

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра офтальмологии

ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛОДИСТРОФИЯ

Учебное пособие

Бишкек 2022

УДК 617.7

ББК 56.7

В 64

Рецензенты:

О.Д. Джумагулов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева,

Т.А. Изаева, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой оториноларингологии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина,

Ч.Т. Сайдахметова, канд. мед. наук, доцент Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева

Рекомендовано к изданию Ученым советом
ГОУВПО КРСУ им. Б.Н. Ельцина

Составители:

М.А. Медведев, М.К. Дикамбаева, Л.Б. Гогаева, Ч.С. Базарбаева,
Н.А. Тургунбаев, А.И. Островерхов

В 64 ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛОДИСТРОФИЯ: учебное пособие /
М.А. Медведев, М.К. Дикамбаева, Л.Б. Гогаева, Ч.С. Базарбаева
и др. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2022. – 52 с.

ISBN 978-9967-19-872-2

В учебном пособии приведены новые взгляды на механизм формирования возрастной макулодистрофии, рассмотрены ее патогенез, клиническая картина, этапы развития и методы диагностики. Приведены современные методы лечения макулодистрофии. Особое внимание уделено осложнениям анти-VEGF-терапии.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов, ординаторов специальности «Офтальмология», практикующих врачей-офтальмологов.

УДК 617.7

ББК 56.7

ISBN 978-9967-19-872-2

© ГОУВПО КРСУ, 2022

*Посвящается памяти крупного ученого,
прекрасного хирурга, талантливого организатора,
Заслуженного врача Кыргызской Республики,
лауреата Академической премии
им. И.К. Ахунбаева, доктора медицинских наук
Медведева Михаила Анатольевича*

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Анатомия центральной зоны сетчатки и стекловидного тела	7
Факторы риска возрастной макулодистрофии	14
Патогенез возрастной макулодистрофии	19
Классификация возрастной макулодистрофии	26
Клиника возрастной макулодистрофии	28
Диагностика возрастной макулодистрофии	37
Формулировка диагноза и дифференциальная диагностика возрастной макулодистрофии	40
Лечение и профилактика возрастной макулодистрофии.....	41
Список литературы	46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМД	– возрастная макулодистрофия
ГА	– географическая атрофия
ДЗН	– диск зрительного нерва
ОСТ	– оптическая когерентная томография
ПЭС	– пигментный эпителий сетчатки
СНМ	– субретинальная неоваскулярная мембрана
ТИМП1	– тканевой ингибитор металлопротеиназ
ФАГ	– флюоресцентная ангиография
ФДТ	– фотодинамическая терапия
ХНВ	– хориоидальная неоваскуляризация
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЭРГ	– электроретинография
BDNF	– нейротрофический фактор мозга
EGF	– эпидермальный фактор роста
FGF	– фактор роста фибробластов
IGF	– инсулинподобный фактор роста
NO	– оксид азота
PDGF	– тромбоцитарный фактор роста
TGF	– трансформирующие факторы роста
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов
VEGFR	– рецептор фактора роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулодистрофия (ВМД) – это хроническое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется поражением центральной зоны сетчатки (макулы) с повреждением пигментного слоя и хориокапилляров у лиц старше 50 лет.

ВМД является ведущей причиной слепоты и слабовидения у представителей данной возрастной группы как в развитых европейских странах и США, так и в странах Юго-Восточной Азии и Австралии.

Многочисленные исследования выявили связь между возрастом пациентов, распространенностью и прогрессированием ВМД. При этом самые тяжелые неоваскулярные экссудативные формы данной патологии сетчатки встречаются в более старших возрастных группах. Учитывая, что, по данным ВОЗ, к 2050 году ожидается увеличение численности населения земного шара в возрасте старше 60 лет, следует ожидать и значительное увеличение случаев ВМД.

В этой связи ранняя диагностика, профилактика и лечение ВМД приобретают особую актуальность и медико-социальную значимость.

АНАТОМИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЗОНЫ СЕТЧАТКИ И СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА

Центральная зона сетчатки, или макула, располагается между диском зрительного нерва (ДЗН) и основными височными ветвями ретинальных сосудов и диаметр ее составляет в среднем 5,5 мм. В отличие от периферической части сетчатки макула содержит преимущественно фоторецепторы – колбочки, а ганглионарный слой состоит из нескольких слоев. Анатомически макулу можно разделить на несколько отделов: фовеа, парафовеа и перифовеа.

Фовеа представляет собой ямку в центральной части макулы и содержит пигмент ксантофилл. Дно этой ямки истончено, а края, наоборот, утолщены, при этом стенки идут под наклоном в 22 °. Такой «косой» ход стенок фовеа обусловлен сдвигом кнаружи биполярных и ганглионарных клеток сетчатки, увеличением толщины базальной мембраны, которая достигает наибольшей толщины на краю данной ямки. Это утолщение краев фовеа определяется при офтальмоскопии в виде овального светового рефлекса от внутренней пограничной мембраны размером около 1500 мкм, который более четко просматривается у молодых людей. Из-за содержания в ганглионарных и биполярных нейронах сетчатки пигмента ксантофилла, фовеа имеет темную окраску. Этому также способствует минимальная толщина сетчатки в этой зоне, через которую хорошо визуализируются капилляры хориоидеи.

Дно фовеа называется **фовеолой**. Это центральный бессосудистый участок толщиной 150 мкм, диаметром 350 мкм и окружностью 250–600 мкм. Сосудистые капилляры располагаются только вокруг фовеолы на уровне внутреннего ядерного слоя. Топографически фовеола взрослого человека находится на 0,8 мм выше центра и на 4 мм височнее ДЗН и представлена плотными рядами колбочек. Такое скопление колбочек в этой

зоне объясняется смещением к периферии биполяров и ганглионарных нейронов с одновременным сдвигом колбочек к её центру в процессе онтогенеза. Колбочки окружены отростками расположенных под внутренней пограничной мембраной глиальных клеток Мюллера, ядра которых образуют внутренний ядерный слой сетчатки и лежат ближе к перифовеальной сосудистой сети. Следует отметить высокий уровень обмена веществ в фовеоле, в котором огромную роль играют пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) и отростки вышеуказанных клеток Мюллера.

Фовеола является местом более плотного прикрепления сетчатки к стекловидному телу, что вместе с толщиной внутренней пограничной мембраны в этой зоне способствует частым её повреждениям при травмах (макулярные разрывы). При офтальмоскопии фовеола определяется в виде яркого красного точечного рефлекса от дна фовеа.

Парафовеа располагается вокруг фовеа в виде кольца шириной 0,5 мм, вокруг фовеального края. В зоне парафовеа уже визуализируется правильное расположение слоев сетчатки, в которых с 4-го по 6-й слой располагаются биполярные клетки, а с 7-го по 10-й – ганглионарные.

Перифовеа, в свою очередь, окружает парафовеа по периферии и имеет кольцевидную форму шириной 1,5 мм. Парафовеа состоит из 6 слоев биполяров и 3–4-х слоев ганглионарных клеток.

Остальная часть сетчатки называется периферической и делится на ближнюю, среднюю (экватор), дальнюю и крайнюю периферию. Ширина ближней периферии составляет 1,5 мм; ширина экватора примерно 3 мм. Дальняя периферия располагается между экватором и зубчатой линией. В среднем ее ширина составляет 6 мм в эмметропичном глазу и зависит от размеров глаза. В области дальней периферии локализуется большинство патологических изменений сетчатки, что связано с действием базиса стекловидного тела, поэтому клинически принято разделять данную зону на 12 сегментов для описания изменений в ней. Крайняя периферия сетчатки – это зона зубчатой линии и плоской части ресничного тела.

Макулярная область сетчатки очень тесно сцеплена со стекловидным телом. Поэтому любое сокращение стекловидного тела, его смещение может оказывать воздействие на макулу и привести к развитию различных патологических изменений сетчатки в этой зоне.

Стекловидное тело имеет массу 4 грамма и объем около 4 мл. Оно занимает почти 80 % объема глазного яблока, имеет сферичную сплюсненную спереди матрицу и обеспечивает тургор и форму глазного яблока. Сформировано стекловидное тело из прозрачного полужидкого геля, который на 99 % состоит из воды в связанном состоянии, и сети молекул гиалуроновой кислоты и нитей коллагена. В стекловидном теле в основном гиалоциты продуцируют гиалуроновую кислоту, которая характеризуется высоким отрицательным электрическим зарядом, благодаря чему и удерживает биполярные молекулы воды. Насыщенная водой гиалуроновая кислота обеспечивает постоянство объема, а волокна коллагена придают стекловидному телу твердость. Коллагеновые фибриллы вплетаются на периферии сетчатки между клетками нейроглии и обеспечивают в этой зоне прочное витреоретинальное сцепление.

В стекловидном теле можно выделить основание и кору. Основание стекловидного тела имеет ширину 2–6 мм, захватывает зону зубчатой линии выдвигаясь за ее границы на 1–2 мм кпереди и 1–3 мм кзади и прилежит к подлежащим тканям глазного яблока. При этом основание продолжается и в глубину структуры самого стекловидного тела на несколько мм, таким образом придавая ему объемную форму.

Кора стекловидного тела прилежит к внутренней пограничной мембране сетчатки, состоит из уплотненных коллагеновых волокон и содержит вырабатывающие гиалуроновую кислоту гиалоциты, а также ферменты и коллаген. Благодаря своей фагоцитарной активности гиалоциты принимают участие в витреальной пролиферации и образовании эпиретинальных мембран. Кора стекловидного тела снаружи в основном представлена базальной мембраной клеток Мюллера и образована мукополисахаридами и волокнами, и именно в коре происходят все обменные процессы стекловидного тела.

