

Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения

Е.А. Егоров, И.А. Романенко

РГМУ

Age – related macular degeneration

Е.А. Егоров, И.А. Романенко

**Department of Ophthalmology of Medical Faculty
GOU VPO Russian State Medical University of Roszdrav, Moscow**

Literary review is devoted to age-related macular degeneration, questions of its pathogenesis, diagnostics and treatment.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) характеризуется необратимым прогрессирующим поражением центральной фотоактивной зоны сетчатки и является одной из нозологических форм, наиболее часто вызывающих потерю зрения среди населения развитых стран мира [1]. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения [2]. В структуре первичной инвалидности по ВМД больные в трудоспособном возрасте составляют 21%, а в пенсионном возрасте – 32% [3].

Частота ВМД растет параллельно с увеличением возраста больных. Так, в возрастной группе от 52 до 64 лет она составляет 1,6%, от 65 до 74 лет – 15%, от 75 до 84 лет – 25%, а среди лиц старше 85 лет – 30%. По данным ВОЗ, доля населения старшей возрастной группы в экономически развитых странах составляет около 20%, а к 2050 г. возрастет, вероятно, до 33% [2]. Соответственно, в связи с ожидаемым увеличением продолжительности жизни, неуклонным ростом атеросклероза и сопутствующей патологии проблема ВМД остается наиболее актуальной. К тому же в последние годы наметилась отчетливая тенденция к «омоложению» данного заболевания [4]. Социально-медицинская значимость этой патологии обусловлена быстрой потерей центрального зрения и утратой общей работоспособности. Степень тяжести процесса и потери центрального зрения зависит от формы ВМД и близости процесса к центральной ямке сетчатки. Замечено, что парный глаз поражается не позднее, чем через 5 лет после заболевания первого [5].

Этиопатогенез

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные ВМД, этиопатогенез этого заболевания остается до настоящего времени окончательно не выясненным. ВМД относится к многофакторным заболеваниям. Прежде всего это инволюционный процесс, о чем свидетельствует прямая зависимость частоты возникновения заболевания от возраста.

Выявлению **факторов риска** развития данного заболевания было посвящено много различных работ. Полученные результаты позволяют утверждать, что курение, помимо возраста и этнического происхождения, является единственным фактором риска, значимость которого подтверждалась во всех исследованиях. Прекращение курения может снижать риск развития ВМД.

В настоящее время интенсивно изучается роль наследственных факторов в возникновении этого заболевания.

Многие исследователи указывают на аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии [8]. Возникновение ВМД связывают с мутациями в генах ARMD1 [1q25–q31], FBLN6 [1q24–q25], ARMD3 [14q32.1] [2]. По мнению J.D. Gass, семейный анамнез является важным фактором риска у 20% больных ВМД. Установлено трехкратное возрастание риска развития ВМД, если заболевание встречается у родственников в первом поколении [10].

Существенная роль в развитии ВМД отводится сердечно-сосудистым заболеваниям. E.F. Cherney (2001) отмечает, что при атеросклерозе риск поражения макулярной области возрастает в 3 раза, а при наличии гипертонической болезни – в 7 раз [6]. Атеросклеротические бляшки общей сонной артерии увеличивают риск развития ВМД в 2,5 раза, бляшки в области бифуркации сонных артерий – в 4,7 раза [8]. Кроме того, установлено снижение регионарного кровоснабжения у большей части больных ВМД. Так, по данным Г.Д. Михайловой (1986), снижение линейной скорости кровотока в глазничной артерии у больных ВМД отмечается в 78,7% случаев. Т.В. Мельникова (1998) в своих исследованиях с использованием метода импульсно-волновой доплерографии выявила значительное снижение объемной скорости кровотока в системе задних коротких цилиарных артерий. Отмечена тенденция к снижению гемодинамических показателей по мере прогрессирования дистрофического процесса [9].

В ряде исследований была установлена связь между уровнем потребления жиров с пищей и развитием поздней стадии ВМД. Риск ВМД выше у людей, которые употребляют в пищу больше насыщенных жиров и холестерина, а также при повышенном индексе массы тела, и ниже у тех, в чьем пищевом рационе имеется достаточное количество омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (они содержатся в рыбе).

В разных исследованиях рассматривались и другие факторы, включая гормональный статус, экспозицию воздействия солнечных лучей, употребление алкоголя.

