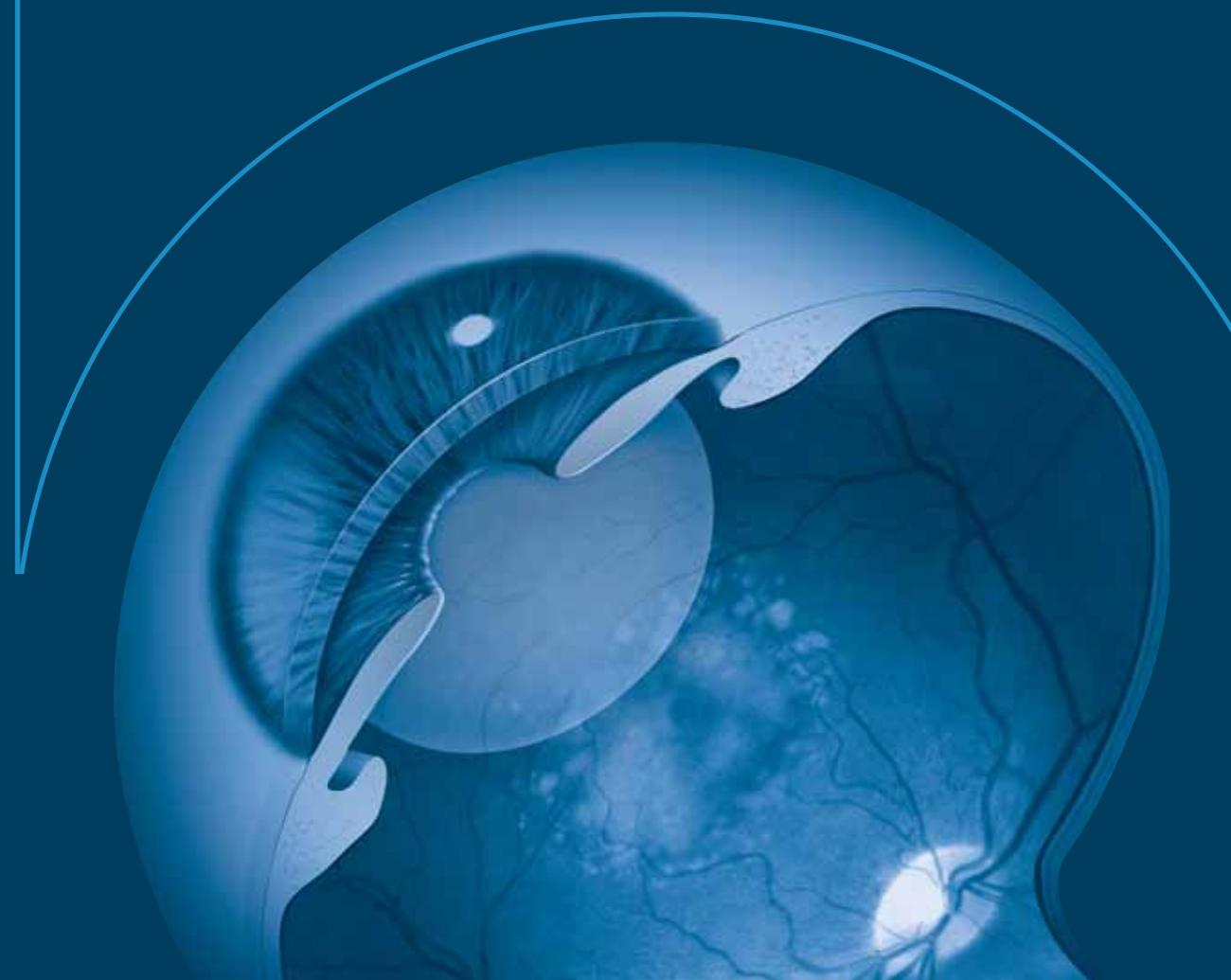
Установлено, что смещение точки фиксации от фовеолы происходит при прорастании неоваскулярной мембраны через пигментный

эпителий. На основании корреляционного анализа функциональных и анатомических показателей выявлена сильная обратная корреляционная зависимость остроты зрения от диаметра неоваскулярной мембраны, прямая сильная корреляционная зависимость локализации точки фиксации от диаметра неоваскулярной мембраны ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ). Между показателями световой чувствительности и диаметром неоваскулярной мембраны выявлена обратная корреляционная зависимость средней степени силы ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 5.12, 5.13).

## Глава

## 6

## Экспериментальная модель дегенерации сетчатки



---

Экспериментальные модели необходимы для понимания патогенеза заболевания и оценки эффективности проводимого лечения. При моделировании заболевания возможен подбор оптимальных методов терапии для коррекции патологического процесса. Современные экспериментальные модели позволяют обеспечить доклинические испытания многих лекарственных препаратов.

Проблема моделирования чрезвычайно сложная. Задача ее состоит в том, чтобы по результатам проводимых с помощью моделей экспериментов выявить свойства и характерные особенности изучаемой болезни, возникающей и развивающейся в такой сложной системе, как живой организм. Для создания моделей, которые могли бы быть максимально полезными, необходимо выбрать один или два существенных признака, общих для оригинала и модели. При этом обычно следует руководствоваться общими типами патологического процесса, а не их индивидуального выражения (Давыдовский И.В., 1969).

Создание адекватной модели болезни или какого-либо отдельного синдрома на животных одного только вида невозможно. Самые простые модели должны разрабатываться в сравнительно физиологическом плане, с учетом особенностей организма животных, предлагаемых для воспроизведения заболевания. Болезни со сложным патогенезом и динамикой развития, такие как ВМД, для своего детального изучения требуют не одной, а нескольких экспериментальных моделей, так как одна модель не может объединить и представить ту большую и динамическую информацию, которая заключается

в каждой определенной болезни или отдельном синдроме. Следовательно, моделирование должно носить комплексный характер, но даже и в этих случаях биологические модели в силу различных видовых особенностей живых существ не могут дать исчерпывающего ответа на поставленные вопросы, поэтому переносить в клинику целиком, без поправок, результаты, полученные в эксперименте, было бы ошибочным.

Патологическая неоваскуляризация встречается при ряде офтальмологических заболеваний, в основе которых лежит образование ХНВ. В патогенезе образования ХНВ задействован сложный механизм клеточного синергизма: клетки ПЭС, астроциты, перициты, мюллеровские глиальные клетки. При воздействии экзогенных факторов на данный комплекс происходит развитие ХНВ.

При моделировании патологического процесса макулярной области многие исследователи воздействовали на сетчатку одним из патологических факторов, включая повышенную инсоляцию, гипоксию, диету. По данным литературы, определенного предпочтения в выборе экспериментальных животных для моделирования патологического процесса нет. Это связано с тем, что в основе нозологии лежит формирование ХНВ или патологический ангиогенез, не являющийся видовой принадлежностью.

У некоторых видов животных, в том числе кошек, собак, крыс, мышей, регуляция ангиогенеза может контролироваться изменением уровня кислорода в периферической крови. Так, при гипероксигенации новорожденных особей происходит ингибирование процесса васкуляризации здоровой сетчатки. Подобным эффектом

обладает методика попеременного насыщения периферической крови — чередование гипероксигенации с гипоксигенацией. Учитывая то, что при переводе экспериментального животного в нормальные условия с достаточным уровнем кислорода процессы патологического ангиогенеза нивелируются. Это привело к тому, что изменение режима оксигенации экспериментального животного не сформировалось в отдельную экспериментальную модель, а лишь сохранилось как дополнительный фактор воздействия на сетчатку (Madan A., Penn J.S., 2003). Подобное воздействие как самостоятельная монофакторная модель наиболее актуально при исследовании патологических изменений сетчатки при ретинопатии недоношенных (Smith L.E., 2002), ишемических повреждениях сетчатки (Abbott N.J., 2002).

Наиболее широкое распространение получило воздействие на макулярную зону сетчатки с помощью факторов-мишеней, которые вводят интравитреально. Особенностью использования подобных методик является временной выбор периода гестации. Так, у новорожденных мышей формирование сосудистой сети сетчатки происходит в течение первых 3 недель после рождения: поверхностных сосудистых сетей в течение первых 10 дней, глубоких — на 2-й неделе развития. Несомненно, системное или местное введение препаратов, влияющих на ангиогенез, воздействует на формирование сосудистой сети глаза. Подобные модели отличаются стабильностью патологического процесса и позволяют проводить экспериментальные исследования на более поздних сроках. Негативным моментом является отсутствие условий, приближенных к физиологическим, что определяет некорректность модели для изучения некоторых звеньев патогенеза. Наиболее перспективным при использовании фармакологических препаратов является применение VEGF-факторов для интравитреального введения, что приближает формирование патологического ангиогенеза к картине заболевания.

В настоящее время экспериментальное моделирование патологического процесса в макулярной области определяется несколькими направлениями исследований (Penfold P., Killingsworth M., Sarks S., 1984; Spraul C.W., Grossniklaus H.E., 1997; Grossniklaus H.E., 2000; Kilarski W.W. et al., 2009):

- лазерное воздействие на сетчатку;
- травматическое воздействие на сетчатку;
- использование генномодифицированных животных;
- инфекционная модель.

Используемые модели могут быть модифицированы путем применения цитокинов, учета возраста лабораторных животных, изменения рациона питания и использования других факторов.

Установлено, что хориоидальная неоваскуляризация развивается при наличии повреждения или дефекта мембраны Бруха. Это может являться следствием травматического повреждения сетчатки, дегенеративных процессов, наличия тракционного компонента и/или воспаления. Этот факт определяет основное направление повреждающего фактора.

Несмотря на достаточное количество моделей, направленных на индуцирование патологического процесса в макулярной области, необходимо помнить, что характер и объем повреждения напрямую зависят от вида экспериментального животного и основного повреждающего фактора. В этом разделе мы рассмотрим основные виды моделирования патологического состояния макулярной зоны, которые получили широкое распространение в современной науке.

Материалистическая гносеология исходит из принципа, что «модель является одной из форм познания, специфическим средством отображения материального мира человеком, причем специфика этой формы во многом определяется видом модели. В связи с этим отношение модели к моделируемому объекту — это не отношение тождества, а аналогии». При разработке и последующей оценке экспериментальной модели необходимо исходить из материалистических позиций эволюционного учения и физиологии И.П. Павлова, П.К. Анохина. Разработанная только на такой, подлинно научной базе, подтвержденная приемами сравнительной физиологии и точными взаимно дополняющими друг друга методическими приемами, экспериментальная модель той или иной болезни может быть с умеренной долей вероятности сопоставима с аналогичным состоянием человека. В этом разделе мы рассмотрим, на наш взгляд, наиболее интересные модели развития ХНВ.

## 6.1. Лазериндуцированные модели хориоидальной неоваскуляризации

Основой создания модели ХНВ было использование аргонного лазера в клинике. При воздействии на зону неоваскуляризации было установлено, что лазерное воздействие не убирает неоваскуляризацию, а, наоборот, стимулирует рост новообразованных сосудов. Таким образом, появилась идея использования лазера в экспериментальной медицине с целью создания модели ХНВ (рис. 6.1).

Первые модели лазериндуцированной макулярной дегенерации сетчатки появились в 1979 г. (Ryan S.J., 1991). В качестве объекта исследования были выбраны приматы. Как повреждающий фактор авторы использовали аргонный лазер (488 нм и 514 нм). Зона коагуляции соответствовала 50-200 мкм с экспозицией 0,1-0,5 с. Точность создания лазериндуцированной модели оценивалась по данным флуоресцентной ангиографии, а также офтальмоскопии. Гистологически было показано поражение клеток ПЭС и мембраны Бруха (Killingsworth M.C., Sarks J.P., Sarks S.H., 1990). При сравнительном исследовании поражения макулярной

области при ВМД и поражения сетчатки в эксперименте были выявлены идентичные признаки воспаления — увеличение количества макрофагов в зоне воспаления (Van der Schaft T.L. et al., 1993; Grossniklaus H.E. et al., 2000).

Через сутки после воздействия лазера на сетчатку было установлено поражение зон, которые не подвергались воздействию. Подобные изменения, как выяснилось в последующем, были связаны с развитием экссудативной отслойки сетчатки. Подобные лазериндуцированные модели оказались ценным инструментом для изучения патогенеза ХНВ. Необходимо отметить, что подобное воздействие отражает основной патогенетический механизм — прораствление сосудов через мембрану Бруха.

При проведении иммуногистохимического анализа было установлено, что воздействие на сетчатку аргонного лазера вызывает экспрессию VEGF, TGF-β, что делает эту модель наиболее приближенной к развитию ХНВ в естественных условиях.



Рис. 6.1. Механизм действия лазерного излучения на сетчатку в эксперименте.

В дальнейшем высокая стоимость и этические соображения привели к разработке более дешевых экспериментальных моделей ХНВ — на грызунах. Так, в 1989 г. E.T. Dobi предложил модель ХНВ, основанную на аргонной лазеркоагуляции сетчатки. В качестве подопытных животных были выбраны крысы. В основе механизма формирования неоваскуляризации лежат два основных фактора:

- поражение мембраны Бруха;
- поражение сосудов хориоидеи с образованием кровоизлияний.

Повреждение мембраны Бруха приводит к тому, что сосуды хориоидеи прорастают в слой сетчатки с образованием неоваскулярной мембраны. Несомненно, подобная методика является патогенетически обоснованной, т.к. в ее основе лежит главное звено патогенеза неоваскуляризации — повреждение мембраны Бруха. Тем не менее, по данным ангиографии, использование этой технологии способствует образованию неоваскулярной мембраны только в 24% случаев, а по данным гистологических исследований — только в 60%. Это привело к новому поиску моделирования развития ХНВ.

В 1989 г. R.N. Frank была предложена модель индукции неоваскулярной мембраны с помощью криптонового лазера (синяя или синезеленая длина волны, 500 мкм) с экспозицией 0,02 с. Данная модель использовалась в различных экспериментах на крысах, мышях. При гистологическом исследовании в 100% случаев выявлено формирование неоваскулярной мембраны. Экспериментальные исследования с использованием криптонового лазера помогли выявить роль металлопротеаз в формировании ХНВ (Takahashi T. et al., 2000), тканевого фактора (Boga P.S. et al., 2005), а также провести доклинические испытания ряда лекарственных препаратов.

Альтернативой предложенным моделям были разработанные модели ХНВ у кроликов

и свиней. Кроликам проводилась аргонная лазеркоагуляция сетчатки: мощность излучения — от 150 до 300 мВт, экспозиция — 0,1-0,2 с, диаметр пятна — от 50 до 100 мкм, количество коагулятов — 40-60; расстояние между ними — 2-3 диаметра коагулята (El Dirini A.A., Ogden T.E., Ryan S.J., 1991). Наличие хориоидальной неоваскулярной мембраны подтверждалось ангиографически через 1 неделю после выполненной лазеркоагуляции сетчатки. Свиньям диодная лазеркоагуляция сетчатки выполнялась со следующими параметрами: 75 мкм, 400 мВт, 0,1 с (Saishin Y. et al., 2003).

Преимуществами лазериндуцированной модели ХНВ являются простота, быстрота создания, высокая воспроизводимость и низкая стоимость эксперимента. Недостаток заключается в термическом повреждении сетчатки, что патогенетически отличается от характера основного заболевания. Общими недостатками моделей макулярной дегенерации, воспроизводимых на грызунах, являются маленькие глаза лабораторных животных и отсутствие макулярной области. Несомненно, использование лазерной модели не отражает полной сущности патологического процесса сетчатки, т.к. является искусственной. При длительном исследовании макулярной зоны у экспериментальных животных установлено, что индукция ХНВ является временной, и в дальнейшем происходит ее регрессия. Кроме того, молодые животные более подвержены к воспроизведению неоваскуляризации, что полностью не соответствует развитию ВМД в клинической практике.

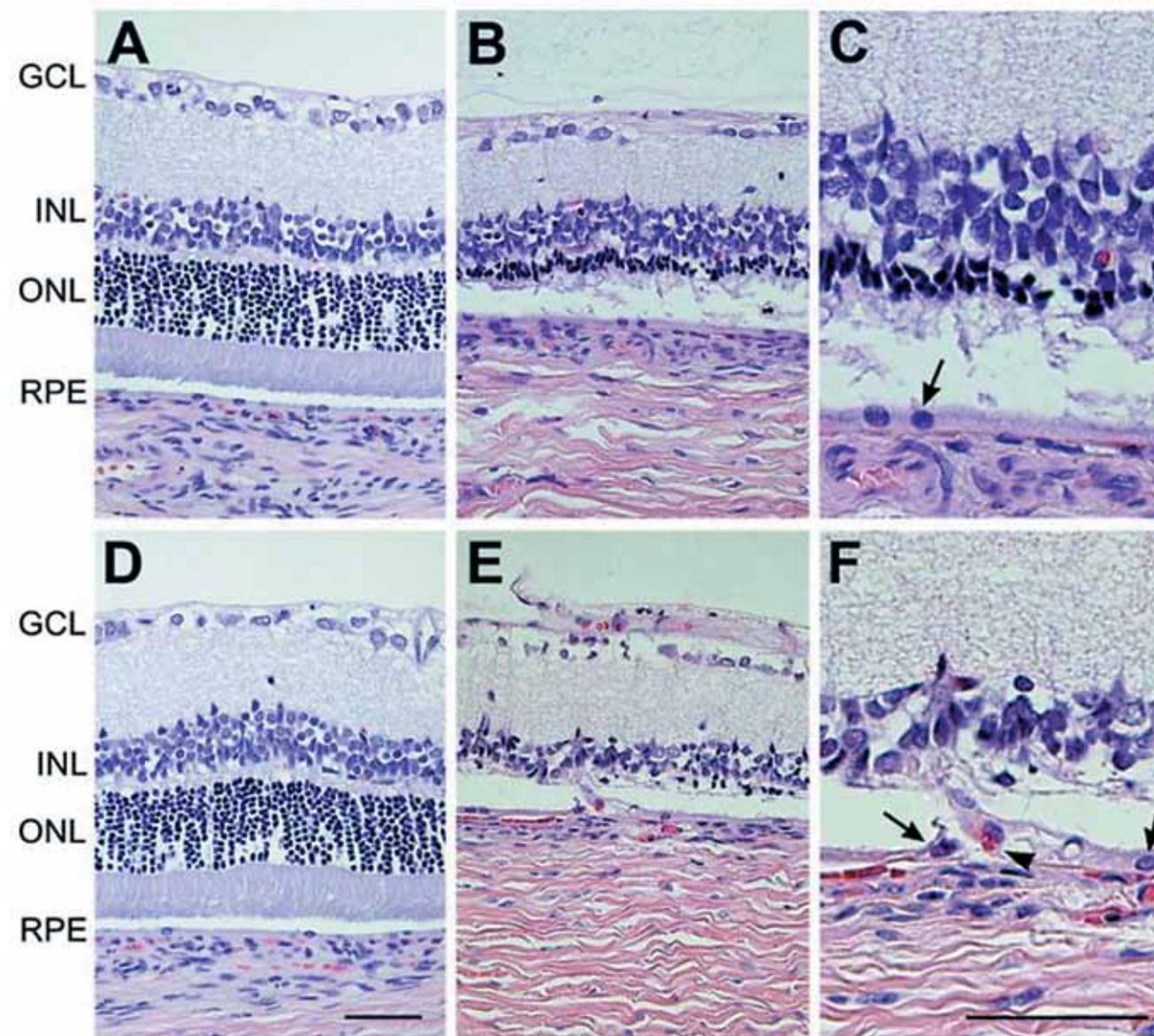
Тем не менее подобные модели отражают некоторые звенья патогенеза, что является важным моментом в понимании сущности патологического процесса в макулярной области.

Лазерная модель ХНВ сыграла немаловажную роль в создании такого метода лечения, как фотодинамическая терапия.

