

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра офтальмологии

**ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ**

Минск, БелМАПО
2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра офтальмологии

**ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО

2022

УДК 617.735-007.23-053.9-07-08(075.9)

ББК 56.7я73

В 64

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 9 от 29.12.2021

Авторы:

Малиновская И.И., доцент кафедры офтальмологии БелМАПО, к.м.н.

Имишенецкая Т.А., заведующий кафедрой офтальмологии БелМАПО, д.м.н., профессор

Заборовский И.Г., заведующий отделением лазерной микрохирургии
УЗ «10 Городская клиническая больница», к.м.н.

Рейдак Р., заведующий кафедрой общей и детской офтальмологии
Люблинского медицинского университета, д.м.н., профессор

Рецензенты:

Ильина С.Н., доцент кафедры отоларингологии и глазных болезней
УО «Гродненский государственный медицинский университет», к.м.н.,
доцент

*Кафедра офтальмологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»*

В 64 **Возрастная** макулярная дегенерация: современные принципы
диагностики и лечения: учеб.-метод. пособие / И.И. Малиновская
[и др.]. – Минск : БелМАПО, 2022. – 56 с.

ISBN 978-985-584-783-1

В учебно-методическом пособии подробно обсуждаются вопросы этиологии и патогенеза возрастной макулярной дегенерации с акцентом на современную классификацию и принципы лечения, описаны схемы применения лекарственных средств, включая определение оптимальных показаний для их введения. Представлен собственный опыт авторов лечения данной патологии с приведением примеров из клинической практики.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей переподготовки и повышения квалификации из числа врачей-офтальмологов организаций здравоохранения, научных сотрудников учреждений здравоохранения, преподавателей учреждений образования системы здравоохранения

УДК 617.735-007.23-053.9-07-08(075.9)

ББК 56.7я73

ISBN 978-985-584-783-1

© Малиновская И.И. [и др.], 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений	4
МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ	5
УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ	7
1. Эпидемиология и патофизические аспекты ВМД	7
2. Факторы риска ВМД	10
3. Профилактика ВМД	13
4. Классификация ВМД	13
5. Клиническая картина заболевания	14
6. Типы макулярной неоваскуляризации	20
7. Лечение нВМД	30
8. Существующие режимы дозирования анти-VEGF препаратов	31
5. Фундаментальные принципы антиангиогенной терапии	35
6. Терапия нВМД второй линии	38
7. Разрыв пигментного эпителия сетчатки. Тактика ведения пациентов	40
8. Субмакулярное кровоизлияние. Тактика ведения пациентов	43
9. Клинический случай	47
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	48
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	49

Список условных сокращений

Ангио-ОКТ – оптическая когерентная томография с функцией ангиографии

АФ – аутофлюоресценция

ВМД – возрастная макулярная дегенерация

нВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация

ГА – географическая атрофия

ИВИ – интравитреальные инъекции

ИЦАГ – ангиография с индоцианин зеленым

ЛК – лазерная фотокоагуляция

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

МНВ – макулярная неоваскуляризация

НЭ – нейроэпителий

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОПЭ – отслойка пигментного эпителия сетчатки

ПХВ – полиповидная хориоваскулопатия

PEDF – фактор, производный пигментного эпителия

ПЭС – пигментный эпителий сетчатки

РАП - ретинальная ангиоматозная пролиферация

РПЭС – разрыв пигментного эпителия сетчатки

СМК – субмакулярное кровоизлияние

СРБ – С-реактивный белок

TSP1 – тромбоспондин-1

ФАГ – флюоресцентная ангиография

ФДТ – фотодинамическая терапия

ХНВ – хориоидальная неоваскуляризация

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из основных причин необратимой потери зрения во всем мире. В экономически развитых странах ВМД диагностируется у более 10% населения старше 65 лет, более 25% старше 75 лет и насчитывает до 8,7% всех случаев слепоты в мире. В ближайшем будущем увеличение численности населения возрастной группы старше 60 лет неизбежно вызовет рост распространенности ВМД. Заболевание оказывает сильное влияние на качество жизни людей и представляет собой серьезную социально-экономическую проблему для общества из-за экспоненциального роста продолжительности жизни, более ранней диагностики заболевания и влияния экологических факторов.

После идентификации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) как основного патофизиологического фактора развития неоваскулярной ВМД (нВМД) началась новая эра лечения данного заболевания. Интравитреальное введение препаратов - ингибиторов VEGF приводит к значительному улучшению прогноза пациентов с нВМД, так как позволяет поддержать, а в некоторых случаях и улучшить зрительной функции у подавляющего числа пациентов. Эффективность данного метода лечения зависит от точности определения показаний, своевременности назначения и соблюдения схем повторного применения ингибиторов VEGF. Инновационные диагностические технологии, такие как оптическая когерентная томография (ОКТ), ангио-ОКТ обеспечивает беспрецедентно высокую разрешающую способность для изучения морфологии сетчатки при данном заболевании и обеспечивает как возможность ранней диагностики ВМД, так и оптимального терапевтического наблюдения за ним. Однако определенные выводы по морфологическим параметрам все еще отсутствуют, а действительные биомаркеры еще предстоит идентифицировать.

Учебно-методическое пособие создано с **целью** ознакомления врачей-офтальмологов, слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки и повышения квалификации с современными представлениями о патофизиологии и этиопатогенезе возрастной макулярной дегенерации, с современными принципами диагностики и лечения пациентов с применением антиангиогенной терапии.

Задачи:

1. Ознакомить врачей-слушателей с современным взглядом на патофизиологию и этиопатогенез ВМД.
2. Обосновать применение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов в лечении пациентов с ВМД.

3. Изучить современную классификацию ВМД.
4. Освоить диагностические признаки нВМД по данным ОКТ и их оценку в процессе лечения заболевания.
5. Научить определять показания к введению ингибиторов VEGF и последующему ведению пациентов с различными видами макулярной неоваскуляризации.

Требования к исходному уровню знаний. Для успешного освоения темы занятия необходимо повторить следующие разделы:

1. Нормальная анатомия глаза и гистологическое строение сетчатки.
2. Кровоснабжение сетчатки.
3. Методы исследования заднего отрезка глаза.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Факторы риска развития ВМД.
2. Основные патогенетические механизмы развития ВМД.
3. Классификация ВМД.
4. Принципы лечения сухой формы ВМД.
5. Принципы лечения нВМД.
6. Показания к интравитреальному введению ингибиторов VEGF.
7. Схемы повторного введения ингибиторов VEGF.

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, характеризующееся дегенеративным процессом в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС), мембране Бруха и хориокапиллярах центральной зоны глазного дна со вторичным поражением нейроэпителия (НЭ) и являющееся основной причиной потери центрального зрения среди людей старшей возрастной группы.

Эпидемиология

В экономически развитых странах ВМД поражает более 10% населения старше 65 лет, более 25% старше 75 лет и насчитывает до 8,7% всех случаев слепоты в мире [11]. В ближайшем будущем увеличение численности населения возрастной группы старше 60 лет неизбежно вызовет рост распространенности ВМД в развитых странах. Ожидается, что к 2040 году количество пациентов с данным диагнозом достигнет 288 млн [12,13]. Все это заставляет рассматривать ВМД как значимую медико-социальную проблему. Проведенные исследования показали высокую распространенность данного заболевания среди белокожего населения и отсутствие различий заболеваемости по полу.

Патофизиологические аспекты ВМД

До настоящего момента патогенез ВМД еще до конца не изучен. Однако современные исследования расширяют наши познания и расставляют акценты в понимании механизмов происходящих процессов. Установлено, что патогенез ВМД – комплекс взаимодействий метаболических, функциональных, генетических факторов с факторами окружающей среды. Большинство этих факторов приводят к возрастным дегенеративным процессам не только в сетчатке, но и в организме в целом, являясь причиной сердечно-сосудистых изменений, болезни Альцгеймера и т.д.

Ангиогенез

Хориоидея играет важную роль в гомеостазе сетчатки, обеспечивая питание ПЭС и фоторецепторов. Это достигается путем поддержания баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами. Дисбаланс может приводить к патологическим изменениям, в том числе к развитию ВМД. Например, клетки Мюллера представляют собой глиальные клетки сетчатки, которые регулируют в ней кровоток, секретируя трофические факторы, влияющие на проницаемость эндотелиального барьера.

VEGF обладает сильным проангиогенным действием, являясь обязательным фактором развития хориодальной неоваскуляризации (ХНВ) при нВМД. VEGF - не единственный трофический фактор, выделяемый секретомом клеток Мюллера и ПЭС. Высвобождение эндогенных ингибиторов ангиогенеза, таких как тромбоспондин-1 (TSP1) и фактор, производный пигментного эпителия (PEDF), также играет значительную роль, подавляя ангиогенез, способствуя селективному апоптозу эндотелиальных клеток. Фактически, у пациентов с ВМД было обнаружено снижение уровней TSP1 и PEDF.

Тромбоспондин-1. TSP1 обычно находится в высоких концентрациях в стекловидном теле и мембране Бруха (МБ). Этот гомотримерный кальций-связывающий белок устраняет избыток сосудов во время поздней фазы васкуляризации сетчатки. Считается, что снижение TSP1 в МБ запускает рост ХНВ из-за снижения его антиангиогенных и противовоспалительных эффектов [18,19]. Более того, исследования на животных показывают, что снижение уровня TSP1 способствует атрофии ПЭС и прогрессированию заболевания.

Фактор, производный пигментного эпителия (PEDF). PEDF - это протеиназа, секретируемая в апикальном направлении из секретома ПЭС, которая влияет на окислительное и воспалительное состояние хориоидальных эндотелиальных клеток. Он также обладает нейропротективными и антифиброгенными свойствами, и, в частности, ингибирует ангиогенные факторы, такие как VEGF [17, 18, 20]. В условиях гипоксии клетки Мюллера снижают секрецию PEDF, способствуя высвобождению VEGF. Кроме того, PEDF оказывает нейропротекторное действие на фоторецепторы, способствуя их выживанию в сложных условиях. Выявлена связь между снижением PEDF и потерей фоторецепторов при ВМД [19].

Окислительный стресс

Окислительный стресс играет потенциально ключевую роль в патогенезе ВМД. Реактивные формы кислорода, образующиеся в процессе перекисного окисления липидов, нарушают целостность клеток ПЭС. Фоторецепторы центральной зоны сетчатки склонны к окислительному стрессу из-за их высокой метаболической потребности (они работают в условиях аэробного гликолиза) и значительного воздействия света. ПЭС отвечает за фагоцитоз около 30 000 внешних сегментов фоторецепторов в день [26, 27]. Чтобы защитить себя от окислительного стресса, ПЭС активирует антиоксидантные пути.

Воспаление

Согласно многочисленным исследованиям, в основе повреждения макулы и последующего развития ВМД лежит нарушение регуляции воспалительных реакций [30].

Когда клеточный гомеостаз находится под угрозой, воспалительная реакция является защитной реакцией для выживания клеток. Она нацелена на поврежденные ткани, и сигнализирует другим клеткам о создании иммунного ответа, что, в конечном итоге, способствует восстановлению поврежденных тканей [30]. Однако хроническое воспаление может вызывать необратимые изменения в тканях, как это наблюдается при возрастных заболеваниях, в том числе и ВМД.

Потеря контроля над течением воспалительной реакции способствует развитию сухой ВМД, вызывая хронический усиленный иммунный ответ и разрушение тканей. Признаки иммунной активации включают образование друз, субретинальное и хориоидальное рекрутирование микроглии, макрофагов, активацию тучных клеток и иммунную активацию ПЭС [37–39]. Фактор комплемента Н - ключевой регулятор иммунных ответов. Иммуногистохимический анализ тканей пациентов с ВМД выявил присутствие продуктов комплемента и в составе друз [33]. Одним из многих факторов, которые могут связывать фактор комплемента Н, является острофазовый реагент С-реактивный белок (СРБ). СРБ вносит значительный вклад в активацию комплемента и воспаление. СРБ увеличивается у пациентов с ВМД средней и поздней стадии. Исследования показывают, что уровень СРБ <0,5 мг / л связан с низким риском прогрессирования ВМД, > 10 мг/л — с самым высоким риском прогрессирования ВМД. Уровни СРБ и варианты фактора комплемента Н независимо связаны с ВМД и обладают аддитивным действием [37].

Повреждение ПЭС, мембраны Бруха и хориокапилляров

С возрастом липофусцины накапливаются в клетках ПЭС [6]. В норме клетки ПЭС экспрессируют этот материал, который затем удаляется хориокапиллярами. По мере прогрессирования дисфункции ПЭС происходит снижение проницаемости МБ, что в свою очередь приводит к скоплению экстрадированного материала между двумя слоями с формированием друз. Появление друз может быть также связано с утолщением коллагеновых слоев МБ, дегенерацией эластина и коллагена внутри самой мембраны и ее кальцификацией [7]. Истончение хориокапиллярного слоя у пациентов с ВМД может способствовать затруднению удаления внеклеточного материала и образованию друз.

Таким образом, образование друз сигнализирует о дисфункции клеток ПЭС, которая в свою очередь способствует их потере с дальнейшим прогрессирующим, в конечном итоге приводя к гибели фоторецепторов [18]. Прогрессирующее повреждение МБ с активизацией VEGF способствует разрастанию аномальных сосудов хориоидеи под ПЭС, а затем и под нейросенсорной сетчаткой. Первоначально новообразованные сосуды приводят к экстравазации и накоплению жидкости субретинально, интратретинально и под ПЭС. В последствии они вызывают интра- и субретинальные кровоизлияния с образованием дисковидного фиброваскулярного рубца в центральной зоне сетчатки. Таким образом, конечной стадией развития нВМД является необратимая потеря центрального зрения.

Факторы риска ВМД

Возраст

Возраст принято считать самым важным фактором риска развития ВМД [14]. Распространенность заболевания увеличивается более чем в три раза у пациентов старше 75 лет по сравнению с пациентами в возрасте от 65 до 74 лет и встречается у 30% людей старше 85 лет [15,16].

Семейный анамнез и генетика

ВМД чаще всего встречается у европеоидов, за ними следуют латиноамериканцы и азиаты с наименьшим показателем среди афроамериканцев [17].

К факторам риска относится также семейный анамнез, который обычно носит многофакторный характер. Так, согласно исследованию Maller J, братья и сестры пациента с ВМД имеют в три-шесть раз больший риск заболевания, чем у населения в целом [18].

На сегодняшний день идентифицировано 34 генетических локуса, в том числе 52 варианта генов, которые связаны с развитием ВМД [19]. Считается, что вероятность ВМД в основном повышают три основных фактора: полиморфизм по гену фактора комплемента H, полиморфизм по гену ARMS2 и курение. У гомозигот по измененным аллелям этих генов риск заболеть ВМД в 50 раз выше, чем у носителей основных аллелей. Эти гены играют роль в контроле иммунного ответа, воспалительных процессов и гомеостаза сетчатки, и степень дисфункции этих реакций у людей с ВМД объясняется вариациями, обнаруженными в этих локусах.

Роль генетической предрасположенности выражается не только в рисках развития заболевания, но и объясняет различия в эффективности проводимого лечения. Так, несколько исследований продемонстрировали,

что определенный полиморфизм в генах фактора комплемента H и ARMS2 были связан с более молодым возрастом начала заболевания и с отсроченным функциональным и ограниченным морфологическим ответом на интравитреальную терапию анти-VEGF препаратами [20, 21]. Следовательно, дальнейшие фармакогеномные исследования могут помочь в разработке рационального руководства по схемам лечения и оптимизации ответа на лечение с учетом генетического фона человека.

Курение является наиболее влиятельным модифицируемым фактором риска ВМД, поскольку у курильщиков в течение более 40 лет вероятность развития ВМД в два-четыре раза выше, чем у некурящих. Курение вызывает поражение ПЭС, изменяя эндогенную антиоксидантную систему [22]. Следовательно, пациентов следует побуждать к отказу от курения, чтобы остановить прогрессирование заболевания.