Стекловидное тело спереди имеет небольшое углубление – чашеобразную ямку за счет вдавления заднего полюса хрусталика, по краю которой в виде кольца шириной 1–2 мм и диаметром 8–9 мм прикрепляется витреохрусталиковая связка Вигера, а само углубление между стекловидным телом и задним полюсом хрусталика называется пространством Бергера. Именно от него берет свое начало клокотов канал (гиалоидная связка), который тянется кзади к препапиллярному пространству Мартезиани в области ДЗН. От связки Вигера кора стекловидного тела располагается вдоль отростков цилиарного тела, плотно прилегает к его плоской части и периферии сетчатки, где тесно контактирует с её внутренней пограничной мембраной.

Как было указано, наиболее плотно стекловидное тело прилежит к окружающим тканям в области основания, где определяется большая концентрация радиально направленных коллагеновых волокон. В этой зоне фибриллы коллагена переплетаются с отростками клеток, базальной мембраной плоской части ресничного тела и периферии сетчатки. Максимально прочно стекловидное тело прикреплено к сетчатке в зоне фовеа, ретинальных сосудов, периферии сетчатки и плоской части ресничного тела, а кзади от основания кора стекловидного тела слабее прилежит к сетчатке.

Мембрана Бруха представляет собой расположенную между ПЭС и хориокапиллярами структуру толщиной около 2 мкм.

Гистологически в мембране Бруха выделяют 5 слоев:

- базальную мембрану ПЭС;
- внутренний коллагеновый слой;
- эластичную окончатую мембрану (содержит эластин и эластин-ассоциированные белки);
- внешний коллагеновый слой;
- наружный слой (базальная мембрана эндотелиальных клеток капилляров хориоидеи).

Как известно, эластин является основным протеином эластической ткани и в глазу встречается в сосудистой оболочке, трабекулярной сети, зрительном нерве. В хориоидеи эластин в основном определяется в хориоидальных сосудах и мембране Бруха,

придает определенные свойства сосудистой стенке и участвует в возрастных изменениях данной мембраны.

Мембрана Бруха имеет неодинаковую толщину на всем протяжении, в норме в макулярной зоне она более тонкая. При развитии ВМД это истончение мембраны Бруха прогрессирует, а с возрастом она кальцифицируется, фрагментируется, в ней накапливаются липиды. Все это способствует формированию хориоидальных неоваскулярных мембран и развитию неоваскулярной ВМД. Накопление в мембране Бруха липидов, кальция и связывание их с эластином приводит и к его быстрому старению. Кроме того, толщина мембраны Бруха с возрастом увеличивается, а ее проницаемость для белков сыворотки крови уменьшается. И все это также может способствовать развитию ВМД.

Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) располагается между фоторецепторами сетчатки и хориокапиллярами. Это слой тесно прилегающих друг к другу клеток гексогональной формы, с ограниченной способностью к делению и практически не регенерирующих в течение жизни человека.

Для ПЭС присущи следующие функции:

- формирование гематоретинального барьера для регулирования внутриглазного гомеостаза;
- поглощение и переработка отработанных концевых отделов фоторецепторов (липиды мембран, образующие плоские мешочки-диски);
- взаимодействие клеток сетчатки и хориоидеи;
- абсорбция избыточного повреждающего светового импульса;
- антиоксидантная защита от свободных радикалов, перекисного окисления липидов, токсического воздействия различных веществ и токсинов;
- выработка и накопление витамина А;
- выработка, накопление, хранение различных метаболитов, необходимых для нормальной работы наружных отделов сетчатки, которые получают питание от капилляров хориоидеи.

Так как в течение жизни человека каждая клетка ПЭС фагоцитирует огромное количество дисков фоторецепторов сетчатки, разрушенный материал откладывается в виде липофусцина, который имеет желто-коричневый цвет и является клеточным индикатором старения. Количество липофусцина в клетках ПЭС может достигнуть до 1/4 их объема. Кроме того, со временем количество клеток ПЭС уменьшается, функции их снижаются, различные вещества откладываются под базальную пластинку ПЭС и увеличивают толщину мембраны Бруха.

С наружной стороны клетки ПЭС граничат с хориоидеей. Хориоидея – это самая богатая сосудами ткань организма человека (87 % глазного кровотока проходит через хориоидею). Это и объясняет её основную функцию: хориокапиллярный слой является основным источником питания для ПЭС и наружных слоев сетчатки. Для хориокапилляров характерны несколько особенностей, которые отличают их от обычных капилляров. Во-первых, просвет хориокапилляров в 3 раза больше, чем у других капилляров, благодаря чему через них одновременно могут проходить несколько эритроцитов, что создает очень интенсивный кровоток в этой зоне.

Во-вторых, в стенках эндотелиоцитов хориокапилляров имеются так называемые фенестры («окошечки»), с сохранением наружных и внутренних цитоплазматических мембран. Это способствует прохождению больших молекул белка для поддержания активного обмена веществ. Возрастные изменения затрагивают и сосуды глаза, снижается количество эндотелиоцитов, перицитов, образуются бесклеточные участки. Утолщение базальной мембраны с потерей клеток приводит к сужению просвета капилляров, сокращению микроциркуляторного кровотока и уменьшению кровоснабжения тканей сетчатки.

Снижение плотности хориокапиллярного слоя с возрастом может достигнуть даже до 45 %, при этом уменьшается общее количество хориокапилляров, а пространство между ними наоборот увеличивается, что также ведет к уменьшению хориоидального кровообращения. В свою очередь, метаболизм сетчатки сильно зависит от состояния хориокапилляров и кровотока в них, поэто-

му любые нарушения кровообращения в хориоидее различного генеза ведут к изменениям в сетчатке глаза.

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ

Факторы риска развития ВМД можно разделить на две группы – неуправляемые и управляемые. К неуправляемым факторам риска относятся возраст, пол, этнический фактор, семейный анамнез, генетическая предрасположенность. А к управляемым факторам, на которые можно влиять, курение, избыточная инсоляция, рацион питания, физическая активность, повышенное артериальное давление, нарушения липидного обмена.

1. Возраст

Возраст по мнению многих офтальмологов, является главным фактором риска развития ВМД. Первые признаки изменений макулярной зоны сетчатки могут появляться в возрасте 50 лет. Исследования показывают, что по мере старения вероятность заболевания ВМД возрастает. Так, в возрасте 65–74 года ВМД встречается в 10 % случаев, в то время как в возрастной группе 75–85 лет – уже у 30 % пациентов. В начальных стадиях чаще всего выявляются изменения макулы в виде мягких друз – внеклеточных отложений между мембраной Бруха и ПЭС и нарушения пигментации центральной зоны сетчатки.

2. Курение

Курение также является тем фактором риска развития ВМД, как и возраст, значимость которого подтверждается во всех исследованиях. Так, некоторые авторы отмечают, что курение в 34 раза увеличивает риск развития данного заболевания. С курением связаны не только риск возникновения и степень распространенности ВМД, но также прогрессирование болезни.

По мнению специалистов, курение способствует нарушению антиоксидантной защиты, уменьшению кровообращения в сосудах хориоидеи. Это приводит к токсическому повреждению ПЭС, так как сигаретный дым вызывает стресс эндоплазматической сети и накопление липидов в клетках ПЭС.

В возрастной группе до 85 лет риск возникновения неоваскулярной формы ВМД выше в 6,6 раза у курящих пациентов в сравнении с некурящими. И риск этот сохраняется, даже если пациент данной группы бросил курить, хотя отмечается снижение частоты выявления случаев ВМД (в 3,2 раза по сравнению с некурящими).

Частота развития хориоидальной васкуляризации также зависит и от количества выкуриваемых в течение дня сигарет: чем больше сигарет выкуривает пациент, тем чаще у него выявляются начальные изменения макулы (крупные мягкие друзы и пигментация макулы).

3. Генетика

В настоящее время ВМД относят к генетически обусловленным заболеваниям. Мутации в гене *ABCA4*, кодирующем белок палочек сетчатки, а также в генах *ARMS2*, *HTRA1*, *CFH* могут вызывать развитие ВМД. На сегодняшний день различные изменения всего лишь в пяти генах, выявляются приблизительно в 50 % всех случаев ВМД. При сочетании генетических нарушений с другими факторами риска ВМД проявляется полиморфизм генов, а длительное воздействие вредных условий внешней среды при наличии дефекта генов вызывает данную патологию.

В 2005 году на хромосоме *1q31* был выявлен ген фактора *H* (фактор комплимента *H* – complement factor *H-CFH*, или *HF1*), который расценивается как основной фактор риска развития ВМД. При мутации данного гена происходит изменение структуры белка *CFH*, что изменяет иммунный ответ (альтернативный путь активации системы комплемента) и ведет к хроническому нарушению места соприкосновения ПЭС и мембраны Бруха. Это, в свою очередь, является триггером для развития ВМД.

4. Семейный анамнез

Немаловажную роль в развитии ВМД играет и семейный анамнез. Наличие данной патологии макулярной зоны у родителей или родных братьев и сестер может играть значительную роль в возникновении ВМД. Риск развития поздних стадий заболевания для людей, у которых родственники страдают ВМД, составляет 50 %. В то же время у людей без наличия макулярной дегенерации в семье этот показатель составляет 12 %.

