

**Федотова Т.С. \*, Хокканен В.М. \*, Трофимова С.В. \*\***

\* Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург

\*\* Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии  
E-mail: e-fedotovats@mail.ru

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ СЕТЧАТКИ**

**Возрастная макулярная дегенерация сетчатки в настоящее время занимает третье место среди заболеваний глаз, приводящих к слепоте. Основными причинами возникновения заболевания принято считать старение мембраны Бруха, местное воспаление и окислительный стресс. Благодаря современным методам исследований было выделено множество различных генов, мутации в которых с одной стороны способствуют развитию заболевания, с другой – могут являться защитным фактором.**

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, ген, пигментный эпителий сетчатки, мембрана Бруха.

Возрастная макулярная дегенерация сетчатки (ВМД) – это дегенеративное, прогрессирующее заболевание макулярной области сетчатки, являющееся ведущей причиной потери центрального зрения у пожилых людей [9]. ВМД является причиной тяжелой потери зрения у людей старше 50 лет в развитых странах, которое поражает около 14 миллионов людей во всем Мире [20]. По официальным материалам Центра ВОЗ по профилактике устранимой слепоты (2003), распространенность этой патологии по обращаемости составляет 300 на 100 тыс. населения [4], [8], [13]. В структуре слабовидения макулодистрофия занимает второе место и, как правило, сопровождается двусторонним поражением (оба глаза поражаются в 60% случаев) [17].

В разные годы офтальмологи обозначали ВМД следующими терминами: центральная инволюционная дистрофия сетчатки, центральная сенильная дегенерация, сенильная макулодистрофия, возрастная макулопатия, возрастная макулярная дегенерация, атеросклеротическая макулярная дистрофия, семейные друзы, дистрофия по типу Кунта-Юниуса, центральная хориоретинальная дистрофия. К настоящему времени сформировалась единая точка зрения, что все эти виды патологии – проявление одного заболевания, которое во многих зарубежных работах последних лет описывается как «age-related macular degeneration» (AMD) – «связанная с возрастом макулярная дегенерация» [7].

Первые упоминания о макулодистрофии появились в 1855 году [18], когда F.S. Donders впервые описал друзы сетчатки, что в переводе с англо-саксонского означает «коллоидные тельца».

Согласно одним источникам возрастная макулярная дегенерация впервые была описана Hutchinson в 1874 году, как «симметричное центральное хориоретинальное заболевание, происходящее у пожилых лиц» [16].

В 1875 году Pagenstecher и Genth в Атласе по патологической анатомии подробно описали клиническое течение и гистологические особенности экссудативной макулопатии. По данным других авторов, первые описания центральной дистрофии сетчатки принадлежат О. Нааб, который в 1885 году впервые применил термин «сенильная макулярная дегенерация». Далее в 1893 году Oeler опубликовал свой Атлас по офтальмологии, в котором описывались основные признаки ВМД, а в 1903 году у 79 человек он описывает патологию, которую назвал «degeneratio maculae luteae disciformis», используя впервые термин «дисциформный». В 1919 году Elschinig изучает «дисциформную болезнь центра сетчатки» у пациента 76 лет. Затем С. Behr (1920 год) и H.F. Falls (1949 год) отнесли данное заболевание к наследственным семейным. А в 1966 году в Американском журнале Donald Gass подробно описал признаки хориоидальной неоваскуляризации и её последствия [6].

Существует множество различных теорий о патогенезе ВМД. Так как макулодистрофия проявляется с возрастом, отдельно можно выделить «старение». Старение – первичный фактор, приводящий к повреждениям фоторецепторов и клеток ретинального пигментного эпителия; эти повреждения связаны с различными генетическими изменениями. Комплемент и

иммунный ответ также играют важную роль в возникновении и прогрессировании ВМД [9]. Так же по современным представлениям, в патогенезе клинических проявлений макулодистрофии помимо изменений пигментного эпителия сетчатки, доминирующими являются изменения мембраны Бруха (МБ) и хориокапиллярного слоя [9], [15].

