

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ «ВЛАЖНОЙ» ФОРМЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Хороших Ю.И.¹, Кривошеина О.И.¹

¹ *Общество с ограниченной ответственностью «Гранд Ретина», Томск, Россия (634045, Томск, ул. Мокрушина 9, стр. 16), e-mail: juzapuskalova@yandex.ru*

В представленном обзоре анализируется современное состояние проблемы патогенеза возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Подробно рассматривается значение таких патогенетических факторов, как первичное старение пигментного эпителия сетчатки и мембраны Бруха, повреждение внутренних оболочек глаза продуктами перекисного окисления липидов, первичные генетические дефекты и нарушения локальной гемодинамики. Излагаются основные принципы консервативного и лазерного лечения «влажной» формы заболевания с оценкой их клинико-функциональной эффективности. В настоящее время разработано множество способов лечения ВМД. Однако ни одна из возможных схем лечения не обеспечивает долгосрочного и стабильного улучшения состояния, особенно при «влажной» форме ВМД. Разнообразие клинических проявлений, отсутствие единого мнения о патогенезе данной патологии не позволяет разработать эффективный метод лечения, а отсутствие доказанной этиологии не позволяет выработать адекватную систему профилактики.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, патогенез, консервативное лечение, лазерное лечение, интравитреальная антиангиогенная терапия.

PRESENT TENDENCIES IN PROBLEMS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF WET TYPE OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Khoroshikh J.I.¹, Krivosheina O.I.¹

¹ *ООО «Grand Retina», Tomsk, Russia (634045, Tomsk, Mocrushin street, 9 - 16)*

In this review we present the analysis of current tendencies in problems of pathogenesis of wet type of age-related macular degeneration (AMD). We discuss in details the meaning of primary ageing of retinal pigment epithelium and Bruch's membrane, damage of the eye internal structures with lipid-peroxidation products, primary genetic defects and local hemodynamics. Here are announced the basic principles of conservative and laser therapy of wet type of AMD with assessment of clinical and functional efficiency. There are plenty of methods to treat age-related macular degeneration nowadays. But no one of these scheme cause longtime and stable improvement of retinal condition, especially in wet type of age-related macular degeneration. Variety of clinical presentations without unified opinion about etiology and pathogenesis of the disease doesn't allow us to develop the only effective method of treatment and adequate system of prophylaxis.

Keywords: age-related macular degeneration, pathogenesis, conservative therapy, laser therapy, intravitreal anti-VEGF therapy.

Введение

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) занимает одно из первых мест среди причин слепоты у лиц старше 60 лет и является ведущей причиной потери центрального зрения в развитых странах. В последние годы это заболевание диагностируется не только в пожилом, но и в относительно молодом возрасте, что приводит к первичной инвалидизации в 11% случаев у лиц трудоспособного возраста и в 28% случаев – у пожилых [17].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, число людей старше 60 лет к 2050 году увеличится втрое, при этом возрастет доля населения старшей возрастной группы, которая на сегодня в экономически развитых странах составляет около 20%.

Отмечается некоторая зависимость между улучшением уровня жизни населения и

ростом заболеваемости ВМД. Так, в США, по данным National Institute of Health на 2006 год, ежегодно диагностируется 200000 новых случаев заболевания. В европейских странах ВМД относится к числу наиболее распространенных заболеваний глаз среди пожилого населения. От 20% до 40% населения Великобритании и Финляндии в возрасте 50-60 лет и старше страдают этим недугом. В России заболеваемость данной патологией составляет более 15 человек на 1000 населения [2, 3].

Тяжесть поражения центральных отделов сетчатки при развитии ВМД может быть различной: от перераспределения пигмента и появления друзоподобных отложений до экссудативно-геморрагической отслойки пигментного эпителия и нейроэпителия с последующим развитием субретинальной фиброваскулярной мембраны.

Различают две основные клинические формы ВМД:

- «сухую» или неэкссудативную – с преобладанием ретинальных друз, дефектов и участков атрофии пигментного эпителия;
- «влажную» или экссудативную – с формированием отслойки пигментного эпителия и нейроэпителия сетчатки, развитием неоваскуляризации и периретинальными кровоизлияниями [1, 2, 4, 8, 17].