5. Пол

Исследования последних десятилетий показывают, что у женщин риск развития ВМД выше, чем у мужчин. Так, в возрастной группе 75 лет и старше у женщин в 2 раза чаще чем у мужчин встречаются ранние формы ВМД и в 7 раз чаще – поздние формы.

6. Этнический фактор

У представителей европеоидной расы хориоидальная неоваскуляризация развивается чаще, чем у других рас. У азиатов редко диагностируются друзы, и ВМД протекает практически так же, как у европейцев. У лиц негроидной расы достаточно часто выявляются ранние формы ВМД (друзы), но в то же время почти не встречаются далеко зашедшие формы.

К факторам риска ВМД можно отнести светлую окраску радужной оболочки в молодом возрасте, «осветление» с возрастом окраски радужки. Скорее всего, это связано с снижением защитного действия меланина радужки в глазу (протекция глублежащих структур глаза от воздействия квантов света).

7. Избыточная инсоляция

Хотя повреждающее воздействие на макулу солнечного света (особенно коротких волн) признаётся не всеми исследователями,

доказано, что высокие энергии видимого света могут способствовать развитию ВМД. Так, у людей, длительно находившихся под прямым и отраженным воздействием солнечного света, чаще диагностируются поздние формы ВМД по сравнению с людьми, не подвергавшимся избыточной инсоляции.

8. Рацион питания

Ряд исследований демонстрируют связь между уровнем потребления жиров с пищей и развитием поздней стадии ВМД.

Риск развития макулярной дегенерации повышается у людей, которые употребляют в пищу больше насыщенных жиров и холестерина, при сниженном поступлении Omega-3-жирных кислот и темно-зеленых листовых овощей. В то же время антиоксиданты (витамины С, Е, лютеины, зеаксантины, β -каротин) уменьшают окислительное повреждение тканей и замедляют темпы прогрессирования ВМД на 25 %.

9. Физическая активность

При умеренных аэробных физических нагрузках в крови, мозге и сетчатке выявляется более высокий уровень нейротрофического фактора мозга (brain derived neurotrophic factor – BDNF), который помогает сохранить структуру и функции нервных клеток сетчатки даже после их нарушений. Экспериментальная медикаментозная блокада рецепторов BDNF вызывает значительное снижение защитного воздействия аэробных упражнений.

10. Роль вирусного воспаления

Ряд исследований выявил, что наличие в организме герпетической инфекции прямо пропорционально развитию неоваскулярной ВМД, так как у пациентов с макулярной дегенерацией было выявлено выраженное повышение уровня антител к цитомегаловирусу (ЦМВ) человека. Как известно хроническая

ЦМВ-инфекция стимулирует выработку активными макрофагами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что может вызывать в последующем развитие ВМД.

Сейчас практически 80 % жителей планеты имеют антитела к ЦМВ. При наличии достаточно сильной иммунной системы, вирус находится в «спящем» состоянии в клетках костного мозга и в крови. Однако с возрастом отмечается ослабление иммунной системы, что может способствовать пролиферации вируса и увеличение выработки VEGF.

Некоторые наблюдения демонстрируют, что повышение уровня СОЭ увеличивает риск развития ВМД в 20 раз, а повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови увеличивает вероятность ВМД в 27 раз, что еще раз говорит о роли воспаления в развитии ВМД.

11. Другие факторы

К другим факторам риска ВМД можно отнести сердечно-сосудистые заболевания (КБС, ГБ, атеросклероз, тромбозы различной локализации), цереброваскулярные заболевания, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, ожирение, длительный прием лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на макулярную зону сетчатки.

ПАТОГЕНЕЗ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ

Первые изменения при ВМД выявляются в хориокапиллярах, мембране Бруха и ПЭС. Нарушения проницаемости данных структур ухудшает питание наружных слоев сетчатки и одновременно снижают утилизацию из нее продуктов обмена веществ. Накопление в сетчатке продуктов метаболизма проявляется в виде наличия друз в макулярной зоне. Постепенно развивается ишемия тканей и, как ответ, вызывается компенсаторный рост новообразованных сосудов, формирование зон географической атрофии (ГА) или образование обширного субретинального фиброзного рубца. Все эти изменения к выраженным функциональным нарушениям, проявляющимся главным образом снижением центрального зрения.

Многочисленные исследования показывают, что ВМД начинается с появления в макуле друз. Образование друз связывают прежде всего с локальным воспалением, и оно патофизиологически имеет сходство с образованием атеросклеротических бляшек. В мембране Бруха, между базальной пластинкой ПЭС и внутренним коллагеновым слоем накапливаются обогащенные эстерифицированным холестерином липопротеиноподобные частицы. Данные частицы способны формировать зоны повреждения, активировать комплемент и индуцировать воспаление, оказывать цитотоксическое действие.

Как известно, локальное воспаление в свою очередь повышает активность обменных процессов в данной зоне, и сопровождается увеличением потребления кислорода. Это в дальнейшем приводит к гипоксии тканей и снижению в них концентрации кислорода. Особенно чувствительна к гипоксии нервная ткань, к которой также относится сетчатка, но для нее имеет значение течение гипоксии. При остром кислородном голодании внутренние слои сетчатки способны восстановиться, но хроническая

ишемия вследствие снижения хориоидального кровотока и нарушения кровообращения в сетчатке приводит к необратимой гибели ее нейронов и потере зрения.

Гипоксия любого органа стимулирует выработку и выброс специфического фактора, индуцируемого гипоксией, эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF), который впоследствии содействует появлению неоваскулярной ткани.

Разрушение клеток вызывает активацию различных ферментов, в том числе и внеклеточных матриксных металлопротеиназ, которые участвуют в специфическом гидролизе основных белков матрикса. Они участвуют в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития матрикса, при малигнизации клеток, а также при ангиогенезе. В норме в клетке деятельность матриксных металлопротеиназ регулируется разными механизмами, в том числе взаимодействием с эндогенными ингибиторами (например, с тканевыми ингибиторами металлопротеиназ – ТИМП). Известно, что активность ТИМП-3 обратно пропорциональна толщине мембраны Бруха. В результате измененная мембрана Бруха не может полноценно выполнять транспортную функцию, способствуя развитию гипоксии ПЭС и нейроэпителлия. Гипоксия, в свою очередь, стимулирует ангиогенез через выработку факторов роста.

В норме в тканях поддерживается баланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами, и увеличение проангиогенных факторов (прежде всего VEGF-A) считается основной причиной неоваскуляризации.

Хотя ангиогенез биологически поддерживает оптимальную плотность кровеносных сосудов, разрастание новообразованных сосудов под сетчаткой продолжает разрушать ПЭС, вызывает гибель фоторецепторов и, соответственно, развитие необратимого снижения зрения.

Действие VEGF осуществляется через рецепторные тирозинкиназы VEGFR-1 и VEGFR-2, расположенные на поверхности эндотелиальных клеток. И повышенная стимуляция этих рецепторов VEGF-A вызывает патологическое разрастание новых сосудов с увеличением их проницаемости.

Одновременно с VEGF в процессе неоваскуляризации участвует плацентарный фактор роста (placental growth factor, PGF), который связывается с VEGFR-1. Учитывая то, что рецепторы VEGFR-1 можно выявить и на поверхности лейкоцитов, действие на них PGF способствует лейкоцитарной инфильтрации и развитию воспалительной реакции сосудов.

В свою очередь, клетки эндотелия также вырабатывают различные ферменты. К таким ферментам можно отнести матриксные металлопротеиназы, катепсины, активаторы плазминогена, которые тоже включаются в ангиогенез и участвуют в разрушении базальной мембраны. Разрушение базальной мембраны в сочетании с уменьшением связей между эндотелиоцитами далее вызывают их миграцию с активной пролиферацией. При пролиферации формируются трубчатые структуры, впоследствии превращающиеся в зрелые кровеносные сосуды. Эти кровеносные сосуды далее образуют общую циркулярную сеть, снабжающую необходимыми веществами ткани, где и вырабатывались ангиогенные факторы, т. е. ПЭС.

Вначале новообразованные сосуды разрастаются между ПЭС и хориокапиллярами, затем прободают ПЭС и входят в субретинальное пространство. Таким образом, между ПЭС и нейроэпителием формируется неоваскулярная мембрана. Стенки новообразованных сосудов неполноценные, пористые, хрупкие, через них идет протекание богатой белком жидкости из кровеносного русла. Это приводит к развитию в макуле экссудативной отслойки сетчатки, гибели колбочек и необратимому резкому снижению зрения. Со временем в этой зоне формируется либо ГА, либо из-за организации экссудата и неоваскулярной мембраны образуется грубый фиброзный субретинальный рубец.

Факторы роста

Исследования последних десятилетий выявили, что ведущим механизмом патогенеза ВМД являются трофические полимерные вещества, так называемые факторы роста, против которых в основном и направлено лечение данной патологии. Данные

субстанции вырабатываются практически во всех органах, оказывают многофакторное воздействие на различные системы, активируют или ингибируют дифференцировку клеток, в том числе и клеток кровеносной системы.

Так как жизнедеятельность тканей зависит от систематического поступления кислорода, большая роль отводится формированию кровеносной системы, которая у эмбриона образуется в результате васкулогенеза из предшественников эндотелиальных клеток. Новые кровеносные сосуды могут образовываться и на основе уже сформированной сосудистой системы в результате ангио- или неоангиогенеза. Данный механизм включается, например, при таких физиологических процессах, как заживление ран, репродуктивный цикл у женщин. Нельзя не отметить роль ангиогенеза и при развитии патологических процессов, особенно онкологической направленности, когда рост опухоли происходит вследствие образования новой кровеносной сети.