Гистологические исследования показывают, что первые изменения, связанные с ВМД, происходят на границе раздела между желтым пятном сетчатки и основным слоем соединительной ткани и кровеносных сосудов, известны, как сосудистая оболочка [9]. В этом месте лежат внешние сегменты фоторецепторов палочек и колбочек клеток пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), базальная мембрана этих клеток, МБ, хориокапилляры и сосуды хориоидеи.

Некоторые ученые полагают, что одной из причин развития ВМД являются изменения в мембране Бруха. МБ состоит из ядер эластина, окруженных с обеих сторон коллагеновым слоем и базальной пластинки. Основная функция – барьерная. Необходимо отметить, что до сих пор до конца остаются неизученными молекулярный состав МБ, молекулярный транспорт, что происходит и какие гомеостатические механизмы поддерживают ее во время нормального старения [19].

Существует ряд теорий, связанных с возрастными изменениями в мембране Бруха: а) прогрессивное утолщение двух коллагеновых слоев; б) изменение и дегенерации коллагена и эластина; в) повышение уровня конечных продуктов гликирования неколлагеновых белков и липидов; г) накопление нескольких типов суб-ПЭС отложений. Кроме того, было предложено, что возрастные нарушения в МБ в конечном итоге могут привести к дегенерации фоторецепторов в результате повышенной гидрофобности, снижение проницаемости и нарушения обмена питательных веществ между сосудистой оболочкой и ПЭС. Функционально такие изменения приводят к экспоненциальному уменьшению гидравлической проводимости МБ в зависимости от возраста [14].

Также были найдены базальные линейные отложения (депозиты) и базальные ламинарные отложения, идентифицированные по морфологическому строению и местонахождению, исследовавшиеся различными учеными в патогенезе

ВМД. Сегодня очевидно, что существуют два различных типа отложений: базальный ламинарный (BLamD) и базальный линейный (BLinD).

BLamD состоит из гранулированного материала, длинных волокон коллагена (сходного с коллагеном 6 типа) и аморфной базальной пластинки. BLamD располагается между плазматической мембраной и базальная пластинка ПЭС [22].

Некоторые ученые полагают, что базальные ламинарные депозиты (BLamD) не специфичны для развития центральной дистрофии сетчатки и не являются диагностическим критерием. Однако существует тесная взаимосвязь между макулярной BLamD и экссудативной ВМД, дисковидного рубца и потерей зрения. BLamD-подобные депозиты также можно увидеть и в других макулярных изменениях с клинической картиной подобной тому, что наблюдается при ВМД. К ним относятся дистрофии глазного дна, как дистрофия Sorsby, дегенерация сетчатки с поздним началом (Late Onset Retinal Degeneration), взрослая фовеомакулярная дистрофия пигментного эпителия и Malattia leventinese (сотовая дистрофия сетчатки Doyme) [22].

Базальные линейные отложения (BLinD) изначально были описаны Sarks с коллегами в 1980 г., как пузырьки (отложения) липидов с различного диаметра. И в наши дни предполагают, что основным компонентом BLinD являются различные формы мембранного дебриса, состоящего в основном из частиц липопротеина, содержащих нейтральные липиды, в том числе эстерифицированного холестерина. Вполне вероятно, что BLinD происходит из местных глазных источников (например, клетки ПЭС) [22], [21]. Базальные линейные депозиты располагаются внешне по отношению к базальной пластинке ПЭС, то есть во внутренней коллагеновой зоне МБ.

Предполагают, что наличие BLinD в глазах, приводит к риску развития ВМД, что подтверждают результаты исследования Christine A. Curcio, C. Leigh Millican в 1999., где BLinD и крупные друзы с мембранными составляющими, состоящих из различных морфологических форм являются одним и тем же, и связаны с поражениями при ВМД [22].

Ещё одной ранней морфологической особенностью ВМД является развитие базальных отложений: друзы. Они представляют собой

внеклеточные желтовато-белые отложения эозинофильного материала, локализующиеся между внутренним слоем МБ и базальной мембраной ПЭС [1], [5]. Этот материал является продуктом метаболизма клеток пигментного эпителия сетчатки, и гистологически представлен двумя компонентами: мукополисахаридным (сиаломуцин) и липидным (цереброзид).