«Влажная» форма ВМД прогностически является наиболее неблагоприятной и ведет к резкому снижению центрального зрения, вплоть до светоощущения. При этом серьезная экссудативная отслойка пигментного эпителия представляет особый интерес, поскольку является неким переходным периодом между этапом постепенного снижения остроты зрения и быстрой, необратимой утратой центрального зрения. С одной стороны, экссудация может сохраняться в стабильном состоянии достаточно долго, а при экстрафовеальной локализации даже практически не влиять на остроту зрения. Более того, у 19 % больных даже при отсутствии лечения отслойка пигментного эпителия может спонтанно прилегать. С другой стороны, при отсутствии прилегания сетчатки у 61,9 % пациентов в течение 1 года формируется субретинальная неоваскулярная мембрана [2, 7, 9] с резким снижением зрения.

Современные аспекты патогенеза ВМД

Поскольку клиническая картина и течение заболевания весьма разнообразны, вопросы этиологии и патогенеза ВМД на протяжении многих лет являются предметом дискуссий отечественных и зарубежных исследователей [2, 3, 5, 11, 14, 17, 21, 29].

В научных исследованиях рассматриваются четыре основополагающие теории патогенеза ВМД: первичное старение ретинального пигментного эпителия и мембраны Бруха, их повреждение продуктами перекисного окисления липидов и другими продуктами метаболизма, образующимися в ходе «окислительного стресса», первичные генетические

дефекты, а также патологические изменения гемодинамики глазного яблока, вызванные нарушением кровообращения, в частности при атеросклерозе.

Большинство исследователей отмечает прямую связь ВМД с процессами старения организма. Предполагается, что это связано с аккумуляцией продуктов обмена веществ в клетках пигментного эпителия сетчатки и снижением его фагоцитарной активности, вследствие нарушения хориоретинального кровообращения, облитерации капилляров сетчатки и хориоидеи, снижения скорости ретинального кровотока, дегенерацией и утолщением эластической ткани мембраны Бруха [2, 17].

Экспериментальные и клинические исследования указывают на важность локальных изменений гомеостаза с развитием метаболического ацидоза, обусловленного активацией свободнорадикальных процессов, интенсификацией перекисного окисления липидов [2, 17]. Продукты метаболизма, накапливаясь в тканях, оказывают повреждающее действие на клетки хориоретинальных структур [5, 7, 8, 22].

Значительная роль в патогенезе дистрофических изменений сетчатки отводится атеросклерозу. У многих больных ВМД выявляются биохимические нарушения, свойственные атеросклерозу: гиперхолестеринемия, повышенный уровень β -липопротеинов, извращенный лецитин-холестериновый индекс [5, 7, 8], поражение фиброзно-эластических тканей глаза и мембраны Бруха при ВМД идентично характеру поражения мышечно-эластических артерий при атеросклерозе. В частности, наблюдается инфильтрация липидами стенок сосудов, мембраны Бруха с дальнейшим образованием друз, кальцинозом и формированием субретинальной атеросклеротической бляшки.

Однако в экспериментальных и клинических исследованиях ряда авторов показано отсутствие прямой зависимости между выраженностью общего атеросклероза и интенсивностью дистрофических изменений в сетчатке [2]. Так, например, при тяжелых атеросклеротических процессах в сосудистой системе организма не выявлено соответствующей патологии глазного дна, в тоже время при выраженных дистрофических изменениях макулярной области отсутствовали явные признаки атеросклероза.

Согласно мнению многих исследователей [3, 14, 19, 26, 29, 30, 32], ВМД является генетически детерминированным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования.

Однако исследования последних лет показывают, что основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития и прогрессирования ВМД, обнаружены в генах, регулирующих воспаление, особенно в гене фактора комплемента

H (локус 1q32), а также в локусе 10q26 [14]. Показана также ассоциация ответа на лечение с особенностями генотипа у пациентов с ВМД [3].