Выделяются несколько этапов ангиогенеза. На первом этапе происходит разрушение базальной мембраны эндотелия сосудов с увеличением ее проницаемости. Далее активизируется миграция клеток эндотелия, происходит их «созревание», которое приводит к перестраиванию сосудистой системы тканей и органов.

Основная роль в контроле и управлении ангиогенеза отводится ангиогенным факторам эндотелиальных, тучных клеток, макрофагов и т. д., которые высвобождаясь, стимулируют эндотелиоциты. Эндотелиоциты, особенно посткапиллярных венул, начинают перемещаться за пределы базальной мембраны в основном за счет повышения интенсивности молекул эндотелиальной адгезии (например, E-селектина). В норме эндотелиоциты практически не разрастаются, но ангиогенные факторы роста и цитокины активируют пролиферацию данных клеток, что приводит к формированию нового кровеносного сосуда. Разрастание новых сосудов обуславливается работой системы «стимуляции и блокирования формирования новых сосудов». К стимуляторам ангиогенеза относятся фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), ангиогенин, тромбоцитарный фактор роста (PDGF),

трансформирующие факторы роста (TGF- α и TGF- β), инсулинподобный фактор роста 1 (IGF-1), оксид азота (NO), интерлейкин-8 и неспецифические факторы (матриксные металлопротеиназы).

Существует несколько видов факторов роста эндотелия сосудов VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) и плацентарный фактор роста (PGF). Среди VEGF-A выделяют изоформы VEGF-121, VEGF-165, VEGF-183, VEGF-189, VEGF-206. Из них преобладающей изоформой для большинства тканей является VEGF-165. VEGF-121 и VEGF-165 являются растворимыми формами, а VEGF-189 и VEGF-206 находятся в форме, связанной с гепаринсодержащими протеогликанами мембраны. VEGF является потенциальным митогеном для эпителиальных клеток сосудов и синтезируется как предшественник, содержащий 226 аминокислот.

Он оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, является мощным ангиогенным белком в различных экспериментальных системах, принимает участие в процессах неоваскуляризации при патологических ситуациях. VEGF способен воздействовать на проницаемость сосудов и возможно вовлекается в изменение функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в субнормальных и патологических условиях. VEGF-A является причиной вазодилатации через NO-синтетазный путь в эндотелиальных клетках и может активировать миграцию моноцитов.

VEGF-A определяется в плазме и сыворотке крови, причем в сыворотке его количество значительно выше. Высокие уровни VEGF-A обнаруживаются в содержимом кист у пациентов с опухолями головного мозга или в жидкости при асците. ВМД, посттромботическая и диабетическая ретинопатия также ассоциированы с высоким внутриглазным уровнем VEGF-A.

VEGF-A непосредственно участвует в:

- функционировании клеток перегородок альвеол;
- росте костей и заживлении переломов;
- развитии сердца;
- дифференциации и функционировании дендритов клеток;
- пролиферации клеток эндотелия, их выживании и восстановлении;

- женской репродуктивной функции;
- гломерулогенезе и работе почек;
- стимуляции выработки активатора плазминогена, эндотелиальной окиси азота и матриксных металлопротеиназ;
- развитии легких;
- поддержании работы микрососудов во многих органах;
- хемотракции моноцитов/макрофагов;
- неоваскуляризации при инфаркте миокарда и инсульте;
- выживании нервных клеток;
- выживании клеток островков поджелудочной железы;
- защите клеток печени от токсического воздействия;
- восстановлении скелетных мышц;
- регуляции питания хориокапилляров;
- вазодилатации;
- проницаемости сосудов;
- заживлении ран.

Менее выраженную роль VEGF-B играет в функционировании сердечно-сосудистой системы. Он имеет значение только в поддержании новообразованных сосудов при патологических условиях, он также важен для работы некоторых видов нейронов: защиты нейронов сетчатки, коры головного мозга во время инсульта.

VEGF-C действует как митоген и обладает ангиогенным и лимфоангиогенным свойствами. Экспрессия VEGF-C связана с онкозаболеваниями и способствует выживаемости и пролиферации опухолевых клеток.

VEGF-D по действию подобен VEGF-C, экспрессия его отмечается в легочной мезенхиме плода, у взрослых в сердце, легких, скелетной мускулатуре, тонком кишечнике и в опухолевых клетках.

Плацентарный фактор роста

В ангиогенезе и регулировании проницаемости сосудистой стенки огромное значение придается плацентарному фактору роста (PGF) – гликопротеину семейства VEGF, который обуслов-

ливают пролиферацию вневорсинчатого трофобласта в плаценте, капиллярах и эндотелии пупочной вены, костном мозге, матке и т. д. Повышение значений PGF также отмечается и при заживлении ран, образовании опухолей, так как он увеличивает рост, миграцию, продолжительность жизни эндотелиальных клеток и способствует образованию новых сосудов.

Фактор роста эндотелия сосудов в регуляции глазного гомеостаза

VEGF синтезируется в ПЭС, эндотелии сосудов, перицитах, нейронах сетчатки, мюллеровых клетках, астроцитах и играет немало важную роль в поддержании глазного гомеостаза. Так, VEGF, вырабатываемый в клетках ПЭС, оказывает огромное влияние на развитие глаза, поддерживая архитектуру и физиологию хориокапилляров.

Нарушение кровообращения в сосудах сетчатки приводит к развитию гипоксии тканей и апоптозу нейронов сетчатки. Это, в свою очередь, начинает увеличивать выработку VEGF клетками сетчатки и ПЭС с целью восстановления кровотока в ишемизированных тканях. В то же время блокирование VEGF приводит к значительной потере ганглионарных клеток, мюллеровых клеток, астроцитов сетчатки и нарушению ее функций.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ

Одну из первых классификаций ВМД предложил D. Gass В 1967 году. На основе данных флюоресцентной ангиографии (ФАГ) сосудов сетчатки он выделил две основные формы ВМД: преддискформную и дискформную, каждую из которых разделил на 4 стадии. Данная классификация носит в основном описательный характер, излишне акцентируется на геморрагических осложнениях.

В 2006 году Ю.А. Иванишко с соавторами предложили детализированную рабочую классификацию возможных возрастных патологических изменений макулы при ВМД, но клиническое применение данной классификации представляет определенные неудобства из-за ее громоздкости.

В ходе исследований AREDS была предложена удобная классификация для работы с начальными проявлениями ВМД. Она включала в себя следующие стадии:

1. *Отсутствие ВМД*: в центральной зоне сетчатки менее 5 маленьких друз (диаметром до 63 мкм).

2. *Начальная ВМД*: множественные мелкие друзы или несколько друз средней величины в центральной зоне сетчатки (диаметром 63–124 мкм).

3. *Средняя ВМД*: в центральной зоне сетчатки две и более большие друзы (диаметром более 125 мкм), или ГА, не затрагивающая центр макулы.

4. *Выраженная ВМД*: центральная ГА, или неоваскуляризация, вызывающая потерю зрения на одном глазу (острота зрения ниже 0,6).

В 1995 году была принята Международная классификация ВМД (ARMESG, 1995), согласно которой выделили ранние и поздние формы патологического процесса:

1. Ранние формы (возрастная макулопатия):
 - друзы и диспигментация (острота зрения не изменена).
2. Поздние формы (возрастная макулодегенерация):
 - географическая атрофия (снижение остроты зрения);
 - хориоидальная неоваскуляризация (снижение остроты зрения).

В практической офтальмологии ВМД разделяют на сухую и влажную формы. К сухой (неэкссудативной) относят атрофические и гипертрофические изменения на уровне ПЭС и мембраны Бруха (друзы, диспигментация, атрофия ПЭС и хориокапилляров (ГА)). При влажной (экссудативной, неоваскулярной) форме ВМД диагностируют отслойку ПЭС и/или нейроэпителия из-за просачивания жидкости из прорастающих со стороны хориоидеи новообразованных сосудов. В начале процесса такие сосуды появляются под ПЭС, затем прорастают через него и отслаивают нейроэпителий. Следует отметить, что сухая форма в 10–20 % случаев может перейти во влажную с развитием патологической ХНВ.

К влажной форме ВМД также относится и рубцовая ХНВ. Выход плазмы крови через сосудистую стенку, кровоизлияния из новообразованных сосудов приводят к накоплению под сетчаткой белковых веществ с увеличением объема соединительной ткани и сокращению сосудов мембраны. Учитывая, что для ХНВ характерно прогрессирующее течение, постепенно в этой зоне под сетчаткой определяется обширный дефект пигментного эпителия, происходит гибель нейроэпителия ее центральных отделов и формируется грубый фиброзный рубец.

КЛИНИКА ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ

Клиническая симптоматика при ВМД может проявляться остро или развиваться постепенно.

На ранней стадии ВМД пациенты предъявляют жалобы на затуманивание, затруднение при чтении, особенно в условиях пониженной освещенности, снижение контрастной чувствительности, постепенное снижение остроты зрения. При развитии ГА могут отмечаться жалобы на появление дефекта в центральных отделах поля зрения.

Для влажной формы ВМД характерно более заметное безболезненное, прогрессирующее ухудшение остроты зрения, появляются жалобы на искривление линий и искажение форм предметов (экссудативная стадия).