В ходе каскада биохимических процессов под воздействием кислорода образуются свободные радикалы. Перекисное окисление липидов приводит к образованию больших молекулярных цепочек, которые не распознаются ферментами клеток пигментного эпителия, не распадаются и накапливаются с возрастом, образуя друзы [1], [5].

Накопление друз в основном в центральной зоне сетчатки объясняется направлением тока жидкости в субретинальном пространстве от периферии сетчатки к заднему полюсу глаза. В конечной стадии друзообразования измененные клетки ПЭС сливаются с друзами, образуя участки, на которых отсутствует пигментный эпителий. В результате происходит смещение и дистрофические изменения фоторецепторов, которые могут привести чаще всего к «географической атрофии» сетчатки и/или «влажной» форме ВМД, с дальнейшей потерей центрального зрения [5].

При «влажной» форме происходит прорастание новообразованных сосудов, берущих свое начало во внутренних слоях хориоидеи, через МБ в пространство между пигментным эпителием и сетчаткой, которое в норме отсутствует. Субретинальная неоваскуляризация, как правило, сопровождается серозной отслойкой нейро- и пигментного эпителия сетчатки, отеком сетчатки и кровоизлияниями, приводящими к резкому снижению центрального зрения [13].

Исходя из выше описанного и согласно мнению многих авторов, основную роль в изменениях сетчатки играют местное воспаление и окислительный стресс.

В настоящее время особую роль в изучении развития макулодистрофии занимает исследование генов. Некоторые гены, как полагают ученые, тесно связаны с риском развития дегенерации желтого пятна, являясь пусковым механизмом:

· **PLEKHA1** – ген, расположенный на хромосоме 10 пары, исследователи полагают, что он может увеличить риск развития возрастной макулярной дегенерации. Как факторы Н и В,

PLEKHA1-по-видимому, участвует в клеточных процессах, связанных с иммунной реакцией [2].

· **HTRA1** – мутации в гене HTRA1, который обрамляет LOC387715 ген, как было показано, увеличивает или уменьшает риск развития макулодистрофии [2], [3], [24].

· **CFH** – фактор комплемента Н. (CFH) является ген с известной ролью в развитии ВМД. CFH участвует в опосредовании иммунного ответа. В частности, CFH ингибируют иммунный ответ и связанные с ним воспаления. Когда CFH мутирует, он активизирует эти процессы. Примерно 30–50% пациентов с возрастной макулярной дегенерацией имеют мутацию в CFH. Эти данные свидетельствуют о том, что воспалительный процесс вовлечен в развитие возрастной макулярной дегенерации [2], [3].

· **CFB/C2** – фактор комплемента В (CFB) и компонент комплемента 2 (C2). Эти два гена, которые активируют каскад комплемента и иммунный ответ, который участвует в развитии дегенерации желтого пятна. Мутации в обоих генах могут прогнозировать развитие и тяжесть дегенерации желтого пятна [12], [23].

· **CRP** – уровни маркера воспаления С-реактивного белка (СРБ) увеличиваются в крови пациентов с дегенерацией желтого пятна. Высокие уровни СРБ наносят вред клеткам и тканям организма. Высокие уровни СРБ связаны как со средней, так и с далеко зашедшей стадией дегенерации желтого пятна. На самом деле, высокие уровни СРБ в 65% случаях повышают риск развития дегенерации желтого пятна. Это открытие является дополнительным доказательством роли воспаления в развитии дегенерации желтого пятна [24].

· **Комплемент С3** – этот белок играет роль, как в классическом, так и альтернативном пути активации комплемента. Люди с недостаточностью С3 имеют повышенную чувствительность к бактериальной инфекции, также описан более высокий риск развития возрастной макулярной дегенерации на 70–200% при мутации в этом гене, кроме того у носителей гена С3 были обнаружены друзы [2], [3], [24].