Считается, что вероятность ВМД в основном повышают три основных фактора: полиморфизм по гену *CFH* (генетический маркер T1204C) – 43 %, полиморфизм по гену *ARMS2* (генетический маркер G205T) – 36 % и курение – 20 %. У гомозигот по измененным (минорным) аллелям генов *CFH* и *ARMS2* риск заболеть ВМД в 50 раз больше, чем у носителей основных аллелей [26]. Ген *CFH* кодирует фактор комплемента H (англ. Complement Factor H), известный как бета-1H-белок – белок плазмы из суперсемейства регуляторных белков системы комплемента. Система комплемента участвует в регуляции иммунного ответа [30]. Фактор комплемента H связывается с белком C3b и, ограничивая его функционирование, ускоряет распад C3-конвертазы, а также действует как ко-фактор фактора комплемента I (другого ингибитора C3b). Он работает как в сыворотке, так и на поверхности клеток, является регуляторным белком системы комплемента и оказывает противовоспалительный эффект [32]. Гликопротеин *CFH* состоит из 20 tandemно-повторяющихся участков, которые называются SCR (англ. short consensus repeats). За связывание с белком C3 отвечают 3 сайта, расположенные в участках SCR 1-4, SCR 6-10 и SCR 13-20, ряд сайтов обеспечивает связывание с другими белками (гепарином, С-реактивным белком и др.), N-концевой домен участвует в регуляции альтернативного пути в сыворотке, а C-концевой домен белка при участии SCR 7 связывается с клеточной мембраной, тем самым регулируя процесс воспаления на поверхности клетки [19, 30]. *CFH*, проявляющийся в замене азотистого основания тимина (Т) на цитозин (С) в 9-м экзоне, повышает риск развития ВМД. Наличие одной копии измененного гена *CFH* (генотип Т/С) увеличивает вероятность заболевания в 2,5 раза, двух измененных копий (генотип С/С) – в 6 раз, причем у лиц с повышенной массой тела или у курильщиков – в 10 раз. Данный участок называется генетическим маркером T1204C. [26, 29].

Этот участок входит в состав сайта связывания *CFH* с С-реактивным белком (CRP) – белком острой фазы воспаления, индуктором активации системы комплемента. Вариант фактора комплемента H (кодируется аллелем С), несущий аминокислоту гистидин в позиции 402, имеет ослабленную ингибирующую белок-CRP активность. В связи с этим генотип С/С ассоциирован с повышенным уровнем С-реактивного белка в сосудистой оболочке глаза, что может провоцировать хроническое воспаление и развитие ВМД. Исследования показали, что неизмененный вариант фактора H (кодируется аллелем Т) позволяет лучше и эффективнее удалять продукты распада клеток, уменьшать воспаление и защищать от развития патологических проявлений [14].

Таким образом, полная характеристика как распространенных, так и редких аллелей, вовлеченных в патогенез ВМД, позволит расширить перспективы для точного определения индивидуального генетического риска, а также идентификации новых мишеней для терапевтического вмешательства.

Значительную роль в развитии ВМД играют общие и местные сосудистые заболевания, приводящие к ухудшению трофических процессов в глазу. Во многих работах говорится о негативном влиянии как гипертонической, так и гипотонической болезнью на формирование дистрофических изменений в макулярной области, которые, провоцируя сосудистые стазы, значительно нарушают гемодинамику на уровне микроциркуляторного русла сетчатки и хориоидеи [2, 17].

Изменения локального иммунитета, выявляемые у больных ВМД, свидетельствуют о формировании и персистенции очага хронического воспаления в заднем полюсе глазного яблока [19, 21]. Наличие дисбаланса системных иммунорегуляторных механизмов усугубляет течение патологического процесса.

Существенная роль в развитии патологических изменений в макулярной области отводится и биологически активным веществам (факторам роста), стимулирующим миграцию клеток, их адгезию и пролиферацию, продукцию других активаторов роста, а также неоваскулогенез [2, 3, 16, 21, 28].