При возникновении кровоизлияния под сетчатку из субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ) пациенты отмечают резкое ухудшение зрения, могут появиться абсолютные или относительные центральные скотомы, метаморфопсии и затруднения при чтении. Периферическое зрение обычно при ВМД не страдает, поэтому ориентация в пространстве сохраняется даже в поздних стадиях заболевания (так называемое «навигационное» зрение). Нередко пациенты не замечают ухудшения зрения одного глаза, пока не снижаются функции второго.

Друзы

Начальными клиническими проявлениями ВМД часто являются друзы, которые представляют собой внеклеточные отложения продуктов метаболизма клеток ПЭС между базальной мембраной ПЭС и мембраной Бруха. Пусковым механизмом формирования друз является накопление в ПЭС липофусцина

(«пигмента старости»). Липофусцин это гликолипопротеид протоплазмы клеток, обычно располагающийся вокруг ядра в лизосомах всех органов и тканей в виде мелких желто-бурых глыбок. Гистологически липофусцин представляет собой переваренные при аутофагии митохондрии, и при старении организма, различных патологических процессах его концентрация в тканях увеличивается.

Липофусцин и ассоциированный с ним ретинил-ретинолиденэтанолламин (А2Е) обладают фототоксичностью, так как при действии фотонов света вырабатывают активные формы кислорода – синглетный кислород и его супероксидные радикалы. Содержимое друз может вызывать и местное воспаление, так как базальные ламинарные отложения, остатки клеток ПЭС и фокальные скопления липидов в мембране Бруха могут быть сильным стимулом для его развития. Косвенно на воспалительный процесс указывают также содержащиеся в друзах макрофаги и CFH.

Друзы при офтальмоскопии выглядят как бело-желтые включения на фоне истонченной ПЭС, они сдвигают эпителий и сетчатку вперед и внутрь по направлению к стекловидному телу.

Морфологически друзы бывают твердые и мягкие. Твердые друзы – это точечные желтовато-белые очажки с четкими границами обычно в диаметре менее 63 мкм, что составляет половину диаметра вены у края ДЗН. При ФАГ пропотевания красителя из твердых друз не бывает. У большинства людей старше 50 лет в макуле определяются маленькие (диаметром менее 63 мкм) четко очерченные твердые друзы как признак естественного старения. Однако наличие 5 и более твердых друз может свидетельствовать о риске прогрессирования процесса, угрозе перехода твердых друз в мягкие и об опасности потери центрального зрения. Для диагностирования ранней стадии ВМД необходимо наличие хотя бы одной друзы среднего размера (диаметром более 63 мкм).

Мягкие друзы крупнее твердых, с неровными краями, располагаются, как правило, в центре макулы и могут сливаться друг с другом. Крупные друзы располагаются ближе к центру, мел-

кие – по периферии. Мягкие друзы содержат в составе комплекс, липиды, липопротеиды В и Е, амилоид типа В (белок воспаления, встречающийся при болезни Альцгеймера). Это все также указывает на то, что друзы могут быть продуктом локального воспаления. С возрастом друзы кальцифицируются или заполняются холестерином и имеют вид кристаллов или разноцветных образований. При ФАГ в мягких друзах определяется раннее накопление флюоресцеина, пропотевание отсутствует. Может быть и гиперфлюоресценция из-за накопления липидов и нейтральных жиров в виде «окончатых» дефектов. Оптическая когерентная томография (ОСТ) выявляет истончение слоя фоторецепторов и усиление оптической плотности сетчатки над друзами. Это подтверждает то, что в фоторецепторах сетчатки поверх друз протекает дегенеративный процесс с гибелью клеток и снижением зрения.

Большой размер друз, их значительное количество и тенденция к слиянию считаются факторами, предрасполагающими к развитию ХНВ: у пациентов с наличием друз на обоих глазах в течение последующих 3-х лет площадь атрофических или эксудативных очагов в макуле увеличивается на 8 %.

Друзы способны видоизменяться. Так, твердые друзы могут увеличиваться в размерах и превращаться в мягкие; мягкие – увеличиваться и сливаться; в местах слияния друз может формироваться отслойка ПЭС; друзы могут регрессировать с формированием «сухого» очага ГА.

Диспигментация макулы

На ранних стадиях ВМД следует обращать внимание и на диспигментацию макулы в виде гипо- и гиперпигментации. Диспигментация характеризуется как вкрапление мелких темно-коричневых частиц с ослаблением или исчезновением фовеолярного рефлекса.

Процесс этот связан с пролиферацией клеток ПЭС, накоплением в них меланина или миграцией меланинсодержащих клеток в субретинальное пространство. Обычно диспигментация не

несет явных функциональных нарушений. Фокальная гиперпигментация может расцениваться как фактор риска развития ХНВ. Гипопигментация может располагаться в зоне друз или независимо от них. При ФАГ в местах потери пигмента будет наблюдаться гиперфлюоресценция. При скоплении пигмента блокирование фоновой флюоресценции (картина «соль с перцем»). просачивания красителя не будут наблюдаться. Диспигментация указывает косвенно на то, что при прогрессировании процесса разовьется, скорее всего, ГА.

Увеличение количества и размеров друз, расширение зоны диспигментации приводит к гибели фоторецепторов сетчатки, атрофии клеток ПЭС и нарушению подлежащего хориоидального кровообращения. С прогрессированием патологического процесса хориоидея истончается с полным разрушением слоя хориокапилляров под атрофированным ПЭС, также атрофируются колбочки и средние слои сетчатки.

Географическая атрофия

Географическая атрофия (ГА) это поздняя стадия сухой ВМД, которая характеризуется потерей фоторецепторов сетчатки, ПЭС и хориокапилляров макулы и сопровождается постепенным снижением остроты зрения. На долю ГА приходится до 20 % случаев слепоты от ВМД.

На начальных этапах ГА пациенты жалуются на затруднения при чтении, ухудшение зрения в ночное время или в условиях пониженной освещенности. Прогрессирование ГА в среднем развивается на 1,2–2,8 мм² в год и, скорее всего, зависит от размеров поражения. При поражении на площади диаметром 0,067 мм² ГА растёт приблизительно на 0,5 мм² в год; при поражении на площади 1,7 мм² – со скоростью 1,5 мм² в год, при крупных поражениях 4,2 мм² – от 2 до 6 мм² в год. При мультифокальном поражении прогрессирование более выраженное и чаще направлено к фовеа (в 83 %) по сравнению с единичными дистрофическими фокусами.

При офтальмоскопии при ГА выявляется резко очерченная зона («континент в океане») в которой из-за отсутствия ПЭС и хориокапилляров видны крупные сосуды – хориоидеи. Развитию ГА могут предшествовать кристаллические друзы. На ОСТ регистрируется усиление проходящего через хориоидею сигнала из-за потери поглощающего сигнал пигмента, а также истончение наружных слоев сетчатки.

В зоне ГА гистологически видна гибель клеток ПЭС, наружной нейросенсорной части сетчатки и хориокапилляров. Фоторецепторы погибают из-за метаболических нарушений вследствие разрушения ПЭС, усиливается апоптоз наружного и внутреннего ядерных слоев сетчатки, что ведет к снижению темновой адаптации с выраженным снижением остроты зрения и световой чувствительности сетчатки.

Влажная форма ВМД

Влажная форма является основной причиной снижения остроты зрения при ВМД и характеризуется образованием ХНВ. В начале процесса под ПЭС, а затем между ПЭС и сетчаткой начинается рост аномальных новообразованных кровеносных сосудов. Новообразованные сосуды со временем начинают кровоточить, превращаются в источник экссудации плазмы крови через неполноценную сосудистую стенку.

Выделяют 4 этапа развития влажной формы ВМД (Алпатов С.А. и др., 2010):

- 1) преХНВ;
- 2) отслойка ПЭС;
- 3) СНМ;
- 4) фиброзная СНМ.

Прехориоидальная неоваскуляризация (преХНВ)

На этой стадии влажной формы ВМД наблюдаются признаки начала неоваскуляризации, о чем свидетельствует формирование крупных сливных друз, особенно в сочетании с пигментацией.

Отслойка пигментного эпителия сетчатки

При сочетании патологической сосудистой экссудации, уплотнения мембраны Бруха, дисфункции ПЭС происходит нарушение активного транспорта, накопление жидкости под ПЭС и его отслойка от подлежащих тканей в виде проминирующего в стекловидное тело пузыря большей или меньшей степени выраженности, может развиваться отслойка ПЭС. При обширной отслойке ПЭС уже возможно образование неполноценных сосудов с участками повышенного просачивания жидкости, что может быть началом ХНВ с трансудацией под ПЭС. На ОСТ определяется гиперрефлексирующая ткань с ХНВ по краю пузыря отслоенной ПЭС. На начальных этапах развития ХНВ при ее локализации под слоем ПЭС или экстрафовеолярно острота зрения может быть высокой, пациента беспокоят метаморфопсии или незначительное ухудшение зрения.

При офтальмоскопии фовеолярный рефлекс отсутствует. Определяется участок сетчатки, приподнятый вместе с ПЭС в виде пузыря, слегка проминирующего в стекловидное тело без очаговых изменений. На ХНВ указывают наличие:

- экссудативной отслойки ПЭС или сетчатки в макуле;
- скопление пигмента в виде бляшки;
- геморрагии;
- твердые экссудаты по краю отслойке.

ОСТ определяет отслойку ПЭС высотой 250–600 мкм в виде правильного купола с пологими склонами, проминирующего в стекловидное тело. Полость между ПЭС и слоем хориокапилляров заполнена оптически прозрачной жидкостью, ПЭС сохранен и определяется в виде линии относительно одинаковой толщины.

Со временем происходит рост СНМ, проникновение жидкости под нейроэпителий и развитие его отслойки. Отслойка может занимать всю макулу, несколько спускаясь книзу, а пациенты замечают прогрессивное снижение зрения.

Субретинальная неоваскулярная мембрана

Рост ХНВ, увеличение ее плотности и объема приводит к формированию под сетчаткой сначала сосудистой, затем фиброзной мембраны. Мембрана на начальных этапах мягкая, имеет на ОСТ нечеткие границы. Со временем ткань уплотняется до хрящеподобной консистенции.

При офтальмоскопии под отслоенной сетчаткой видно овальное сероватое плоское образование на поверхности хориоидеи. ПЭС на начальных этапах может быть сохранным. Мембрана имеет один приводящий кровеносный сосуд из хориоидеи, который может быть источником кровоизлияния при хирургическом удалении СНМ. Могут быть и грубые сращения мембраны с наружной поверхностью сетчатки, часто в зоне фовеа.

По данным ФАГ, выделяют классическую и скрытую ХНВ.

Классическая ХНВ (20 % случаев). Новообразованные субретинальные сосуды заполняются раньше, чем сосуды сетчатки («сеть, кружево, колесо от телеги»). Может быть просачивание красителя из новообразованных сосудов, усиливающееся во время проведения исследования, и скопление вышедшего из сосудов флюоресцеина под отслоенной сетчаткой над СНМ.

При скрытой ХНВ субретинальная мембрана может быть прикрыта слоем ПЭС, кровью, фиброзной тканью и др. так, что флюоресценция заблокирована и сеть новообразованных сосудов не видна. На ФАГ через 2–5 мин после введения красителя видна только «крапчатая» флюоресценция, степень которой возрастает по мере пропотевания красителя через стенку сосудов. В поздних стадиях также отмечается накопление флюоресцеина в субретинальном пространстве без четких границ.

От формы классической или скрытой ХНВ зависят и показания к фотодинамической терапии (ФДТ).

В зависимости от расположения ХНВ по отношению к фовеа выделяют:

- субфовеолярную (мембрана располагается под фовеа);
- юстафовеолярную. (край мембраны находится в пределах 199 мкм от фовеа);

- экстрафовеолярная (край мембраны находится от фовеолы на расстоянии 200 мкм и далее).

Данное разделение важно для решения вопроса о возможности проведения лазерной коагуляции СНМ.

На ОСТ СНМ видна под отслоенным нейроэпителием как оптически более плотная ткань различной протяженности, фиксированная основанием к слою хориокапилляров. По мере прогрессирования, СНМ становится все больше и плотнее, вокруг нее разрушается ПЭС, гибнут фоторецепторы, развивается кистозный отек макулы.

Пациенты отмечают значительное снижение остроты зрения до тысячных, появление абсолютной слепоты.

При офтальмоскопии в макуле отмечается обширный отек с экссудативной отслойкой, доходящий до сосудистых аркад, множественные участки диспигментации. Под сетчаткой определяется объемное образование неправильной формы серого цвета величиной до нескольких диаметров ДЗН. Сетчатка над очагом приподнята, выглядит немного более прозрачной, чем остальная ее часть. В толще центральной части макулы определяются кисты и, как правило, в центре – более крупная полость, а вокруг нее более мелкие.

На ОСТ просматривается утолщение сетчатки в центре, в основном за счет интратетинальных кист. Кистовидные полости располагаются веерообразно в виде лепестков цветка. Более узкая часть полостей находится в центре, ближе к хориоиде, более широкая часть направлена в стекловидное тело. Основные слои сетчатки дифференцируются с трудом, в субретинальных слоях видны грубые дистрофические изменения в виде разрушения ПЭС и слоев хориокапилляров. В центре лежит образование высокой оптической плотности – ХНВ.

Макулярный фиброз

Конечной стадией развития ХНВ является макулярный фиброз. При офтальмоскопии рубцы выглядят как хорошо ограниченные желтовато-белые возвышения фиброзной ткани с от-

дельными плоскими участками гиперпигментации и с различным количеством участков центральной депигментации. Сетчатка над рубцом локально отслоена, истончена, с наличием отдельных кист. Чем больше рубец, тем больше повреждена сетчатка, ПЭС и хориокапилляры и значительно снижены зрительные функции.

На ОСТ определяется очень плотный неоднородный по структуре утолщенный срез сетчатки с наличием кист. Сетчатка приподнята в виде купола за счет кистозных изменений и фиброзного образования под ней. Слой ПЭС полностью разрушен и не определяется,

Верным признаком ХНВ является кровоизлияние в сетчатке, которое свидетельствует о наличии новообразованных сосудов с неполноценной ломкой стенкой. Первые кровоизлияния появляются, как правило, в виде мелких мазков темно-красного или бурого цвета по краю СНМ и существенно на зрение не влияют. Локальные субретинальные кровоизлияния между ПЭС и хориоидеей, ПЭС и нейроэпителием встречаются реже, и пациент отмечает их образование резким снижением зрения. На месте кровоизлияний формируется фиброзный рубец. Возможен рецидив субретинальных кровоизлияний, развитие гемофтальма.

Нередким осложнением ХНВ становится кровоизлияние из новообразованных сосудов, которое распространяется через дефект в сетчатке, отслаивает заднюю кору стекловидного тела в виде округлого пространства перед макулой и образует ретрогиалоидную премакулярную гематому. Пациент жалуется на резкое падение зрения до светоощущения. При офтальмоскопии перед макулой определяется проминирующее кпереди скопление крови, нижняя часть которого более темная и сильнее проминирует. Постепенно задняя гиалоидная мембрана уплотняется, образуются эпиретинальные мембраны и под действием продуктов распада крови развивается токсическая макулодистрофия.

ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ

Осмотр пациентов с ВМД начинается с тщательного сбора жалоб и анамнеза болезни и жизни. Следует обращать внимание на наличие факторов риска развития ВМД.

Офтальмологический осмотр:

1. Определение остроты зрения

При ВМД необходимо проверять остроту зрения как для дали, так и для близи. Визометрия является основным показателем, который лежит в основе оценки текущего состояния глаза и его изменений с течением времени.

2. Офтальмоскопия

Исследование глазного дна необходимо проводить в условиях предварительного максимального медикаментозного мидриаза, в затемненной комнате. Предварительный осмотр лучше проводить с помощью бесконтактных линз +90Д и +78Д. После этого следует приступить к осмотру с помощью контактных линз, лучше всего макула визуализируется с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана. Общую картину глазного дна также хорошо осматривать через панфундускоп.

При офтальмоскопии в норме на глазном дне определяется яркий точечный фовеолярный рефлекс и макулярный рефлекс, что говорит о сохранности контура центральной ямки. Также на сосудах сетчатки определяются умеренные гипертонические и атеросклеротические изменения. При ВМД в макуле видны разного рода включения и изменения рельефа сетчатки.

Все результаты офтальмоскопии необходимо зафиксировать в медицинской документации для последующего наблюдения

и понимания происходящих процессов. Идеальным является фоторегистрация макулы в сочетании с аутофлюоресценцией.

3. Исследование полей зрения

Для оценки функционального состояния сетчатки, степени и протяженности ее нарушений необходимо проводить исследование полей зрения.

Самым распространенным и информативным при ВМД является тест Амслера, который позволяет диагностировать и наблюдать за состоянием центрального поля зрения в диапазоне примерно 10° в каждую сторону от точки фиксации. Тест выявляет центральные и парацентральные скотомы и метаморфопсии. Исследование проводят до расширения зрачка, и все данные необходимо зафиксировать в медицинской документации.

Огромную помощь в диагностике ВМД оказывают и исследования полей зрения на сферопериметре или компьютерном анализаторе полей зрения. Это поможет выявить центральные скотомы и определить световую чувствительность, что помогает оценить функциональное состояние большинства областей сетчатки.

4. Флюоресцентная ангиография

Флюоресцентная ангиография (ФАГ) является одним из самых информативных методов диагностики макулярной патологии. При проведении данной процедуры в локтевую вену вводят флюоресцеин – нетоксичный, достаточно безопасный краситель. В плазме крови 80 % флюоресцеина связываются с белками крови, а остальные 20 % свободно диффундируют, и как раз они наиболее важны для исследования. В норме флюоресцеин не проникает ни через внутренний (эндотелий сосудов сетчатки), ни через внешний (ПЭС) гематофтальмологический барьер. Им заполняются хориоидея и хориокапилляры, далее артерии, капилляры и вены. При ФАГ имеет значение как увеличение проницаемости сосудов (гиперфлюоресценция), так и замедление перфузии (гипофлюоресценция).

Для оценки сосудов хориоидеи полезна ангиография с индоциановым зеленым, который лучше связывается с белками плазмы крови и дает более четкую картину деталей хориоидеи.

5. Аутофлюоресценция

Аутофлюоресценция это эффект естественного излучения света некоторыми биологическими структурами после того, как они сами были облучены. Основным источником аутофлюоресценции глазного дна является липофусцин ПЭС, а чрезмерное накопление липофусцина является признаком дегенеративных изменений сетчатки. Регистрацию эффекта проводят с помощью лазерного офтальмоскопа или модифицированной фундус-камеры.

6. Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОСТ) позволяет выявить, зафиксировать и количественно оценить состояние сетчатки и прилежащего стекловидного тела. Она позволяет исследовать срезы сетчатки аналогично гистологическим исследованиям.

7. Электроретинография

Для объективной оценки функционального состояния структур сетчатки большое значение придается электроретинографии (ЭРГ). ЭРГ – это графическое отображение биоэлектрической активности клеточных элементов сетчатки в ответ на световое раздражение. Общая ЭРГ отражает электрическую активность большинства клеток сетчатки, разные компоненты ЭРГ генерируются разными клеточными элементами сетчатки, что позволяет с определенной достоверностью судить о локализации патологического процесса. Ритмическая ЭРГ оценивает функциональное состояние колбочкового аппарата сетчатки., в том числе зоны макулы. Регистрация двух видов ЭРГ позволяет разделить общие поражения сетчатки и локальные нарушения макулярной области.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ

Чрезвычайно важно правильно сформулировать диагноз, это позволяет определить тактику и перспективы лечения заболевания. Прежде всего, указывают основное заболевание – ВМД, затем определенную его группу (сухая или влажная) и подгруппу (мягкие, твердые, кальцинированные или сливные друзы; диспигментация; ГА; ХНВ, отечная форма; ХНВ, фиброзная форма).

Например: ВМД, влажная форма, фиброзная СНМ правого глаза. ВМД, сухая форма (мягкие друзы), отслойка ПЭС левого глаза.

ВМД имеет много клинических признаков, сходных с проявлениями других заболеваний сетчатки. Знание дифференциально-диагностических особенностей позволяет правильно поставить диагноз и определить верную тактику ведения данной группы пациентов. Следует помнить, что ВМД – заболевание пожилого возраста и не ставится пациентам моложе 50 лет. ВМД двустороннее заболевание. При дифференциальной диагностике ранней ВМД с дистрофическими заболеваниями макулы другой этиологии следует иметь ввиду в первую очередь семейно-наследственные заболевания (сотовидная дистрофия Дойна, дистрофия Штаргардта, макулодистрофия Северной Каролины, вителлиформная дистрофия Беста, кристаллическая дистрофия Биетти), а также новообразования хориоидеи, осложненную миопию.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ

К мерам профилактики развития ВМД можно отнести мероприятия, направленные на устранение управляемых факторов риска развития заболевания и снижения влияния неуправляемых факторов. Пациентам следует соблюдать следующие правила:

1. Полный отказ от курения.
2. Здоровый образ жизни.
3. Правильное рациональное питание.
4. Регулярная физическая активность.
5. Использование в повседневной жизни средств защиты от интенсивного светового излучения.
6. Снижение массы тела.
7. Контроль хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярной патологии, сахарного диабета.

На сегодняшний день предложено огромное количество различных методик лечения ВМД. К ним относятся:

1. Лазеркоагуляция неоваскулярных мембран.
2. Радиотерапия.
3. ФДТ.
4. Транспупиллярная термотерапия.
5. Лазеркоагуляция приводящего сосуда.
6. Субмакулярная хирургия.
7. Транслокация макулы.
8. Пересадка хориоидеи.
9. Трансплантация клеток ПЭС.
10. Пересадка лоскута хориоидеи и ПЭС.
11. Блокада VEGF.
12. Генная терапия (в будущем).

Лазеркоагуляция сетчатки

Лазерное лечение в течение многих лет считалось единственным эффективным методом терапии классической ХНВ при ВМД.

Лазеркоагуляция сетчатки основана на поглощении пигментами глаза световой энергии и превращении ее в тепловую. Целью лазеркоагуляции является получение дозированных ожогов на выбранных участках сетчатки с минимальным повреждением прилежащей зоны. В результате аргонолазерной коагуляции происходит разрушение ХНВ или сдавление приводящего кровеносного сосуда без повреждения фовеолы. Данная методика показана при классической ХНВ, но категорически противопоказана при субфовеолярной локализации мембраны, так как это приведет к безвозвратной потере зрения. Невозможно применять лазеркоагуляцию и при скрытой ХНВ, поскольку энергия лазера не может пройти через рубец, кровь.

Фотодинамическая терапия

При фотодинамической терапии (ФДТ) проводят разрушение ХНВ с сохранением лежащего сверху ее ПЭС и фоторецепторов. Для этого внутривенно вводят фотосенсибилизатор вертепорфин, который связывается с липопротеинами низкой плотности и селективно накапливается в быстроделяющемся эндотелии сосудов неоваскулярной мембраны. Через 15 минут после введения препарата очаг ХНВ в течение 83 сек облучают с помощью диодного лазера с длиной волны 689 нм.

Под воздействием лазерного излучения вертепорфин генерирует свободные радикалы, повреждающие эндотелий новообразованных сосудов, вызывая их тромбоз и окклюзию. Данную процедуру необходимо повторять 5 и более раз, так как часто наблюдается реканализация сосудов. Показанием к ФДТ является классическая ХНВ при ВМД и осложненной миопии, в том числе субфовеолярной локализации. К сожалению, при ФДТ отмеча-

ется повреждение и окружающих здоровых тканей, в том числе ПЭС и хориокапилляров.

Транслокация макулы

Транслокация макулы является одним из вариантов хирургического лечения экссудативной ВМД. Основная идея операции состоит в том, чтобы сместить нейроэпителий фовеолы над СНМ и разрушенным ПЭС в сторону так, чтобы в новом положении под ним находились неизменный ПЭС и неповрежденный слой хориокапилляров.

Существуют два варианта транслокации макулы:

1. Ограниченная транслокация макулы

В основе ограниченной транслокации макулы лежат временное отслоение сетчатки и создание склеральной складки путем так называемого рифления с укорочением склеры. Это приводит к перемещению фовеальной зоны сетчатки на 1–2 мм относительно хориоидеи в то место, где нет ХНВ и ПЭС не изменен. Применение данной методики возможно только при СНМ малых размеров.

2. Транслокация макулы с круговой ретиномотомией

Эта сложная процедура, состоящая из витрэктомии, отслоения сетчатки, циркулярного отсечения сетчатки от зубчатой линии на протяжении 360° (круговая ретиномотомия), удаления СНМ, разворота полностью отслоенной сетчатки вокруг зрительного нерва. При этом макула смещается на участок, где ПЭС не изменен. На следующем этапе сетчатку расправляют и фиксируют к подлежащим тканям с помощью эндолазеркоагуляции и тампонады силиконовым маслом. Через 2 месяца удаляют силикон и одновременно выполняют вмешательство на экстраокулярных мышцах с целью компенсации ротации сетчатки и устранения диплопии.

Лечение блокаторами ангиогенеза

Одним из перспективных методов лечения влажной формы ВМД является использование препаратов-блокаторов ангиогенеза. Это позволяет остановить развитие ХНВ и снизить частоту ее рецидивирования. Главной мишенью данной методики является VEGF, стимулятор роста патологических сосудов, который играет существенную роль в развитии ХНВ при ВМД. Блокирование VEGF приводит к апоптозу сосудистых эндотелиальных клеток, уменьшению диаметра сосудов и увеличению проницаемости их стенок. Из препаратов блокирующих ангиогенез наиболее известны кортикостероиды (триамцинолон) и анти-VEGF-агенты (ранибизумаб, бевацизумаб, афлиберцепт).

Интравитреальное применение анти-VEGF-агентов привело к прорыву в лечении влажной формы ВМД. В последнее время широкое распространение получило применение данной группы препаратов по мере возникновения потребности, как правило, после 3-х ежемесячных инъекций, поскольку именно в первые 3 месяца происходят наиболее масштабные изменения в макуле.

В современной офтальмологии интравитреальные инъекции блокаторов ангиогенеза стали рутинной практикой, выполняются даже в качестве амбулаторной процедуры. И по мере увеличения количества процедур, будет возрастать и количество осложнений. Хотя серьезные осложнения происходят крайне редко, все они требуют анализа с целью их профилактики и эффективной коррекции.

К таким осложнениям относятся:

1. Эндофталмит.
2. Разрыв пигментного эпителия сетчатки.
3. Витреоретинальные тракции.
4. Изменения внутриглазного давления.
5. Наличие капель силикона в стекловидном теле.
6. Кровоизлияния.
7. Катаракта.
8. Ишемия.
9. Неясные боли.
10. Зрительные галлюцинации.

В подавляющем большинстве случаев применение анти-VEGF-агентов дает хорошие клинические результаты, но каждый случай осложнений требует пристального внимания специалистов. Широкое использование интравитреальных инъекций блокаторов ангиогенеза должно выполняться с соблюдением всех мер предосторожности: правильной оценки дооперационного состояния пациента, предупреждения его о возможных нежелательных эффектах данного лечения, соблюдения правил асептики и антисептики и введение препарата согласно инструкции производителя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Акопян В.С.* Классификация возрастной макулярной дегенерации / В.С. Акопян // *Макула – 2004: Тез. докл.* – Ростов н/Д, 2004. – С. 90–93.

2. *Алпатов С.А.* Возрастная макулярная дегенерация / С.А. Алпатов, А.Г. Щуко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.

3. *Алпатов С.А.* Возрастная макулярная дегенерация / С.А. Алпатов, А.Г. Щуко, Е.М. Урнева, В.В. Малышев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.

4. *Зиангирова Г.Г.* Меланины глаза и токсические метаболитические производные в патологии сетчатки / Г.Г. Зиангирова, О.В. Антонова // *Макула – 2008: Тез. докл.* – Ростов н/Д, 2008. – С. 15–17.