· **ARMS2 (LOC387715)** – белок с этого гена секретируется из клетки и связывается с матриксными белками, такими как фибулин-6 (гемицентрин-1). Больше всего этот ген экспрессируется в хориоидеи, там, где при патологии образуются друзы. Определенные варианты

этого гена, по-видимому, повышают риск развития сухой формы ВМД. Этот риск еще более усиливается, если человек с этим изменением в гене курит и имеет избыточную массу тела [2], [3], [24].

· **HMCN1/FBLN6** – в 2003 году геницентрин-1 (HMCN1) / фибулинн-6 (FBLN6) были определены в качестве первого гена связанного с развитием дегенерации желтого пятна. Мутации в гене HMCN1 были найдены у многих членов нескольких поколений семей с дегенерацией желтого пятна. Эти гены могут быть вовлечены в образование друзы, и быть одним из первых признаков сухой макулярной дегенерации [11].

· **FBLN5** – в 2004 году фибулинн-5 (FBLN5) был определен в качестве второго гена, связанного с дегенерацией желтого пятна. FBLN5 участвует в поддержании целостности сетчатки, где могут возникнуть друзы. Любые изменения в целостности сетчатки могут привести к более высокой вероятности развития макулярной дегенерации. На самом деле, ученые считают, что мутация в FBLN5 может привести к образованию друз, которые указывают на раннюю сухую форму ВМД сетчатки [11].

· **TLR3** – в 2008 году ученые идентифицировали первый ген, участвующий в распространении сухой формы дегенерации желтого пятна, вызывающий развитие географической атрофии. Рецептор 3 (TLR3) принимает участие в иммунном ответе организма. Если что-то активирует TLR3, он атакует инфицированные клетки, а в случае сухой формы макулярной дегенерации, он атакует светочувствительные клетки в сетчатке. Также определенные варианты полиморфизма гена TLR3 способствуют предотвращению гибели клеток сетчатки, тем самым обеспечивая защиту от географической атрофии [2], [11], [24].

· **АроЕ** – аполипопротеин Е (АроЕ) переносит холестерин и другие жиры через кровь. АроЕ также участвует в нейродегенерации, которая происходит при болезни Альцгеймера. Этот белок экспрессируется в сетчатке глаза и всегда присутствует в друзах у пациентов с макулопатией. Существует несколько вариантов АроЕ гена. Вариант Е4 (ε4) АроЕ является протективным относительно ВМД, так как подавляет экспрессию VEGF в ПЭС, а также его положительный заряд уменьшает гидрофобность МБ и способствует клиренсу отходов метабо-

лизма. А вариант Е2 (ε2) и Е3 (ε3) связан с наибольшим риском ее развития, в виду повышенного содержания в сетчатке [2].

· **VEGF A** – сосудистый эндотелиальный фактор роста А. Этот ген – член семейства тромбоцитарных/эндотелиальных факторов роста и кодирует белок, который часто обнаруживают в виде дисульфид-связанного гомодимера. Этот белок – гликозилированный митоген и действует специфично на эндотелиальные клетки, вызывая различные эффекты: повышение проницаемости сосудистой стенки, образование новых сосудов и рост эндотелиальных клеток, усиливает миграцию клеток и подавляет апоптоз. Описаны и охарактеризованы различные сплайсинговые варианты этого гена, которые либо свободно секретируются, либо связаны с клеточной стенкой [2], [3], [24].

Выявление новых генов, влияющих на развитие центральной дистрофии сетчатки, продолжается и в наши дни. Безусловно, развитие и течение ВМД зависит от сочетания определенных генов и мутаций, происходящих в них. Нельзя также исключать и другие факторы риска, которые могут спровоцировать развитие дегенерации желтого пятна в сочетании с теми или иными генами или сыграть защитную роль от прогрессирования макулопатии.

К примеру, М.В. Будзинская с соавторами в 2011 году представили подробный анализ влияния мутаций генов HTRA и VEGF. Они установили, что наличие одной копии гена с аллелем риска А-полиморфизма rs11200638 гена HTRA1, Т-полиморфизма rs10490924 и del443in54 гена ARMS2 увеличивает риск развития СНМ у пациентов с ВМД [3]. Так же группа ученых из Японии, при сравнении пациентов с ВМД (носителей генов C2 rs547154 и CFB rs541862) с группой пациентов, у которых были обнаружены гены ARMS2 A69S и CFH I62V, пришли к выводу, что C2/CFB варианты играют защитную роль в риске развития неоваскулярной ВМД и полипоидальной хороидальной неоваскулопатии сетчатки среди японского населения [23]. Кроме того был выполнен мета-анализ, который показал сильное протекторное действие еще четырех аллелей полиморфизма гена CFB/C2 (rs9332739, rs547154, rs4151667 и rs641153) по отношению к ВМД [12].

В клинике предиктивной медицины «Древо жизни» у 5 пациентов с ВМД сухой формы

при генетическом исследовании генов CFH и ARMS2 были обнаружены мутации в одном из генов. Известно, что данные гены усугубляют течение макулодистрофии при курении, избыточной массе тела или сопутствующей мутации во втором гене [24]. У всех пациентов офтальмоскопически были зафиксированы друзы, единично атрофия пигментного эпителия и перераспределение пигмента в макулярной зоне. Кроме того у пациентов был диагностирован метаболический синдром с избыточной массой тела и гипертоническая болезнь 2 типа, что могло спровоцировать развитие ВМД при полиморфизме генов CFH и ARMS2. Данное исследование еще продолжается.

В литературе так же отмечены данные о влиянии терапии на течение дистрофии сетчатки, в зависимости от полиморфизма генов. Например, индивидуальный ответ на антиоксидантную терапию больных ВМД зависит от генотипа CFH, так лечение приводит к 70% уменьшению прогрессирования заболевания у носи-

телей генотипа низкого риска (CFH TT) и 11% – у носителей высокого риска (CFH CC) по сравнению с плацебо [2]. Также полиморфизм CFH Y402H влияет на результаты интравитреального введения анти VEGF моноклонального антитела бевацизумаба больным экссудативной ВМД. Показано, что мутантный CFH как повышает риск экссудативной ВМД, так и снижает эффективность лечения бевацизумабом по критерию остроты зрения [2].

В настоящее время ещё не закончены исследования в области изучения влияния генов на развитие заболевания и влияние методов лечения на пациентов, страдающих центральной дистрофией сетчатки с различной комбинацией генов. Полученные результаты исследований открывают новые перспективы познания патогенеза ВМД, которые помогут индивидуально подходить к лечению дистрофии сетчатки и заниматься профилактикой заболевания у членов семьи, чьи родственники столкнулись с проблемами макулодистрофии.

30.09.2014

**Список литературы:**

1. Астахов, Ю.С. Современные методы диагностики «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации / Ю.С. Астахов, А.Б. Лисочкина, П.А. Нечипоренко // Офтальмол. ведомости – 2010. – Т. III, №2. – С. 41–47.
2. Бойко, Э.В. Молекулярно-генетические основы ВМД / Э.В. Бойко, С.В. Чурашов, Т.А. Камилова // Вестник офтальмологии. – 2013. – Том 129, №2. – С. 86–90.
3. Влияние генетических мутаций на клиническую картину субретинальной неоваскуляризации. Сообщение 2. Роль полиморфизмов генов HTRA и VEGF [Текст] / М.В.Будзинская, Т.В. Погода, И.Д. Стрелкова // Вестник офтальмологии: Двухмесячный научно-практический журнал. – 2011. – Т. 127, №4. – С. 9–16.
4. Либман, Е.С. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России / Е.С. Либман, Е.В. Шахова // Материалы VII съезда офтальмологов России. – М., 2000. – С. 209–214.
5. Нечипоренко, П.А. «Сухая» форма возрастной макулярной дегенерации: патогенез, классификация, диагностика. Обзор литературы / П.А. Нечипоренко // Офтальмология в Беларуси. – Минск: Полипринт. – 2010. – №4. – С. 46–69.
6. Прокопьева, М.Ю. Клинико-гемодинамические критерии прогнозирования течения начальной стадии возрастной макулодистрофии: дисс. ... канд. мед. наук / М.Ю.Прокопьева. – Челябинск, 2007. – 135 с.
7. Бойко, Э.В. Возрастная макулярная дегенерация (факторы риска, классификация, диагностика, профилактика, лечение) / Э.В. Бойко, Л.В. Журавлева, С.В. Сосновский // Методические рекомендации. – М., 2010. – 71 с.
8. Adinoyi O. Garba Bevasiranib for the Treatment of Wet, Age-Related Macular Degeneration / Adinoyi O. Garba, Shaker A. Mousa // Ophthalmology and Eye Diseases. – 2010. – 2. – P. 75–83.
9. Unraveling a Multifactorial Late-Onset Disease: From Genetic Susceptibility to Disease Mechanisms for Age-Related Macular Degeneration / A. Awaroop [et al.] // Annu Rev Genomic Hum Genet. – 2009. – 10. – P. 19–43.
10. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration // Clin Exp Optom. – 2005. – 88. – P. 269–281.
11. Case-control genetic association study of fibulin-6 (FBLN6 or HMCN1) variants in age-related macular degeneration (AMD) / Fisher S.A. [et al.] // Hum Mutat. – 2007, Apr. – 28(4). – P. 406–413.
12. Sun, C. CFB/C2 gene polymorphisms and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis / C. Sun, M. Zhao, X. Li // Curr Eye Res. – 2012, Apr. – 37(4). – P. 259–271.
13. Cherney, E.F. Патогенез сосудистой макулодистрофии / E.F. Cherney // Тез.докл. офтальмологического конгресса «Белые ночи», 28–31 мая 2001г. – С. 3–5.
14. Decreased thickness and integrity of the macular elastic layer of Bruch's membrane correspond to the distribution of lesions associated with age-related macular degeneration / N.H. Chong [et al.] // Am J Pathol. – 2005. – 166. – P. 241–251.
15. Ciulla, T. Evolving pathophysiological paradigms for age related macular degeneration / T. Ciulla // Br Ophthalmol. – 2001. – 85. – P. 510–512.
16. De Jong, P.T. Age-related Macular Degeneration / P.T. De Jong // The New England Journal of Medicine. – 2006. – 355(14). – P. 1474–1485.
17. Evans, J. Is the incident of registrable age-related macular degeneration in increasing? / J. Evans, K. Wormald // Br. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 80, №1. – P. 9–14.
18. Gottlieb, J.L. Age-related macular degeneration / J.L. Gottlieb // JAMA. – 2002. – №288. – P. 2233–2236.
19. Preparation of Bruch's membrane and analysis of the age-related changes in the structural collagens / W. Karwatowski [et al.] //

- Br J Ophthalmol. – 1995. – 79(10). – P. 944–952.  
20. Klaver C.C., Wolts R.S., Vingerling J.R. [et al.]. – Arch Ophthalmol. – 1998. – 116. – P. 653–658.  
21. Lipoprotein-like particles and cholesterol esters in human Bruch's membrane: initial characterization / Li C.M. [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2005, Jul. – 46(7). – P. 2576–2586.  
22. Dominant late-onset retinal degeneration with regional variation of sub-retinal pigment epithelium deposits, retinal function, and photoreceptor degeneration / A.H. Milam [et al.] // Ophthalmology. – 2000. – 107. – P. 2256–2266.  
23. Significance of C2/CFB variants in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in a Japanese population / Nakata I. [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2012, Feb. 16. – 53(2). – P. 794–798.  
24. The role of CRP and inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration / Colak E. [et al.] // Biochem Med (Zagreb). – 2012, Feb. – 22(1). – P. 39–48.

Сведения об авторах:

**Федотова Татьяна Сергеевна**, врач-офтальмолог, аспирант кафедры офтальмологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова минздрава России, e-mail: e-fedotovats@mail.ru

**Хокканен Валентина Михайловна**, профессор кафедры офтальмологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: Valentina.Khokkanen@szgmu.ru

**Трофимова Светлана Владиславовна**, заместитель директора Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии по клинической работе, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: revo.med@gmail.com