

МЕДИЦИНА АНТИСТАРЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВОЗРАСТНО-ЗАВИСИМОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ МАКУЛЫ

Кубанский государственный медицинский институт. г. Краснодар, РФ¹,
Ростовская глазная клиника ИнтерЮна, г. Ростов-на-Дону, РФ²

Возрастная макулодегенерация (ВМД) – ведущая причина слепоты у пожилых и старых людей в индустриальных странах Европы, в США, Канаде, Японии и Австралии. Со старением популяции происходит драматическое нарастание случаев этого инвалидизирующего заболевания, что требует неотложных мер по обеспечению социоэкономического будущего этих стран. Многие клиницисты подчеркивают, что на данное время эффективных методов лечения ВМД, особенно её атрофической формы, нет. Отмечают, что общепринятые интравитреальные инъекции ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (СФР) нередко сопровождаются осложнениями и побочными эффектами, в том числе немедицинского характера, как, например, высокая их стоимость. Кроме того, терапевтические воздействия чаще всего направлены на лечение последствий, а не на причины этой патологии. Новые методы, как клеточная терапия и тканевая инженерия, находятся в стадии разработки. На этом фоне высока значимость и необходимость реализации превентивных стратегий, обусловленных факторами риска (ФР) ВМД. Основными ФР являются курение, возраст, атеросклероз, артериальная гипертензия, оксидантный стресс, генетическая предрасположенность, нездоровое питание. Для профилактики ВМД рекомендуется применение пищевых продуктов и пищевых добавок с витаминами, микроэлементами и антиоксидантами, а также прекращение курения, мало жировая диета, адекватная физическая активность, ограничение воздействия на глаза яркого солнечного света, а также своевременное лечение других возрастно-зависимых заболеваний.

Ключевые слова: возрастно-зависимая дегенерация макулы, факторы риска, лечение, профилактика.

A. T. Bykov, A. V. Tikhonov, T. N. Malyarenko

ANTI-AGING MEDICINE IN OPHTHALMOLOGY: CONTEMPORARY VIEWS ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF AGE-ASSOCIATED MACULAR DEGENERATION

Age-related macular degeneration (ARMD) is a major cause of blindness in old men. With ageing of population happens a dramatic increase of this disabling disease that requires immediate actions to ensure socio-economic future of many countries. Many clinicians emphasize that at this time there are no effective treatments for ARMD, dry form especially. Main risk factors (RF) are smoking, atherosclerosis, arterial hypertension, unhealthy nutrition, oxidative stress, genetic predisposition, impact of brightly sun light. Intravitreal injections of the inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) often accompanied by complications and side effects, including nonmedical, such as high cost for patients and federal budget. More over treating impacts, aimed mostly at the consequences,

not ARMD causes. The new methods as cell therapy and tissue engineering are in development. Against this background the significance and necessity of preventive strategies implementation due to ARMD RF are high importance. For ARMD prevention it is recommended use foods and food supplementations with vitamins, microelements, antioxidants, adequate physical activity, limitation of calories intake and bright sun light impact, stop smoke and timely treatment vascular age-related diseases.

Key words: *age-associated macular degeneration, risk factors, treatment, prevention.*

Как известно, для макулы небольшого участка сетчатой оболочки глаза (ретины) вблизи её центра характерна большая плотность колбочковых фоторецепторов, ответственных за четкость центрального зрения и за цветное зрение, что и предопределяет характер нарушения зрения в целом при дегенеративном её повреждении.

В развитых странах возрастная дегенерация макулы (ВМД) – лидирующая причина прогрессирующей потери центрального зрения у людей старше 50 лет и вторая после катаракты причина слепоты у людей старше 55 лет. Во всём мире насчитывается около 30 миллионов людей с ВМД [8]. Так, например, в США в 2000 году ВМД была у 1,75 миллионов людей, из них 150 тысяч ослепших, и ежегодно в этой стране появляется более 20 тысяч новых случаев слепоты из-за ВМД, причём её ранняя (сухая / атрофическая) форма составляла 80–95% всех случаев ВМД [23]. В недавно проведенном в США, Австралии и Нидерландах исследовании инцидентов ВМД в среднем в течение 5 лет её атрофическая форма была выявлена у 8–15% обследованных. Поздняя (неоваскулярная) ВМД встречалась гораздо реже – в 1,2–1,7% выборки. Как показали недавние системные обзоры, во всём мире ВМД зарегистрирована в среднем у 8,7% населения, но согласно проспективным исследованиям её распространение к 2020 году увеличится до 196 миллионов случаев, а к 2040 году – до 288 миллионов [33], то есть достигнет эпидемического уровня.

Серьёзные инвалидизирующие последствия прогрессирующей ВМД, значительное ухудшение качества жизни пациентов и нарастающее распространение этой патологии во всём мире свидетельствуют о необходимости разработки современных профилактических и терапевтических стратегий на основе дальнейшего изучения её патогенеза и модифицируемых и немодифицируемых факторов риска (ФР).

Некоторые аспекты патогенеза ВМД

Исследования офтальмологов и генетиков показали, что в патогенез ВМД вносят вклад как генетические, так и негенетические факторы, и критическую роль играют воспалительные и ангиогенные процессы в центральной части сетчатой и сосудистой оболочек глаза. В частности, установлена предрасполагающая роль генов в этиологии полипоидальной хориоидальной васкулопатии [12].

Начальным повреждением является атрофия пигментного эпителия ретины, но постепенно заболевание прогрессирует, и у 10–15% людей с ВМД поздняя стадия заболевания проявляется в экссудативной форме, характеризующейся хориоидальной неоваскуляризацией в результате ангиогенеза и патологической

пролиферации хориоидальных сосудов в экстрацеллюлярный матрикс. ВМД начинается с дисрегуляции метаболических процессов в клетках пигментного эпителия ретины, которая со временем распространяется на базальную мембрану. Эта мембрана, основными компонентами которой являются коллаген, эластин и ламинин, образует своего рода каркас для клеток пигментного эпителия, физический барьер для пассажа этих клеток и эндотелиальной ткани сосудов. В норме базальная мембрана обеспечивает регуляцию диффузии нутритивных молекул между сетчатой и сосудистой оболочками глаза. Но при ВМД сниженный обмен и деградация экстрацеллюлярного матрикса приводит к изменению фильтрации нутриентов и отходов метаболизма. Хотя при ВМД в патогенезе хориоидальной неоваскуляризации ключевую роль играет высокая активность сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), изменения в экстрацеллюлярном матриксе создают условия для адгезии пролиферирующей и мигрирующей эндотелиальной ткани и для экспансии вновь образованных сосудов [2].

В воспалительном повреждении при ВМД основную роль играют макрофаги, включающиеся в фагоцитоз пораженных апоптозом фоторецепторов и уничтожение клеточного ‘мусора’, накапливающегося в клетках пигментного эпителия в течение жизни человека. Возможно, наличие ‘мусора’ провоцирует локальный воспалительный ответ, который активирует иммунную систему, вызывая хроническую и очень сильную реакцию с дальнейшим повреждением ретины [4]. Более того, как отмечается в обзоре P. Fernandez-Rodrego et al. [8], клетки пигментного эпителия не прикрепляются к старой или повреждённой базальной мембране и не формируют защитный слой поверх участка дегенерированных клеток. У пациентов с ВМД базальная мембрана не может долго поддерживать нормальное функционирование клеток пигментного эпителия, а те, в свою очередь, не способны поддерживать нормальную функцию базальной мембраны. Токсическое воздействие на клетки пигментного эпителия оказывает также накопление в них глыбок липофусцина. Липофусцин может взаимодействовать с друзами в базальной мембране, приводя к их слиянию, а также дополнительно активирует комплементарный каскад, что вызывает воспаление ретины и развитие ранней ВМД. Это воспаление в хориоретинальном комплексе является, по-видимому, главной причиной начала ВМД [14]. Нарушение секреции протеина пигментным эпителием ретины также вносит вклад в патогенез ВМД [19].

Заболевания, ассоциирующиеся со старением и образом жизни, вызывают макро- и микроангиопатии в основных органах, включая мозг, сердце, почки и глаза. Предвестником ВМД является нарушение по-

ступления крови и кислорода при артериальной гипертензии, атеросклерозе. В процессы ускоренного старения, вызванного заболеваниями, связанными с образом жизни, от висцерального ожирения на ранних стадиях до позже начинающихся поражений органов, большой вклад вносит тканевая ренин-ангиотензиновая система (РАС). РАС активно влияет на патогенез неоваскуляризации сосудистой оболочки глаза и приводит к экспрессии молекул, связанных с воспалением, включая СЭФР, молекул межклеточной адгезии и хемотаксического протеина моноцитов [17].

Ранняя ВМД, как показали системный обзор и мета-анализ когортных исследований, ассоциируется с будущим риском сердечно-сосудистых заболеваний, включая коронарную болезнь сердца и инсульт [35]. Показано также, что высокий уровень С-реактивного белка в сыворотке крови коррелирует и с заболеваниями сердца, и с развитием поздней ВМД [13]. В последние годы значительно улучшилось понимание патологических процессов, в частности, иммунологических, лежащих в основе прогрессирования ВМД [3].

Факторы риска развития ВМД

В запуске процессов, формирующих ВМД, участвуют генетические и негенетические ФР. Генетиками были идентифицированы *ARMS2/HTRA1* и *CFH* – главные гены, ответственные за развитие ВМД, и другие гены, способствующие и противостоящие возникновению и прогрессированию этой патологии.

Основными негенетическими ФР возникновения и прогрессирования ВМД являются возраст > 50–55 лет, курение, диета с высоким содержанием жира, малоподвижный образ жизни, воздействие на глаза яркого солнечного света и другие. Не только возраст, но и нездоровый образ жизни, ретроспективно даже в молодом и среднем возрасте, является ФР для возникновения и прогрессирования ВМД, формирования неоваскуляризации хориоидеи [17]. Установлено, что ФР ВМД может быть низкое содержание антиоксидантов в центральной области сетчатки. Высказано мнение, что ВМД является результатом свободно-радикального повреждения сетчатки [23].

Если генетические ФР (пока что в целом являющиеся немодифицируемыми) могут обуславливать до 50 и более процентов риска возникновения ВМД, то негенетические факторы (в основном, модифицируемые) также играют важную (и примерно равную) роль в развитии и прогрессировании этого заболевания. Негенетические факторы могут модифицировать патогенез ВМД и влияние генетических ФР. В связи с этим воздействия, минимизирующие роль модифицируемых негенетических ФР, могут уменьшить возможность развития ВМД.

Среди негенетических ФР ВМД комплексное воздействие возраста и курения являются ведущей причиной возникновения и прогрессирования ВМД.

Курение. Влияние курения на этиологию ВМД изучается давно, но интересные исследования по этой проблеме продолжаются [31, 32]. Установлено, что среди

мужчин-курильщиков распространенность ВМД больше, чем у курящих женщин, но что курение не связано с появлением друз в сетчатке. Однако даже после отказа от курения, что даёт определённые позитивные эффекты, статус бывшего курильщика продолжает быть ФР ВМД и снижает эффективность терапевтических воздействий [21]. Считают, что курение является внешнесредовым ФР развития полипоидальной хориоидальной васкулопатии. Исследования риска ВМД с учётом и генетических факторов, и курения, вызвали вопрос: может ли генетическая информация влиять на мотивацию прекратить курение [27]. Возникает ещё один вопрос: как повреждающие факторы табачного дыма могут воздействовать на центральную часть хориоидальных тканей глаза? *In vitro* установлено, что бензопирен – токсический компонент табачного дыма – может повреждать митохондриальную ДНК в культуре клеток пигментного эпителия сетчатки, увеличивая экзосомальную и экзцитотоксическую активность комплементарного проводящего пути. Показано, что при длительном вдыхании табачного дыма (и при пассивном курении) развивается оксидантный стресс эндоплазматического ретикулума, накопление жира и продуктов обмена в клетках пигментного эпителия сетчатки и активация комплемента [26]. Высказано мнение, что при ВМД антикомплементарная терапия способна управлять негативными последствиями курения.

Диета. Диета с высоким содержанием жира вносит вклад в этиологию ВМД. В когортном исследовании 271 человека с ранней и средней стадией ВМД выявлен в 2 раза больший риск прогрессирования заболевания при потреблении животных жиров и заплёченных продуктов. При ожирении у женщин выявляется высокий риск поздней ВМД [15]. Оказалось, что у некурящих женщин с избыточной массой тела повышен риск ранней ВМД. Большое количество рыбы в пищевом рационе ассоциировалось с меньшим риском прогрессирования ВМД у пациенток с меньшим потреблением линолевой кислоты. Большую роль играет также недостаток в пищевом рационе антиоксидантов при недостаточном потреблении овощей и фруктов.

Воздействие яркого солнечного света. Отсутствие защиты глаз от солнечного или синего света является ФР ВМД [30]. В эксперименте доказано, что даже кратковременное воздействие яркого света на глаза вызывает разрыв межклеточных связей в пигментном эпителии сетчатки, повреждение фоторецепторных клеток и атрофию сетчатки [24]. Острую дегенерацию сетчатки с образованием флуоресцентных побочных продуктов в палочках и значительного отёка внешних их сегментов вызывает вторичная их инфильтрация макрофагами.

Алкоголь. Если умеренное употребление красного сухого вина не усугубляет ситуацию с риском ВМД, то, как было установлено, увлечение пивом при риске ВМД и на её фоне вызывает нарастание количества друз и возможность развития влажной формы ВМД, и поэтому пациентам группы риска и с начальной стадией ВМД следует вообще исключить пиво из рациона.

Профилактические и терапевтические аспекты

Многие клиницисты подчеркивают, что на данное время эффективных методов лечения ВМД, особенно её атрофической (сухой) формы, нет, и даже паллиативные воздействия применяются редко [14]. Применение воздействий, подавляющих активность СЭФР, значительно улучшает функциональное состояние пациентов с экссудативной формой ВМД, уменьшает число случаев развития слепоты у пациентов старческого возраста [11].

Лечение сухой формы ВМД и профилактика её влажной формы, как отмечают М. Murray и Р. Bongiorno [23], включают использование антиоксидантов, в том числе, в составе пищевых добавок, которые корректируют свободно-радикальное повреждение и плохую оксигенацию макулы. В исследовании на 3072 людях 45–74 лет с изменениями в макуле, указывающими на возможность развития ВМД, установлено, что умеренное употребление красного вина ассоциировалось с низким риском ВМД. Защитный эффект пурпурно-красных растительных продуктов питания (в том числе, винограда, из которого получают красное вино), обусловлен содержанием в них антоцианинов, которые являются сильными антиоксидантами. Этот эффект может быть дополнен снижением ФР атеросклероза. Показано, что у людей моложе 85 лет бляшки в области бифуркации каротидной артерии ассоциировались в 4,7 раза большей распространённостью ВМД, а атеросклероз артерий нижних конечностей обуславливал в 2,5 раз больший риск ВМД по сравнению с людьми без атеросклероза. Натуральными факторами защиты, обеспечивающими первичную и вторичную профилактику ВМД, то есть не только предупреждение развития, но и прогрессирования заболевания, являются некоторые нутриенты, в основном растительного и минерального происхождения. S. Ishida [17] указал на потенциальную действенность компонентов соответствующих пищевых добавок как стратегии профилактики ВМД, обусловленной вызванным РАС воспалением и неконтролируемым ангиогенезом. Такие функциональные компоненты пищевых продуктов, как лютеин в жёлто-зелёных листовых овощах (особенно в брокколи, шпинате) и яичном желтке, Омега-3 полиненасыщенная жирная кислота, выделенная из рыбьего жира, а также красный пигмент астаксантин из лососевых рыб и креветок предупреждают внутриглазной ангиогенез и воспаление путём подавления экспрессии провоспалительных молекул. Яичные желтки являются отличным ресурсом биодоступных лютеина и зеоксантина. В одном из исследований к пищевому рациону добровольцев добавляли по 1,3 желтка в день и обнаружили повышение содержания в плазме крови лютеина и зеоксантина, однако был отмечен и побочный эффект: повышение содержания ЛПНП на 8–10%. В других исследованиях, также проанализированных М. Murray и Р. В. Bongiorno [23], при умеренном потреблении в пищу яичного желтка изменений в уровне холестерина не отмечалось. Показано, что у людей с низким содержанием лютеина и зеоксантина в плазме

достоверно выше риск ВМД. Эти компоненты продуктов питания обладают свойством поглощать реактивные формы кислорода, которые интенсивно продуцируются при оксидантном стрессе и при старении.

В первичной и вторичной профилактике ВМД даёт позитивный результат использование пищевых добавок с такими антиоксидантами, как витамин С, Е, селен, бета-каротин. Комплексное употребление этих веществ вызывает достоверно больший эффект, чем употребление их по отдельности, и приём какого-либо одного из них вообще не оказывает влияния на повреждённый антиоксидантный статус человека при ВМД. В свою очередь, нарушение антиоксидантного статуса отражает недостаточное потребление указанных компонентов в пищевом рационе. Промониторировано, что употребление капсул с 14-ю пищевыми добавками (в том числе с железом, цинком и магнием) в течение 1,5 лет может приостановить прогрессирование сухой формы ВМД, но возвращение к интактному состоянию сетчатки невозможно; у 39% пациентов получено некоторое улучшение остроты зрения. В другой проспективной слепой серии через 6 месяцев установлено улучшение остроты зрения и контрастной чувствительности у 86,5% пациентов основной группы, получающих аналогичные пищевые добавки, против не изменения или незначительного улучшения показателей у 60% пациентов контрольной группы. В 12-месячной двойной слепой серии [28] проконтролирован эффект пищевых добавок с лютеином или с лютеином в комплексе с витаминами и минералами. Было установлено улучшение средней плотности оптического пигмента макулы, остроты зрения и контрастной чувствительности. У пациентов группы плацебо значимых позитивных изменений не было выявлено ни по одному пункту. Несмотря на то, что роль таких нутриентов в профилактике и торможении прогрессирования неоваскуляризации при ВМД достаточно хорошо изучена, исследования в этой области в последние годы продолжаются в разных странах [6]. Эти исследования ценны не только расширением и уточнением изучаемых эффектов, но и возможностью полноценного отнесения полученных результатов в разряд доказательной медицины. Группой исследователей из Национального Института Глаза (США) проведено многолетнее двухэтапное рандомизированное исследование эффектов пищевых добавок с высокими дозами витаминов, с минералами (цинком и медью) и каротеноидами по формуле AREDS и с двукратным анализом полученных результатов. У пациентов, принимающих эти пищевые добавки в течение более 5 лет, выявлено на 25% меньшее прогрессирование ВМД по сравнению с пациентами, принимающими плацебо [1].

К. Horie-Inoue и S. Inoue [14] в своём обзоре привели данные ряда исследователей о том, что антивазкулярная локальная терапия при ВМД влияет на экспрессию некоторых генов структурных компонентов экстрацеллюлярного матрикса (нарастание коллагена I и уменьшение коллагена IV). Так, например, в исследовании М. Nita et al. [25] пациенты с ВМД при субфовеальной локализации неоваскуляризации, обследованные

с использованием оптической когерентной томографии, были пролечены Луцентисом (0,5 мг/0,05 мл) по схеме PRONTO. Общая РНК была экстрагирована из мононуклеарных клеток периферической крови, и с помощью техники олигонуклеотидных микрочипов получили возможность сравнить уровень экспрессии генов, кодирующих коллаген, эластин и ламинин при ВМД по сравнению с пациентами группы контроля. После 3-х интравитреальных инъекций Луцентиса повысилась экспрессия генов *COL1A1* и *COL6A1*, в основном при снижении экспрессии генов *COL4A1*, *COL6A1*, *COL4A6*, *LAMB4* и *LAMC2*. Установлено, что интравитреальные инъекции Луцентиса не изменяют экспрессию генов эластина, но изменение в структурных коллагенах базальной мембраны под воздействием Луцентиса может вызвать рецидив неоваскуляризации, поэтому зачастую необходимы повторные инъекции Луцентиса в глаз, подвергнувшийся лечению. Более того, может ускориться развитие экссудативной фазы ВМД в другом глазу, где выявлялись лишь ранние симптомы ВМД.

Положительный эффект терапии Луцентисом заключается в подавлении всех известных биологически активных форм СЭФР, в уменьшении ламинина в базальной мембране (заметим, что ламинин обладает проадгезивной активностью, и поэтому его уменьшение является позитивным признаком). Луцентис изменяет также экспрессию генов структурного коллагена стекловидного тела (он увеличивает экспрессию гена коллагена IV и снижает экспрессию гена коллагена XI). Луцентис подавляет не только пролиферацию эндотелиальной ткани, но и ангиогенез, и «протечку» сосудов, уменьшает отёк в центральной части ретины. У 90–95% пациентов это стабилизирует процесс потери остроты зрения. Так как ключевую роль в хориоидальной неоваскуляризации играет высокая активность СЭФР, то ежемесячные интравитреальные инъекции ингибиторов СЭФР революционизировали управление неоваскулярной ВМД, считают P. Fernandez-Rodrego et al. [8]. Использование ингибиторов СЭФР (Луцентиса и других) эффективно в профилактике прогрессирования сосудистой ВМД, вызывая частичное или значительное восстановление остроты зрения примерно у 30% пациентов. Подавление активности этого фактора является «золотым стандартом» лечения неоваскулярной ВМД но, к сожалению, оно может сопровождаться осложнениями и имеет побочные эффекты [9].

Необходимость повторного курса инъекций препаратов, противостоящих действию СЭФР, может быть результатом не только естественной тенденции сосудов к реканализации, включая патологические сосуды, но также изменения в экстрацеллюлярном матриксе, которые способствуют хориоидальной неоваскуляризации, главным образом, при изменении количества коллагена типа I (который благоприятствует развитию хориоидальной неоваскуляризации стимулирует активность двух сильных проангиогенных металлопротеиназ, характеризующихся широким спектром активности), и коллагена типа IV.

Следует помнить, что СЭФР необходим для выживания клеток, поэтому подавление его может сопро-

вождаться нежелательным эффектом хориоретинальной атрофии; к атрофии ретины при использовании ингибиторов СЭФР приводит также сужение капилляров хориоидеи; присутствует также риск ухудшения зрения и активации заболевания [10, 20]. Так, например, в мультицентровом пролонгированном исследовании через 7 лет от начала серии в 98% пролеченных глаз даже на фоне продолжающегося лечения установлена атрофия макулы, в основном в области ямки. Снижение остроты зрения в поздней стадии ВМД может быть связано не только с атрофией макулы, но и с накоплением интравитреальной и субретинальной жидкости [29].

Новыми потенциальными средствами лечения неоваскулярной ВМД являются другие ингибиторы СЭФР – темзиролим и mTOR. Под их воздействием подавляется пролиферация и миграция клеток пигментного эпителия ретины и эндотелия, и снижается экспрессия СЭФР [22].

Представляют интерес данные о том, что реакция на инъекции ингибиторов СЭФР и фотодинамическую терапию может быть обусловлена *CFH*, *VEGF* и *PEDF* генотипами [16]. В недавних высокотехнологических генетических исследованиях были идентифицированы генетические факторы, сильно связанные с предрасположенностью к ВМД. Так, например, *ARMS2/HTRA1* и *CFH* – наиболее уязвимые гены на начальной стадии неоваскулярной ВМД, а позже они в большей мере ассоциируются с атрофической стадией заболевания. Ждёт объяснений интересный факт: больший вес при рождении и меньшее соотношение окружности головы с массой тела новорожденного ассоциируется с высоким риском ВМД.

Воздействие лазером не приводит к восстановлению зрения; отмечается и нарастание неоваскуляризации в глазах, подверженных лазеротерапии. Этот метод относят к профилактическому средству при сухой форме ВМД и при друзах. Поиск действенных средств первичной и вторичной профилактики продолжается, в том числе по использованию эмбриональных стволовых клеток человека в терапии ВМД [5, 18]. Методы транслокации интактного однослойного пигментного эпителия в области повреждения ретины, замещения ретины макулы путём вращения пигментного слоя и другие приёмы реконструктивной тканевой терапии (тканевой инженерии) также приводят только к кратковременному улучшению зрения и ещё находятся в стадии разработки [7]. Техника ротации ретины менее рискованна, чем перемещение макулы, но это вмешательство длительно и часто приводит к послеоперационным осложнениям, например, к отслойке сетчатки. На основании анализа литературы сделан вывод, что методы транслокации и транспозиции демонстрируют 2 важных аспекта: перемещение дегенеративных клеток пигментного эпителия не восстанавливает зрения, и что базальная мембрана в районе макулы повреждена и не может поддерживать нормальную функцию пигментного эпителия, так как со временем его клетки снова дегенерируют, но не в связи с их эндогенным дефектом, а, скорее

всего, потому, что повреждённая базальная мембрана – неподходящий субстрат для выживания пересаженных клеток пигментного эпителия.

Немаловажным является ранняя диагностика ВМД и её предвестников. Так, например, интерес представляет разрабатываемый в Лондонском университете объективный метод диагностики ранней стадии ВМД с использованием новых, дополнительных, функциональных параметров фокальной электроретинограммы колбочек, характеризующих функциональное состояние сетчатки [34].

Подытоживая изложенное, отметим, что ВМД представляет собой мультифакторное, но чётко связанное с возрастом хроническое воспалительное заболевание глаз, начинающееся у людей старше 50–55 лет и вызывающее нарушение центрального зрения (скотома в центральном поле зрения делает невозможным чтение, письмо и распознавание цветов и деталей), прогрессирующую общую потерю зрения и необратимую слепоту. Несмотря на то, что повреждающее воздействие ВМД начинается с крошечных участков макулы, с течением времени и под влиянием соответствующих ФР поражённые участки увеличиваются в размерах, что может приводить к катастрофической потере центрального зрения. И сухая, и влажная формы ВМД в итоге приводят к слепоте в связи с дегенерацией пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторных клеток. Поэтому необходим дальнейший поиск, изучение и оперативное внедрение новых, эффективных методов лечения неоваскулярной ВМД и сохраняется злободневность дальнейшей разработки средств терапии атрофической ВМД. В связи с практически неэффективными на данном этапе традиционными терапевтическими воздействиями, прогрессирующим распространением ВМД по всему миру повышается значимость эффективной профилактики этого заболевания. Превентивная медицина ВМД, которая имеет системную основу во многом в виде зависимости от образа жизни, привлекает всё большее внимание клиницистов. Вместе с реализацией стратегии дозированного подавления РАС и СЭФР, рациональная диета, применение пищевых добавок с определённым набором компонентов на ранних стадиях ВМД, прекращение курения и другие элементы здорового поведения могут содействовать не только сохранению центрального зрения, предупреждению слепоты, но и повышению качества жизни пожилых и старых людей. Способствовать этому может разработка и проведение образовательных программ для населения. Внедрение результатов генетических исследований ВМД в практическую офтальмологию также внесёт вклад в профилактику потери центрального зрения, в разработку новых методов лечения и будет способствовать поддержанию качества зрения в продуктивном возрасте.

Литература

1. *Age-related Eye Disease study 2 (AREDS2) Research Group. Secondary analyses of the effects of lutein / zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS report No. 3 // JAMA Ophthalmol. 2014. Vol. 132. P. 142–149.*

2. *Agtmael, T. V., Bruscner-Tuderman L. Basement membranes and human disease // Cell. Tissue Res. 2010. Vol. 339. P. 67–188.*

3. *Ambati, J., Atkinson J. P., Gelfand B. D. Immunology of age-related macular degeneration // Nat. Rev. Immunol. 2013. Vol. 13. P. 438–451.*

4. *Buschini, E., Piras A., Nuzzi R., Vercelli A. Age related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina // Progress in Neurobiology. 2011. Vol. 95, № 1. P. 14–25.*

5. *Carr, A. J., Smart J., Ramsden C. M. et al. Development of human embryonic stem cell therapies for age-related macular degeneration // Trends in Neurosciences. 2013. Vol. 36, № 7. P. 385–395.*

6. *Chew, E. Y., Clemons T. E., Agron E., et al. Age-related eye disease study research group/ Long term effects of vitamins C, E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35 // Ophthalmol. 2013. Vol. 120. P. 1604–1611.*

7. *Falkner-Radler, C. I., Krebs I., Glittenberg C., et al. Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet after RPE cell-suspension in a randomized clinical study // British J. of Ophthalmology. 2011. Vol. 95, № 3. P. 370–575.*

8. *Fernandez-Robredo, P., Sancho A., Johnen S. et al. Current treatment limitations in age-related macular degeneration and future approaches based on cell therapy and tissue engineering // J. Ophthalmol. 2014. Vol. 2014. Article ID 510285. 13 p.*

9. *Figurska, M. Retinal pigment epithelial tears following ranibizumab therapy for fibrovascular retinal pigment epithelial detachment due to occult age-related macular degeneration // Med. Sci. Monit. 2012. Vol. 18, № 1. CR32–38.*

10. *Haller, J. A. Current anti-vascular endothelial growth factor during regimens: benefits and burden // Ophthalmology. 2013. Vol. 120, № 5, suppl. P. S3-S7.*

11. *Holz, F. G., SchmitzWalckenberg S., Fleckenstein M. Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124. P. 1430–1438.*

12. *Honda, S., Matsumiya W., Negi A. Polypoidal choroidal vasculopathy: clinical features and genetic predisposition // Ophthalmologica. 2014. Vol. 231. P. 59–74.*

13. *Hong, T., Tan A. G., Mitchell P., Wang J. J. A review and meta-analysis of the association between C-reactive protein and age-related macular degeneration курении // Surv. Ophthalmol. 2011. Vol. 56. P. 184–194.*

14. *Horie-Inoue, K., Inoue S. Genomic aspects of age-related macular degeneration // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. Vol. 452. P. 263–275.*

15. *Howard, K. E., Klein B. E., Lee K. E., Klein R. Measures of body shape and adiposity as related to incidence of age-related eye diseases: observations from the Beaver dam eye study // Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2014. Vol. 55. P. 2592–2598.*

16. *Imai, D., Mori K., Horie-Inoue K. et al. CFH, VEGF and PEDF genotypes and the response to intravitreal injection of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration // J. Ocul. Biol. Dis. Infor. 2010. № 3. P. 53–59.*

17. *Ishida, S. Lifestyle-related diseases and anti-aging ophthalmology: suppression of retinal and choroidal pathologies by inhibiting rennin-angiotensin // Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 2009. Vol. 113, № 3. P. 403–422.*

18. *Kamao, H., Mandai M., Okamoto S., et al. Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for clinical application // Stem Cell Rep. 2014. № 2. P. 205–218.*

19. *Kay, P., Yang Y. C., Paraoan L. Directional protein secretion by the retinal pigment epithelium: roles of retinal health and the development of age-related macular degeneration // J. Cell. Moll. Med. 2013. Vol. 17. P. 833–843.*

20. *Lally, D. R., Gerstenblith A. T., Regillo C. D. Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration // Current Opinion in Ophthalmology. 2012. Vol. 23, № 3. P. 182–188.*

Обзоры и лекции

21. Lee, S., Song S. I., Yu H. G. Current smoking is associated with a poor visual activity improvement after intravitreal ranibizumab therapy in patients with exudative age-related macular degeneration // *J. Korean Med. Sci.* 2013. Vol. 28. P. 269–274.

22. Liegl, R., Koenig S., Siedlecki J. et al. Temsirolimus inhibits proliferation and migration in retinal pigment epithelial and endothelial cells via mTor inhibition and decreases VEGF and PDGF expression // *PLoS ONE.* 2014. № 9. e88203.

23. Murray, M. T., Bongiorno P. B. Macular degeneration // *Natural Medicine.* Eds: M. T. Murray et al. 2006. Vol. 2. Ch. 187. P. 1859–1863.

24. Narimatsu, T., Ozawa Y., Miyake S. et al. Disruption of cell-cell junctions and induction of pathological cytokines in the retinal pigment epithelium of light-exposure mice // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013. Vol. 54. P. 4555–4562.

25. Nita, M., Michalska K., Mazurek U., et al. Influence of ranibizumab treatment on the extracellular matrix in patients with neovascular age-related macular degeneration // *Med. Sci. Monit.* 2014. Vol. 20. P. 875–883.

26. Pons, M., Marin-Castaño M. E. Nicotine increases the VEGF/PEDF ratio in retinal pigment epithelium: a possible mechanism for CNV in passive smokers with AMD // *Investigative Ophthalmology a. Visual Sciences.* 2011. Vol. 52, № 6. P. 3842–3853.

27. Rennie, C. A., Stinge A., King E. A. et al. Can genetic risk information for age-related macular degeneration influence motivation to stop smoking? A pilot study // *Eye (London).* 2012. Vol. 26. P. 109–118.

28. Richer, S., Stiles W., Statkute L., et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related

macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) // *Optometry.* 2004. Vol. 75, P. 216–230.

29. Rofagha, S., Bhisitkul R. B., Royer D. S. et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP) // *ophthalmology.* 2013. Vol. 120, № 11. P. 2292–2299.

30. Sui, G. V., Liu G. C., Liu G. V., et al. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis // *Br. J. Ophthalmol.* 2013. Vol. 97. P. 389–394.

31. Velitta, S., Garcia-Medina J. J., Garcia-Layana et al. Smoking and age-related macular degeneration: review and update // *J. Ophthalmol.* 2013. 895147.

32. Wang, A. L., Lukas T. J., Yuan M., et al. Changes in retinal pigment epithelium related to cigarette smoke: possible relevance to smoking as a risk factor for age-related macular degeneration // *PLoS ONE.* 2009. № 4. e5304.

33. Wong, W. L., Su X., Li X., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Global Health.* 2014. Vol. 2. e106-e116.

34. Wood, A., Margrain Th., Binns A. M. Detection of early age-related macular degeneration using novel functional parameters of the focal cone electroretinogram // *PLOS ONE.* May 2014. Vol. 9, Issue 5. e96742.

35. Wu, J., Uchino M., Sastry S. M., Schaumberg D. A. Age-related macular degeneration and incidence of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *PLOS ONE.* 2014. e89600.

Поступила 29.06.2015 г.