Новообразование сосудов в субретинальных отделах при прогрессировании патологического процесса, согласно теории ангиогенеза, происходит за счет митоза эндотелиоцитов предсуществующих сосудов с формированием «почек роста» [21, 28]. Основу формирования субретинальных фиброзных мембран составляют те же репаративные процессы, что наблюдаются при заживлении раны: клеточный хемотаксис и митоз, синтез экстрацеллюлярного матрикса, процессы ремоделирования в новообразованной рубцовой ткани [2].

Однако, в целом, тактика и динамика научных исследований патогенеза ВМД на современном этапе характеризуются неоднородностью и отсутствием систематизированного, конструктивного подхода к изучению явлений, лежащих в основе развития патологических изменений в заднем полюсе глазного яблока.

Консервативные методы лечения «влажной» формы ВМД

Консервативное лечение «влажной» формы ВМД направлено на улучшение метаболизма и микроциркуляции в тканях заднего отрезка глаза. Учитывая отсутствие единого мнения о патогенезе развития экссудации при ВМД, для консервативного лечения применяются, в основном, препараты, подобранные эмпирически. Как правило, используются препараты, улучшающие общее и местное кровообращение, дезагреганты

и сосудорасширяющие средства. Для уменьшения отека сетчатки в макулярной области рекомендуется проведение общей и местной дегидратационной терапии. В целях резорбции кровоизлияний применяются ангиопротекторы, гемостатические препараты, а так же витамины, антиоксиданты естественного и искусственного происхождения, пептидные биорегуляторы [3, 7]. Широко используются кортикостероиды. Некоторые авторы рекомендуют применять ультразвуковую терапию, фоно- и электрофорез, гипербарическую оксигенацию [3, 4]. Консервативное лечение при «влажной» форме ВМД применяется с целью замедления прогрессирования заболевания. Однако далеко не всегда удается добиться стабилизации процесса и улучшения зрительных функций.

Лазерные методы лечения «влажной» формы ВМД

Наряду с фармакотерапией, в лечении «влажной» формы ВМД широко используется лазерная стимуляция сетчатки [2, 7, 8, 13]. Как известно, применение малых энергий лазерного излучения не приводит к видимым разрушениям в облучаемых тканях, однако обеспечивает эффект биостимуляции. При этом происходит усиление фагоцитарной активности пигментного эпителия, способствующей удалению продуктов распада нейрорецепторов, а также возрастает антиоксидантная активность. Для лазерной стимуляции сетчатки чаще всего используется гелий-неоновый лазер с длиной волны излучения 632 нм, гелий-кадмиевый лазер (441 нм), инфракрасное излучение (1,3 мкм) [2, 6, 8, 13]. При «влажной» форме ВМД высокоэффективна лазерная коагуляция сетчатки [5, 13, 17]. При экссудативной отслойке нейроэпителия и пигментного эпителия сетчатки, локализующейся вне зоны центральной ямки, коагулируют всю отслоенную зону. Если же патологический процесс захватывает центр, то рекомендуется нанесение коагулятов в два ряда в виде «подковы», открытой в носовую сторону. При наличии субретинальной неоваскулярной мембраны показано полное закрытие патологической зоны. Наиболее эффективным в этом случае является криптоновый лазер [2, 17].

Однако эффективность лазерных вмешательств значительно снижается при сочетании отслойки пигментного эпителия сетчатки и локальной хориоидальной неоваскуляризации, особенно при локализации последней непосредственно под участком отслоенного эпителия.

Безусловно, лазеркоагуляция является методом выбора при лечении ВМД, тем не менее, методики, используемые при субфовеальном расположении неоваскуляризации, индуцируют не только деструкцию новообразованных сосудов, но и ткани сетчатки, пигментного эпителия и нормальных хориокапилляров, что приводит к необратимой утрате центрального зрения. В случае же перипапиллярного расположения

хориоидальной неоваскуляризации применение лазеркоагуляции позволяет достичь наилучших анатомических и клинико-функциональных результатов.