Хирургия катаракты в анамнезе

Комбинированный анализ продольных исследований двух больших популяционных когорт свидетельствует о повышенном риске развития поздней стадии ВМД, особенно неоваскулярной, у пожилых людей, перенесших операцию по удалению катаракты [23].

Прочие факторы риска

Другие факторы риска ВМД:

- абдоминальное ожирение, особенно среди мужчин [28];
- гиперлипидемия [29];
- дальновзоркость [30];
- светлый цвет радужки [36];
- сердечно-сосудистые заболевания [14];
- гормональный статус [31];
- употребления алкоголя [32];
- статус витаминов В и D [33, 34];
- повышенный уровень СРБ [35].

Вокруг данных факторов в литературных источниках имеются разногласия, однако современные исследования все чаще подтверждают их влияние на развитие ВМД.

Уровни липидов. Множество исследований показали значительную связь между высоким уровнем холестерина (общим и ЛПНП) и уровнями триглицеридов в сыворотке крови в развитии ВМД. Среди множества компонентов липиды являются составляющей частью друз. Перед их образованием МБ утолщается из-за накопления липидов, приводя к затруднениям в диффузии жидкости и питательных веществ из хориоидеи в

нейросенсорную сетчатку и наоборот. Понимание взаимосвязи между фенотипами ВМД и уровнями липидов или их отсутствием может быть важным для определения новых терапевтических целей.

Индекс массы тела (ИМТ) и физическая активность. Некоторые исследования выявили значительную связь между большим ИМТ и ВМД, а точнее, положительную корреляцию между увеличением окружности талии и риском развития умеренных и больших макулярных друз [24, 25]. Физическая активность обратно пропорциональна такому риску. Продольные исследования показывают, что повышенный уровень физической активности может защитить от снижения зрительных функций при ВМД [26].

Диета и питание. Высокое потребление в пищу определенных жиров, таких как насыщенные жиры, трансжиры и жирные кислоты омега-6, было связано с двукратным увеличением распространенности ВМД, в то время как мононенасыщенные жиры оказывали потенциальную защиту [25].

Исследование AREDS пришло к выводу, что пациенты с промежуточной стадией ВМД могут принимать антиоксиданты и цинк, чтобы снизить вероятность развития поздней стадии [25, 27].

Таблица 1. Факторы риска и их значимость [25]

Факторы риска	Степень влияния
Возраст Курение Предшествующая хирургия катаракты Семейный анамнез	сильная
Высокий ИМТ Сердечно-сосудистые заболевания Артериальная гипертензия Высокий уровень фибриногена в плазме	умеренная
Пол Расовая принадлежность Сахарный диабет Цвет радужки Цереброваскулярные заболевания Общий уровень холестерина Уровень ЛПВП и ТГ	слабая

Системный обзор, включающий 18 проспективных и перекрестных исследований и шесть исследований случай-контроль с участием 113 780 человек, выявил следующее: возраст, курение, наличие факоэмульсификации

катаракты в анамнезе и семейный анамнез ВМД относятся к сильным факторам риска ВМД, тогда как увеличение индекса массы тела, перенесенные сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия и повышенный уровень фибриногена в плазме оказывают умеренное влияние [25].

Профилактика ВМД

Применение биологически активных добавок (БАД) для профилактики прогрессирования ВМД основано на клиническом исследовании AREDS. В этом исследовании принимали участие более 4700 пациентов, которые наблюдались в среднем в течение 6,3 года. На протяжении этого времени пациенты получали БАД, содержащую витамины С и Е, бета-каротин и цинк [27]. Пациенты с промежуточной стадией ВМД на одном или обоих глазах или поздней стадией ВМД на одном глазу на фоне приема БАД показали статистически значимое уменьшение прогрессирования заболевания до поздней стадии ВМД и снижение риска потери зрения. У участников с ранней стадией заболевания польза от применения препарата не была доказана [27].

В исследовании AREDS2 исходная формула AREDS была изменена в разных группах исследования [42]. Бета-каротин был заменен лютеином и зеаксантином вследствие установленной связи между бета-каротином и раком легких у курильщиков. Так же в формулу были добавлены Омега-3 жирные кислоты (350 мг DHA, 650 мг EPA). Изменения состава не повлияли на результаты по сравнению с исходным составом. То есть замена бета-каротина на лютеин плюс зеаксантин является разумной; однако добавление омега-3 жирных кислот не предотвращает прогрессирование промежуточной стадии ВМД в позднюю [42].

ААО рекомендует пациентам с промежуточной или поздней стадией ВМД принимать антиоксидантные витаминные и минеральные добавки, соответствующие продуктам, используемым в исследованиях AREDS и AREDS2 [43].

Классификация ВМД

В настоящее время нет общепринятого консенсуса по классификации ВМД. Условно различают две основные группы ВМД: сухую и влажную (экссудативная, неоваскулярная). Сухая ВМД (неэкссудативная) является наиболее распространенным типом, составляющим ~ 90% всех

диагностированных случаев. Географическая атрофия (ГА) - это развитая стадия сухой ВМД. Неоваскулярная ВМД (нВМД) встречается реже, но связана с более быстрым прогрессированием до выраженной потери зрения. Основными проявлениями нВМД являются хориоидальная (или по новой терминологии – макулярная) неоваскуляризация (ХНВ и МНВ) и отслойка пигментного и нейрoэпитeлия сетчатки. Приблизительно у 10–20% пациентов с неэкссудативной ВМД может развиться влажная форма.

В исследовании AREDS были определены стадии ВМД на основе наличия характерных признаков: друз, атрофии и неоваскуляризации (таблица 2).

Друзы были разделены на мелкие (диаметр 63 мкм), промежуточные (63–124 мкм) и большие (0,125 мкм). Категории AREDS были определены как: 1) отсутствие ВМД, если было меньше пяти маленьких друз; 2) ранняя ВМД, основанная на идентификации нескольких небольших друз или по крайней мере одной друзы среднего размера; 3) промежуточная ВМД, определяемая по большому количеству друз среднего размера, более чем одной большой друзы или нецентральной ГА; и 4) поздняя ВМД, определяемая центральной ГА или МНВ, вызывающая потерю зрения (определяемая как острота зрения хуже 20/32) на одном глазу [44].

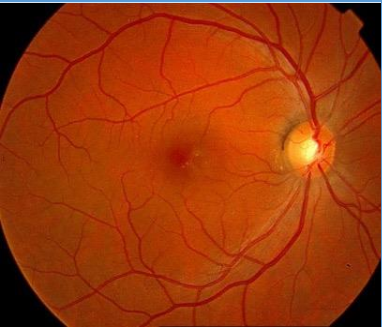

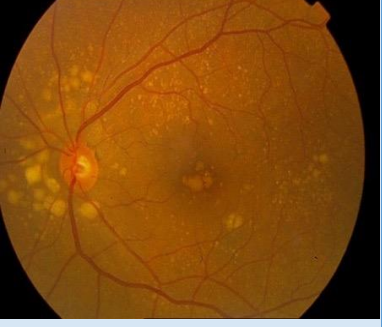

В эру применения ингибиторов VEGF в клинической практике становится важным отражение в классификации рисков развития ВМД и необходимость в активном ведении пациентов на фоне интравитреальной терапии. С этой точки зрения классификация ВМД (NICE)* нам кажется более полной и удобной в использовании практическими врачами (таблица 3).

Клиническая картина заболевания

Основным морфологическим и клиническим признаком ВМД является скопление в макулярной зоне друз и других внеклеточных липидных отложений, включая субретинальные друзеноидные, базальные линейные и базальные ламинарные отложения. Прогрессирование процесса приводит к формированию МНВ или ГА.

Базальные ламинарные отложения расположены между плазматической мембраной клетки ПЭС и ее базальной пластинкой. Базальные линейные отложения расположены вне базальной пластинки ПЭС (также известной как lamina densa при электронной микроскопии).

Таблица 2. Классификация по Age-Related Eye Disease Study (AREDS)

Классификация	Категория	Клинический пример	Клинические признаки
отсутствие ВМД	1		отсутствие изменений или небольшое количество (до 5) мелких друз (диаметр <63 микрон)
ранняя	2		множественные мелкие друзы или небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон), или начальные изменения ПЭС
промежуточная	3		множество друз среднего размера, по крайней мере, одна большая друза (диаметр ≥ 125 микрон), или ГА, не затрагивающая центральной ямки
поздняя	4		ГА, затрагивающая центральную зону глазного дна – атрофическая (сухая) форма или ХНВ с различными проявлениями

Оба типа отложений возникают внутри внутреннего коллагенового слоя трехламнарной МБ. Диффузные утолщения этих отложений не могут быть обнаружены с помощью обычной офтальмоскопии, но базальные линейные отложения выглядят как мягкие друзы.

Таблица 3. Классификация ВМД (NICE)*

Стадия ВМД	Определение
здоровый глаз	<ul style="list-style-type: none"> нет признаков ВМД наличие только друз малого размера (твердых) < 63 мкм
ранняя	<ul style="list-style-type: none"> низкий риск прогрессирования: <ul style="list-style-type: none"> ✓ друзы среднего размера 63-125 мкм или ✓ аномалии пигментации средний риск прогрессирования: <ul style="list-style-type: none"> ✓ друзы большого размера ≥ 125 мкм или ✓ наличие ретикулярных друз или ✓ друзы среднего размера (63-125 мкм) с аномалиями пигментации высокий риск прогрессирования: <ul style="list-style-type: none"> ✓ большие друзы (≥ 125 мкм) с аномалиями пигментации или ✓ ретикулярные друзы с аномалиями пигментации или ✓ вителлиформные отложения без значимой потери остроты зрения (МКОЗ > 0,3) или ✓ атрофические изменения диаметром < 175 мкм и не захватывающие фовеа
поздняя	<ul style="list-style-type: none"> дегенеративные изменения и дисфункция ПЭС (наличие дегенеративных изменений с наличием субретинальных или интратретинальных полостей (жидкости) без неоваскуляризации серозная отслойка ПЭС без неоваскуляризации
поздняя влажная (с активной ХНВ)	<ul style="list-style-type: none"> классическая ХНВ оккультная ХНВ (фиброваскулярная или васкулярная) смешанная (преимущественно или минимально классическая + оккультная ХНВ) РАП (ретиная ангиоматозная пролиферация) ПХВ (полиповидная хориоидальная васкулопатия)
поздняя сухая	<ul style="list-style-type: none"> географическая атрофия при отсутствии ХНВ значимая потеря остроты зрения (МКОЗ < 0,3), связанная с: <ul style="list-style-type: none"> ✓ множественными или сливными друзами или ✓ умеренно развитыми дегенеративными изменениями ПЭС и\или атрофией или ✓ наличием вителлиформных отложений
поздняя влажная (с неактивной ХНВ)	<ul style="list-style-type: none"> фиброзный рубец вторичная субфовеолярная атрофия или фиброз вследствие разрыва ПЭС атрофия (отсутствие или истончение ПЭС и\или нейросенсорной сетчатки) кистовидные дегенеративные изменения (персистирующая интратретинальная жидкость или тубуляции, резистентные к лечению) <p>В: Эта стадия может перейти или повторно рецидивировать в позднюю экссудативную с активной ХНВ)</p>

*NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Субретинальные друзеноидные отложения представляют собой скопление материала, расположенного над ПЭС и выглядящего как псевдодрузы. Ретикулярные друзы (ретикулярные псевдодрузы) являются особым фенотипом и ассоциируются с отложением друзеноидного материала над ПЭС (рис.1). Данный тип друз практически незаметен при биомикроскопии глазного дна. На сканах ОКТ проявляются наличием патологического материала средней рефлексивности над ПЭС в виде конических выпячиваний в сторону НЭС. Ретикулярные псевдодрузы практически не видны на ФАГ. Наиболее информативным методом их диагностики являются снимки глазного дна на аутофлюоресценцию (проявляются в виде гипоаутофлюоресцентных очажков) и снимки в инфракрасном режиме. С внеклеточными отложениями связаны морфологические изменения ПЭС, видимые с помощью гистопатологического анализа и, на более поздних стадиях, с помощью клинической визуализации.

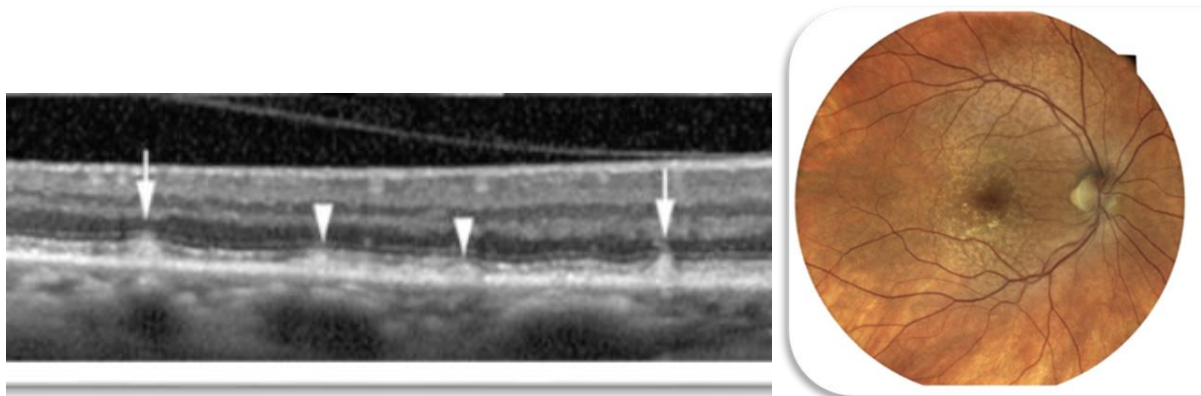


Рис. 1. Визуализация ретикулярных псевдодруз на ОКТ и цветной фотографии глазного дна

Атрофия сетчатки представляет собой потерю участков ПЭС, необходимого для поддержания ее нормального функционирования за счет транспорта питательных элементов и ионов, выработки ростовых факторов и защиты от фотоокисления. При ВМД атрофию сетчатки разделяют на ассоциированную с друзами, МНВ, анти-VEGF-терапией и коллапсом отслойки ПЭС или после разрыва ПЭС. По результатам международного консенсуса по атрофии вследствие ВМД были предложены система классификации и критерии атрофии. Эксперты выделяют ГА и макулярную атрофию. Под *географической* понимают атрофию в результате естественного течения ВМД при наличии признаков атрофии ПЭС и наружных слоев сетчатки в отсутствие МНВ. *Макулярная атрофия* – атрофия ПЭС, связанная с МНВ либо последствиями ее лечения (таблица 4, рис. 2-5). Классификация макулярной атрофии базируется на данных ОКТ.

Сухая и влажная формы ВМД могут рассматриваться как последовательно или одновременно протекающие процессы на одном и том же глазу.

Таблица 4. Классификация макулярной атрофии.

Определение	Аббревиатура
полная атрофия ПЭС и наружного слоя сетчатки	cRORA
неполная атрофия ПЭС и наружного слоя сетчатки	iRORA
полная атрофия наружного слоя сетчатки	cORA
неполная атрофия наружного слоя сетчатки	iORA

На ранних стадиях ВМД наблюдаются минимальные изменения. Со временем могут накапливаться субретинальные вителлиформные отложения, клетки ПЭС могут мигрировать во внутренние слои сетчатки, размер друз увеличивается, развивается гипопигментация и гиперпигментация ПЭС. Поздние фазы заболевания включают атрофию нейроэпителлия сетчатки, истончение и потерю ПЭС, а также развитие МНВ. Наиболее опасным считается развитие неоваскуляризации, которая может привести к быстрой потере центрального зрения из-за накопления интра- и субретинальной жидкости, кровоизлияния под сетчатку, а в последствии – развития фиброваскулярного рубца.