5. *Иванишко Ю.А.* Возрастные поражения макулы: естественное течение, попытка классификации, возможности превентивного лечения / Ю.А. Иванишко, М.А. Лотошников, Е.А. Зарезина // *Макула – 2006: Тез. докл.* Ростов н/Д, 2006. – С. 107–117.

6. *Либман Е.С.* Эпидемиологические характеристики по инвалидности вследствие основных форм макулопатий / Е.С. Либман, Р.А. Толмачев, Е.В. Шахова // *Макула – 2006: Тез. докл.* Ростов н/Д, 2006. – С. 43–45.

7. *Островский М.А.* Способность липофусциновых гранул из ретинального пигментного эпителия глаза человека к фотосенсибилизированному перекисному окислению липидов при действии видимого света / М.А. Островский, А.Е. Донцов, Н.Л. Сакина // *Сенсорные системы.* – 1992. – Т. 6. – № 3. – С. 51–54; 2010. – Т. 11. – № 1. – С. 2–5; Ростов н/Д, 2006. – С. 107–117.

8. *Ройдер И.* Молекулярные основы анти-VEGF-терапии ВМД / И. Ройдер // *Макула – 2008: Тез. докл.* – Ростов н/Д, 2008.

9. *Урнева Е.М.* Оптическая когерентная томография высокого разрешения в диагностике влажной ВМД / Е.М. Урнева, С.А. Алпатов, А.Г. Щуко // *Медицинская визуализация.* – 2009. – № 4. – С. 26–31.

10. *Abbott E., Connor G., Artes P. et al.* Visual loss and visual hallucinations in patients with age-related macular degeneration (Charles Bonnet syndrome) // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. – Vol. 48. – P. 1416–1423.

11. *Abell R., Kerr N., Allen P, Vote B.* Intravitreal injections: is there benefit for a theatre setting? // *Br. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96. – P. 1474–1478.

12. *Aiello L.P., Northrup J.M., Keyt B.A. et al.* Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – № 12. – P. 1538–1544.

13. 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: AREDS // *Arch. Ophtalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1417–1436.

14. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-related Macular Degeneration: the Age-Related Eye Diveau Study 2 (AREDSZ) randomized clinical trial // *JAMA.* – 2013.

15. *Bhavsar A.R., Stockdale C.R., Ferris F.L. III et al.* Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics // *Arch. Ophtalhamol.* – 2012. – Vol. 130. – P. 809–810.

16. *Binder S., Stolba U., Krebs I. et al.* Transplantation of autologous retinal pigment epithelium in eyes with foveal neovascularisation from age-related macular degeneration: a pilot study // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 133. – P. 215–225.

17. *Binder S., Falkner-Radler C.I., Glittenberg C.* Autologous RPE transplantation in AMD flap versus suspension technique. European Vitreoretinal Update // 8th Euretina Congress: Abstract Book. – Vienna, 2008.

18. *Blaauwgeers H.G., Holikamp G.M., Rutten H.* Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155. – P. 421–428.

19. *Bourla D.H., Young T.A.* Age-Related Macular Degeneration: A Practical Approach to a Challenging Disease // The American Geriatrics Society. – 2006. – Vol. 54. – P. 1130–1135.

20. *Busbee B.G., Brown M.M., Bown G.C.* CME review: A cost-utility analysis of laser photocoagulation for extrafoveal choroidal neovascularization // *Retina*. – 2003. – Vol. 23. – P. 279–287.

21. *Chiang A., Chang L., Yu F., Sarraf D.* Predictors of anti-VEGF-associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis // *Retina*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1265–1269.

22. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effect seen in a pilot randomized clinical trial // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – P. 1–23.

23. *Campochario P.* Gene transfer for neovascular age-related macular degeneration // *Human Gene Therapy*. – 2011. – Vol. 22. – P. 523–529.

24. *Crabb J.W., Myagi M., Gu X. et al.* Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99. – № 23. – P. 14682–14687.

25. *Day S., Acquah K., Mruthyunjavya P. et al.* Ocular Complications After Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Medicare Patients With Age-Related Macular Degeneration // *Am. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 152. – P. 266–272.

26. *Falavarjani K., Modarres M., Hashemi M. et al.* Incidence of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab injection in a single clinical center // *Retina*. – 2013. – Vol. 33. – P. 971–974.

27. *Frennesson I.C., Nilsson S.E.* Laser photocoagulation of soft drusen in early age-related maculopathy (ARM). The one-year results of a prospective, randomized trial // *Eur. J. Ophthalmol.* – 1996.

28. *Freund K., Yannuzzi L., Sorenson J.* Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization // *Am. J. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 115. – P. 786–791.

29. *Hogan M.J.* The vitreous: its structure and relation to the ciliary body and retina // *Invest Ophthalmol.* – 1963. – № 2. – P. 418–445.

30. Lane S.S., Kuppermann B.D., Fine I.H. et al. A prospective multicenter clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of the implantable miniature telescope // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 137. – P. 993–1001.

31. Malik D., Tarek M., Caceres del Carpio J. et al. Safety profiles of anti-VEGF drugs: bevacimab, ranibizumab, aflibercept and zivafibercept on human retinal pigment epithelium cell in culture // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98. – P. 11–16.

32. Marneros A., Fan J., Yokoyama Y. et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function // *Am. J. Pathol.* – 2005. – Vol. 167. – P. 1451–1459.

33. Mason J. 3p Frederick P, Neimkin M. et al. Incidence of hemorrhagic complications after intravitreal bevacizumab (avastin) or ranibizumab (lucentis) injections on systemically anticoagulated patients // *Retina.* – 2010. – Vol. 9. – P. 1386–1389.

34. Melelitsina T., Grunwald J.E., DuPon J.C. et al. Foveolar choroidal circulation and choroidal neovascularization in age-related macular degeneration // *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* – 2008. – Vol. 49. – № 1. – P. 358–363.

35. Miyazaki M., Nakamura H., Kubo M. et al. Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – № 4. – P. 469–472.

36. Newsome D.A., Linsemayer T.E., Trelstad R.J. Vitreous body collagen. Evidence for a dual origin from the neural retina and hyalocytes // *J. Cell Biol.* – 1976. – Vol. 71. – P. 59–67.

37. Nishijima K., Lamontaux W., Fitzgerald M. 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. – P. 29–42.

38. Nishijima K., Ng Y., Zhong L. et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171. – № 1. – P. 53–67.

39. Oraki E., Campbell M., Kiang A.S. et al. Inflammation in age-related macular degeneration // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 801. – P. 229–235.

40. *Papadopoulou D., Mendrinou E., Mangioris G. et al.* Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116. – P. 1755–1761.

41. *Parmeggiani F., Sorrentino F.S., Romano M.R. et al.* Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration: an up-to-date on genetic landmarks // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 435–607.

42. *Poliner L., Olk R., Burgess D. et al.* Natural History of Retinal Pigment Epithelial Detachments in Age-related Macular Degeneration // *Ophthalmology*. – 1986. – Vol. 93. – P. 543–551.

43. *Rosenfeld P., Brown D., Heier J. et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1419–1431.

44. *Sampat K., Garg S.* Complications of intravitreal injections // *Cur. Opin. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 178–183.

45. *Schuhler H.* Structure and function neural retina / Ed. by M. Yanoff, J. Duker. Edinburgh: Mosby Elsevier, 1999. – P. 511–521.

46. *Sebag J.* Age-related changes in human vitreous structure // *Graefes. Arch. Clin. Exp.* – Vol. 148. – P. 725–732. // *Ophthalmol.* – 1987.

47. *Sebag J.* The Vitreous- Structure // Function, and Pathology. – Vol. 225. – P. 89–93. New York: Springer, 1989.

48. *Sebag J., Balazs E.A.* Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1989. – Vol. 30. – P. 187–191.

49. *Sebag J., Madreperla S., McCuen II B.* Vitreous anatomy and the vitreomacular interface // *Macular hole. Pathogenesis, diagnosis and treatment.* – Oxford: Butterworth & Heinemann. – 1999. – P. 1–23.

50. *Stanga P.E., Kychenthal A., Fitzke F.W.* Retinal pigment epithelium translocation after choroidal neovascular membrane removal in age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. – 2002. – Vol. 109. – P. 1492–1498.

51. Submacular Surgery Trials Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: quality of life findings, SST Report Number 12 // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – P. 1981–1992.

52. *Tabandeh H., Boscia F., Sborgia A. et al.* Endophthalmitis associated with intravitreal injections: office-based setting and operating room setting // *Retina*. – 2014. – P. 18–23.

53. *Tolentino M.J., Miller J.W., Gragoudas E.S.* Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate // *Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 103. – P. 1820–1828.

54. *Tomany S.C., Wang J.J., Van Leeuwen R.* Risk factors for incident age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – P. 1280–1287.

Михаил Анатольевич Медведев,
Марта Казиевна Дикамбаева,
Лайла Борисовна Гогаева,
Чинара Сатыбалдиевна Базарбаева,
Нурлан Айтбаевич Тургунбаев,
Александр Иванович Островецков

ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛОДИСТРОФИЯ
Учебное пособие

Редактор *Н.В. Шумкина*
Компьютерная верстка *А. Рахмановой*

Подписано в печать 20.01.2022
Печать офсетная. Формат 60 × 84 ¹/₁₆.
Объем 3,25 п. л. Тираж 100 экз. Заказ 26

Издательство КРСУ
720000, г. Бишкек. ул. Киевская, 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, г. Бишкек. ул. Анкара, 2а