Одним из высокоэффективных методов деструкции новообразованных сосудов является фотодинамическая терапия (ФДТ). В последние годы получены обнадеживающие результаты применения диодных лазеров и вазосклекозирующих веществ с целью избирательной коагуляции сосудов хориоидальных неоваскулярных мембран [2, 6, 8, 10, 12]. Суть метода заключается в накоплении в новообразованных сосудах фоточувствительного препарата Вертепорфин (Визудин) или отечественного аналога препарата «Фотодитазин» [2, 5, 6]. Попадая в кровоток, молекулы вертепорфина связываются с липопротеидами низкой плотности. Образующийся комплекс захватывается эндотелиоцитами аномальных сосудов хориоидеи, имеющих высокую тропность к липопротеидам низкой плотности. Активированный лазерным излучением видимого длинноволнового спектра препарат вызывает распад тканевого кислорода до атомарного, что ведет к структурному и функциональному повреждению эндотелиальных клеток. В результате происходит окклюзия новообразованных сосудов без повреждения сетчатки и мембраны Бруха [2, 5, 6, 13].

Интравитреальная антиангиогенная терапия

В последние годы широко используется эндовитреальное введение противоопухолевых средств, препятствующих росту новообразованных сосудов, препаратов Lucentis (Ranibizumab) и Avastin (Bevacizumab), которые являются гуманизированными моноклональными антителами, ингибирующими VEGF, и селективного ингибитора VEGF препарата Macugen (пегаптаниб натрия) [1, 2, 4, 5, 9, 20].

Продвижением ранибизумаба послужила гипотеза о том, что цельным моноклональным антителам к VEGF-A, обладающим высокой молекулярной массой (например, бевацизумаб – 150 кДа), сложнее проникать через сетчатку, чем веществам с меньшей молекулярной массой (ранибизумаб – 48 кДа) [21].

Эффективность его при возрастной макулярной дегенерации была показана в ряде рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых клинических исследованиях.

Исследование MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) изучалась эффективность ранибизумаба у пациентов с минимальной классической или скрытой субретинальной неоваскулярной мембраной при ВМД. В течение 2 лет пациентам проводились ежемесячные интравитреальные инъекции 0,3 мг ранибизумаба (238 человек), 0,5 мг ранибизумаба (240 человек) или инъекции плацебо (238 человек) [5, 23, 24]. Средний

возраст пациентов составил ≈ 77 лет. Время проведения исследования составило 2 года. По окончании этого срока были получены следующие результаты:

- у 90% пациентов, получавших Луцентис зрение оставалось стабильным (т.е. снизилось менее чем на 15 и более букв по таблице ETDRS);
- у 70% зрение сохранилось и улучшилось по сравнению с 25% больных, получавших плацебо;
- снижение остроты зрения до 0,1 наблюдалось лишь у 15% больных, получавших Луцентис, по сравнению с 47,9% больных из группы плацебо;
- Луцентис способствует предотвращению и снижению скорости пропотевания плазмы из новообразованных сосудов, следовательно – уменьшает толщину сетчатки;
- применение Луцентиса позволило улучшить качество жизни пациентов.

В целом введение ранибизумаба способствовало снижению проницаемости новообразованных сосудов и уменьшению толщины сетчатки в макулярной области [1, 4, 9, 23, 24].

В другом многоцентровом клиническом исследовании с активным контролем ANCHOR (The Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) приняли участие 432 пациента с преимущественно классической СНМ [11]. Основной задачей этого исследования была оценка эффективности ранибизумаба в сравнении с фотодинамической терапией. Пациенты были распределены на 3 группы: 1-й группе (n=143) проводилась ФДТ с вертепорфином (Визудином) каждые 3 мес. и интравитреальные инъекции плацебо 1 раз/мес.; 2-я и 3-я группы получали интравитреально 0,3 мг (n=140) и 0,5 мг (n=140) ранибизумаба ежемесячно в сочетании с имитацией процедуры ФДТ 1 раз в 3 мес. [5, 11]. По завершении 24-месячного 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%. При этом 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. Полученные результаты сопоставимы с данными исследования MARINA и в совокупности подтверждают способность ранибизумаба значительно улучшать зрительные функции у пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной при ВМД [11].