Рис.2. Неполная атрофия наружного слоя сетчатки

Описание	
сохранена гиперрефлективная линия ПЭС	
частичная дегенерация клеток ПЭС (неравномерная штрихообразная гипертрансмиссия)	
тонкая и прерывистая наружная пограничная мембрана	
частичная деструкция эллипсоидной зоны	

Рис.3. Полная атрофия наружного слоя сетчатки

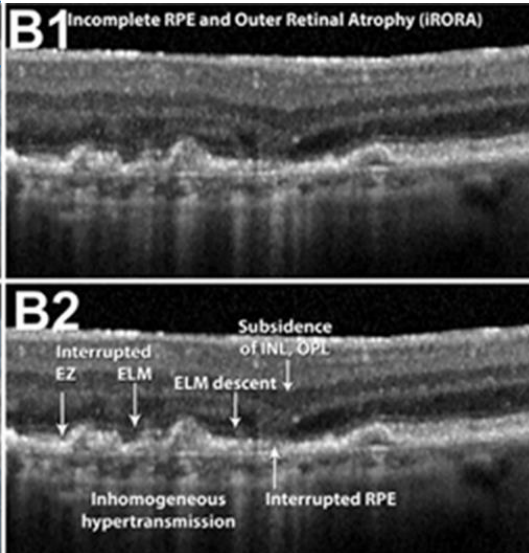
Описание	
частичная атрофия ПЭС (прерывистая гиперрефлективная линия ПЭС + неравномерная штрихообразная гипертрансмиссия)	
частичная атрофия наружных слоев сетчатки (отсутствие фоторецепторов)	
нет признаков разрыва ПЭС	
прерывистая наружная пограничная мембрана	
частичная деструкция эллипсоидной зоны	

Рис.4. Неполная атрофия ПЭС и наружного слоя сетчатки

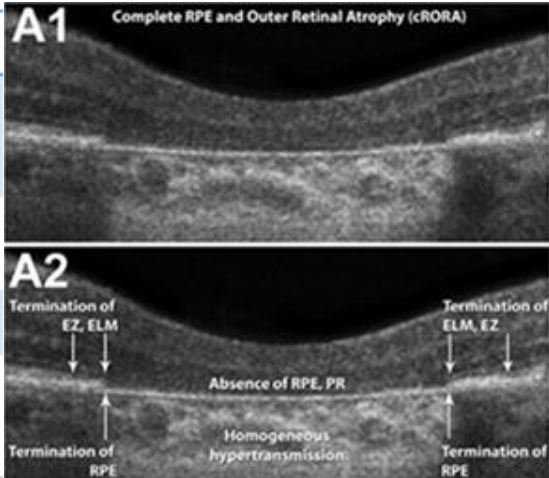
Описание	
полная атрофия ПЭС (нет гиперрефлективной линии ПЭС + гипертрансмиссия более 250 мкм)	
полная атрофия наружных слоев сетчатки (отсутствие фоторецепторов)	
нет признаков разрыва ПЭС	
Определяется зона окончания наружной пограничной мембраны, эллипсоидной Зоны и ПЭС	

Рис.5. Полная атрофия ПЭС и наружного слоя сетчатки (географическая атрофия)

Типы макулярной неоваскуляризации (МНВ)

Макулярная неоваскуляризация - это врастание сосудов и связанных с ними тканей в сетчатку, субретинальное пространство или пространство под ПЭС в различных комбинациях. Неоваскуляризация считается патологическим процессом, но может нести и защитную трофическую функцию с целью улучшить недостаточное снабжение сетчатки кислородом и питательными веществами [45]. Анатомическое расположение неоваскуляризации, определяемое с помощью ОКТ и/или ангио-ОКТ, используется для подклассификации макулярной неоваскуляризации.

Макулярная неоваскуляризация 1 типа (окулярная, скрытая)

1 тип МНВ представляет собой врастание сосудов из хориокапилляров под ПЭС (рис. 6). По мере их роста происходит изменение и их структуры, расширение питающих и дренирующих сосудов как самой хориоидеи, так и неоваскулярной мембраны. В развитии заболевания принимают участие различные клеточные элементы (фибробласты, миофибробласты и макрофаги), которые приводят впоследствии к образованию фиброзной ткани [46].

При биомикроскопии глазного дна обнаруживают диспигментацию, степень утолщения сетчатки может быть различной, что зависит от наличия отека и/или отслойки НЭС, высоты экссудативной отслойки ПЭС. На снимках ОКТ выявляют экссудативную ОПЭ, возможны признаки активности МНВ. В зависимости от площади, занимаемой МНВ под отслоенным ПЭС, выделяют фиброваскулярную отслойку ПЭС (ОПЭ заполнена материалом МНВ) или серозную экссудативную отслойку ПЭС (отслойка ПЭС формируется в результате трансудации из новообразованных сосудов). На ФАГ выявляется крапчатая гиперфлюоресценция без определяемого источника ликеджа красителя, которая топографически соответствуют области ОПЭ, сосудистая сеть МНВ четко не просматривается. При активной МНВ степень гиперфлюоресценции возрастает вследствие пропотевания флюоресцеина. Рисунок новообразованных сосудов хорошо виден на снимках ангио-ОКТ, за исключением случаев локализации МНВ под высокой серозной экссудативной ОПЭ. Информативным методом визуализации МНВ 1 типа является ангиография глазного дна с индоцианином зеленым (ИЦАГ).

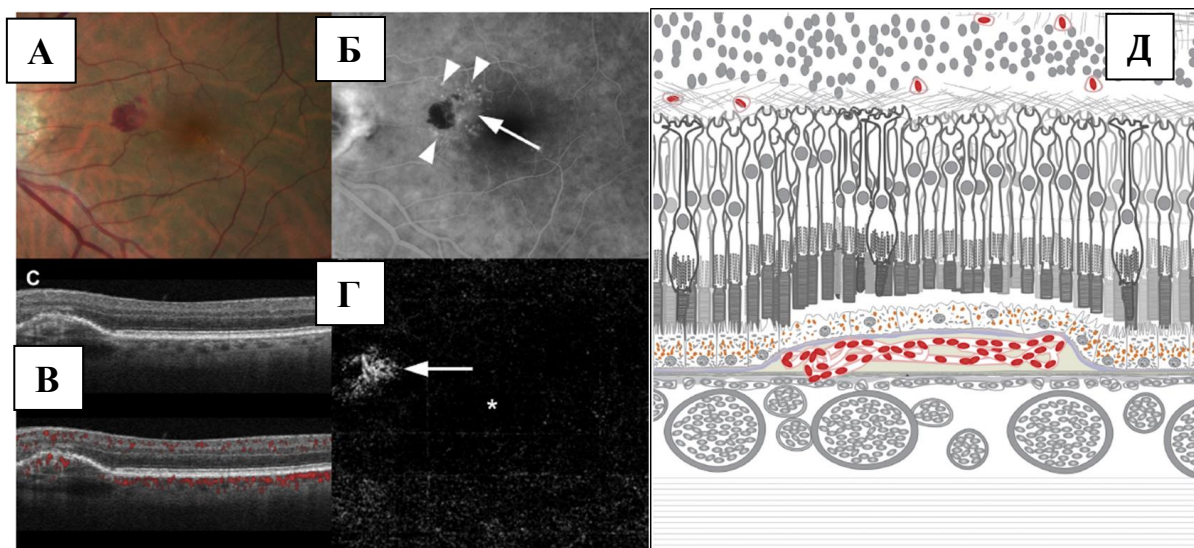


Рис. 6. Визуализация МНВ 1 типа. А (фото глазного дна) – гемorragии на глазном дне в области макулы; Б (ФАГ) - блокирующий дефект, вызванный кровоизлиянием; очаги ликеджа: диффузный (стрелка) и точечный (головки стрелок); В (ОКТ): верхний снимок - гетерогенная рефлективность зоны фиброваскулярной отслойки ПЭС; нижний снимок (наложение данных ангио-ОКТ) – обнаружение тока крови в зоне элевации ПЭС; Г (ангио-ОКТ в режиме “en-face”) – неоваскулярная сеть (стрелочка) и центр фовеа (звездочка); Д – схематическое изображение МНВ 1 типа под ПЭС

Однако не у всех пациентов имеются клинические признаки неоваскуляризации при обнаружении ее на ангио-ОКТ. Так, в 2012 году Amissah-Arthur и соавт. обнаружили признаки неоваскуляризации на ОКТ в 88% глаз до развития экссудации [47]. Querques и соавт. в 2013 году сообщили о случаях неоваскуляризации без экссудации, и назвали эту форму «молчащей» неоваскуляризацией [48]. В 2018 году de Oliveira Dias с соавт. сообщили, что пациенты с неэкссудативной МНВ при ангиографической ОКТ визуализации имели гораздо более высокий риск перехода в экссудативную МНВ, чем пациенты без проявлений неэкссудативной МНВ [49]. Эта форма неоваскуляризации в настоящее время может быть идентифицирована гораздо чаще в связи с прогрессирующим развитием технологии визуализации.

Полипоидная хориоидальная васкулопатия (ПХВ). Полипоидная хориоидальная васкулопатия является вариантом МНВ 1 типа (рис. 7). Это подтип неоваскуляризации, характеризующийся наличием разветвленной сети новообразованных сосудов, а также узелковых сосудистых скоплений под ПЭС, ошибочно называемыми полипами. Чаще встречается у лиц азиатов [50].

ПХВ клинически сходно с МНВ 1 типа, отличается более тяжелым течением, склонностью к субретинальным кровоизлияниям, диффузным повреждением ПЭС, утолщением хориоидеи. ПХВ со временем медленно распространяется под ПЭС и может вырасти до значительных размеров,

прежде чем окажет значительное влияние на остроту зрения. Полипы могут быть пульсирующими, они особенно склонны к кровотечениям.

Клинические особенности ПХВ:

- рецидивирующие серозные или геморрагические отслойки ПЭС и НЭС
- красно-оранжевые узелки при исследовании глазного дна
- отсутствие/немногочисленные друзы
- твердые экссудаты
- суб- или интратретинальные кровоизлияния
- высокая отслойка ПЭС на ОКТ

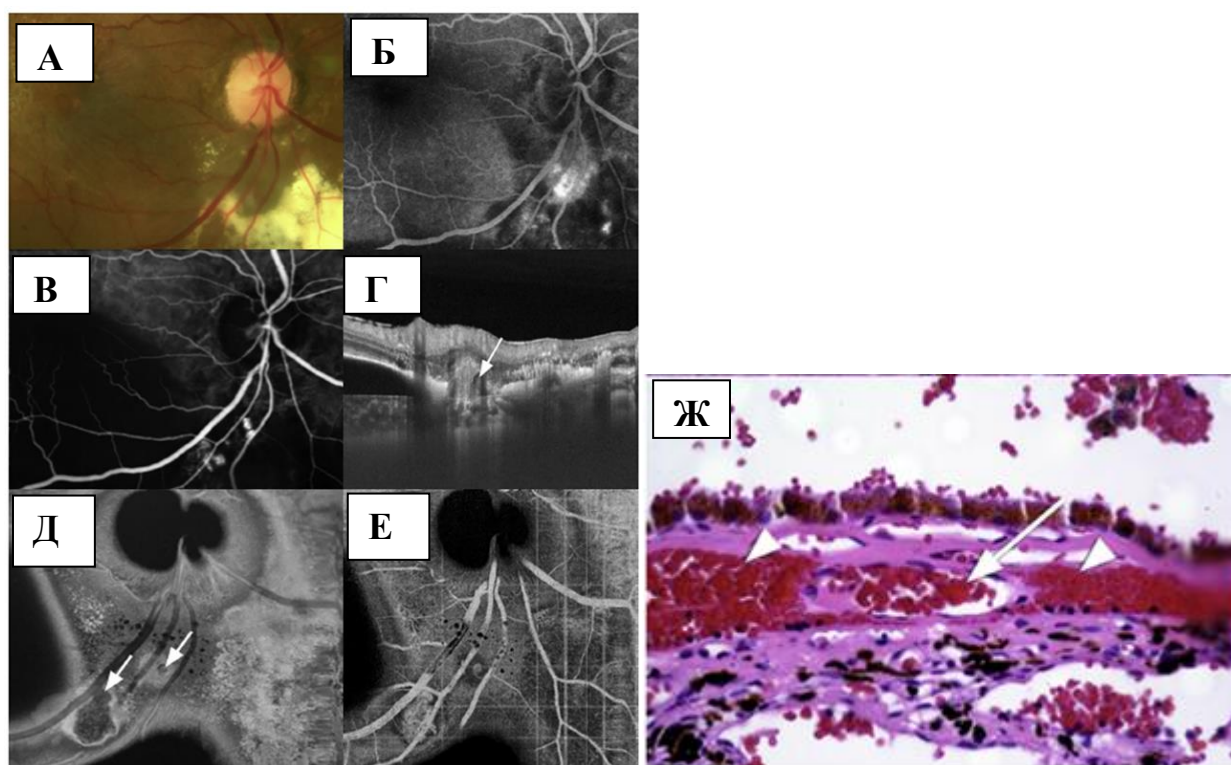


Рис. 7. Визуализация ПХВ. А (фото глазного дна) – обширная экссудация с субретинальным отложением липидов и эпиретинальной мембраной; Б (ФАГ) - гиперфлюоресценция в области новообразованных сосудов и прилегающее к ним скопление красителя внутри отслойки ПЭС; В (ИЦАГ) – гиперфлюоресценция аневризматических расширений сосудов (полипов), которые связаны между собой разветвленной сосудистой сетью, некоторые из которых видны; Г (ОКТ) – узловатая сосудистая структура (стрелка), находящаяся под слоем гиперрефлективного экссудативного материала и прилегающая отслойка ПЭС; Д (ОКТ в режиме “en-face”) – зоны элевации, вызванные аневризматическими расширениями (стрелки); Е (ангио-ОКТ) – ток крови внутри элеваций ПЭС (предположительно внутри аневризматических расширений или плотно переплетенных сосудистых элементах); Ж (световая микроскопия) – большой тонкостенный неоваскулярный сосуд (стрелка), окруженный внутриочаговым кровоизлиянием (головки стрелок)

Морфологические особенности ПХВ лучше всего визуализируются при проведении ИЦАГ, при которой обнаруживается разветвленная сосудистая сеть с аневризматическими расширениями по краю очага поражения [51]. На ангио-ОКТ из-за медленной динамики перфузии большинство полипов остаются необнаруженными, но разветвленная сосудистая сеть за их пределами может визуализироваться. Типичные признаки ПХВ на ОКТ и ангио-ОКТ: элевации ПЭС с визуализацией полипов, симптом «двойного слоя» (раздельная визуализация МБ и ПЭС), утолщение хориоидеи (рис. 7). У лиц азиатского происхождения типичная картина включает изолированное макулярное поражение, одностороннее и с преобладанием мужчин, в то время как у европеоидной расы чаще встречается двустороннее поражение, преобладание женщин и неоваскулярное поражение, происходящее из перипапиллярной области [52].

Когда ПХВ получила свое название, считалось, что патологический процесс представляет собой скопление аномально расширенных хориоидальных сосудов, окаймленных так называемыми полипами. Вскоре после этого в отдельных гистопатологических исследованиях было установлено, что поражение представляет собой рост кавернозных тонкостенных сосудов непосредственно снаружи от ПЭС над МБ [53]. Таким образом, термин "полипоидная хориоидальная васкулопатия" не совсем верно. Был предложен альтернативный термин - аневризматическая неоваскуляризация 1 типа, но до настоящего момента не удалось достичь консенсуса относительно того, являются ли полипы простыми аневризмами или более сложными сосудистыми структурами [54].

Лечение ПХВ достаточно сложное из-за упорной активности МНВ, особенно на развитых стадиях. По некоторым данным при таком течении возможно подключение фотодинамической терапии (ФДТ) на фоне интравитреальных инъекций (ИВИ) ингибиторов VEGF. Имеются доказательства эффективности ИВИ афлиберцепта и в качестве монотерапии [75,76]. По данным исследования PLANET более 85% пациентов при терапии препаратом афлиберцепт каждые 2 месяца не нуждались в проведении комбинированного с ФДТ лечения [76].

Макулярная неоваскуляризация 2 типа (классическая)

Макулярная неоваскуляризация второго типа представляет собой врастание сосудов из хориокапилляров в субретинальное пространство **над ПЭС** (рис. 8).

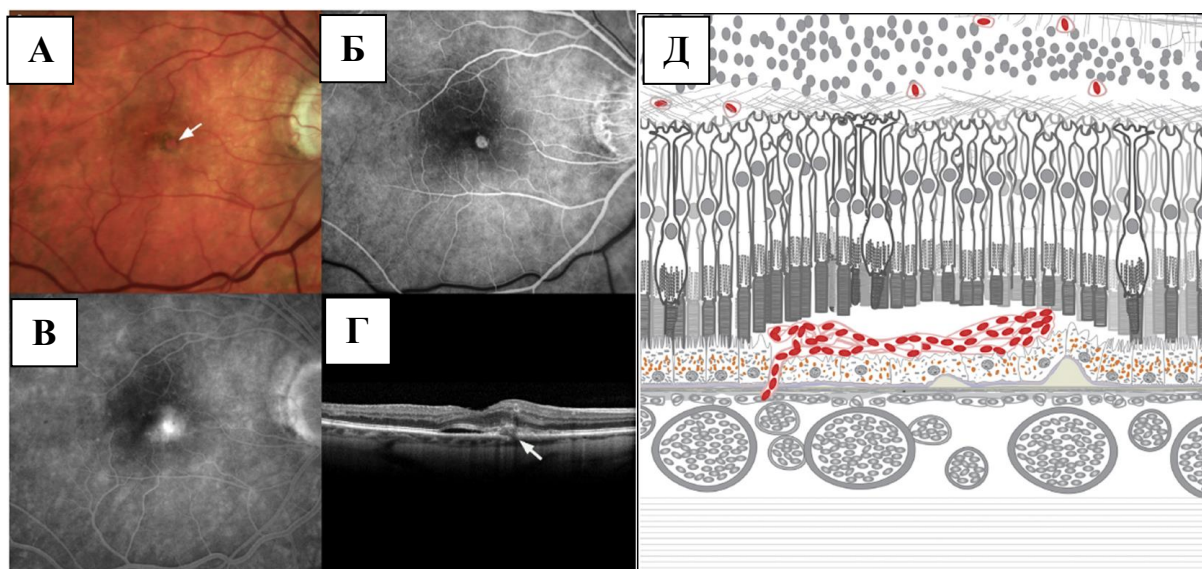


Рис. 8. Визуализация МНВ 2 типа. А (фото глазного дна) – гиперпигментированное кольцо в области фовеа (стрелка); Б (ФАГ ранняя фаза) - четко выраженная неоваскулярная мембрана; В (ФАГ) – позднее просачивание и затемнение границ новообразованной сети; Г (ОКТ) – рост новообразованных сосудов в наружных слоях сетчатки с распространением субретинальной жидкости под фовеа; четко определяется место прорастания новообразованными сосудами ПЭС (стрелка); Д – схематическое изображение МНВ 2 типа над ПЭС

При биомикроскопии глазного дна проявляется проминирующим сероватым фокусом под НЭС. На снимках ОКТ выявляется гиперрефлективное утолщение над линией ПЭС, возможны признаки активности МНВ - отслойка НЭС вследствие скопления жидкости над ПЭС (рис. 8). При ФАГ четко виден рисунок новообразованных сосудов, по ходу исследования отмечается яркая гомогенная их гиперфлюоресценция. В случае активной МНВ выраженное пропотевание флюоресцеина из новообразованных сосудов, усиливающееся по ходу исследования (рис. 8). На ангио-ОКТ четко виден рисунок новообразованных сосудов над ПЭС. МНВ 2 типа может также возникать при состояниях, отличных от ВМД – при ангиоидных полосах, лаковых трещинах, хориоретинитах и экссудативной миопической макулопатии.

Макулярная неоваскуляризация 3 типа (РАП - ретинальная ангиоматозная пролиферация)

МНВ 3 типа происходит из микрососудов **сетчатки** в отличие от 1 и 2 типов МНВ, которые развиваются из хориоидеи (рис. 9). В литературе ранее использовались для описания этого типа МНВ следующие термины: аномальные сосудистые комплексы сетчатки, ангиоматозная пролиферация сетчатки и оккультный ретинально-хориоидальный анастомоз [55, 56,57].



Рис. 9. МНВ 3 типа (РАП) на поздней стадии (фото глазного дна):
определяются ретино-ретиальные анастомозы на фоне фиброзных
изменений сетчатки

Сосудистая пролиферация начинается из глубокого капиллярного сплетения сетчатки с вектором роста в направлении хориоидеи с последующим формированием ретино-хориоидального анастомоза (рис. 9). Начальная РАП не видна при биомикроскопии глазного дна, позже определяются интравитреальные кровоизлияния темпоральнее фовеальной аваскулярной зоны с четко определяющимся ретиальным сосудом, «ныряющим» вглубь сетчатки, и твердые экссудаты. Особую настороженность следует проявлять при наличии у пациентов ретикулярных псевдодруз, которые часто сопровождают клиническую картину РАП. Как ретикулярные псевдодрузы, так и РАП связаны с гипоперфузией в хориокапиллярном слое, тем самым являются предиктором плохого прогноза патологического процесса, часто приводящего к атрофическим изменениям в макулярной зоне.

МНВ 3 типа диагностируется достаточно часто, встречается в 15-20% случаев экссудативной ВМД у пациентов европеоидной расы. Характеризуется билатеральным поражением: 40% в течение 1 года заболевания, 56% на втором году и 100 % на 3 году, в то время как при 1 и 2 типе МНВ второй глаз поражается у 43% в течение 5 лет [58, 59].

Портрет пациента с РАП выглядит следующим образом: чаще женский пол, средний возраст 76-79 лет, наличие системных сосудистых заболеваний (АГ, ИБС сердца и коронарных артерий), дислипидемия в крови, наличие ретикулярных псевдодруз (68-83%), субфовеолярное истончение хориоидеи на ОКТ и генетическая предрасположенность (полиморфизм Y402H и ARMS2/HTRA1).

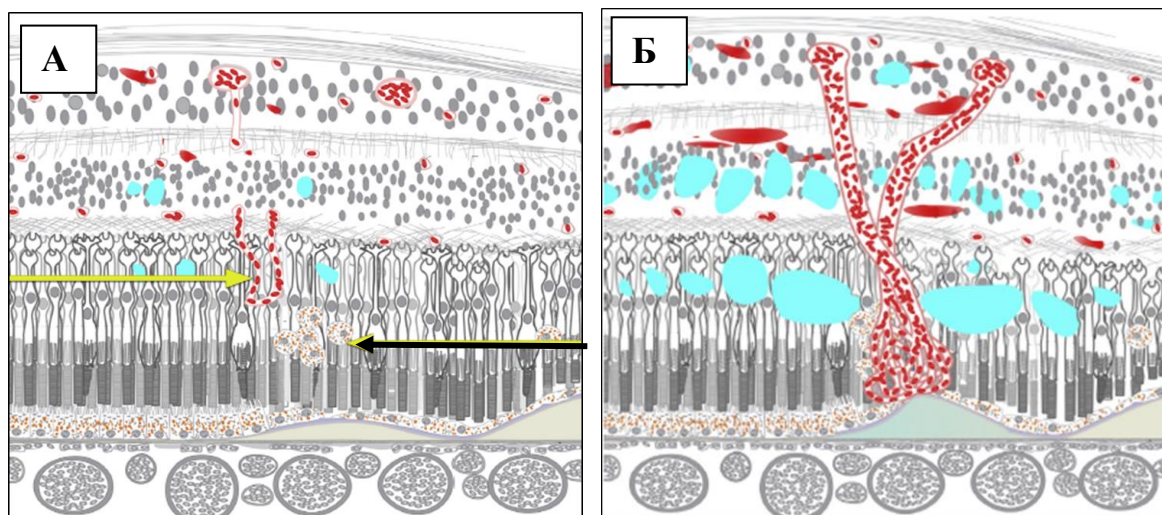


Рис. 10. Схематическое изображение МНВ 3 типа (РАП). А – Ранняя пролиферация новообразованных сосудов из глубокого капиллярного сплетения: желтая стрелка – новообразованные сосуды, черная стрелка - миграция клеток ПЭС;
Б – прорастание новообразованных сосудов до ПЭС

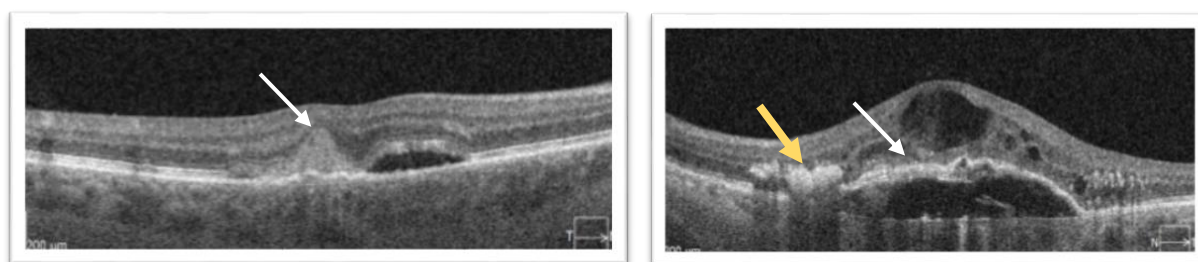


Рис. 11. ОКТ-сканы МНВ 3 типа (РАП). А - гиперрефлективный интравитреальный очаг, соответствующий зоне формирования невазуляризации, часто с повреждением наружной пограничной мембраны, (стрелка); Б - отслойка ПЭС с гиперрефлективным фокусом (белая стрелка), соответствующим зоне формирования невазуляризации, на ее вершине и выраженным кистовидным макулярным отеком; у основания отслойки ПЭС – гиперрефлективные очаги, соответствующие зонам залегания твердых экссудатов (желтая стрелка)

Данный тип МНВ важно диагностировать на начальном этапе, так как отмечается быстрое прогрессирование с формированием субретинального фиброза или атрофии.

Информативными методами диагностики являются ОКТ, ангио-ОКТ, ИЦ АГ, в некоторых случаях – ФАГ. На ОКТ определяется субфовеолярное истончение хориоидеи, ретикулярные псевдодрузы, отслойка ПЭС с гиперрефлективным фокусом на ее вершине (рис. 11). На более ранних стадиях определяется гиперрефлективный интравитреальный очаг часто с повреждением наружной пограничной мембраны, что является дифференциальным признаком отличия от МНВ 2 типа. Выраженность кистовидного отека определяется стадией заболевания. На ангио-ОКТ

определяются интравитреальные неоваскулярные сосудистые сплетения, по локализации которых можно оценить степень выраженности процесса (рис. 12).

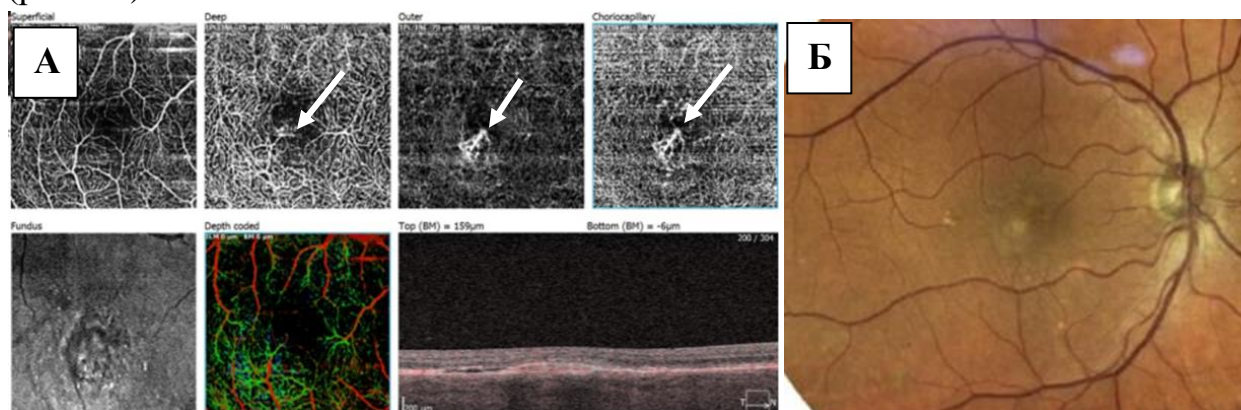


Рис. 12. Визуализация МНВ 3 типа (РАП). А – ангио-ОКТ: интравитреальные неоваскулярные сосудистые сплетения, локализирующиеся во всех слоях сетчатки (стрелки);
Б – фото глазного дна

На ангиографии с ИЦАГ визуализируется «горячая точка» с ликеджем в зоне, соответствующей неоваскуляризации; при наличии отслойки ПЭС – зона гомогенной гипофлюоресценции в ее проекции. Часто «горячая точка» локализуется в центре отслойки ПЭС (рис. 13).

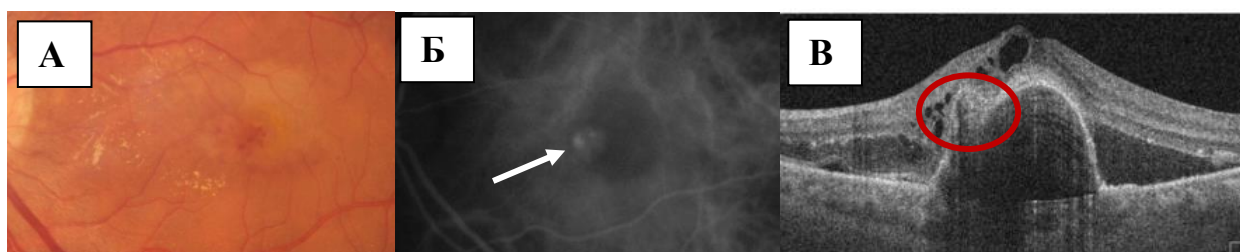


Рис. 13. Визуализация МНВ 3 типа (РАП). А – фото глазного дна;
Б (ИЦАГ) – на фоне гомогенной гипофлюоресценции, соответствующей зоне отслойки ПЭС, определяется «горячая точка» ликеджа в зоне МНВ (стрелка);
В (ОКТ) – гиперрефлективный очаг, соответствующий МНВ, на вершине отслойки ПЭС

ФАГ малоинформативна: определяется диффузная гиперфлюоресценция из неопределенного источника, часто симулирует оккультную МНВ (1 тип), редко определяются ретино-ретиальные анастомозы, «ныряющий» сосуд вглубь сетчатки часто имеет ход под углом 90° , что не дает возможности видеть его детали на плоскостном изображении.

Быстрое прогрессирование МНВ 3 типа и быстрое вовлечение в процесс второго глаза определяет необходимость ранней ее диагностики и лечения. Вовремя начатая терапия с применением ингибиторов VEGF при этом типе МНВ доказала свою максимальную эффективность по сравнению с ответом на лечение при 1 и 2 типе (см. клинические примеры ниже).