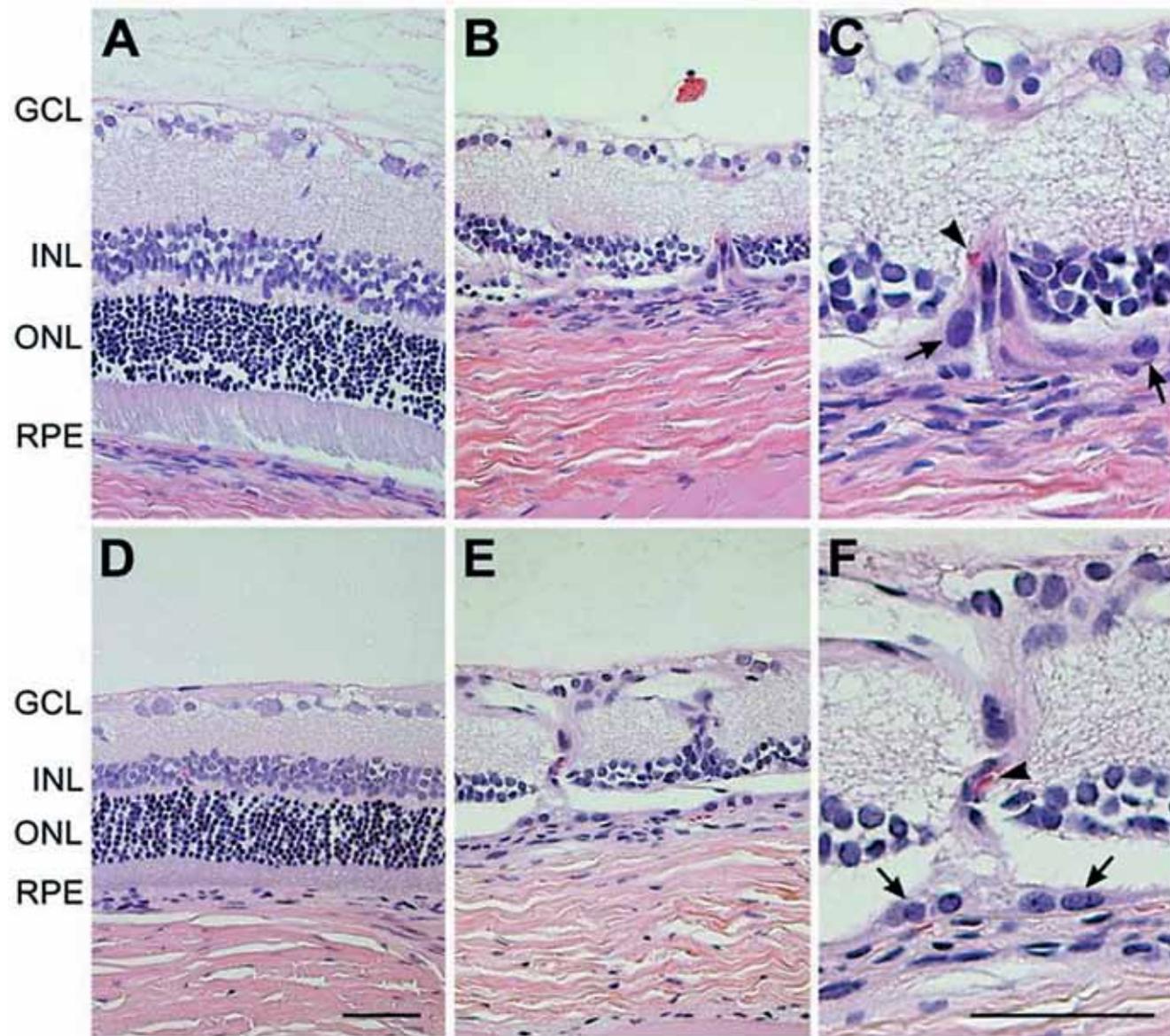
## 6.2. Хориоидальная неоваскуляризация, индуцированная световым излучением

Учитывая выраженность повреждения сетчатки при использовании лазера, была выдвинута гипотеза о наиболее физиологическом методе воспроизведения хориоидальной

неоваскуляризации в эксперименте — использовании светового излучения. Это позволило разработать модели развития ХНВ, приближенные к реальным условиям.



**Рис. 6.2.** Гистологическое исследование макулярной области при световой модели развития ХНВ через 1 месяц эксперимента (Albert D.M., 2010): F — поражение мембраны Бруха с миграцией клеток; D — утолщение центральной зоны фовеолы. Здесь и далее: GCL — слой ганглиозных клеток; INL — внутренний ядерный слой; ONL — наружный ядерный слой; RPE — пигментный эпителий сетчатки. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 20×400.



**Рис. 6.3.** Гистологическое исследование макулярной области при световой модели развития ХНВ через 3 месяца эксперимента (Albert D.M., 2010): B, C, F — поражение мембраны Бруха с прорастанием сосудов; D — утолщение центральной зоны фовеолы. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 20×400.

В 2010 г. D.M. Albert провел эксперимент на лабораторных крысах линии Wistar. Для этого животных помещали на 12 часов под 3000-люксовый циклический свет на 1, 3, 6 месяцев. Генетических изменений у животных выявлено не было. Крысы содержались в условиях полного доступа к воде. Изменения на глазном дне визуализировались только через 4 недели эксперимента. Гистологические исследования выявили,

что ХНВ под пигментным эпителием появляется к концу 1 месяца экспериментального исследования, это определило факт поражения мембраны Бруха (рис. 6.2). Необходимо отметить, что мембрана была выявлена только в макулярной зоне. Парацентрално были выявлены очаги атрофических изменений. Для исследования макулярной зоны использовалась офтальмоскопия, ОКТ, ФАГ, гистологические методы исследования.

Через 3 месяца исследований в области неоваскуляризации были выявлены новообразованные сосуды, прободающие мембрану Бруха (рис. 6.3.), анастомозы с сосудами сетчатки появлялись к 6 месяцу. В сетчатке облученных животных происходили процессы перекисидации полиненасыщенных жирных кислот, что указывало на окислительный стресс. Циклический свет также вызывал атрофию сетчатки, друзоподобные отложения.

Преимущество данной модели заключается в возможности воспроизведения ХНВ без повреждения мембраны Бруха механическим или лазерным путем.

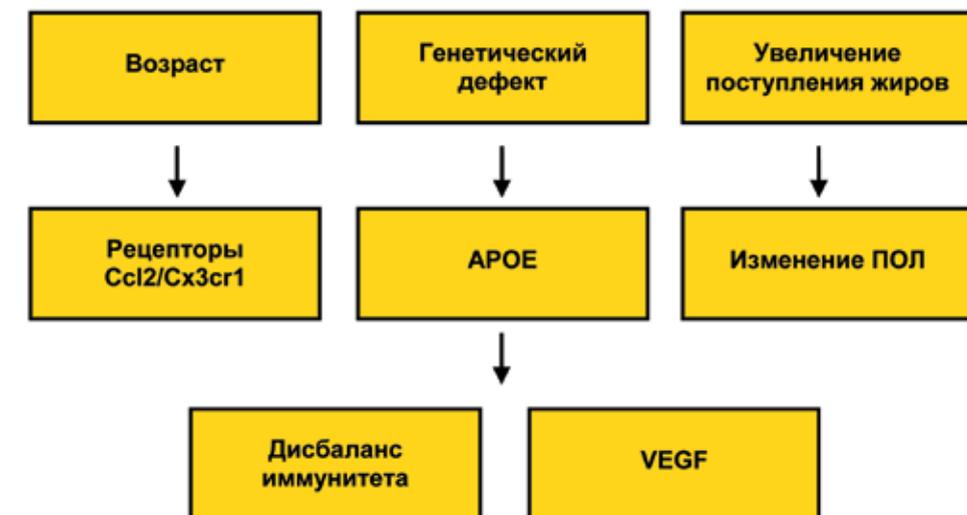
Подобная модель основывается на патогенетических принципах возникновения макулярной дегенерации сетчатки. Отрицательным моментом является отсутствие возможности 100% воспроизведения поражения ПЭС, а следовательно, и развития ХНВ.

### 6.3. Генномодифицированные модели макулярной дегенерации

Несмотря на то что существует достаточно большое количество моделей макулярных дегенераций, сравнительно небольшое количество моделей приводит к развитию ХНВ. Было установлено, что повышенной экспрессии VEGF сетчаткой или слоем ПЭС недостаточно для развития ХНВ. Основная роль в развитии ХНВ отводится повреждению мембраны Бруха (Rakoczy P.E. et al., 2006).

Изменение генома экспериментальных животных повышает риск развития патологического

процесса в ПЭС. Так, уменьшение аллелей гена, отвечающего за рецепторы Ccl2/Cx3cr1, приводит к накоплению уровня N-ретинолидин-N-ретинолэтаноламина и снижению уровня ERp29 в клетках ПЭС (Chan C.C. et al., 2008). При содержании подобных генномодифицированных животных на диете с низким содержанием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот происходит деструкция пигментного эпителия и накопление друзоподобного материала. Эти факторы в 15% дают развитие неоваскуляризации.



**Рис. 6.4.** Механизм генномодифицированной модели макулярной дегенерации.

Стоит уделить внимание модели ХНВ, разработанной J. Ambati et al. (2003). В данной модели у генномодифицированных мышей был смоделирован недостаток *Scx2/Ccl2*, что приводило к недостаточному привлечению макрофагов в район ПЭС и мембраны Бруха и в конечном итоге к накоплению С5а и IgG и формированию ХНВ в 25% случаев.

Оригинальной является модель индукции ХНВ, основанная на соединении 3 факторов риска развития заболевания (рис. 6.4) (Malek G. et al., 2005):

- возраст;
- экспрессия изоформ аполипопротеина E (АРОЕ);
- диета, богатая холестерином и насыщенными жирными кислотами.

У мышей старше 1 года и на диете, богатой холестерином, дефект в области человеческого АРОЕ4 гена через 8 недель приводит к развитию изменений, сходных с таковыми при сухой и влажной формах ВМД.

## 6.4. Модель макулярной дегенерации, индуцированная хирургическим путем

В 1979 г. рядом ученых предложена модель развития ХНВ, основанная на хирургической технике (Ryan S.J., 1979). В основе подобного вмешательства лежит транссклеральное и эндо-витреальное введение лекарственных веществ в субретинальное пространство с целью повреждения мембраны Бруха. В основном к подобным лекарственным веществам относятся энзимы.

Модель макулярной дегенерации может быть получена путем механического повреждения сетчатки, инъекции синтетических пептидов, вирусных векторов, содержащих фактор роста эндотелия сосудов, и инертных синтетических материалов (Chan C.C. et al., 1990). Подобные модели отличаются простотой воспроизведения, высокой результативностью, малым временем воздействия повреждающего фактора.

В 2011 г. нами предложена модель макулярной дегенерации, основанная на механическом воздействии на сетчатку (патент на

Интересно, что для развития подобных изменений необходимо наличие именно этих трех факторов риска. По отдельности возраст, гиперхолестериновая диета или дефект АРОЕ4 не приводили к развитию патологических изменений. Из этого можно сделать вывод, что нарушение обмена жиров и амилоидные отложения приводят к развитию рассмотренных выше изменений сетчатки только при комплексном воздействии.

Эксперимент упрощает действительность уже потому, что он освобождает опыт от влияния так называемых побочных факторов, известных и главным образом — неизвестных. В медицине именно эти факторы часто определяют случайность заболевания, не говоря о том, что само различие между непосредственными и побочными причинами (т. е. существенными и несущественными) является абстракцией, «полезной для анализа, но не всегда точной».

изобретение № 2480844). Экспериментальный раздел исследования проводился в условиях вивария Уфимского НИИ глазных болезней. В основу исследования легло изучение изменения центральной зоны сетчатки на модели макулярной дегенерации.

Хирургическое вмешательство проводилось в стерильных условиях под операционным микроскопом. Операцию выполняли под местной анестезией (эпibuльбарно 0,4% раствор инокаина) и наркозом. Животных вводили в наркоз путем внутримышечной инъекции 100 мг/кг раствора «Золетил 100» (Франция). Через прокол 20 G в 4 мм (рис. 6.5) от лимба силиконовым наконечником под визуальным контролем проводили массаж центральной области сетчатки до дисперсии пигментного эпителия (рис. 6.6).

Объем повреждения составлял 1 диаметр диска зрительного нерва, на расстоянии 1,5 мм от края диска зрительного нерва. Офтальмоскопически визуализировался патологический очаг гипо- и гиперпигментации (рис. 6.7).

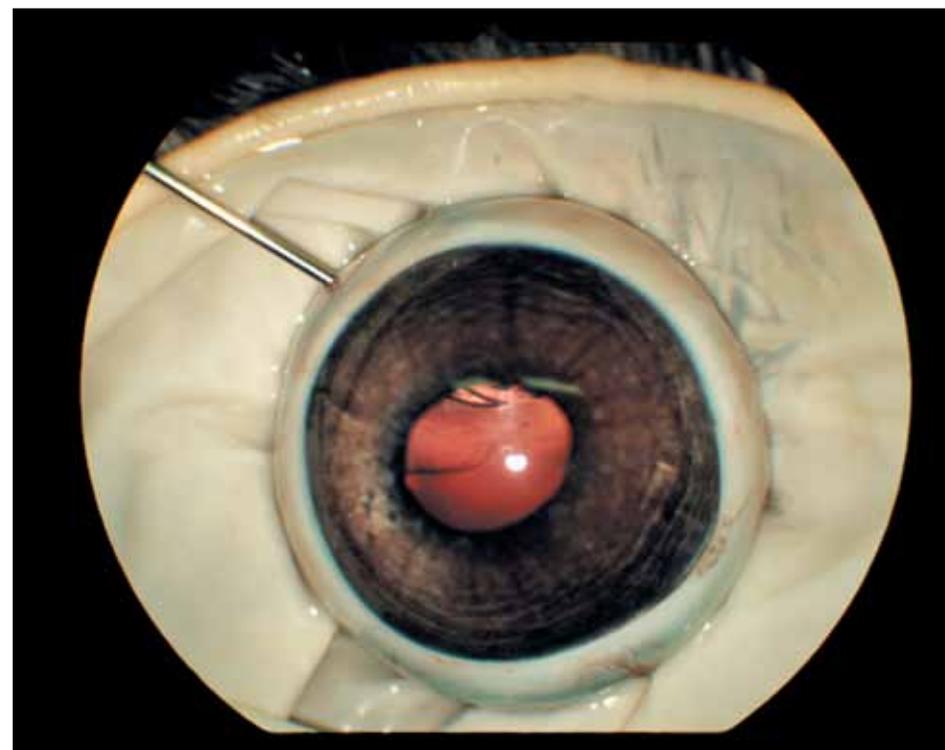


Рис. 6.5. Прокол в 4 мм от лимба иглой 20 G.

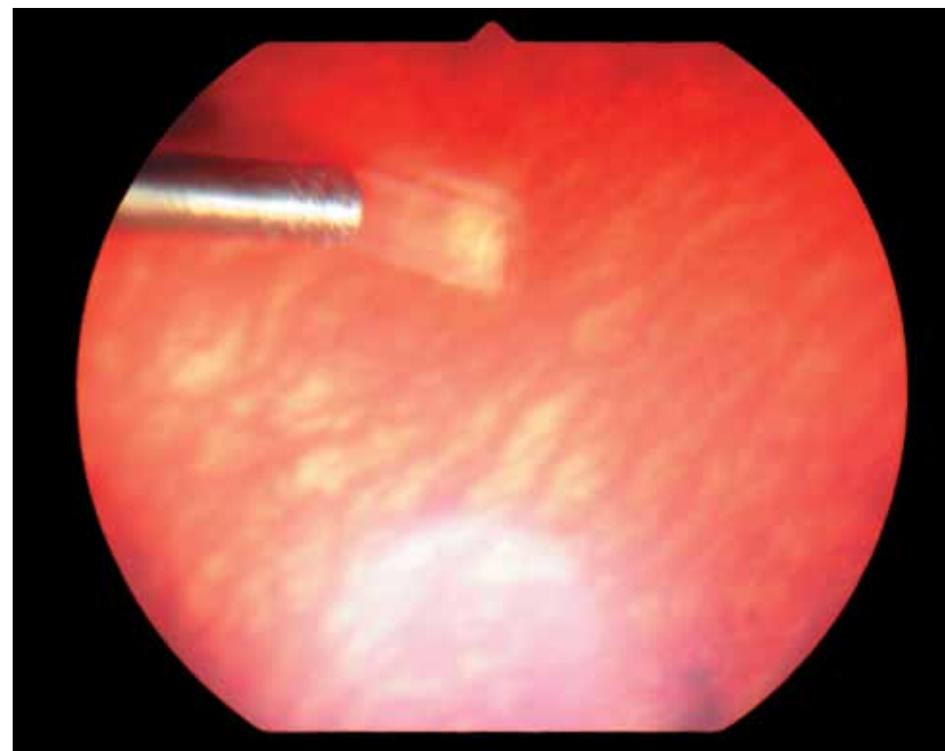
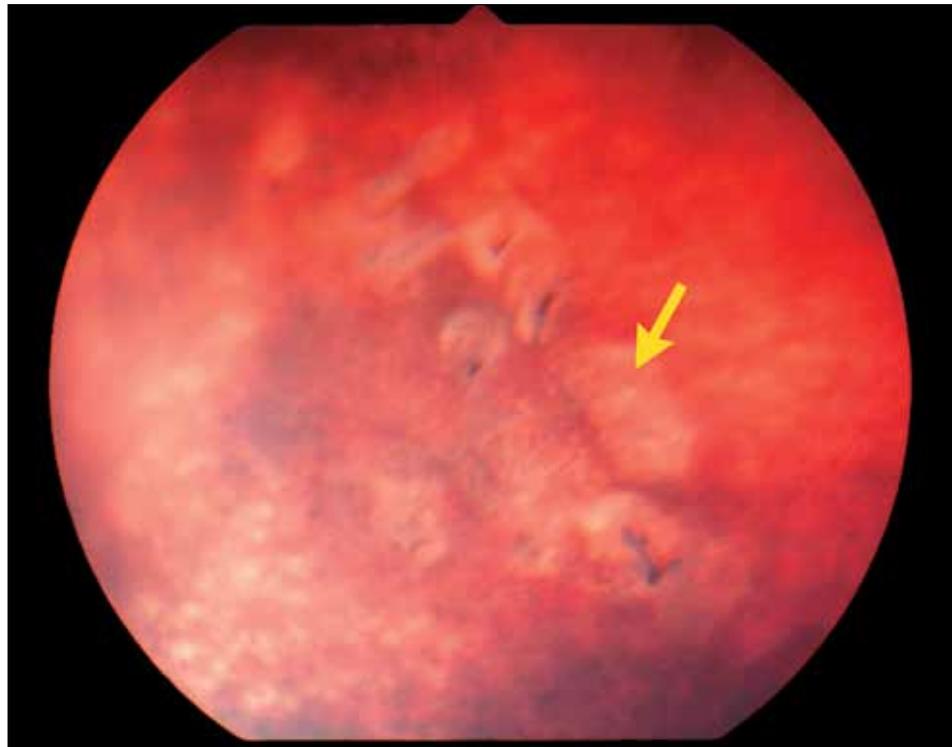
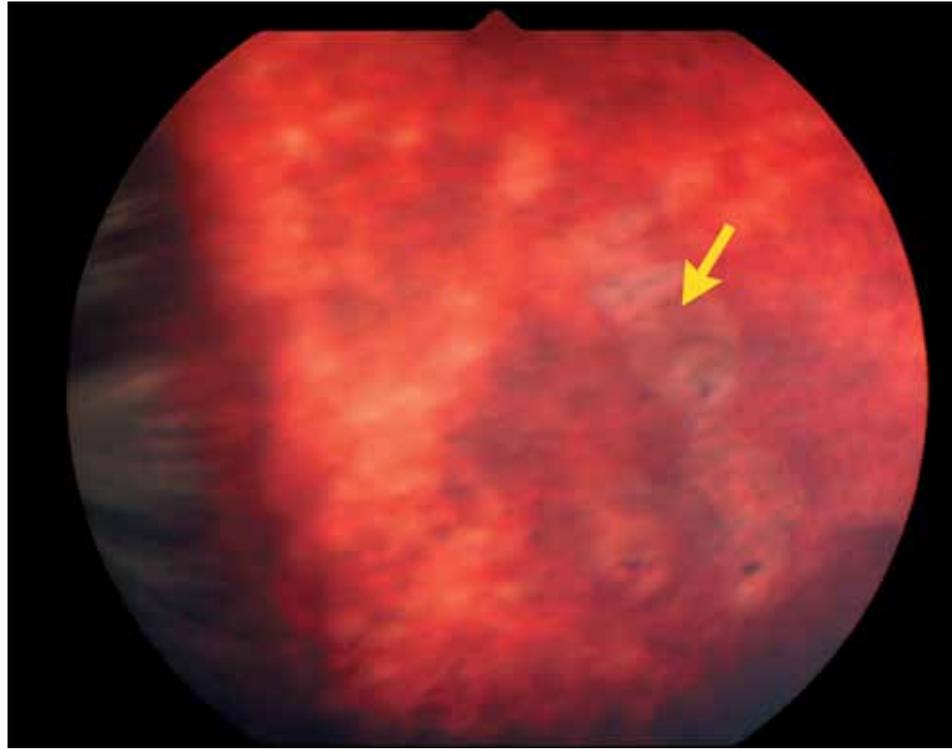
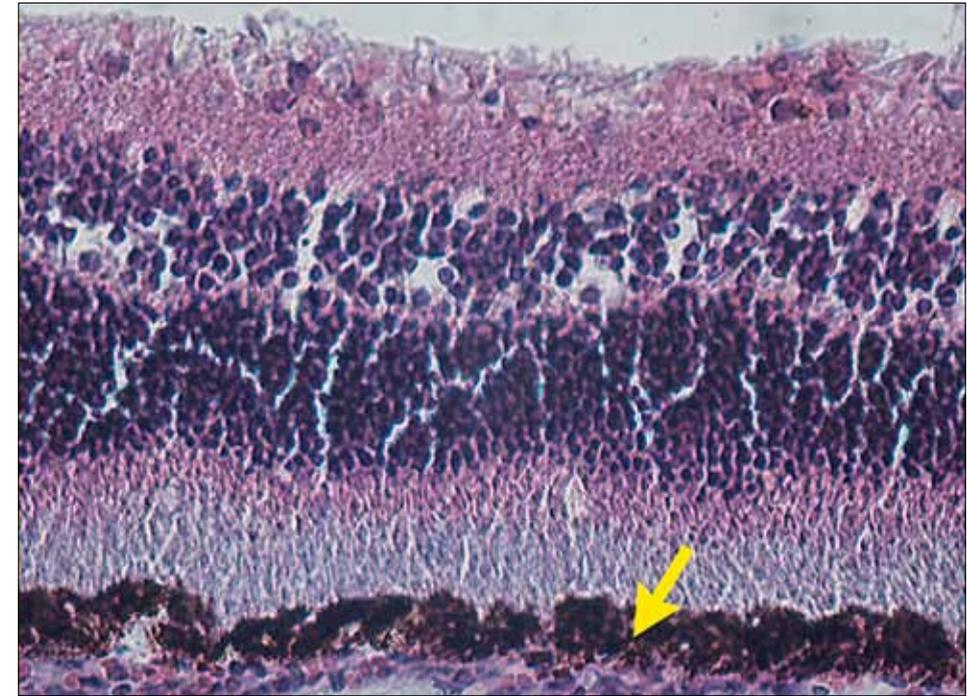


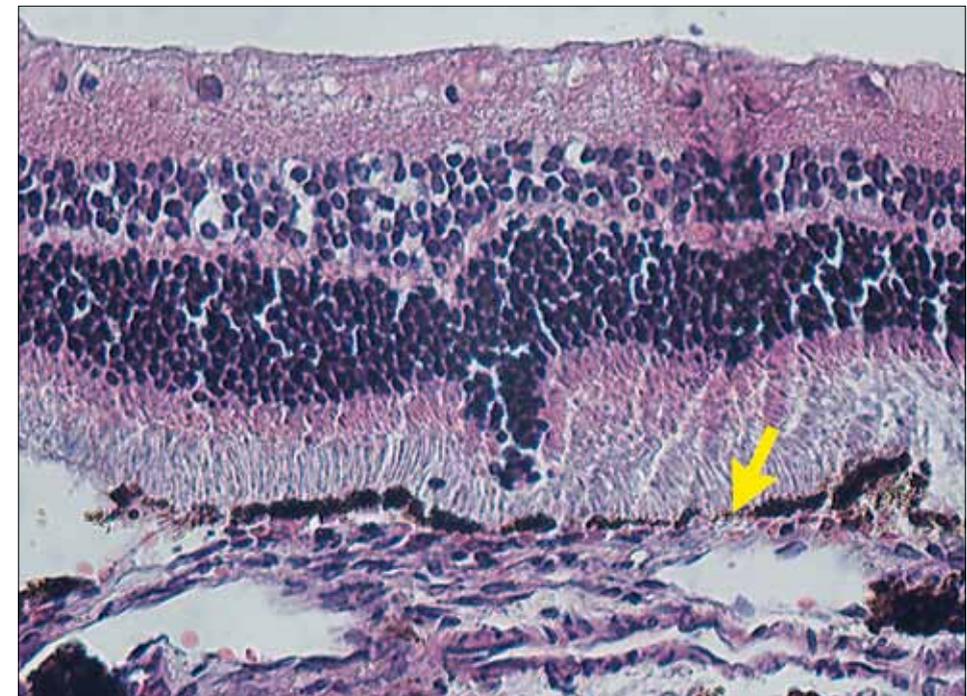
Рис. 6.6. Массаж центральной области сетчатки иглой с силиконовым наконечником.



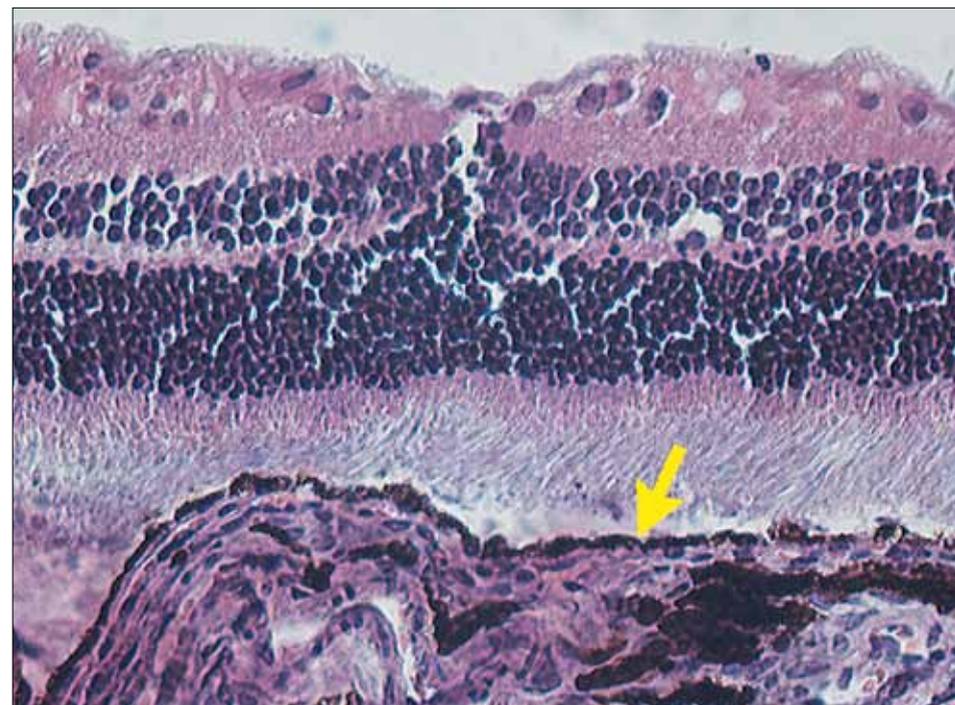
**Рис. 6.7.** Патологический очаг. Размер и характер повреждения указан стрелкой.



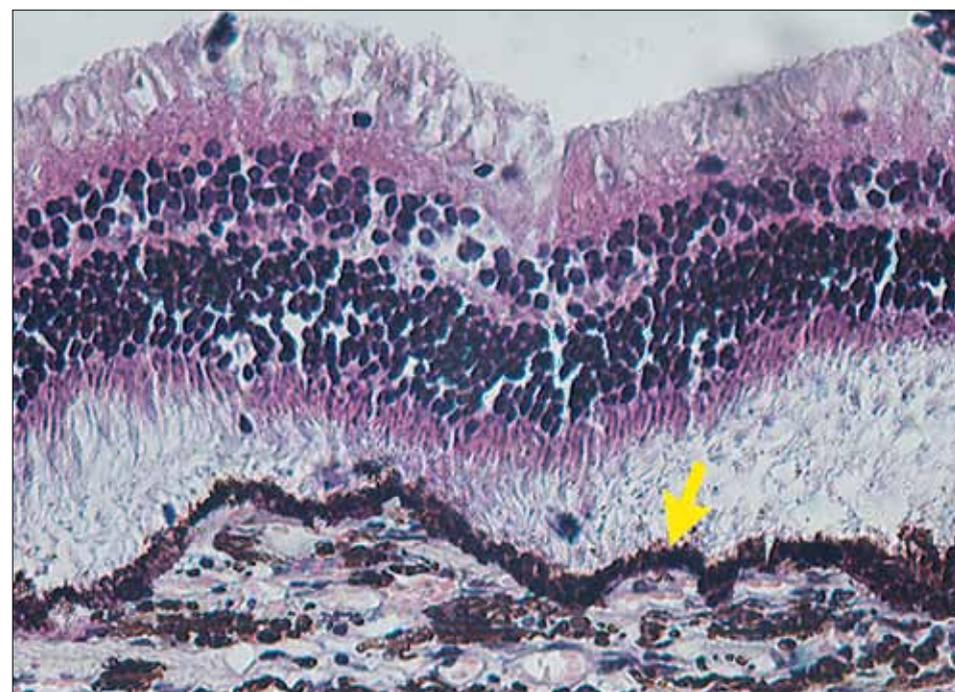
**Рис. 6.8.** Гистологический срез центральной зоны сетчатки в норме, клетки пигментного эпителия (указаны стрелкой). Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 10×40.



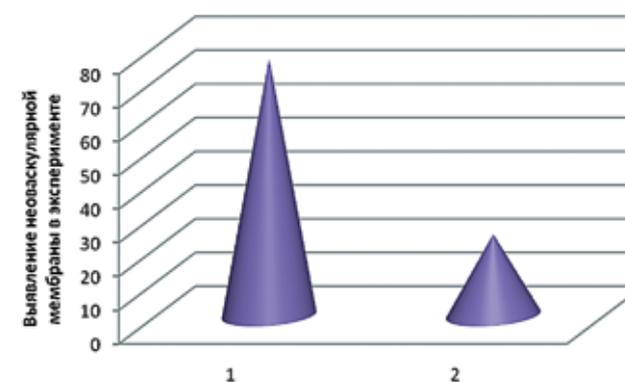
**Рис. 6.9.** Деструкция пигментного эпителия (указана стрелкой) через 1 сутки после эксперимента. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 10×40.



**Рис. 6.10.** Пигментный эпителий (указан стрелкой) через 1 месяц после травмы. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 10×40.



**Рис. 6.11.** Пигментный эпителий (указан стрелкой) в опытной группе через 3 месяца. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 10×40.



**Рис. 6.12.** Выявление неоваскулярной мембраны в эксперименте.

Эксперимент произведен на 60 кроликах породы шиншилла весом 2700-3200 г. Для оценки модели макулярной дегенерации были прооперированы 30 кроликов (30 глаз), 30 кроликам (30 глаз) оперативное вмешательство не производилось, глаза животных оставались интактными для оценки морфологической структуры сетчатки кроликов в норме.

После хирургического вмешательства всем кроликам под конъюнктиву вводили раствор гентамицина и дексаметазона: дозировка гентамицина составляла 3 мг/кг массы тела, дексаметазона — 0,2 мг/кг массы тела. В последующие 7 дней в конъюнктивальную полость закапывали раствор левомицетина 0,25% 4 р/д и дексаметазона 0,1% по убывающей схеме: 4 р/д — 3 дня, 3 р/д — 2 дня, 2 р/д — 1 день, 1 р/д — 1 день. Воспалительная инфильтрация конъюнктивы исчезала на 4 сутки после операции.

Фоторегистрацию глазного дна кроликов осуществляли с помощью фундус-камеры фирмы «Кова» (Япония). Животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии после введения кролика в наркоз (согласно приказу МинВУЗ СССР № 724 от 13.11.1984 г.) на 15, 30, 90 сутки после хирургического вмешательства.

После энуклеации глазные яблоки фиксировали в забуференном по Лилли 10% растворе формалина, затем рассекали во фронтальной плоскости. Выделяли центральную область сетчатки размером 5×5 мм и фиксировали в 10% растворе формалина в термостате при температуре 37°C в течение 24 часов. Препараты промывались в течение 30 минут

и обезвоживались в спиртах восходящей концентрации до 96,6° в течение 12 часов, уплотнялись в хлороформе 30 минут и растворе хлороформа с парафином в соотношении 50:50 в течение 1 часа. После обработки раствором гистомикса препараты заливались в парафиновые блоки. Для морфологического исследования на микротоме готовили серийные срезы толщиной 7-10 мкм. Окраску гистологических срезов осуществляли гематоксилином и эозином. Светооптическое исследование проводили с использованием микроскопа AxioStar фирмы Carl Zeiss (Германия). Репаративная активность клеток пигментного эпителия оценивалась с использованием компьютерной программы «Диагностическое программное обеспечение патологии глазного дна».

Гистологически установлено, что в области произведенной травмы происходит деструкция клеток ПЭС, которая проявляется в образовании дефекта слоя ПЭС, уменьшении высоты клеток ПЭС вокруг дефекта и выхода гранул меланина за пределы клеток (рис. 6.8, 6.9).

Через 1 месяц происходит миграция уплотненных клеток ПЭС из окружающей травму зоны и закрытие дефекта слоя ПЭС (рис. 6.10). В дальнейшем происходит постепенное восстановление формы клеток до кубической или призматической с накоплением гранул меланина внутри клетки. К концу 3 месяца наблюдения установлено полное закрытие дефекта слоя ПЭС, восстановление формы клеток и накопление внутриклеточного крупногранулярного меланина, хотя клетки были дистрофически изменены (рис. 6.11).

На протяжении всего эксперимента определялась деструкция мембраны Бруха. Дисфункция хориокапиллярного слоя хориоидеи проявлялась образованием новообразованных сосудов в зоне повреждения. Тем не менее признаки образования ХНВ выявлены только в 76% случаев к 3 месяцу эксперимента (рис. 6.12).

Отсутствие неоваскулярной мембраны (24%), скорее всего, объясняется разницей дефекта мембраны Бруха, что позволяет сделать вывод о важности не только факта повреждения барьерной функции, но и степени разрыва, необходимой для прорастания сосудов. Учитывая тот факт, что прямого воздействия при травматической модели на мембрану Бруха не происходит, можно сделать вывод о важной

роли воспалительной реакции в субретинальном пространстве, что описывалось ранее.

Предложенная нами модель демонстрирует возможность влияния на ПЭС с целью запуска развития ХНВ. Эта модель может быть свидетелем роли воспалительного повреждения мембраны Бруха и экспрессии VEGF165, приводящего к формированию неоваскулярной мембраны. Рядом авторов установлено, что индукция ХНВ может достигаться только при

дополнительном механическом воздействии на мембрану Бруха (Soubrane G. et al., 1994; Lassota N. et al., 2007). Ранние исследования также выявили, что субретинальное введение стекловидного тела вызывает пролиферацию пигментного эпителия сетчатки и развитие ХНВ (Zhu Z.R. et al., 1989). Подобные модели демонстрируют важность повреждения мембраны Бруха в патогенетическом аспекте, а также механизм неоваскуляризации при травматическом воспалении.

## 6.5. Инфекционная модель неоваскуляризации

В 2012 г. Scott W. Cousins et al. разработали модель неоваскуляризации, основанную на воздействии инфекционных агентов, в основе которой значительная роль уделяется макрофагам.

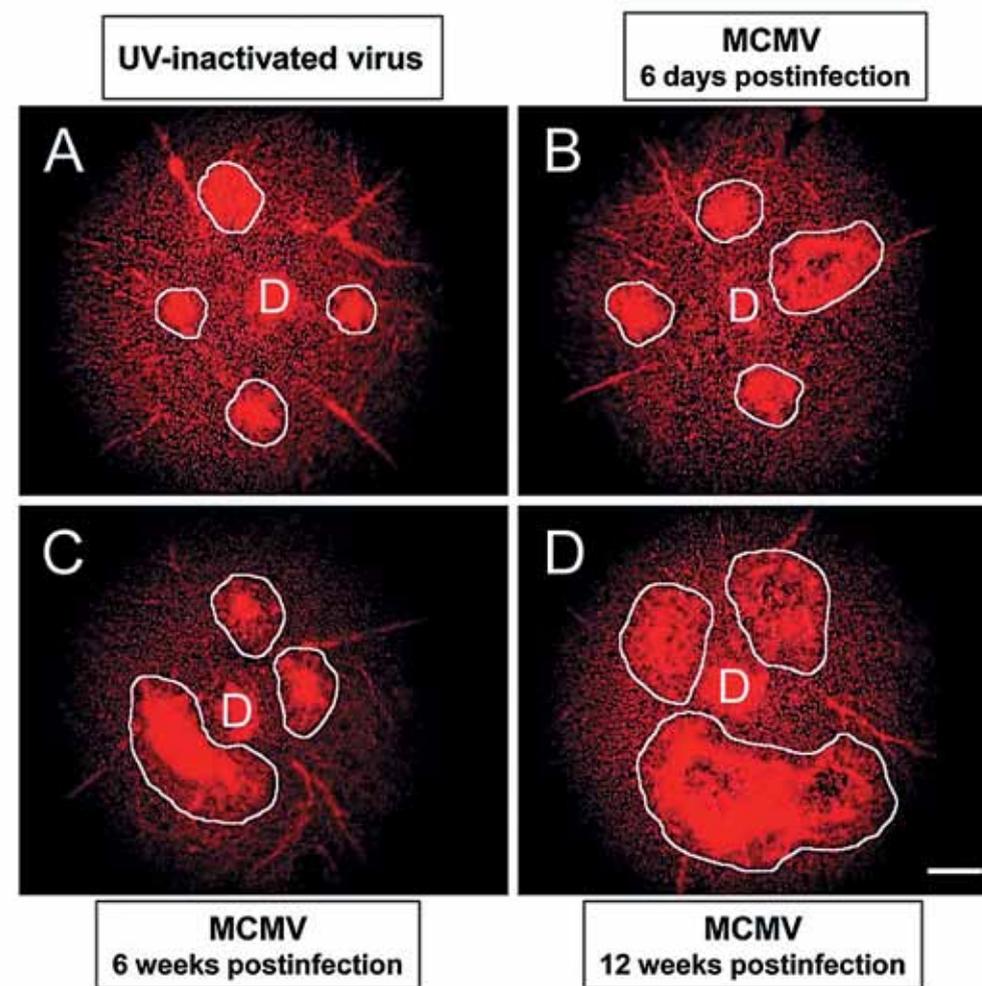
Механизм активации макрофагов — многофакторный, связанный с генетикой человека, экологией. На сегодняшний день доказано, что макрофагальная система активизируется при встрече с чужеродным агентом. В то же время доказано, что цитомегаловирус человека и *Helicobacter Pylori* активизируют атеросклеротические процессы, приводя к инфаркту миокарда (Cousins S.W. et al., 2012). Первичность процесса остается под вопросом. Не исключен факт патологического действия иммунной системы в ответ на инфекционный агент. Scott W. Cousins et al. обнаружили прямую взаимосвязь развития ВМД с увеличением титра антител к цитомегаловирусу в периферической крови.

Эксперимент произведен на мышах с геномом C57BL. Все животные были разделены на две экспериментальные группы. В 1-й группе животным внутрибрюшинно были введены сублетальные дозы цитомегаловирусной инфекции. Активация развития ХНВ индуцировалась субпороговыми величинами лазеркоагуляции сетчатки. Исследование центральной области сетчатки проводили на 6-й день эксперимента, через 6 и 12 недель. Во 2-й контрольной группе внутрибрюшинно вводили инактивированные агенты цитомегаловирусной инфекции. Гистологически выявлено, что в контрольной группе область поражения центральной зоны сетчатки составила  $1,8 \pm 0,1$  диаметра ДЗН.

Такое поле поражения сохранялось в течение всего эксперимента. В экспериментальной группе неоваскуляризация нарастала в течение всего эксперимента:  $2,7 \pm 0,2$  диаметра ДЗН через 4 недели,  $3,1 \pm 0,2$  диаметра ДЗН через 6 недель,  $4,4 \pm 0,6$  диаметра ДЗН через 12 недель (рис. 6.13). Статистически достоверная разница результатов наблюдалась во всех сроках забора материала.

При присоединении инфекции ВМД прогрессирует намного быстрее. Подобное влияние обусловлено тем, что изменяется локальный иммунный статус и прогрессирует дисфункция иммунной системы, что является ключевым моментом в развитии неоваскуляризации. При реализации инфекционной модели ХНВ основной направленностью эксперимента может быть поражение цитокинового профиля (IL-4, IL-6) или реакция комплемента. При воздействии на реакцию комплемента важным моментом является изменение пути направленности иммунной реакции: от классического к альтернативному. В данном случае происходит препятствие нейтрализации аутоантигенов, в результате чего происходит повышение образования ПОЛ, а следовательно, и РПФК.

Рассматривая дополнительное воздействие воспалительной реакции на локальном уровне, необходимо отметить важность макрофагального звена. Макрофаги, образованные из моноцитов периферической крови, активируют свои клетки-предшественники, привлекая их в очаг поражения. Это является одним из основных моментов формирования порочного круга



**Рис. 6.13.** Исследование поражения центральной области сетчатки (в центре D — диск зрительного нерва) при инфекционной модели возрастной макулярной дегенерации сетчатки: А — контрольная группа; В — экспериментальная группа, 6-й день; С — экспериментальная группа, 6-я неделя; D — экспериментальная группа, 12-я неделя. Ув.  $10 \times 40$ . (NCBI [caim]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3343109/figure/ppat-1002671-g001>).