Пациентам, участвовавшим в исследованиях MARINA и ANCHOR, было предложено участие в новом открытом длительном исследовании HORIZON, в рамках которого

пациентам проводились интравитреальные инъекции ранибизумаба по мере необходимости. Данные исследования подтвердили тот факт, что у половины пациентов необходимость в повторных инъекциях возникает уже в течение первых 6 месяцев [25].

Эти исследования позволили показать, что пик улучшения зрительных функций достигает плато к 4-му мес. при ежемесячном интравитреальном введении ранибизумаба, а дальнейшее использование препарата по такой же схеме повышает риск осложнений и делает лечение затратным. Таким образом, можно выделить фазу «загрузки», в течение которой вводится 3 дозы препарата с интервалом в 1 мес. для получения первичного ответа, и поддерживающую фазу, требующую менее частых инъекций в соответствии с варьируемым графиком [24, 25].

Менее частое введение препарата впервые было изучено в исследовании PIER [22]. Пациенты были разделены на 3 группы: получающие ранибизумаб 0,5 мг (n=61), 0,3 мг (n=60) или плацебо (n=63). Первые три инъекции пациентам проводили 1 раз в 4 нед., а остальные – с интервалом в 3 мес. К 3-му месяцу острота зрения в группах ранибизумаба 0,3 мг и 0,5 мг увеличилась на 2,9 и 4,8 буквы, однако через 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. Таким образом, при введении препарата по стандартной схеме 1 раз в 3 мес. полученные показатели хуже, чем в исследованиях MARINA и ANCHOR, где введения производились ежемесячно. Видимо, такая схема лечения не является оптимальной.

В небольшом исследовании PrONTO (Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treated with intraOcular Ranibizumab) участвовало 40 пациентов с субфовеолярной СММ [18]. Первые 3 инъекции проводились ежемесячно, а частота повторных введений устанавливалась в зависимости от клинической картины и данных ОКТ. В этом исследовании 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. Среднее значение толщины сетчатки в центральной зоне уменьшилось на 178 мкм по сравнению с исходными данными. Эти показатели вполне сопоставимы с данными исследований MARINA и ANCHOR, но при этом потребовалось значительно меньше интравитреальных инъекций – 5-6 введений по сравнению с 13-ю за первый год соответственно. Таким образом, при определении частоты инъекций представляется рациональным опираться на данные ОКТ.

С целью сокращения частоты повторных введений ранибизумаба были предприняты попытки проведения комбинированного лечения совместно с ФДТ, поскольку известно, что ФДТ с вертепорфином провоцирует выработку повышенного количества фактора роста

эндотелия сосудов [27]. Введение ранибизумаба или какого-либо другого анти-VEGF-препарата незадолго до или после ФДТ может способствовать приостановлению роста СНМ и уменьшению протекания жидкости из новообразованных сосудов [28]. Это, в свою очередь, позволит сократить количество повторных инъекций ранибизумаба и благодаря этому снизить риск развития побочных эффектов. В экспериментах на обезьянах было показано, что комбинация ранибизумаба с ФДТ более эффективна для уменьшения проницаемости сосудов, чем только ФДТ [16].

В многоцентровом рандомизированном простом слепом исследовании I/II фазы FOCUS пациентам с преимущественно классической СНМ проводили: 1-й группе (n=56) – ФДТ + инъекции плацебо, 2-й группе (n=105) – ФДТ + инъекции 0,5 мг ранибизумаба [15]. 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%, 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. Похожие результаты были получены через 2 года: у 88% пациентов из группы комбинированной терапии потеря остроты зрения не превышала 15 букв (в группе ФДТ – 75%), 25% прибавили 3 и более строчки (в группе ФДТ – 7%), и улучшение остроты зрения по сравнению с исходным уровнем составило 12,4 буквы [10].

Изучение преимущества комбинированного лечения ранибизумабом и ФДТ с вертепорфином по сравнению с монотерапией ранибизумабом продолжит исследование SUMMIT. Оно будет включать в себя 3 этапа: DENALI (многоцентровое, двухгодичное, IIIb фаза) будет проводиться в США и Канаде, MONT BLANC – в Европе и EVEREST – в Азии [4].