Таким образом, термин «тип 3 МНВ» используется при формировании неоваскулярного сосудистого комплекса в глубоком капиллярном слое сетчатке. Термин «тип 1 МНВ» - при росте сосудов из хориоидеи и формировании неоваскуляризации под ПЭС. Термин «тип 2 МНВ» - если неоваскуляризация, берущая начало в хориоидеи, прорывает ПЭС и достигает субретинального пространства. Термин "тип 2 МНВ" обусловлен анатомическим расположением пролиферирующей неоваскулярной мембраны, несмотря на то, что новообразованные сосуды не могут миновать пространство под ПЭС, чтобы достичь субретинальной локализации. Если выраженная неоваскуляризация присутствует и под, и над ПЭС, можно использовать термин «смешанная неоваскуляризация первого и второго типа». Для оптимальной диагностики типа МНВ необходим мультимодальный подход с использованием всех возможных методов обследования (таблица 5). Тип МНВ играет роль в оценке перспектив лечения. У пациентов с формированием смешанной МНВ первого и второго типов после начала лечения может наблюдаться сначала явный регресс компонента МНВ второго типа [60]. Пациентам с 3 типом МНВ часто достаточно 3-х загрузочных доз ингибиторов VEGF с последующим мониторингом и ведением в режиме «по необходимости» ввиду высокой эффективности данного вида терапии. Наиболее сложной в плане лечения является ПХВ, при которой эффективность некоторых ингибиторов VEGF бывает недостаточной, что в некоторых случаях требует подключения ФДТ.

Тип МНВ	Мультимодальные данные
1 тип	<p>ОКТ: неоваскуляризация из сосудистой оболочки, отображается как элевация ПЭС материалом с неоднородной рефлективностью; можно увидеть сосудистые элементы</p> <p>ОКТ-А: сосуды ниже уровня ПЭС</p> <p>ФАГ: прерывистая гиперфлюоресценция над областью возвышения ПЭС с тенденцией к слиянию в более позднюю фазу ангиографии</p>
ПХВ	<p>ОКТ: схожая картина с МНВ 1, однако, у некоторых пациентов встречаются расширенные сосудистые элементы на наружной границе поражения</p> <p>ФАГ: прерывистая гиперфлюоресценция над областью возвышения ПЭС с тенденцией к слиянию в более позднюю фазу ангиографии. Характер возвышения ПЭС может указывать на полипы</p> <p>ИЦАГ: ветвящаяся сосудистая сеть с аневризматическими расширениями</p>
2 тип	<p>ОКТ: неоваскулярный комплекс расположен в субретинальном пространстве, выше уровня ПЭС; возможно наличие субретинального гиперрефлективного материала и отслойки НЭС</p> <p>ОКТ-А: сосудистые элементы выше уровня ПЭС.</p> <p>ФАГ: гиперфлюоресценция в раннюю фазу, и ликедж в позднюю фазу ангиографии в субретинальном пространстве. Неоваскулярные элементы могут определяться в самом начале ангиографии</p>
смешанный тип (1 и 2)	<p>ОКТ: признаки 1 и 2 типа неоваскуляризации</p> <p>ОКТ-А: неоваскуляризация над и под ПЭС</p> <p>ФАГ: ранняя гиперфлюоресценция с поздним просачиванием и большим окружением зоной прерывистой гиперфлюоресценции, которая также имеет ликедж в позднюю фазу ангиограммы</p>
3 тип	<p>ОКТ: распространение гиперрефлективного очага из средних слоев сетчатки к ПЭС, кистовидный макулярный отек, отслойка ПЭС</p> <p>ОКТ-А: рост новообразованных сосудов в направлении ПЭС или даже прорастающих ПЭС.</p> <p>ФАГ: очаговая интратретинальная гиперфлюоресценция</p> <p>ИЦАГ: наличие «горячей точки» ликеджа</p>

Таблица 5. Мультимодальная диагностика типов МНВ

Лечение нВМД

В настоящее время интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза является терапией первой линии нВМД, что доказано множественными мультицентровыми исследованиями. ИВИ препаратов этой группы проводятся с периодичностью в соответствии с инструкцией по использованию применяемого лекарственного средства с целью подавления активности заболевания. На настоящее время в РФ зарегистрированы 3 лекарственных средства из группы ингибиторов VEGF:

Ранибизумаб – это фрагмент гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A). Избирательно связывается с VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165), предотвращая его взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации эндотелиальных клеток;

Афлиберцепт – это рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF, соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G. Действует как растворимый рецептор-ловушка, который связывает все изоформы *VEGF-A* и *плацентарный фактор роста* с более высокой аффинностью, чем их естественные рецепторы, и, таким образом, может ингибировать связывание и активацию этих родственных VEGF рецепторов.

Бролуцизумаб – это гуманизированный одноцепочечный фрагмент антитела, способный связывать все изоформы VEGF-A.

Перспективы терапии напрямую зависят от своевременного её начала и соблюдения оптимального режима инъекций на основе регулярного мониторинга.

При лечении ранибизумабом изначально может потребоваться 3 или более последовательных ежемесячных ИВИ лекарственного средства до достижения максимальной стабильной остроты зрения и/или до исчезновения признаков и симптомов активности заболевания (отсутствие улучшения остроты зрения и/или анатомических параметров сетчатки в течение 1 месяца после последней ежемесячной инъекции). После достижения стабилизации периодичность контрольных осмотров и интервал между ИВИ ранибизумаба устанавливает врач в зависимости от особенностей клинической картины. Между введениями препарата в один глаз следует соблюдать интервал не менее 4 недель.

При лечении афлиберцептом рекомендуется начинать с трех последовательных ежемесячных ИВИ лекарственного средства, после чего следующую инъекцию выполняют через 2 месяца. В дальнейшем

двухмесячные интервалы между инъекциями могут быть сохранены либо увеличены на 2 или 4 недели в режиме «лечить и увеличивать интервал» на основании оценки изменения остроты зрения и/или анатомических показателей, но не более, чем до 4 месяцев. Через 12 месяцев лечения периодичность контроля состояния и лечения устанавливает врач в зависимости от течения заболевания.

В каждом клиническом случае окончательное решение о показаниях к лечению ингибиторами ангиогенеза, выборе режима ИВИ принимает врач на основе оценки особенностей клинической картины и течения заболевания. Предупреждение снижения остроты зрения даже при отсутствии ее улучшения следует считать положительной динамикой по сравнению с естественным течением заболевания.

При ИВИ ингибиторов ангиогенеза следует учитывать потенциальный риск осложнений, таких как инфекционный и неинфекционный эндофтальмит, ятрогенная катаракта, гемофтальм, отслойка сетчатки и другие.

Противопоказания к ИВИ ингибиторов VEGF:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- активные подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации
- активный интраокулярный воспалительный процесс
- беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью следует применять (у афлиберцепта [86]):

- при лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат афлиберцепт при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.);
- у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОБЦВС, ДМО или миопической ХНВ);
- у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки.

Существующие режимы дозирования анти-VEGF препаратов [61]

Основные режимы введения ингибиторов VEGF изучены при применении афлиберцепта и делятся на проактивный (фиксированный и «лечить и увеличивать интервал») и реактивный (по необходимости или PRN).

Фиксированный режим предполагает проведение инъекций по заранее определенной схеме (рис. 14).

FIXED Зарегистрированный для афлиберцепта



Рис. 14. Схема фиксированного режима введения афлиберцепта

Q8 – инъекции каждые 8 недель

ИВИ – интравитреальная инъекция

Данный режим характеризуется ежемесячными загрузочными инъекциями в первые три месяца с последующими регулярными мониторинговыми визитами и инъекциями каждые два месяца. Преимущество данного режима заключается в возможности достижения стойких результатов терапии, благодаря проактивному подходу к лечению (т. е. лечение может проводиться до возобновления активности заболевания). Однако при проведении анти-VEGF терапии в фиксированном режиме существует риск избыточного или недостаточного лечения, ввиду отсутствия индивидуального подхода в лечении к каждому пациенту [82].

Режим PRN

После трех ежемесячных загрузочных доз решение по проведению следующей инъекции должно приниматься по результатам ежемесячных контрольных визитов (рис.15). Так как данный режим является реактивным (т. е. ИВИ проводятся в ответ на реактивацию заболевания), появляется возможность персонализировать лечение и снизить инъекционную нагрузку на пациента. Однако получить в реальной клинической практике результат, схожий с клиническими исследованиями режима PRN достаточно трудно, так как необходим ежемесячный мониторинг пациента для раннего выявления реактивации МНВ, что практически невозможно осуществить в условиях большого потока и высокой нагрузки на пациентов. Еще один недостаток заключается в самой концепции режима, а именно проведения лечения в ответ на реактивацию заболевания, так как частые рецидивы МНВ могут негативно отразиться на дальнейших результатах терапии [82 – 84].

PRN (по потребности)



Рис. 15. Схема введения афлиберцепта в режиме PRN

ИВИ – интравитреальная инъекция

PRN (Pro Re Nata) – режим дозирования «по необходимости»

Режим «Т&Е» или «лечить и увеличивать интервал»

После выполнения трех загрузочных доз следующая ИВИ афлиберцепта выполняется через 8 недель. При этом непосредственно перед инъекцией оценивается активность МНВ по данным ОКТ для решения вопроса о возможности увеличения интервала между 4 и 5-й инъекциями (и каждой последующей) на 2 недели или 4 недели (рис. 16).

TREAT&EXTEND Представлена схема с шагом в 4 недели



Рис. 16. Схема введения афлиберцепта в режиме «лечить и увеличивать интервал»

*На схеме указан вариант ведения пациента лишь с увеличением интервалов между инъекциями, без их сохранения и/или уменьшения. В реальной практике интервалы также могут быть сохранены и уменьшены в зависимости от потребности каждого пациента и активности заболевания

Q12 – инъекции каждые 12 недель; Q16 – инъекции каждые 16 недель

Увеличение интервала на 2 или 4 недели проводится при отсутствии признаков активности МНВ. При этом максимально возможный интервал между инъекциями не должен превышать 16 недель. При обнаружении признаков возвращения активности МНВ в день планируемой инъекции рекомендуется уменьшить интервал перед последующей инъекцией на 2 или 4 недели (таб. 6). Афлиберцепт – единственный зарегистрированный анти-VEGF препарат с изученной в клинических исследованиях возможностью увеличения интервала до 16 недель, которого достигли >40% пациентов. Данный подход сочетает преимущества как фиксированного режима, в виде предупреждения реактивации заболевания и отсутствия необходимости в мониторинговых визитах между ИВИ, так и режима «по необходимости», в виде индивидуального подхода, так как в режиме «лечить и увеличивать интервал» постепенно подбирается наиболее подходящий интервал терапии для каждого пациента, что позволяет значимо снизить нагрузку при сохранении достигнутых результатов. Благодаря своим преимуществам, режим TREAT&EXTEND является наиболее оптимальным для ведения пациентов в условиях реальной клинической практики, что подтверждается широкой его распространенностью, согласно данным различных опросников среди специалистов-офтальмологов [41, 44, 86]. В качестве недостатков можно отметить трудность ведения обоих глаз.

Таблица 6. Критерии изменения интервала между инъекциями по данным практических советов Королевского Общества Офтальмологов (2020 год) [69]

Увеличение интервала	Сохранение интервала	Уменьшение интервала
<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие снижения ОЗ ≥ 5 букв • Отсутствие жидкости на ОКТ <i>или</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Наличие СРЖ, количество которой не уменьшается при уменьшении интервала между инъекциями <i>и</i> - Отсутствие предыдущих попыток увеличить интервал 	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие снижения ОЗ ≥ 5 букв • Отсутствие жидкости на ОКТ <i>или</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Наличие СРЖ, количество которой не уменьшается при уменьшении интервала между инъекциями <i>и</i> - Предыдущие попытки увеличить интервал между инъекциями привели к реактивации заболевания – нет уверенности в целесообразности увеличения интервала в данный момент 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение ОЗ ≥ 5 букв • Признаки активности заболевания на ОКТ: <ul style="list-style-type: none"> - ИРЖ <i>и/или</i> - Новые макулярные кровоизлияния <i>и/или</i> - Нестабильная СРЖ

*Интервал между инъекциями также должен быть уменьшен в случае, если персистирующая СРЖ сопровождается новыми кровоизлияниями, увеличением площади ХНВ или изменением степени отслойки ПЭС

Преимущества и недостатки каждого режима сведены в таблице 7 [62-66].

Таблица 7. Преимущества и недостатки режимов введения ингибиторов VEGF

Режим терапии	Преимущества	Недостатки
Фиксированный режим	<ul style="list-style-type: none"> ■ Максимизация результатов терапии¹ ■ Регулярный график лечения³⁻⁶ ■ Предупреждает реактивацию заболевания⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Риск избыточного/недостаточного лечения
«По необходимости» (PRN)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Индивидуальный подход к терапии пациента ■ Возможность снизить количество интравитреальных инъекций 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ежемесячный мониторинг ■ ИВИ проводят после реактивации заболевания (т.е. реактивный режим) ■ Откладывание лечения может приводить к необратимой потере зрения
«Лечить и увеличивать интервал» (Treat&Extend)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Проактивное индивидуальное лечение ■ Отсутствие мониторинга между инъекциями ■ Возможность удлинить интервал между ИВИ при сохранении результатов лечения ■ Предупреждает возврат активности заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Переменный график лечения

Фундаментальные принципы антиангиогенной терапии

Антиангиогенная терапия является доказанным стандартом в лечении нВМД. Тем не менее, режимы ИВИ в реальной клинической практике не всегда полностью соблюдаются, что приводит порой к неправильной оценке эффективности терапии. Существует несколько причин, объясняющих этот факт, включая отсутствие единого мнения о том, как лучше всего назначать терапию и каковы должны быть цели лечения.

Специалистами Vision Academy были определены **четыре принципа, лежащих в основе любого режима антиангиогенной терапии лечения [84]:**

1. Создание максимальных условий для достижения максимально возможной МКОЗ и ее поддержания для всех пациентов:
 - это должно быть целью лечения всех пациентов вне зависимости от реагирования на терапию
 - как раннее начало терапии, так и достаточная частота инъекций важны для максимизации и поддержания остроты зрения
2. Заранее решить, когда проводить следующую анти-VEGF инъекцию:
 - успех анти-VEGF терапии зависит не только от лечения в активную фазу заболевания, но и от профилактики рецидива активности и/или ухудшения процесса
 - планирование даты следующей ИВИ анти-VEGF препаратов помогает свести к минимуму возможность задержки в лечении и оптимизировать действия как в лечебном учреждении, так и непосредственно самому пациенту

- проактивный режим позволяет врачам свести к минимуму необходимость промежуточных посещений, помогает облегчить нагрузку на клинику и пациента, при этом сохраняя полный контроль над течением заболевания
3. Подбирать интервалы лечения в соответствии с потребностями пациентов:
- продолжительность супрессии VEGF варьирует между пациентами и между анти-VEGF препаратами
 - лекарственные анти-VEGF средства с большей продолжительностью действия позволяют больше расширить интервалы между инъекциями по сравнению с препаратами с коротким сроком действия
 - выбор режима лечения позволяет осуществить индивидуальный подход в каждом случае, устраняет необходимость промежуточного мониторинга, обеспечивая при этом оптимальные результаты для пациента
4. Проводить лечение при каждом контрольном визите:
- мониторинг и инъекция во время одного визита помогают исключить возможность рецидива заболевания, который может произойти между отдельными визитами для наблюдения и лечения
 - данная схема позволяет максимально снизить количество приемов на одного пациента, что облегчает нагрузку врача.

Потенциальные риски при перерыве в проведении ИВИ

Необходимость продолжения ИВИ при сохранении активности заболевания и соблюдение схем лечения были обоснованы многочисленными клиническими исследованиями. Потенциальные риски при перерыве в проведении ИВИ могут возникать как при выполнении загрузочных доз, так и при нерегулярном лечении на первом году терапии.

Проведенные многоцентровые ретроспективные исследования данных реальной клинической практики AURA и RAINBOW показали, что перерыв в терапии *на этапе выполнения загрузочных инъекций* может привести к последующему недостаточному функциональному результату в долгосрочной перспективе вне зависимости от используемого режима терапии [71,72].

Ключевым принципом ведения пациентов с нВМД является **регулярность лечения** с целью предотвращения реактивации неоваскулярной мембраны. Перерывы в проведении ИВИ могут приводить к нерегулярности лечения с вытекающими последствиями. Литературные

данные обосновывают вывод, что нерегулярное лечение, а также терапия «по необходимости» или PRN могут приводить к реактивации заболевания между мониторинговыми визитами и последующей невозможности достичь утраченных показателей и добиться удовлетворительных финальных результатов терапии даже при достаточном количестве введенных за год инъекций [73,74].

Возможность прекращения ИВИ ингибиторов VEGF

Для выработки тактики ведения пациентов, получающих ИВИ ингибиторов VEGF, логичным является определение той группы пациентов, которым возможно было бы временно или постоянно прекратить данный вид лечения.

Nguyen V. и соавторы изучали последствия приостановки лечение ингибиторами VEGF в когорте глаз с нВМД (n=434), у которых МНВ была неактивной в течение как минимум 3 месяцев [68]. При этом ИВИ не выполнялись до тех пор, пока не происходила реактивация МНВ. Через 12 месяцев после приостановки инъекций авторы наблюдали потери зрительных функций. Анализ показал, что у 41% глаз произошла повторная реактивация заболевания в течение первого года и увеличиваясь до 79% в течение 5 лет после прекращения лечения. Повышение зрительных функций, которые получили пациенты на фоне лечения до его прекращения, было частично потеряно после реактивации МНВ и не полностью восстановилось после возобновления лечения в течение 12 месяцев. У пациентов, имеющих более низкую остроту зрения на момент приостановки лечения и во время выполнения ИВИ, риск реактивации МНВ был значительно ниже [68]. *Таким образом, при принятии решения о приостановке лечения, следует быть уверенным, что риск реактивации нВМД низкий, так как пациенты могут потерять зрение, полученное при терапии ингибиторами VEGF, даже в случае его возобновления.*

Эксперты Королевского общества Офтальмологов разработали рекомендации по определению групп пациентов, у которых есть вероятность приостановки или прекращения лечения ингибиторами VEGF (таб. 8) [69]. У пациентов с поздней стадией нВМД и фиброзом в центральной зоне сетчатки, не отвечающих на терапию, можно рассматривать полное прекращение терапии, при этом сохраняя плотный контроль над течением заболевания на парном глазу. В группу приостановки лечения можно отнести также и пациентов, не имеющих признаков активности заболевания на фоне выполнения последних 2–3 ИВИ афлиберцепта с интервалом в 16 недель. Эксперты рекомендуют использовать при этом двухэтапный переход. Для начала для таких пациентов следует разработать постоянный мониторинг

состояния сетчатки по данным ОКТ на протяжении первых 12-18 месяцев с постепенным расширением интервалов между обследованиями в этот период в зависимости от индивидуальных возможностей непосредственно в каждой клинике. Вторым этапом пациенты могут быть переведены под наблюдение офтальмологами амбулаторного звена в случае отсутствия активности заболевания на предыдущем этапе. Решение о прекращении и/или приостановке лечения принимается на основании результатов ОКТ. Окончательное решение следует принимать после обсуждения его с пациентом, так как продолжение лечения вместо его приостановки дает больше шансов снизить риск рецидива заболевания [70]. При этом следует помнить, что в ряде случаев пациенты после приостановки лечения не получают регулярный ОКТ-мониторинг, а регулярная проверка только остроты зрения и самоконтроль по сетке Амслера не всегда адекватно оценивают текущее состояние заболеваний сетчатки. При реактивации заболевания рекомендуется возобновить терапию, **начав с трех загрузочных инъекций с интервалом 4 недели** [69].

Таблица 8. Критерии для возможного прекращения анти-VEGF терапии



Терапия нВМД второй линии

Фокальная лазеркоагуляция глазного дна проводится пациентам с нВМД в случае экстрафовеального расположения МНВ и невозможности проведения лечения интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза с целью разрушения МНВ. В случае проведения лазеркоагуляции новообразованных сосудов следует учитывать высокий риск рецидивирования МНВ и осложнений. Перед проведением лазеркоагуляции необходимо точное определение размера и локализации МНВ на основании результатов комплексного обследования, включающего ФАГ, ИЦАГ, ОКТ, возможно

ОКТ-А. Проведение фокальной лазеркоагуляции глазного дна при нВМД уступает эффективности ИВИ ингибиторов ангиогенеза, требует регулярного мониторинга пациента после вмешательства.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) проводится при формах ВМД, в том числе ПХВ, резистентных к лечению ингибиторами ангиогенеза, с целью индуцирования окклюзии патологических сосудов.

Тактика ведения пациентов с ВМД представлена в таблице 9.

Таблица 9. Тактики ведения пациента с ВМД.

Стадия (форма) ВМД		Тактика ведения
Ранняя стадия ВМД		Специального лечения не требуется. Рекомендуется устранение факторов риска. При наличии факторов риска прогрессирования заболевания возможно назначение витаминно-минеральных комплексов, содержащих лютеин и зеаксантин, а также полиненасыщенных жирных кислот
Промежуточная стадия ВМД, а также при наличии поздней стадии ВМД на парном глазу		Назначение лекарственных препаратов: витаминно-минеральных комплексов, содержащих лютеин и зеаксантин, а также полиненасыщенных жирных кислот
Поздняя стадия ВМД	Атрофическая форма	Эффективного лечения не существует. Возможно применение физиотерапевтических методов лечения, лекарственных препаратов групп антиоксидантов, антигипоксантов, витаминно-минеральных комплексов, препаратов, улучшающих микроциркуляцию
	Влажная форма	Рекомендуется ИВИ ингибитора ангиогенеза и/или фокальная лазеркоагуляция глазного дна и/или ФДТ.

Разрыв пигментного эпителия сетчатки. Тактика ведения пациентов.

Разрыв пигментного эпителия сетчатки (РПЭС) – редкое осложнение, чаще всего развивающееся на фоне высокой отслойки ПЭС, как спонтанно, так и на фоне лечения [77]. РПЭС часто приводит к значительному снижению остроты зрения, выраженность которого зависит как от величины разрыва, так и от его локализации относительно фовеолярной зоны сетчатки. Согласно литературным данным частота спонтанных разрывов среди пациентов с васкулярной отслойкой ПЭС достигает 10-12%, на фоне лечения ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов – 14-19,7% [78]. В процессе изучения причин формирования РПЭС многие исследователи выявили различные факторы риска [79, 80, 81]:

- соотношение размера ХНВ к размеру отслойки ПЭС. Чем меньше размер ХНВ по отношению к размеру отслойки ПЭС, тем выше риск разрыва
- длительность существования отслойки ПЭС (обратно пропорционально риску развития РПЭС)
- микроразрывы ПЭС
- высота отслойки ПЭС (≥ 500 мкм)

Большинство авторов придерживаются теории, что именно сокращение ХНВ, обычно локализующейся у основания ОПЭ приводит к избыточному натяжению ее противоположного края, что в ряде случаев заканчивается формированием разрыва. Данный механизм объясняет именно полулунную форму РПЭС, формирующегося вдоль основания ОПЭ на фоне активной ХНВ при нВМД.

С целью диагностики РПЭС, а также определения микроразрывов в ПЭС как предиктора повышенного риска развития РПЭС рекомендуется выполнение не только ОКТ, но и аутофлуоресценции (рис. 16, 17). При наличии факторов риска РПЭС необходимо предупредить пациента о возможности неблагоприятного развития патологического процесса несмотря на проведение дальнейшего лечения.

Классически на сканах ОКТ при формировании РПЭС определяются 3 зоны (рис. 16В): отсутствия ПЭС с подлежащей гиперрефлексивностью в слое хориокапилляров, зона “собранных в складку” при разрыве ПЭС с характерной эхотенью, экранирующей подлежащую сосудистую оболочку, и зона интактной сетчатки. Определить четкие границы РПЭС позволяет АФ, при проведении которой вся площадь отсутствия ПЭС выглядит четко очерченной зоной гипофлуоресценции (рис. 16А).

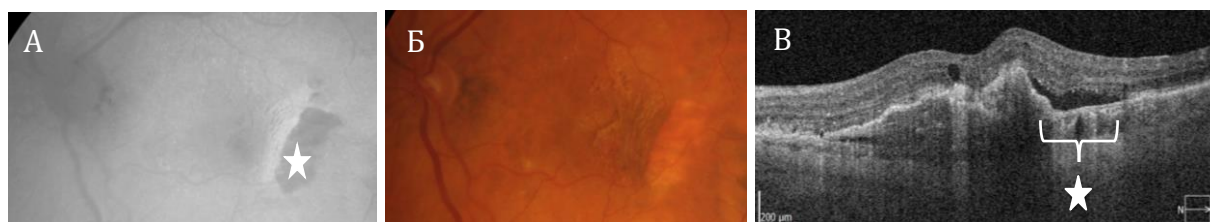


Рис. 16. Аутофлуоресцентный (А), цветной (Б) снимки и ОКТ-скан (В) глазного дна пациента с РПЭС. Звездочкой указана зона отсутствия ПЭС: А — соответствует зоне гипофлуоресценции, В — соответствует зоне гиперрефлективности в слое хориокапилляров

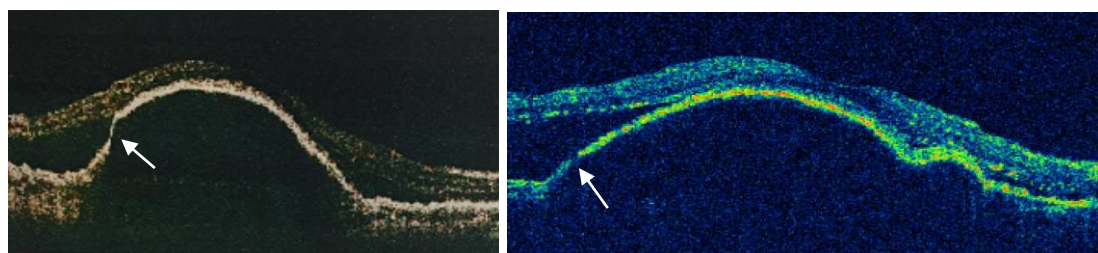


Рис 17. ОКТ-сканы пациентов с микроразрывом ПЭС (микроразрыв указан стрелкой)

Тактика лечения пациента ингибиторами ангиогенеза при РПЭС должна иметь индивидуальный подход с оценкой динамики процесса после каждой инъекции. Наличие РПЭС не является противопоказанием к продолжению антиангиогенной терапии. Тенденция к снижению риска формирования пролиферативной ткани в области разрыва в связи с резорбцией субретинальной жидкости и уменьшением риска дальнейшего роста ХНВ указывает на положительное влияние антиангиогенного лечения, однако требует дальнейших исследований.

Клинический случай (спонтанный разрыв)

72-летняя женщина обратилась с жалобами на ухудшение зрения и искажение изображения перед левым глазом, увеличивающееся в течение последних 2 месяцев. В анамнезе отмечала тупую травму лобной областью без неврологической симптоматики. При обследовании максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) с гиперметропической коррекцией составила 0,3. На ОКТ выявлен РПЭС с признаками активной МНВ на фоне нВМД (рис. 18-1А).

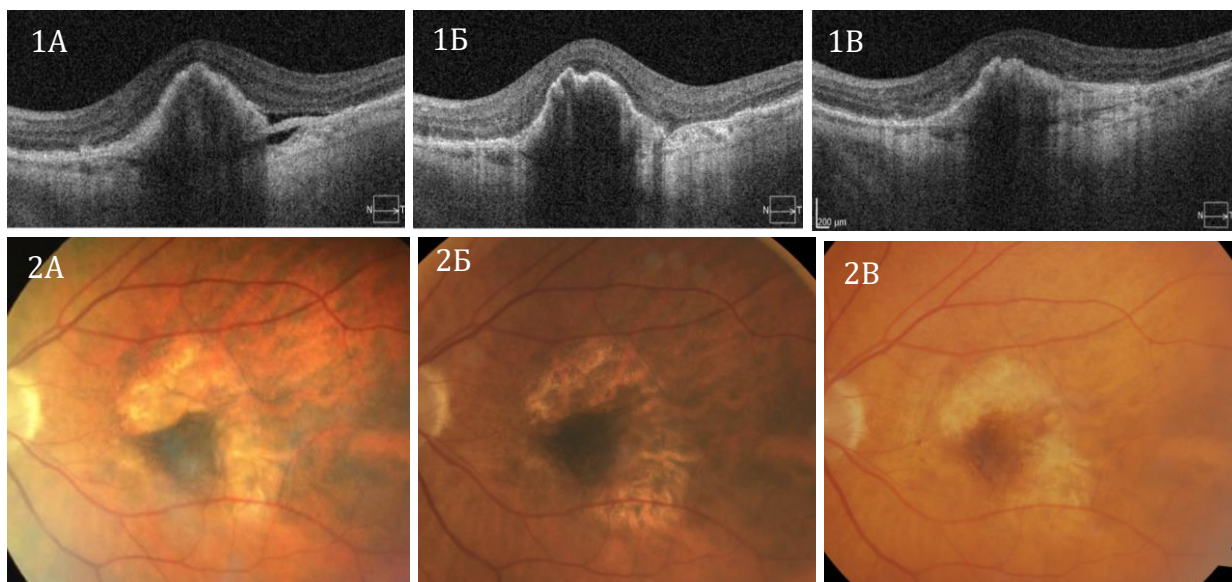


Рис. 18. ОКТ сканы (1) и цветные фотоснимки глазного дна (2) пациента перед интравитреальной инъекцией афлиберцепта (А), через один месяц (Б) и через десять месяцев (В) после однократной инъекции

Диагноз был подтвержден проведением АФ, где четко определялась зона гипофлюоресценции в зонах отсутствия ПЭС и гиперфлюоресценция, соответствующая области сползшего, собранного в складку ПЭС. Решение об ИВИ ингибиторов ангиогенеза было принято окончательно после динамического осмотра пациентки через 2 недели, который определил отрицательную динамику по остроте зрения (снизилась до 0,1), увеличению площади РПЭС (рис. 19) и продолжающейся активности МНВ.

После однократного введения 0,05 мл афлиберцепта уже через 2 недели наблюдалась полная резорбция субретинальной жидкости без признаков активности МНВ в течение последующих 10 месяцев (рис. 18). Возможность четкого и регулярного контроля за состоянием глазного дна ввиду рисков увеличения в размерах РПЭС определило индивидуальный подход к схеме лечения данной пациентки без проведения трех загрузочных доз афлиберцепта согласно имеющимся протоколам лечения ВМД. Признаки возможной рецидивирующей активности МНВ появились только спустя 10 месяцев по данным ОКТ, где отмечалось увеличение центральной толщины сетчатки без появления субретинальной жидкости (рис. 18В).



Рис. 19. Цветные (А, Б) и аутофлуоресцентный (В) фотоснимки глазного дна пациента с разрывом ПЭС с разницей в две недели, демонстрирующие увеличение площади разрыва на фоне активной МНВ без лечения

Для исключения активности МНВ была выполнена ФАГ (рис. 20). Ввиду отсутствия явных признаков ликеджа из ХНВ повторная инъекция афлиберцепта была отложена. За период наблюдения МКОЗ оставалась стабильной, площадь же РПЭС слегка увеличилась перед началом лечения и в дальнейшем оставалась неизменной.

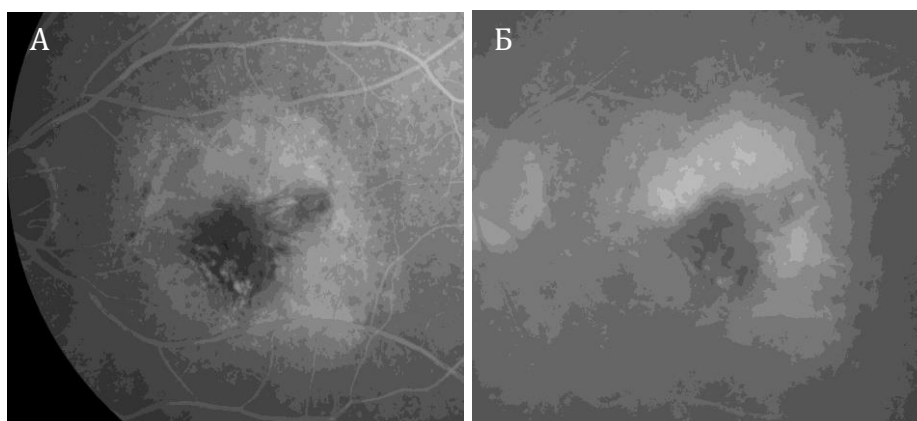


Рис. 20. Снимки глазного дна пациента с разрывом ПЭС при проведении флуоресцентной ангиографии через десять месяцев после однократного интравитреального введения афлиберцепта: А – 53-я секунда исследования, Б – 17-я минута исследования

Субмакулярное кровоизлияние. Тактика ведения пациентов.

Субмакулярное кровоизлияние (СМК) – угрожающее зрению осложнение, возникающее на фоне нВМД (рис. 21). По данным литературы в 20-63% случаев большие кровоизлияния вызваны ПХВ [1-4]. СМК вызывает необратимое токсическое поражение наружных сегментов фоторецепторов гемосидерином, образующимся в результате распада гемоглобина уже в первые 24 часа от его начала. Механическое отделение слоя фоторецепторов от ПЭС приводит к атрофии и формированию дисциформного рубца. Только в 11% случаев МКОЗ достигает $> 0,1$ к концу второго года наблюдения [5].

По данным Avery et al. субфовеолярное кровоизлияние вследствие нВМД приводит к потере МКОЗ к концу третьего года в среднем на 3,5 строки, при этом у 44% пациентов она снижается более чем на 6 строк [6]. Присутствие субретинальной МНВ определяет худший исход.

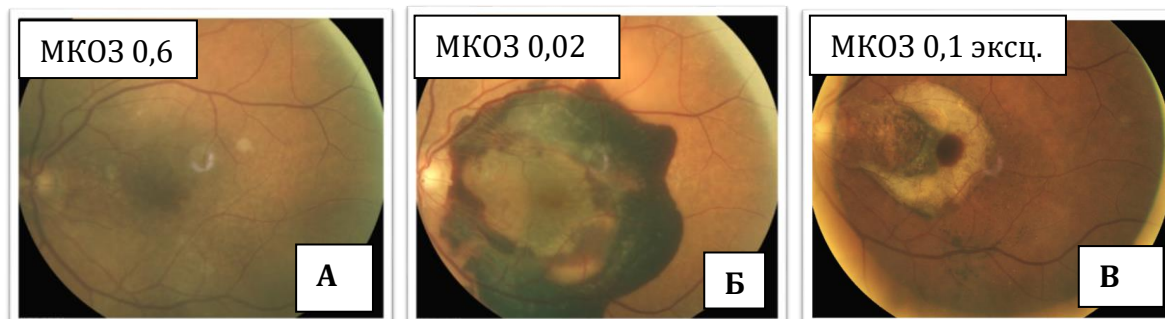


Рис. 21. Клинический пример пациента с развившимся СМК: А – до развития СМК (июнь); Б – СМК (август); В – субретинальный фиброз (декабрь)

Важным моментом для прогноза является дифференцированный диагноз между субретинальным кровоизлиянием и кровоизлиянием под ПЭС, так как при субретинальном его расположении повреждение фоторецепторов максимальное. Дифференцировать их друг от друга помогает ОКТ.

К прогностическим факторам относятся возраст пациента, начальная острота зрения, толщина и диаметр кровоизлияния, а также его длительность [7, 8]. При отсутствии лечения СМК приводят к ухудшению зрительного прогноза, что определяет важность своевременного и безотлагательного начала терапии [9]. Тактика лечения определяется размером и толщиной СМК. Классификация СМК приведена в таблице 10.

Таблица 10. Классификация СМК.

СМК	Определение
малое	от 1 до 4 диаметров ДЗН (ДД)
среднее	минимум 4ДД, но не распространяющееся за пределы височных сосудистых аркад
большое	распространяется за пределы височных сосудистых аркад до экватора
массивное	распространяется за пределы экватора

Толщина СМК ≥ 500 мкм по данным ОКТ является неблагоприятным признаком для восстановления зрительных функций [10].

На современном этапе существует немного исследований с хорошей доказательной базой, позволяющих четко определить тактику лечения СМК. Основными направлениями в качестве как монотерапии, так и их комбинации являются:

- пневматическая дислокация кровоизлияния из фовеа путем введения в интравитреальную полость расширяющихся газов;
- фармакологический лизис сгустков крови рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (ТАП), введенным интравитреально или субретинально;
- введение ингибиторов VEGF интравитреально;
- закрытая витрэктомия (ЗВЭ) с удалением субретинальной мембраны.

Согласно рекомендациям Vision Academy (2018) для оценки размеров СМК и выбора тактики лечения необходимо выполнить полное диагностическое исследование, включающее цветную фотографию глазного дна, аутофлюоресцентный снимок и спектральную ОКТ. Так как при проведении флюоресцентной ангиографии СМК экранирует глубжележащие структуры, рекомендуется выполнение ИЦАГ с целью уточнения этиологии процесса.

Основываясь на обзоре литературы, Vision Academy определила следующие рекомендации по лечению субфовеального кровоизлияния при нВМД:

- рекомендуется незамедлительно начать анти-VEGF инъекции в качестве терапии первой линии для сведения к минимуму риска необратимого повреждения сетчатки;
- необходим тщательный мониторинг пациентов на фоне лечения для минимизации риска прорыва кровоизлияния и/или развития других осложнений;
- на усмотрение врача рекомендуется интравитреальное введение рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена с пневматической дислокацией кровоизлияния при средних, больших или плотных субфовеолярных кровоизлияниях у пациентов с исходно низкой ОЗ ($\leq 0,1$)
- хирургическое вмешательство (ЗВЭ) с удалением субретинальной мембраны рекомендуется только при тяжелых субретинальных кровоизлияниях, определяющихся по их толщине и локализации. Во всех остальных случаях следует незамедлительно интравитреально ввести анти-VEGF.

Литературные данные свидетельствуют о том, что ЗВЭ в сочетании с субретинальным введением рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена и пневматической дислокацией кровоизлияния может быть более эффективным вариантом, чем анти-VEGF монотерапия для лечения пациентов с плотными или большими кровоизлияниями с исходно низкой ОЗ.

До сих в мировой литературе изучается вопрос оптимальных сроков проведения каждого из предложенных видов лечения СМК, а также вопрос сравнительной эффективности разных подходов к лечению данной патологии. Тактика ведения пациентов с СМК схематично представлена на рис. 22.

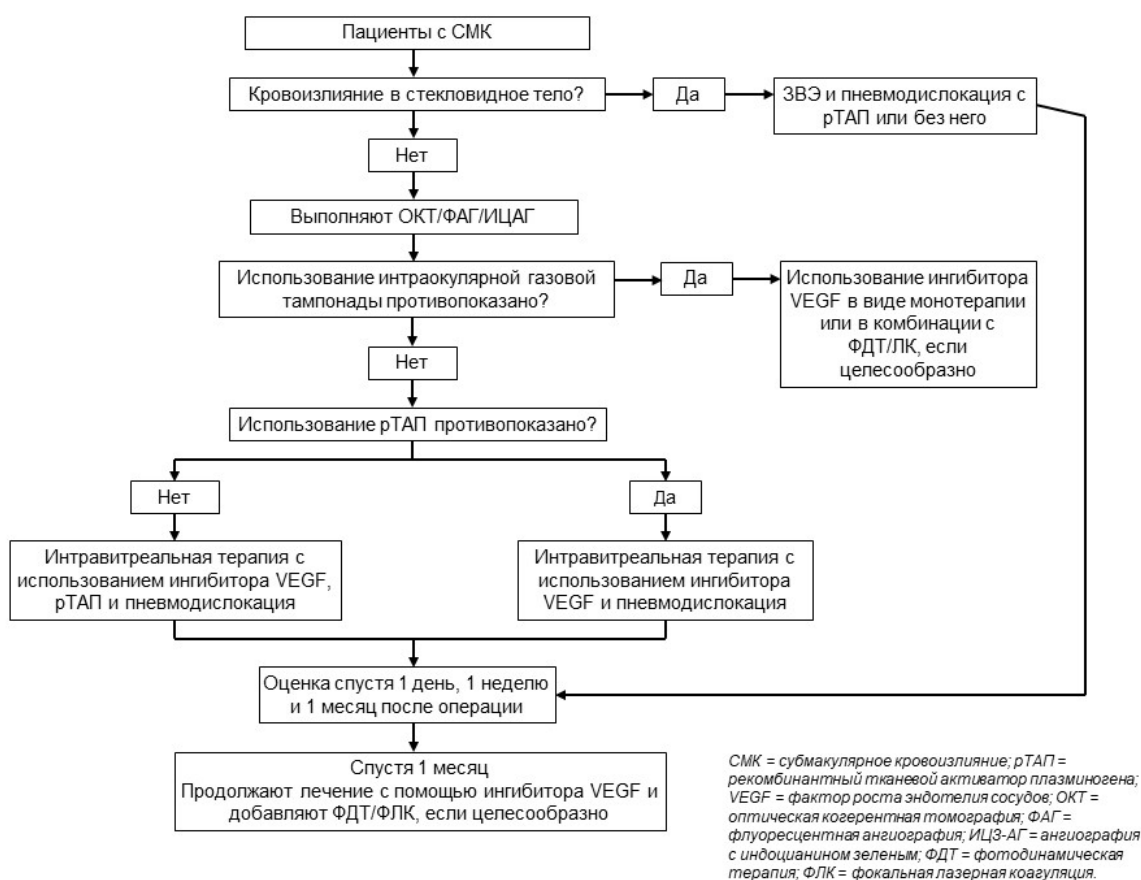
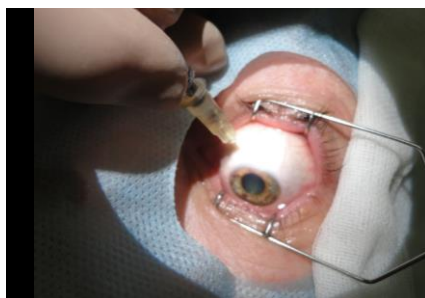


Рис. 22. Тактика ведения пациентов с СМК



Клинический случай лечения МНВ 3 типа.

Пациент А., 1945 г.р. Диагноз: Неоваскулярная ВМД (РАП), активная МНВ обоих глаз.

Из анамнеза: Зрение снижается в течение 6 месяцев. При осмотре: МКОЗ правого глаза 0,05. При биомикроскопии переднего отрезка патологии не выявлено. Внутриглазное давление по данным бесконтактной тонометрии составило 18 мм рт. ст. на правом глазу, 19 мм рт. ст. – на левом. ОКТ заднего отрезка глаза выявила кистовидный макулярный отек на правом глазу с подлежащей ОПЭ, наличие гиперрефлективной зоны над ОПЭ, соответствующей МНВ (рис. 23). На глазном дне визуализируется макулярный отек, ограниченный твердыми экссудатами, в парафовеолярной зоне небольшие интравитреальные кровоизлияния. Наличие признаков активности МНВ явилось показанием к назначению анти-VEGF терапии.

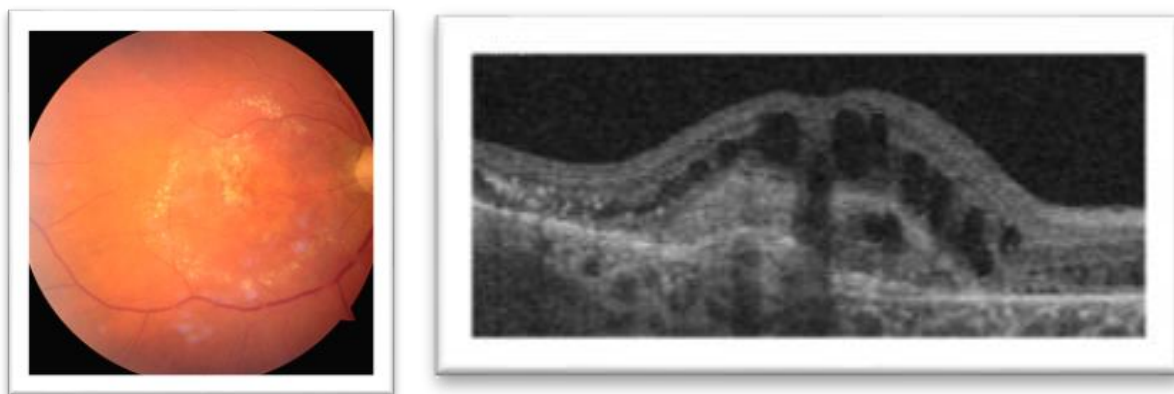


Рис. 23. Цветная фотография глазного дна и ОКТ-скан макулярной зоны пациента до лечения

Выполнены три ИВИ афлиберцепта в правый глаз. Уже после первой инъекции наблюдалась полная резорбция интравитреальной жидкости и жидкости под ПЭС (рис. 24).

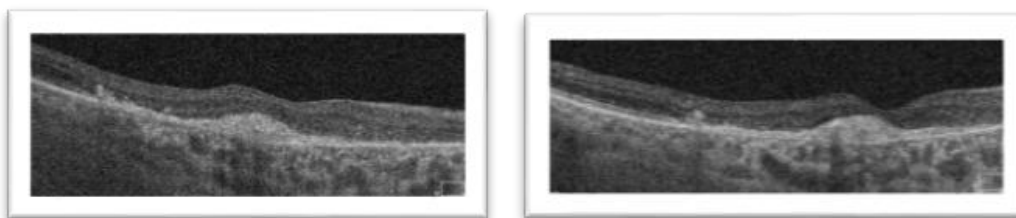


Рис. 24. ОКТ- сканы (0°) макулярной зоны пациента после 1-й и 2-й ИВИ афлиберцепта

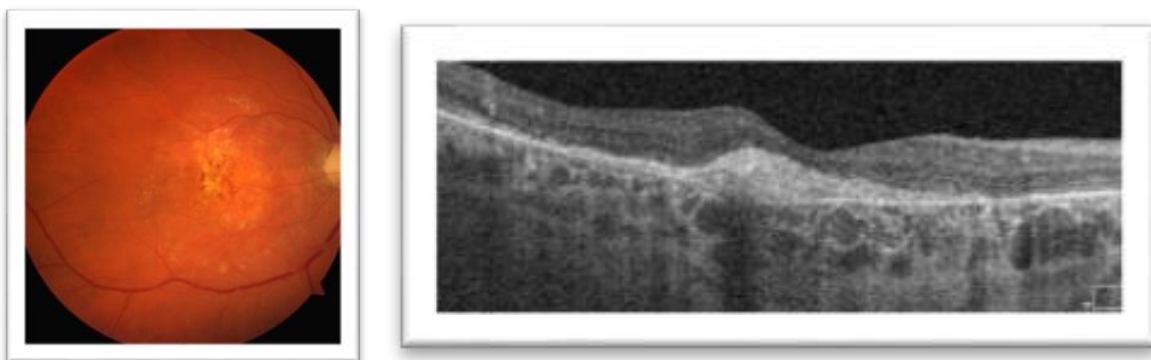


Рис. 25. Цветная фотография глазного дна и ОКТ-скан макулярной зоны пациента А после введения 3-х инъекций афлиберцепта

Острота зрения на правом глазу увеличилась до 0,1. Твердые экссудаты резорбировались, интравитреальные кровоизлияния истончились. Субфовеолярно в месте локализации МНВ сформировалась фиброзная ткань. Признаков активности МНВ нет (рис. 25). Ввиду хорошего ответа на анти-VEGF терапию принято решение вести пациента в режиме PRN.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВМД – одна из ведущих причин слабосвидения и слепоты у людей старше 60 лет в странах Европы, Америки, Юго-Восточной Азии и Австралии. Терминальная стадия ВМД встречается у 1,7% всего населения старше 50 лет и в 18% случаев среди лиц старше 85 лет. Известно, что механизм развития заболевания многофакторный, включающий как возрастные изменения сетчатки, так и влияние факторов окружающей среды. Наиболее важным вопросом остается своевременная диагностика развития МНВ при этом заболевании, как причины быстрого прогрессирования заболевания, сопровождающегося ухудшением зрительных функций. ОКТ и ангио-ОКТ в большинстве случаев помогают вовремя диагностировать МНВ и определять ее тип для прогнозирования течения заболевания и эффективности терапии.

В настоящее время приоритетным направлением в лечении нВМД является использование ингибиторов VEGF, эффективность которых доказана многоцентровыми исследованиями. Однако следует помнить, что только грамотное применение препаратов из этой группы с соблюдением разработанных схем и техники интравитреального введения, четких показаний для повторных инъекций, а также плотное динамическое наблюдение за пациентами могут стать залогом успеха в поддержании и улучшении зрительных функций у пациентов с нВМД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Intravitreal tissue plasminogen activator, perfluoropropane (C₃F₈), and ranibizumab or photodynamic therapy for submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration / E. Papavasileiou [et al.] // *Retina*. – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 846–853.
2. Identification of Underlying Causes of Spontaneous Submacular Hemorrhage by Indocyanine Green Angiography / H. Kim [et al.] // *Ophthalmologica*. – 2015. – Vol. 233, №. – P. 146–154.
3. Shin, J. Y. Anti-vascular endothelial growth factor with or without pneumatic displacement for submacular hemorrhage / J. Y. Shin, J. M. Lee, S. H. Byeon // *Am. J. of Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 159, № 5. – P. 904–914, e1.
4. Clinical Outcomes of Eyes with Submacular Hemorrhage Secondary to Age-related Macular Degeneration Treated with Antivascular Endothelial Growth Factor / K. H. Kim [et al.] // *Korean J. of Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 29, № 5. – P. 315–324.
5. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians / C. W. Wong [et al.] // *Prog. in Retin. Eye Res.* – 2016. – Vol. 53. – P. 107–139.
6. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration / R. L. Avery [et al.] // *Retina*. – 1996. – Vol. 16, № 3. – P. 183–189.
7. Yiu, G. Subretinal hemorrhage / G. Yiu, T. H. Mahmoud // *Dev. in Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 54. – P. 213–222.
8. Visual prognosis of massive submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy with or without combination treatment / T.-C. Lin [et al.] // *J. of the Chin. Med. Assoc.* – 2016. – Vol. 79, № 3. – P. 159–165.
9. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13 / N. M. Bressler [et al.] // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111, № 11. – P. 1993–2006.
10. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration / A. Scupola [et al.] // *Ophthalmologica*. – 1999. – Vol. 213, № 2. – P. 97–102.
11. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents / W. Smith [et al.] // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108, № 4. – P. 697–704.
12. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis / W. L. Wong [et al.] // *Lancet Glob. Heal.* – 2014. – Vol. 2. – P. e106–e116.

13. Pennington, K. L. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors [Electronic resource] / K. L. Pennington, M. M. DeAngelis // *Eye and Vis.* – 2016. – Vol. 3. – P. 34. – Mode of access: doi: 10.1186/s40662-016-0063-5. – Date of access: 23.09.2022.
14. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / U. Chakravarthy [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 10. – Mode of access: doi: 10.1186/1471-2415-10-31. – Date of access: 23.09.2022.
15. Klein, R. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study / R. Klein, B. E. Klein, K. L. Linton // *Ophthalmology.* – 1992. – Vol. 99, № 6. – P. 933–943.
16. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975 / H. M. Leibowitz [et al.] // *Surv. of Ophthalmol.* – 1980. – Vol. 24, suppl. – P. 335–610.
17. Screening for impaired visual acuity in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force / R. Chou [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 9. – P. 915–933.
18. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration / J. Maller [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38, № 9. – P. 1055–1059.
19. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants / L. G. Fritsche [et al.] // *Nat Genet.* – 2016. – Vol. 48, № 2. – P. 134–143.
20. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration / D. Smailhodzic [et al.] // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119, № 11. – P. 2304–2311.
21. Pharmacogenetic effect of complement factor H gene polymorphism in response to the initial intravitreal injection of bevacizumab for wet age-related macular degeneration / F. M. Medina [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2015. – Vol. 54, № 4. – P. 169–174.
22. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project / C. A. McCarty [et al.] // *Arch. of Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119, № 10. – P. 1455–1462.
23. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye

- studies / J. J. Wang [et al.] // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110, № 10. – P. 1960–1967.
24. Sarks, J. P. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration / J. P. Sarks, S. H. Sarks, M. C. Killingsworth // *Eye*. – 1994. – Vol. 8, pt. 3. – P. 269–283.
 25. Al-Zamil, W. M. Recent developments in age-related macular degeneration: a review / W. M. Al-Zamil, S. A. Yassin // *Clin. Interv. in Aging*. – 2017. – Vol. 12. – P. 1313–1330.
 26. Physical activity, visual impairment, and eye disease / S. R. Ong [et al.] // *Eye*. – 2018. – Vol. 32, № 8. – P. 1296–1303.
 27. 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 report no. 8 / Age-Related Eye Disease Study Research Group // *Arch. of Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119, № 10. – P. 1417–1436.
 28. Abdominal obesity and age-related macular degeneration / M. K. Adams [et al.] // *Am. J. of Epidemiol.* – 2011. – Vol. 173, № 11. – P. 1246–1255.
 29. Cholesterol- enriched diet causes age-related macular degeneration-like pathology in rabbit retina [Electronic resource] / B. Dasari [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 11. – Mode of access: doi: 10.1186/1471-2415-11-22. – Date of access: 23.09.2022.
 30. Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration / M. A. Sandberg [et al.] // *Ophthalmology*. – 1993. – Vol. 100, № 7. – P. 1009–1013.
 31. Menopausal and reproductive factors and risk of age-related macular degeneration / D. Feskanich [et al.] // *Arch. of Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 126, № 4. – P. 519–524.
 32. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis / E. W. Chong [et al.] // *Am. J. of Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145, № 4. – P. 707–715.
 33. Homocysteine, folate, vitamin B-12, and 10-y incidence of age-related macular degeneration / B. Gopinath [et al.] // *Am. J. of Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 98, № 1. – P. 129–135.
 34. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women / A. E. Millen [et al.] ; CAREDS Study Group // *Arch. of Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 129, № 4. – P. 481–489.
 35. High-sensitivity C-reactive protein, other markers of inflammation, and the incidence of macular degeneration in women / D. A. Schaumberg [et al.] // *Arch. of Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125, № 3. – P. 300–305.

36. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight / J. C. Khan [et al.] ; Genetic Factors in AMD Study // Br. J. of Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90, № 1. – P. 29–32.
37. Increased choroidal mast cells and their degranulation in age-related macular degeneration / I. A. Bhutto [et al.] // Br. J. of Ophthalmol. – 2016. – Vol. 100, № 5. – P. 720–726.
38. Association of choroidal interleukin-17-producing T lymphocytes and macrophages with geographic atrophy / S. Camelo [et al.] // Ophthalmologica. – 2016. – Vol. 236, № 1. – P. 53–58.
39. Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration / S. Cherepanoff [et al.] // Br. J. of Ophthalmol. – 2010. – Vol. 94, № 7. – P. 918–925.
40. Taskintuna, I. Update on clinical trials in dry age-related macular degeneration / I. Taskintuna, M. E. Elsayed, P. Schatz // Middle East Afr. J. of Ophthalmol. – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 13–26.
41. The Role of Dysregulated miRNAs in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration [Electronic resource] / K. Urbańska [et al.] // Int. J. of Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, № 14. – Mode of access: doi: 10.3390/ijms23147761. – Date of access: 26.09.2022.
42. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial / Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group // JAMA. – 2013. – Vol. 309, № 19. – P. 2005–2015.
43. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern – Updated 2015 [Electronic resource] / American Academy of Ophthalmology // American Academy of Ophthalmology. – Mode of access: <https://www.aaojournal.org/action/showPdf?pii=S0161-6420%2819%2932091-3>. – Date of access: 26.09.2022.\
44. Emerging therapies for the treatment of wet age-related macular degeneration--VEGF Trap-Eye / R. Rejda [et al.] // Klin. Oczna. – 2011. – Vol. 113, № 10/12. – P. 376–378.
45. Grossniklaus, H. E. Choroidal neovascularization / H. E. Grossniklaus, W. R. Green // Am. J. of Ophthalmol. – 2004. – Vol. 137, № 3. – P. 496–503.
46. Srivastava, S. K. Identification of well-defined intrachoroidal neovascularization by high-speed indocyanine green angiography / S. K. Srivastava, K. G. Csaky // Retina. – 2003. – Vol. 23, № 5. – P. 712–714.
47. Optical coherence tomography changes before the development of choroidal neovascularization in second eyes of patients with bilateral wet macular

- degeneration / K. N. Amissah-Arthur [et al.] // *Eye*. – 2012. – Vol. 26, № 3. – P. 394–399.
48. Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naive “quiescent” choroidal neovascularization / G. Querques [et al.] // *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, № 10. – P. 6886–6892.
 49. Natural History of subclinical neovascularization in nonexudative age-related macular degeneration using swept-source OCT angiography / J. R. Oliveira Dias [et al.] // *Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 125, № 2. – P. 255–266.
 50. Polypoidal choroidal vasculopathy: definition, pathogenesis, diagnosis, and management / C. M. G. Cheung [et al.] // *Ophthalmology*. – 2018. – Vol. 125, № 5. – P. 708–724.
 51. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy / R. F. Spaide [et al.] // *Retina*. – 1995. – Vol. 15, № 2. – P. 100–110.
 52. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics / K. Sho [et al.] // *Arch. of Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121, № 10. – P. 1392–1396.
 53. Rosa, R. H. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: clinicopathologic correlation of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy / R. H. Rosa, J. L. Davis, C. W. Eifrig // *Arch. of Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 120, № 4. – P. 502–508.
 54. Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of “expanded spectra” da review / K. K. Dansingani [et al.] // *Clin. & Exp. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 46, № 2. – P. 189–200.
 55. Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration / M. E. Hartnett [et al.] // *Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 103, № 12. – P. 2042–2053.
 56. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration / L. A. Yannuzzi [et al.] // *Retina*. – 2001. – Vol. 21, № 5. – P. 416–434.
 57. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis / J. D. Gass [et al.] // *Retina*. – 2003. – Vol. 23, № 6. – P. 741–751.
 58. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation / N. E. Gross [et al.] // *Retina*. – 2005. – Vol. 25, № 6. – P. 713–718.
 59. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11 / N. M. Bressler [et al.] // *Arch. of Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121, № 11. – P. 1621–1624.

60. Combined fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography imaging of classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration before and after intravitreal ranibizumab injections / F. Coscas [et al.] // *Retina*. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 1069–1076.
61. Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration: Focus on Aflibercept / A. García-Layana [et al.] // *Drugs Aging*. – 2015. – Vol. 32, № 10. – P. 797–807.
62. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study / D. M. Brown [et al.] // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116, № 1. – P. 57–65.
63. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration / P. J. Rosenfeld [et al.] // *N. Engl. J. of Med.* – 2006. – Vol. 355, № 14. – P. 1419–1431.
64. Roach, L. Treat-and-Extend Strategy: Is There a Consensus? [Electronic resource] / L. Roach // *EyeNet Magazine*. – 2016. – Jan. – Mode of access: <https://www.aao.org/eyenet/article/treat-extend-strategy-is-there-consensus>. – Date of access: 26.09.2022.
65. Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration: Focus on Aflibercept / A. García-Layana [et al.] // *Drugs & Aging*. – 2015. – Vol. 32, № 10. – P. 797–807.
66. Patel, A. V. Finding the Optimal Treatment Plan for Exudative AMD: A review of Current Anti-VEGF Dosing Regimens / A. V. Patel, S. M. Barb, L. H. Young // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2015. – Vol. 55, № 4. – P. 103–112.
67. Treatment Best Practice [Electronic resource] // *Vision Academy*. – Mode of access: <https://www.visionacademy.org/treatment-best-practice>. – Date of access: 26.09.2022.
68. Outcomes of Suspending VEGF Inhibitors for Neovascular Age-Related Macular Degeneration When Lesions Have Been Inactive for 3 Months / V. Nguyen [et al.] // *Ophthalmol. Retina*. – 2019. – Vol. 3, № 8. – P. 623–628.
69. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration / A. H. Ross [et al.] // *Eye*. – 2020. – Vol. 34, № 10. – P. 1825–1834.
70. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors / H. Mehta [et al.] // *Prog. in Retin. and Eye Res.* – 2018. – Vol. 65. – P. 127–146.

71. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration / F. G. Holz [et al.] // *Br. J. of Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 99, № 2. – P. 220–226.
72. Real-world effectiveness and safety of intravitreal aflibercept regimens in patients with wet age-related macular degeneration: updated 12-month outcomes of RAINBOW / C. T. Faure [et al.] // 9th Congress Controversies Ophthalmol. Eur. Athens, Greece, March 22–24, 2018. Vol. 10.
73. Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany / C. Framme [et al.] // *Ophthalmol. Retina.* – 2017. – Vol. 2, № 6. – P. 539–549.
74. Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration / P. S. Muether [et al.] // *Graefes Arch. for Clin. and Exp. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 251, № 2. – P. 453–458.
75. One-Year Outcomes following Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Japanese Patients: The APOLLO Study / Y. Oshima [et al.] // *Ophthalmologica.* – 2017. – Vol. 238, № 3. – P. 163–171.
76. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study / W. K. Lee [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 136, № 7. – P. 786–793.
77. Spontaneous reattachment of the margins of a macular retinal pigment epithelium tear: optical coherence tomography documentation of a case / A. Pece [et al.] // *Ophthalmologica.* – 2010. – Vol. 224, № 3. – P. 159–161.
78. Incidence and long-term visual acuity outcomes of retinal pigment epithelium tears after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration / C. Vazquez-Alfageme [et al.] // *Retina.* – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 664–669.
79. Prospective evaluation of the incidence and risk factors for the development of RPE tears after high- and low-dose ranibizumab therapy / D. Sarraf [et al.] // *Retina.* – 2013. – Vol. 33, № 8. – P. 1551–1557.
80. Predictors of anti-VEGF- associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis / A. Chiang [et al.] // *Retina.* – 2008. – Vol. 28, № 9. – P. 1265–1269.
81. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration / C. K. Chan [et al.] // *Retina.* – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 541–551.
82. Comparative Safety of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Direct Comparative

- Studies [Electronic resource] / A. A. Plyukhova [et al.] // J. of Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, № 5. – Mode of access: doi: 10.3390/jcm9051522. – Date of access: 26.09.2022.
83. Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2018;134(6):107–115. [Fayzrakhmanov RR. Anti-VEGF dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration treatment. Vestnik Oftalmologii. 2018;134(6):107–115. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061107>
84. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies [published correction appears in Eye (Lond). 2016 Nov;30(11):1526]. Eye (Lond). 2016;30(2):270-286. doi:10.1038/eye.2015.217
85. Lanzetta P, Loewenstein A; Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Jul;255(7):1259-1273. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4. Epub 2017 May 19. PMID: 28527040; PMCID: PMC5486551.
86. <https://eplatform.euretina.org//app/uploads/2022/09/EURETINA-Clinical-Outcomes-2022-v7-RH.pdf> (дата обращения: 19.09.2022)
87. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа ЛП-003544 от 2022 г. [State register of medicines. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Eylea LP-003544 ot 2020 g. (In Russ.).] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9e73411f-469d-4c90-a305-0bb1ec0aefdc&t=

Учебное издание

Малиновская Инна Ивановна
Имшенецкая Татьяна Александровна
Заборовский Игорь Генрихович
Рейдак Роберт

**ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 29.12.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,50. Уч.- изд. л. 3,23. Тираж 120 экз. Заказ 172.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.