в патогенезе заболевания. Синтезируя IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , VEGF, эти клетки опосредованно влияют и на ПЭС, активируя дополнительную выработку VEGF.

Тем не менее необходимо помнить о том, что многофакторность образования ХНВ приводит к тому, что без поражения мембраны Бруха заболевание не может прогрессировать. Следовательно, инфекционная модель неоваскуляризации может существовать только при поражении мембраны Бруха инфекционными агентами. В противном случае необходимо дополнительное воздействие: лазер, травма.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод о многогранности процессов моделирования ХНВ в экспериментальной медицине. В основе всего должно происходить влияние на ключевые звенья патогенеза:

- поражение мембраны Бруха;
- изменение окислительных реакций;
- дисфункция иммунной системы.

Изменение окислительных реакций базируется на образовании свободных радикалов, что в основном происходит на фоне изменения ПОЛ. Несомненно, идеальной модели неоваскуляризации нет. Именно поэтому внимание

заслуживает каждая модель, так как только в своей совокупности они отражают патологический процесс и могут определить роль каждого фактора в развитии заболевания.

Необходимо отдавать отчет в том, что всякая модель является известным упрощением, лишь более или менее наглядной копией оригинала, какой-то аналогией ему. Модели условно адекватны и, как всякие аналогии, не могут объяснять объект моделирования непосредственно, без

углубленного теоретического анализа, охватывающего предмет в целом, т. е. его феноменологию, причинно-следственные отношения и историю процесса. Другими словами, моделирование — не самоцель и заключается не просто в аналогизировании. Сущность его как метода заключается в том, чтобы на базе установления аналогии в процессе исследования модели получить необходимые знания о моделируемом объекте, т. е. об оригинале (Зиновьев А.А., Ревзин И.И., 1960).

## Литература

1. Давыдовский И.В. Общая патология человека. — М.: Медицина, 1969. — 612 с.
2. Зиновьев А.А., Ревзин И.И. Логическая модель как средство научного исследования // Вопросы философии. — 1960. — № 1.
3. Нервная трофика в физиологии и патологии: сборник статей, посвященный 80-летию со дня рождения А.Д. Сперанского / Под ред. А.М. Чернуха. — М.: Медицина, 1970. — 265 с.
4. Abbott N.J. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability // J. Anat. — 2002. — Vol. 200. — P. 629-638.
5. Albert D.M., Neekhar A., Wang S. et al. Development of choroidal neovascularization in rats with advanced intense cyclic light-induced retinal degeneration // Arch. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 128. — P. 212-222.
6. Ambati J., Anand A., Fernandez S. et al. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice // Nat. Med. — 2003. — No. 11. — P. 1290-1397.
7. Bora P.S., Sohn J.G., Curz J.M. et al. The role of complement and complement membrane attack complex in laser-induced choroidal neovascularization // J. Immunol. — 2005. — Vol. 174. — P. 491-497.
8. Dobi E.T., Puliafito C.A., Destro M. A new model of experimental choroidal neovascularization in the rat // Arch. Ophthalmol. — 1989. — Vol. 107. — P. 264-269.
9. Chan C.C., Caspi R.R., Ni M. et al. Pathology of experimental autoimmunity in mice // J. Autoimmune. — 1990. — No. 3. — P. 247-255.
10. Chan C.C., Ross R.J., Shen D. et al. Cl2/Cx3cr1-deficient mice: an animal model for age-related macular degeneration // Ophthalmol. Res. — 2008. — Vol. 40. — P. 124-128.
11. Cousins S.W., Espinosa-Heidmann D.G., Mille D.M. et al. Macrophage activation associated with chronic murine cytomegalovirus infection results in more severe experimental choroidal neovascularization [Электронный ресурс] // PLoS Pathogens. — 2012. — Vol. 8, No. 4. URL: <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1002671>
12. El Dirini A.A., Ogden T.E., Ryan S.J. Subretinal endophotocoagulation. A new model of subretinal neovascularization in the rabbit // Retina. — 1991. — Vol. 11, No. 2. — P. 244-249.
13. Frank R.N., Das A., Weber M.L. A model of subretinal neovascularization in the pigmented rat // Curr. Eye Res. — 1989. — Vol. 8. — P. 239-247.
14. Grossniklaus H.E., Cingle K.A., Yoon Y.D. et al. Correlation of histologic 2-dimensional reconstruction and confocal scanning laser microscopic imaging of choroidal neovascularization in eyes with age-related maculopathy // Arch. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 118, No. 5. — P. 625-629.
15. Kilarski W.W., Samolov B., Petersson L. et al. Biomechanical regulation of blood vessel growth during tissue vascularization // Nat. Med. — 2009. — Vol. 15, No. 6. — P. 657-664.
16. Killingsworth M.C., Sarks J.P., Sarks S.H. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration // Eye. — 1990. — Vol. 4, Pt. 4. — P. 613-621.
17. Lassota N., Kiilgaard J., Prause J.U. et al. Surgical induction of choroidal neovascularization in a porcine model // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 245. — P. 1189-1198.
18. Madan A., Penn J.S. Animal models of oxygen-induced retinopathy // Front. Biosci. — 2003. — No. 8. — P. 1030-1043.
19. Malek G., Johnson L.V., Mace B.E. et al. Apolipoprotein E allele-dependent pathogenesis: a model for age-related retinal degeneration // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102, No. 33. — P. 11900-11905.
20. Miller H., Miller B., Ryan S.J. The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1986. — Vol. 27. — P. 1644-1652.
21. Penfold P., Killingsworth M., Sarks S. An ultrastructural study of the role of leucocytes and fibroblasts in the breakdown of Bruch's membrane // Aust. J. Ophthalmol. — 1984. — Vol. 12, No. 1. — P. 23-31.
22. Rakoczy P.E., Yu M.J.T., Nusinowitz S. et al. Mouse models of age-related macular degeneration // Exp. Eye Res. — 2006. — Vol. 82. — P. 741-752.
23. Ryan S.J. The development of an experimental model of subretinal neovascularization in disciform macular degeneration // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. — 1979. — Vol. 127. — P. 707-745.
24. Saishin Y., Silva R.L., Saishin Y. et al. Periocular injection of microspheres containing PKC412 inhibits choroidal neovascularization in a porcine model // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2003. — Vol. 44. — P. 4989-4993.
25. Smith L.E. Pathogenesis of retinopathy of prematurity // Acta Paediatr. Suppl. — 2002. — Vol. 91. — P. 26-28.
26. Soubrane G., Cohen S.Y., Delayre T. et al. Basic fibroblast growth factor experimentally induced choroidal angiogenesis in the minipig // Curr. Eye Res. — 1994. — Vol. 13, No. 3. — P. 183-195.
27. Spraul C.W., Grossniklaus H.E. Characteristics of Drusen and Bruch's membrane in postmortem eyes with age-related macular degeneration // Arch. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 115, No. 2. — P. 267-273.
28. Takahashi T., Nakamura T., Hayashi A. et al. Inhibition of experimental choroidal neovascularization by overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 in retinal pigment epithelium cells // Am. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 130. — P. 774-781.
29. Van der Schaft T.L., Mooy C.M., de Bruijn W.C., de Jong P.T. Early stages of age-related macular degeneration: an immunofluorescence and electron microscopy study // Br. J. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 77, No. 10. — P. 657-661.
30. Zhu Z.R., Goodnight R., Sorgente N. et al. Morphologic observations of retinal pigment epithelial proliferation and neovascularization in the rabbit // Retina. — 1989. — Vol. 9, No. 4. — P. 319-327.

## Заключение

Многогранность патогенетической картины возрастной макулярной дегенерации демонстрирует сложность патологических процессов, протекающих в сетчатке. Несмотря на то что роль факторов заболевания на сегодняшний день изучена практически в полном объеме, терапия патологии центральной зоны сетчатки остается неадекватной. Такой диссонанс обусловлен тем, что этиология макулярной дегенерации на сегодняшний день полностью не раскрыта.

Согласно современному представлению, возрастная макулярная дегенерация — это заболевание, представляющее генетически детерминированный процесс, наследуемый по ауто-сомно-доминантному типу. Тем не менее к генетическим патологиям эту нозологию отнести нельзя. Нивелирование фенотипических признаков связано с отсутствием факторов, запускающих патологический процесс в макулярной области.

При наличии генетической предрасположенности патогенез заболевания может запуститься только при наличии факторов развития заболевания: гипоксия, поражение сосудистого русла хориоидеи, изменение окислительно-восстановительных реакций в сетчатке. Все эти факторы ведут к поражению антиоксидантной системы сетчатки и, как следствие, к образованию реактивных промежуточных форм кислорода. Как описывалось выше, патологический процесс при макулярной дегенерации локализуется на уровне пигментного эпителия сетчатки, основного дифференциатора фоторецепторного

слоя. Пигментные клетки и являются основной мишенью поражения (рис. 1).

Подобное распространение патологического процесса от хориоидеи к сетчатке заставило современных исследователей разработать ряд методов диагностики, направленных на выявление ранних признаков заболевания. К ним относится оптическая когерентная томография хорио-капиллярного слоя хориоидеи с более глубоким сканированием структур глаза.

Тем не менее патологический процесс развивается только в том случае, когда формируется дисфункция пигментного эпителия, мембраны Бруха с образованием друз — факторы запуска. Они являются основой «порочного круга» вместе с дисфункцией иммунной системы. На этой стадии возникают необратимые изменения в фовеолярной зоне и замыкание патогенетической цепи.

К сожалению, даже современные методы диагностики, такие как оптическая когерентная томография, флуоресцентная ангиография, выявляют изменения в центральном отделе сетчатки, когда процесс уже запущен. Однако эти диагностические мероприятия позволили сохранить высокую остроту зрения многим пациентам при своевременном выявлении заболевания, а также помочь оценить глубину и характер поражения. В зависимости от роста неоваскулярной мембраны относительно пигментного эпителия сетчатки новообразованная сосудистая структура может быть скрытой, классической или смешанной (рис. 2).

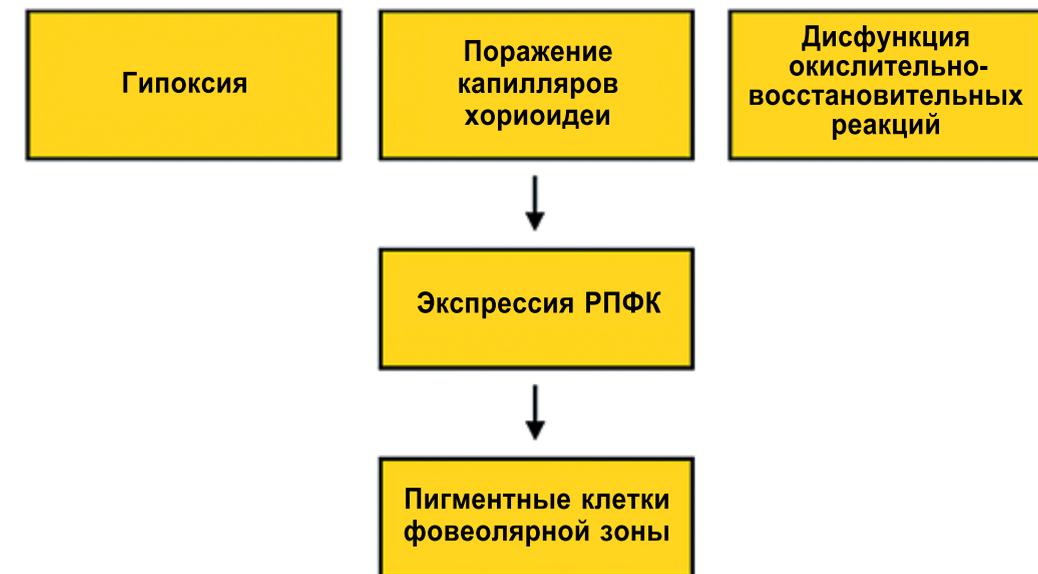


Рис. 1. Направленность факторов развития макулярной дегенерации.

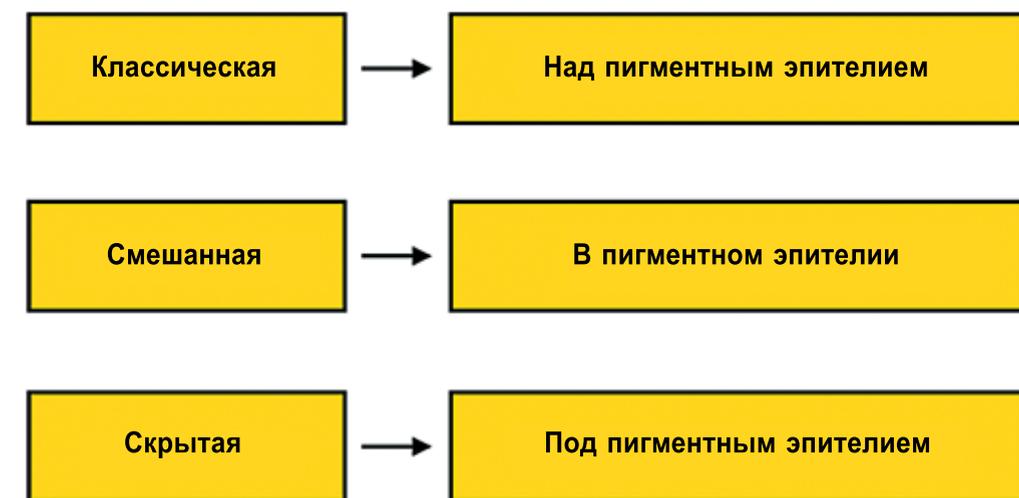


Рис. 2. Расположение неоваскулярной мембраны относительно пигментного эпителия.

Подобная дифференцировка определяет многие патологические процессы в фовеоле. Так, распространение влаги под пигментный эпителий при развитии скрытой мембраны приводит к отслойке пигментного эпителия, просачивание над пигментным слоем — к формированию отека, отслойке фоторецепторов. Распространение геммы из хрупких новообразованных сосудов визуализируется таким же образом. Несмотря на то что эти патологические состояния ранее относили к разным нозологиям, механизм их развития, как показано выше, один и тот же, а следовательно, и методы терапии должны быть однонаправленными.

Неясность основной этиологии заболевания привела к тому, что современные методы лечения направлены на нивелирование факторов развития и факторов запуска. К таковым можно отнести:

- хирургические методы, целью которых является восстановление анатомической структуры макулярной области;
- методы коррекции сосудистых структур (лазерное лечение, ТТТ терапия, ФДТ);
- методы изменения макулярных структур, основанные на депрессии ростовых факторов (антиVEGF-терапия);
- симптоматическое лечение.

АнтиVEGF-терапия является поистине революционным методом лечения неоваскуляризации. С появлением препаратов, блокирующих рост новообразованных сосудов, многие офтальмологи стали получать удовлетворительные результаты терапии при различных морфофункциональных формах патологического процесса. На современном этапе развития медицины

подобная терапия является единственной патогенетически обоснованной, так как внедряется в цепь патогенеза, замедляя развитие патологического процесса.

Что же нас ждет в будущем? Наряду с тем что возрастная макулярная дегенерация прогрессирует, поражает лиц более молодого возраста, совершенствуются и разрабатываются новые методики ее диагностики и лечения. Современные методы исследования позволяют выявить патологический процесс на ранней стадии при полной сохранности пигментного эпителия сетчатки и принять соответствующие меры для блокады патологического процесса. Каждый офтальмолог верит, что в ближайшее время настанет тот момент, когда темпы развития современной офтальмологии обгонят процесс прогрессирования макулярной дегенерации. И предпосылки для этого есть. С точки зрения молекулярного взаимодействия ростовых факторов установлено, что индукции VEGF предшествует повышение уровня гипоксия-индуцибельного фактора и инсулиноподобного фактора 1 $\alpha$ . Такая закономерность подтверждает важную роль тканевой гипоксии в развитии дегенеративных процессов и дает возможность поиска новых методик терапии, направленных не на блокаду роста новообразованных сосудов, а на предупреждение развития заболевания и, возможно, регресс патологического очага. Развитие современной науки в неотъемлемой связи с практикой позволит решить проблемы дегенеративных процессов, протекающих в сетчатке на клеточном уровне, и заглянуть в глубины молекулярных взаимоотношений, которые на данном этапе для нас остаются загадкой.

## Список сокращений

<b>АФ</b>	аутофлуоресценция	<b>CFH</b>	фактор комплемента Н (complement factor H)
<b>ВМД</b>	возрастная макулярная дегенерация	<b>Hsp</b>	индуцируемые белки теплового шока (heat shock proteins)
<b>ВМП</b>	возрастная макулопатия	<b>Ig</b>	иммуноглобулин (immunoglobulin)
<b>ВПМ</b>	внутренняя пограничная мембрана	<b>MMP</b>	матричная металлопротеиназа (matrix metalloproteinase)
<b>ВОЗ</b>	Всемирная Организация Здравоохранения	<b>MPS</b>	исследование по фотокоагуляции макулы (Macular Photocoagulation Study Group)
<b>ГА</b>	географическая атрофия	<b>NO</b>	nitric oxide (оксид азота)
<b>ГКС</b>	глюкокортикостероиды	<b>PDGF</b>	тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor)
<b>ДЗН</b>	диск зрительного нерва	<b>PEDF</b>	фактор пигментного эпителия (pigment epithelium derived factor)
<b>ДНК</b>	дезоксирибонуклеиновая кислота	<b>PIGF</b>	плацентарный фактор роста (placenta-derived growth factor)
<b>ЗГМ</b>	задняя гиалоидная мембрана	<b>SST</b>	исследование по субмакулярной хирургии (Submacular Surgical Trial)
<b>ИВВ</b>	интравитреальное введение	<b>TF</b>	тканевой фактор (tissue factor)
<b>ММР</b>	матричные металлопротеиназы	<b>TGF-<math>\beta</math></b>	трансформирующий фактор роста $\beta$ (transforming growth factor $\beta$ )
<b>ОКТ</b>	оптическая когерентная томография	<b>TIMPs</b>	тканевой ингибитор металлопротеиназ (tissue inhibitor of metalloproteinases)
<b>РАП</b>	ретиальная ангиоматозная пролиферация	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	фактор некроза опухоли $\alpha$ (tumor necrosis factor $\alpha$ )
<b>РПФК</b>	реактивные промежуточные формы кислорода	<b>TrpRS</b>	триптофан-т-рибонуклеиновой кислоты синтетаза (tryptophan tRNA synthetase)
<b>ПОЛ</b>	перекисное окисление липидов	<b>VEGF</b>	фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)
<b>ПФОС</b>	перфторорганическое соединение	<b>VEGFR</b>	рецептор фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptor)
<b>ПЭС</b>	пигментный эпителий сетчатки	<b>VPF</b>	фактор проницаемости сосудов (vascular permeability factor)
<b>РПЭ</b>	ретиальный пигментный эпителий		
<b>ТА</b>	триамцинолона ацетонид		
<b>ТТТ</b>	транспупиллярная термотерапия		
<b>ФАГ</b>	флуоресцентная ангиография		
<b>ФДТ</b>	фотодинамическая терапия		
<b>ХНВ</b>	хориоидальная неоваскуляризация		
<b>АПОЕ</b>	аполипопротеин Е (apolipoprotein E)		
<b>AREDS</b>	исследование по возрастным заболеваниям глаз (Age-Related Eye Disease Study)		
<b>ВРД</b>	производные бензпорфина (benzporphyrin derivative)		
<b>bFGF</b>	фактор роста фибробластов основной (basic fibroblast growth factor)		

## Единицы измерения

<b>нм</b>	нанометр	<b>с</b>	секунда
<b>мкм</b>	микрометр	<b>мин</b>	минута
<b>мм</b>	миллиметр	<b>мес</b>	месяц
<b>см</b>	сантиметр	<b>мг</b>	миллиграмм
<b>м</b>	метр	<b>кг</b>	килограмм
<b>G</b>	гейдж	<b>дБ</b>	децибел
<b>mW/мВт</b>	милливатт	<b>млн</b>	миллион
<b>W/Вт</b>	ватт	<b>мл</b>	миллилитр
<b>Гц</b>	герц	<b>Дж</b>	джоуль

Мухаррам Мухтарамович Бикбов  
Ринат Рустамович Файзрахманов  
Алия Линаровна Ярмухаметова

## ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

ISBN 978-5-905212-24-6



Издание подготовлено в ООО «Издательство «Апрель».  
119991, Москва, ГСП-1, ул. Большая Полянка, д. 44/2.  
Печать офсетная. Бумага мелованная. Формат 84 × 108 / 16.  
Выход из печати – сентябрь 2013. Тираж 1000 экз. Заказ №2630 от 25.08.2013.  
Издание отпечатано в ООО «Типография Эй Би Ти Групп»  
107241, г. Москва, Черницынский пр-д, д. 3., стр. 3.