Интравитреальное введение лувентиса при влажной ВМД является безопасным и эффективным методом лечения заболевания. Наилучшие морфологические и функциональные результаты дает лечение, начатое на ранних стадиях заболевания. [1].

Заключение

Таким образом, в настоящее время разработано множество способов лечения ВМД. Однако ни консервативные, ни лазерные методы лечения, к сожалению, не обеспечивают

долгосрочного и стабильного улучшения состояния, особенно при «влажной» форме ВМД. Анти-VEGF терапия позволила воздействовать на неоваскуляризацию, однако данные последних исследований показали, что длительное применение ингибиторов ангиогенеза в исходе приводит к атрофии хориоретинального слоя [31]. Радикальные витреоретинальные хирургические вмешательства, ввиду своей технологической сложности и наличия ряда противопоказаний, не могут быть широко использованы в лечении данной патологии, и даже при достижении положительных результатов – удаления субретинальных мембран и достижения прилегания отслойки сетчатки, далеко не всегда обеспечивают восстановление функций макулярной области. Разнообразие клинических проявлений, отсутствие единого мнения о причинах возникновения и развития данной патологии [1, 8, 19] препятствуют разработке эффективного, патогенетически обоснованного метода лечения заболевания, а отсутствие доказанной этиологии в настоящее время затрудняет подобрать адекватную систему профилактики.

Список литературы

1. Алпатов С.А., Урнева Е.М., Щуко А.Г., Малышев В.В. Эффективность лечения луцентисом влажной возрастной макулярной дегенерации в зависимости от стадии патологического процесса// Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2010: Сб. тезисов / ФГУ "МНТК "Микрохирургия глаза". – М., 2010. – С.13-15.
2. Бикбов М.М. Возрастная макулярная дегенерация / Б.Б. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, Я.Л. Ярмухаметова . – М.:Апрель, 2013. – 196 с.
3. Бойко Э.В. Молекулярно-генетические основы возрастной макулярной дегенерации/ Чурашов С.В. Камилова Т.А. // Вестник офтальмологии. – 2013. - N 2. – С. 86-90.
4. Егоров Е.А. Ранибизумаб (луцентис) в лечении пациентов с "влажной" формой возрастной макулярной дегенерации / Егоров Е.А., Романенко И.А., Романова Т.Б., Кац Д.В. // Клиническая офтальмология. – 2010. – Т.11, № 2. – С. 65-68.
5. Егоров, Е.А. Современные направления в лечении инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии / Е.А. Егоров, Д.В. Кац // Актуальные вопросы терапии. – 2006. - № 5. – С. 2-6.
6. Измайлов А.С. Критерии успеха фотодинамической терапии с визудином в лечении макулярной хориоидальной неоваскуляризации / А.С. Измайлов, Л.И. Балашевич // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2007 : Сб. науч. ст. / ФГУ «МНТК «Микрохирургии глаза». – М., 2007. – С. 110-115.