В последнее время существенную роль в патогенезе ВМД отводят окислительному стрессу, заключающемуся в повреждении тканей глаза вследствие дисбаланса в системе образования свободных радикалов и антиоксидантной защиты. Токсическое действие свободных радикалов реализуется через повреждение липидов мембраны, поверхностных протеинов и трансмембранных гликопротеидов. Увеличение энергии фотосенсибилизатора приводит к образованию синглетного кислорода, способного разрушать мембраны клетки и другие ее структуры. Фототоксичной для сетчатки является коротковолновая часть спектра видимого света, инфракрасные и ультрафиолетовые лучи [11]. Чувствительность сетчатки к продуктам окислительного стресса и свободным радикалам определяется тремя основными факторами: во-первых, сетчатка постоянно подвергается сочетанному воздействию света и кислорода, что создает идеальные условия для синтеза

свободных радикалов; во-вторых, она содержит в большом количестве полиненасыщенные жирные кислоты, которые наиболее чувствительны к окислению; в-третьих, сетчатка, как производное нервной ткани, особенно чувствительна к гипоксии [12].

Защита сетчатки от фотоповреждения обеспечивается за счет постоянного обновления светочувствительного наружного сегмента фоторецепторной клетки, системы антиоксидантной защиты и светофильтрующей системы глаза (роговица, хрусталик, макулярный пигмент, меланин). Ослабление или нарушение любого из звеньев этой тонко сбалансированной защитной системы ведет к дистрофическим изменениям в сетчатке.

Классификация ВМД

Классификация ВМД строится в основном на этапах развития дистрофического процесса. Кацнельсон Л.А. с соавт. различают 3 формы заболевания [13]:

1. Неэкссудативная (сухая) форма: ретинальные друзы, дефекты пигментного эпителия, перераспределение пигмента, атрофия пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя.

2. Экссудативная (влажная) форма: стадия экссудативной отслойки пигментного эпителия; стадия экссудативной отслойки нейроэпителия; неоваскулярная стадия; стадия экссудативно-геморрагической отслойки пигментного эпителия и нейроэпителия.

3. Рубцовая стадия.

Другие авторы предлагают выделять раннюю и позднюю стадию ВМД [14]. В ранней стадии отмечаются

фокальные друзы и неравномерность пигментации РПЭ. Для поздней стадии характерны отслойка и разрыв РПЭ, хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ), дисковидный (фиброваскулярный) рубец, географическая атрофия РПЭ.

Американская академия офтальмологии рекомендует классификацию, разработанную в ходе исследования возрастной глазной патологии (Age-Related Eye Disease Study – AREDS) [15]:

Отсутствие ВМД (категория 1 AREDS) – отсутствие или небольшое количество твердых друз (диаметр <63 микрон).

Ранняя стадия ВМД (категория 2 AREDS) – множественные твердые друзы, небольшое число мягких друз (диаметр от 63 до 124 микрон) или изменения РПЭ. В исследовании AREDS у пациентов с данной стадией 5-летний риск развития поздней стадии ВМД любого глаза составлял 1,3%.

Промежуточная стадия ВМД (категория 3 AREDS) – множество мягких друз, по крайней мере, одна сливная друза (диаметр 125 микрон) или географическая атрофия, не затрагивающая центральной ямки. 5-летний риск развития поздней стадии ВМД составляет примерно 18%, причем для пациентов с наличием сливной друзы на одном глазу риск равен 6,3%, а при аналогичном поражении обоих глаз – 26%.

Поздняя стадия ВМД (категория 4 AREDS) характеризуется одним или несколькими из следующих признаков (при отсутствии других причин):

- географическая атрофия РПЭ и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки;

- неоваскулярная макулопатия: ХНВ, серозная и/или геморрагическая отслойка нейроэпителия или РПЭ, липидные отложения, субретинальная и субпигментная неоваскуляризация, образование дисковидного рубца.

Подсчитано, что в течение 5 лет приблизительно в 22% парных (лучших) глаз у пациентов с поздней стадией ВМД могут появиться неоваскулярные изменения или географическая атрофия в области центральной ямки [15].

Диагностика ВМД

Диагностика ВМД базируется на данных анамнеза, жалобах пациента, оценке зрительных функций и данных офтальмоскопии (предпочтительнее стереоскопическая биомикроскопия).

В настоящее время одним из самых информативных методов при выявлении патологии сетчатки признана **флюоресцентная ангиография** глазного дна (ФАГД). Для проведения ФАГД применяют различные модели фотокамер и флюоресцеин, молекула которого имеет небольшой размер и низкую молекулярную массу, что позволяет ей легко проникать через большинство биологических мембран путем диффузии [13]. Однако при планировании ФАГД необходимо учесть все возможные риски, связанные с этой процедурой. Могут возникнуть тяжелые медицинские осложнения, вплоть до летального исхода (1 случай на 200 000 пациентов).

При проведении ангиографии обычно делают стереоскопические **цветные снимки глазного дна**, так как они помогают исследовать центральные отделы глазного дна и серозные отслойки нейроэпителия и РПЭ, а также определить причину блокированной флюоресценции или экстравазации из неизвестного источника в поздней фазе ангиографии. Стереоскопические снимки также могут быть использованы как исходные для динамического наблюдения за рядом пациентов с выраженной сухой формой ВМД и за пациентами в процессе лечения.

Ангиография с индоцианин зеленым приобрела популярность после внедрения цифровых фундус-камер. Индоцианин зеленый имеет пики абсорбции вблизи красного спектра. Большие длины волн лучше проникают в РПЭ или в субретинально расположенную кровь, или серозную жидкость. Поэтому сосуды хориоидеи лучше видны с индоцианин зеленым, чем с флюоресцеином. Кроме того, в отличие от флюоресцеина, индоцианин зеленый практически полностью связывается с белками и поэтому не дает пропотевания из нормальных сосудов хориоидеи и ХНВ. Ангиография с индоцианин зеленым удобна для выявления субретинальной неоваскуляризации при наличии отслойки РПЭ, непрозрачной субретинальной жидкости или геморрагии [2]. К сожалению, индоцианин зеленый в нашей стране не разрешен для медицинского применения.

Таблица 1. Резюме результатов исследования AREDS

	Антиоксиданты + цинк	Только цинк	Только антиоксиданты
Снижение относительного риска развития поздней стадии ВМД	25%	21%	17%
Снижение относительного риска потери зрения (трех и более строчек)	19%	11%	10%

Для оценки топографии и морфологии макулы применяют ОСТ (**оптическая когерентная томография**), что позволяет выявлять структурные изменения на самых ранних стадиях дегенерации сетчатки. Основным достоинством томографов является возможность дифференцировать оптическую структуру сетчатки, выявить недоступные при офтальмоскопии утолщения сетчатки, интратретинальные патологические процессы, а также помочь в оценке реакции сетчатки и РПЭ на лечение.

Большое распространение в диагностике макулярной патологии получили **электрофизиологические методы исследования**. Изменения ритмичной ЭРГ наиболее выражены при отечных формах заболевания. На ранних стадиях отмечается снижение амплитуды и увеличение латентности при макулярной ЭРГ [16, 22].

Медикаментозное лечение сухой формы ВМД

Несмотря на огромные успехи в усовершенствовании методов диагностики ВМД, ее лечение остается достаточно сложной проблемой. В терапии сухих форм ВМД и при высоком риске развития заболевания с целью нормализации обменных процессов в сетчатке рекомендуют проводить курсы антиоксидантной терапии.

По данным исследования AREDS, полезный эффект от приема антиоксидантов был достигнут у тех участников, у которых была промежуточная или поздняя стадия ВМД хотя бы на одном глазу. Комбинированная терапия антиоксидантами, цинком и медью за 5 лет снизила частоту развития поздней стадии ВМД на 25%, а риск потери остроты зрения на 3 и более строчек на 19% (табл. 1) [15].

Среди соединений, способных защитить сетчатку от окислительного стресса и развития ВМД, особую роль в последнее время отводят каротиноидам. Около 50 каротиноидов обнаружены в желто-оранжевых фруктах и темно-зеленых овощах. Человек не способен синтезировать каротиноиды, поэтому их поступление в организм напрямую связано с питанием.

Плазма человека в значительных количествах содержит 6 каротиноидов: а- и б-каротин (из моркови), б-криптоксантин (из цитрусов), ликопин (из томатов), лютеин (из шпината) и зеаксантин (из кукурузы). Только лютеин и зеаксантин транспортируются в сетчатку, где они формируют желтый макулярный пигмент или макулярный кантофилл [17, 18].

По данным гистологического исследования, макулярные пигменты расположены в слое волокон Генле или аксонов фоторецепторов. В результате свет, прежде чем попадает на светочувствительный наружный сегмент фоторецепторов, сначала проходит через желтый пигмент. Таким образом, макулярный пигмент осуществляет функцию внутриглазного и пререцепторного ультрафиолетового фильтра. Лютеин и зеаксантин располагаются не только перед фоторецепторами в качестве пассивного оптического фильтра. Они обнаружены, хотя и в меньших концентрациях, в наружном сегменте фоторецепторов [17].

В настоящее время в РФ зарегистрированы витаминно-минеральные комплексы, содержащие каротиноиды, экстракт черники, микроэлементы, предназначенные для профилактической и заместительной терапии при сухой форме ВМД.

Каротиноиды. В адекватных дозах они дополнительно снижают риск возникновения катаракты. Ликопин, который усиливает действие лютеина, также защищает сетчатку и является хорошим средством профилактики возрастной макулодистрофии. Как показали многочис-

ленные исследования, подобный эффект при данной патологии оказывают витамины А, С и Е, β -каротин и цинк.

Также следует остановиться на **антоцианах**. Они содержатся в экстракте плодов черники, которая давно известна своим благотворным влиянием на зрение и издавна использовалась с этой целью в народной медицине. Лишь в 80-е годы прошлого века было установлено, что основными действующими на зрение веществами черники являются антоцианоиды, обладающие выраженным антиоксидантным и ангиопротективным действием. Они способствуют улучшению реологических свойств крови, снижая тонус сосудистой стенки и уменьшая тромбообразование, а также укрепляют стенку кровеносных сосудов за счет способности этих веществ влиять на регуляцию биосинтеза коллагена.

Важно, чтобы все эти компоненты содержались в витаминно-минеральном комплексе в рациональном соотношении. Так, лютеина должно быть минимум 2 мг, так как суточная доза для профилактики ВМД в группе риска – не менее 6,0 мг (рекомендация российского Экспертного совета по ВМД, 2009). Эффективность усвоения и действия повышают ликопин и β -каротин. Содержание антоцианов должно быть выше 10 мг. Важно получение достаточного количества микроэлементов, в первую очередь таких, как цинк – более 10 мг в день, медь – не менее 1 мг. Полезную роль играют такие витамины, как А, В, С, и Е.

Следует помнить, что заместительная терапия для профилактики и лечения сухой формы ВМД не может быть курсовой, ее использование возможно только на постоянной основе. Она должна применяться у лиц старше 50 лет, а при наличии факторов риска (курение, избыточный вес, отягощенный анамнез, экстракция катаракты), то и ранее.

Наиболее соответствуют этим требованиям лютеин-содержащие препараты фирм «АКВИОН» – Фокус, а также «Экомир» – Лютеин-Комплекс, из зарубежных – Окувайт Лютеин (Бауш и Ломб). Однако последние комплексы не содержат антоцианов черники. Отечественная разработка Фокус («АКВИОН») содержит и антоцианы черники (12,5 мг), и лютеин, а также ликопин, который способствует лучшему усвоению лютеина, и β -каротин. Кроме того, в нем содержатся витамины А, В₂, С, Е и цинк, то есть все необходимые вещества для профилактики ВМД.

Литература

1. Будзинская М.В., Воробьева М.В., Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Полушин Г.С. Современные подходы к лечению и профилактике возрастной макулярной дегенерации // Клиническая офтальмология. – 2007. – Т. 8. – № 2. – С. 78–82.
2. Еднева Я.Н., Миронова Э.М., Абрамова О.С. Гемодинамика глаза у больных «сухой» формой склеротической макулодистрофии до и после комбинированной аргонлазерной стимуляции // Лазерные методы лечения и ангиографические исследования в офтальмологии: Сб. науч. тр. – М., 1983. – С. 85–88.
3. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации // Клиническая офтальмология. – 2007. – Т. 8. – № 3. – С. 125–128.
4. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Современные методы диагностики и лечения возрастной макулярной дистрофии // VI Всероссийск. школа офтальмол.: Сб. науч. тр. – М., 2007. – С. 416–422.
5. Журавлева Л.В., Бойко Э.В., Чурилова И.В. и др. // VI Всероссийск. школа офтальмол.: Сб. науч. тр. – М., 2007. – С. 275–283.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>