7. Нащенкова О.В. Применение биологически активных веществ в лечении возрастной макулодистрофии / О.В. Нащенкова // Клини. офтальмол. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 82-84.
8. Тахчиди, Х.П. Экспериментальные результаты фотодинамической терапии в офтальмологии с использованием отечественных препаратов хлоринового ряда / Х.П. Тахчиди, Ю.А. Белый, А.В. Терещенко // Офтальмохирургия. – 2005. - № 2. – С. 30-35.
9. Ahlers C.. Treatment effects of Ranibizumab (Lucensis) in patients with pigment epithelium detachments due to neovascular age related macular degeneration using high definition optical coherence tomography [Электронный ресурс] / C. Ahlers, W. Geitzenauer, I. Golbaz et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48: E-Abstract 1791. Abstracts of ARVO the Agind eye annual meeting. Fort-Lauderdale (FL, USA), 2007.
10. Antoszyk A, Tuomi L, Chung CY and Singh A, on Behalf of the FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: Year 2 results// *Am J Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145. – P.862-874.
11. Bressler N.M., Chang T.S., Fine J.T., Dolan C.M., Ward J. Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration (ANCHOR) Research Group, 2009. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial// *Arch. Ophthalmol.* – 2009. - Vol. 127. – P. 13-21.
12. Costa, R.A. Choriocapillaris photodynamic therapy using Indocyanine green / R.A. Costa // *Am. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 132, N 4. – P. 557-565.
13. Donati, G. Pourmaris. Laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization guided by angiography using indocyanine green. A pilot study / G. Donati, A.D. Kapetanios // *J. Fr. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 23, N 1. – P. 45-51.
14. Johnson, P. T., Betts, K. E., Radeke, M. J., Hageman, G. S., Anderson, D. H., Johnson, L. V. Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid// *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 103. – P.17456-17461.
15. 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.
16. Husain D., Kim I., Gauthier D. et al. Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – P. 509–516.
17. Kansky, J.J. Diseases of the macula / J.J. Kansky, S.A. Milewsky. // A practical approach. – Mosby International limited, 2002. –215 p.

18. 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. - № 1. – P. 43-58.
19. Lauer, N., Mihlan, M., Hartmann, A., Schlotzer-Schrehardt, U., Keilhauer, C., Scholl, H. P. N., Issa, P. C., Holz, F., Weber, B. H. F., Skerka, C., Zipfel, P. F. Complement regulation at necrotic cell lesions is impaired by the age-related macular degeneration-associated factor-H His402 risk allele// *J. Immun.* – 2011. – Vol.187 – P. 4374-4383.
20. Prabakaran, S.L. One year follow-up on visual acuity of patients with neovascular age-related macular degeneration treated with repeat doses of intraocular Bevacizumab (Avastin) [Электронный ресурс]. / S.L. Prabakaran, A.M. Eaton // *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48: E-Abstract 1796. Abstracts of ARVO the Age-related eye disease annual meeting. — Fort-Lauderdale (FL, USA), 2007. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).;
21. Presta L.G., Chen H., O'Connor S.J. et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 57. № 20. – P. 4593-4599.
22. Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P. et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1 // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145. № 2. – P. 239–248.
23. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N. Eng. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1419-1431.
24. Rosenfeld P.J., Rich R.M., Lalwani G.A. Ranibizumab: Phase III clinical trial results // *Ophthalmol. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 19. № 3. – P. 361-372.
25. Sadda S. HORIZON extension trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: First-year safety and efficacy results. Annual Meeting of the Retina Society, Scottsdale. Ariz., 2008.
26. Seddon, J. M., George, S., Rosner, B., Klein, M. L. CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration// *Hum. Hered.* – 2006. – Vol. 61. – P.157-165.
27. 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. - № 10. – P. 4473-4480.
28. 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. - № 1. – P. 95-104.

29. Tuo J., Smith B.C., Bojanowski C.M., Meleth A.D., Gery I., Csaky K.G., Chew E.Y., Chan C.C. The involvement of sequence variation and expression of CX3CR1 in the pathogenesis of age-related macular degeneration // *FASEB J.* - 2004.- Vol.18. – P.1297-1299.
30. Yang X., Hu J., Zhang J., Guan H. Polymorphisms in CFH, HTRA1 and CX3CR1 confer risk to exudative age-related macular degeneration in Han Chinese// *Br. J. Ophthalmol.*- 2010. – Vol.94. - №9. – P.1211-1214.
31. Young M. Exacerbation of Choroidal and Retinal Pigment Epithelial Atrophy After Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration / M. Young, L. Chui, N. Fallah et al. - *Retina (Philadelphia, Pa.)* 21.01.14. URL: <http://www.practiceupdate.com/journalscan/8135>.
32. Zarepari, S., Branham, K. E. H., Li, M., Shah, S., Klein, R. J., Ott, J., Hoh, J., Abecasis, G. R., Swaroop, A. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration//*Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol.77. – P.149-153.

Рецензенты:

Запускалов И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск.
Шилова О.Г., д.м.н., доцент, профессор кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск.