

УДК 617.723-002-092

СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ И ГИПОКСИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Е.П. Лантух, М.А. Фролов, П.А. Гончар, М.В. Зуева, Т.Н. Киселева

Анализируются причины повышения доли больных возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) в структуре причин слепоты и слабовидения и особенности патогенеза данного заболевания.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; микроциркуляция; гемокоагуляция; гипоксия; сетчатка.

С увеличением средней продолжительности жизни в современном мире, происходит закономерное повышение доли возрастных заболеваний в структуре причин слепоты и слабовидения. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) занимает особое место среди всех сосудистых заболеваний глазного дна, учитывая центральную локализацию патологического процесса и двусторонний, необратимый характер поражения. Старение не ведет неизбежно к ВМД, однако некоторые изменения в стареющей сетчатке являются факторами, предрасполагающими к ее развитию [1, 2]. Например, старение клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и мембраны Бруха (МБ) может приводить к аккумуляции метаболитических отходов и образованию друз. Структурные изменения, развивающиеся в РПЭ в процессе старения, включают потерю меланиновых гранул, возрастание плотности остаточных телец, аккумуляцию липофусцина и базальных отложений на или внутри МБ, формирование друз между базальным слоем РПЭ и внутренним коллагеновым слоем МБ, утолщение МБ, укорочение и атрофию микровилл и дезорганизацию базальных складок [3]. Нарушения в перфузии глаза также нарастает с возрастом, вызывая дисфункцию клеток РПЭ и предрасполагая к развитию ВМД. Эти аномалии, совместно с индивидуальной генетической предрасположенностью и средовыми факторами риска, создают условия для развития ВМД [4, 5]. Многие авторы отмечают нарушения хориоидального кровотока в процессе старения [6, 7]. Лазерная доплеровская флоуметрия позволяет наглядно продемонстрировать существенное снижение хориоидального кровотока с увеличением возраста [8]. В фовеа происходит снижение объема и скорости хориоидальной перфузии. В старых сетчатках сосудистая сеть хориоидеи гораздо медленнее заполняется красителем,

а количество хориоидальных артериол и интенсивность флуоресценции макулы существенно редуцирована [7, 9, 10]. Исследование кровообращения в хориоидеи наиболее информативно при использовании видеоангиографии с индоцианин зеленым, имеющим пики абсорбции вблизи красного спектра. Большие длины волн хорошо проникают в РПЭ или в субретинально расположенную кровь, серозную жидкость, что позволяет лучше визуализировать сосуды хориоидеи. Индоцианин зеленый практически полностью связывается с белками, поэтому не дает пропотевания из нормальных сосудов хориоидеи и хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), в отличие от флуоресцеина. Ангиография с индоцианин зеленым удобна для выявления субретинальной неоваскуляризации при наличии отслойки РПЭ, непрозрачной субретинальной жидкости или геморрагий [11]. Без исследования с индоцианин зеленым полипидная хориоидальная васкулопатия может быть идентифицирована как неоваскулярная ВМД, особенно у пациентов африканского или азиатского происхождения [12, 13].

Многие авторы к числу возрастных изменений в системе гемостаза относят повышение вязкости крови, снижение ее тромболитической активности и появление патологической агрегации форменных элементов. [14, 15, 16]. Анализ сведений, накопленных за последние десятилетия, свидетельствует о том, что повышенная вязкость крови является независимым фактором риска различных заболеваний вследствие нарушения микроциркуляции. Особенно значимы нарушения на уровне микроциркуляторного русла: изменение вязкости крови и свойств эритроцитов, например, уменьшение вязкости крови в 2 раза на уровне крупного сосуда приводит к снижению вязкости в системе капилляров в 6×10^9 раз. Так как резистентность на уровне микроциркуляторного русла

составляет 70 % общего сосудистого сопротивления, реологические свойства крови имеют наибольшее значение на уровне микроциркуляции [17]. Основными факторами, создающими феномен вязкости крови, являются объемная концентрация эритроцитов, свойства и состав плазмы, клеточная агрегация и деформируемость клеточных элементов микроциркуляции. Установлено, что наибольшая склонность к тромбообразованию имеется у лиц в возрасте 50–69 лет. У большинства больных, с дистрофическими изменениями сетчатки и хориоидеи имеются гиперкоагуляционные сдвиги, свидетельствующие о повышении тромбогенных свойств крови, увеличении общей ее коагуляционной активности, угнетении фибринолиза, снижении активности плазминогена и его активаторов, связанные именно с возрастными изменениями в системе гемостаза [14, 15]. Наиболее выраженное изменение кровотока отмечается в системе микроциркуляции, что связано как с органическими изменениями, так и с меньшей скоростью движения крови. Существенная роль в развитии ВМД отводится сердечно-сосудистым заболеваниям. Е.Ф. Черни (2001) отмечает, что при атеросклерозе риск поражения макулярной области возрастает в 3 раза, а при наличии гипертонической болезни – в 7 раз [12, 18–20]. Наличие атеросклеротических бляшек общей сонной артерии увеличивает риск развития ВМД в 2,5 раза, бляшки в области бифуркации сонных артерий – в 4,7 раза [12]. Диагноз атеросклероза при ВМД в 70 % случаев подтверждается невропатологом или терапевтом [16]. Отмечено, что характер поражения фиброзно-эластических тканей глаза, в том числе МБ аналогичен атеросклеротическому процессу в стенках артерий мышечно-эластического типа [21]. На фоне атеросклероза и старения уменьшается общая площадь сосудистого русла, происходит облитерация сосудов хориокапиллярного слоя. Т.И. Селицкая [22] отмечает, что при ВМД атеросклероз сосудов каротидного бассейна внутренних сонных артерий выражен ярче, чем у практически здоровых людей аналогичного возраста. Атеросклеротическое поражение магистральных сосудов, ответственных за гемодинамику глаза, сопровождается усилением адаптационного атеросклероза сосудов увеального тракта и сетчатки. С прогрессированием атеросклеротического процесса и дистрофических изменений заднего полюса глаза нарушения регионарной гемодинамики нарастают [22]. Роль гиперхолестеринемии в патогенезе ВМД остается неясной [21, 23, 24]. Доказано, что повышение употребления холестерина повышает риск развития ВМД в 2 раза [18]. Многие авторы выявляют гиперхолестеринемия, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности [22, 25, 26], другие обнаружили, что у пациентов с ВМД содержание холесте-

рина в крови в норме, а значения коэффициента прочности связи белка с холестерином снижено [23, 24].

В исследованиях некоторых авторов показано, что с возрастом уменьшается количество функционирующих капилляров, появляются зоны полной облитерации капилляров, отмечается неравномерность калибра микрососудов, т. е. имеет место значительное изменение структуры капиллярного русла. В этих условиях определяющее значение в обеспечении адекватного кислородного снабжения тканей приобретает состояние внутрисосудистого гомеостаза: функциональное состояние эндотелия микрососудов, форменных элементов крови, реологические свойства крови. Дисциркуляторные расстройства в хориоидеи и сетчатке, происходящие на фоне атеросклероза, приводят к грубым атрофическим изменениям РПЭ, МБ и хориокапиллярного слоя [14, 15]. Эти расстройства, в свою очередь, связаны с нарушением реологических свойств крови, что приводит к значительному снижению перфузии микроциркуляторного русла. Повышение тромбогенных свойств крови, имеющееся у больных ВМД, а также выраженные гиперкоагуляционные сдвиги в ней при одновременном снижении фибринолитической активности, способствуют возникновению окклюзии микрососудов хориоидеи. Эти изменения приводят к нарушению микроциркуляции в хориокапиллярном слое сосудистой оболочки, что отрицательно сказывается на транскапиллярном обмене [14, 15].

Таким образом, ухудшение условий перфузии микроциркуляторного русла способствуют возникновению гипоксии хориоидеи и сетчатки [9, 10]. Вышеуказанные изменения могут приводить к нарушению трофики РПЭ, и вследствие этого – к снижению его фаголизосомальной активности. Отмечается, что при атеросклерозе происходит изменение пристеночного гемостаза в сосудах, увеличивается образование и отложение иммунных комплексов в участках повреждения эндотелия. Все вышеперечисленные изменения приводят к прогрессирующему ухудшению хориоидального кровообращения и, как следствие, – к гипоксии, которая способствует развитию дегенеративных изменений: гибели клеток РПЭ, депонированию продуктов метаболизма в виде друз, нарушению целостности МБ, экссувативной или геморрагической отслойке РПЭ.

В лечении ВМД необходимо учитывать наличие сосудистых нарушений, так как только комплексное воздействие на все звенья патогенеза позволит стабилизировать или замедлить развитие заболевания. Несмотря на успехи разрабатываемых методов терапии, они не всегда позволяют достичь цели, по-видимому, это связано с недостаточными знаниями особенностей развития ВМД. Современная офтальмология, к со-

жалению, не располагает достаточно эффективным методом терапии, поэтому дальнейшее изучение особенностей механизмов развития заболевания остается для специалистов актуальной проблемой [21, 23, 24].

Литература

1. Зуева М.В. Старение сетчатки: Ч. I. Дегенерация и регресс / М. В. Зуева // Российский офтальмологический журнал. 2010. Т. 3. №2. С. 53–61.
2. Ehrlich R., Harris A., Kheradiya N.S., Winston D.M., Ciulla T.A., Wirostko B. Age-related macular degeneration and the aging eye // *Clinical Interventions in Aging*. 2008. V. 3. № 3. P. 473–482.
3. Bonilha V.L. Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium // *Clin. Ophthalmol*. 2008. V. 2. № 2. P. 413–424.
4. Ciulla T.A., Harris A., Martin B.J. Ocular perfusion and age related macular degeneration // *Acta Ophthalmol. Scand*. 2001. V. 79. P. 108–115.
5. Chen H., Liu B., Lukas T.J., Neufeld A.H. The aged retinal pigment epithelium/choroid: A potential substratum for the pathogenesis of age-related macular degeneration // *PLoS ONE*. 2008. V. 3. № 6. P. 1–12.
6. Lam A.K. C., Chan S.T., Chan H. et al. The effect of age on ocular blood supply determined by pulsatile ocular blood flow and color Doppler ultrasonography // *Optom. Vis. Sci*. 2003. V. 80. P. 305–311.
7. Ravalico G., Toffoli G., Pastori G., Croce M., Calderini S. Age related ocular blood flow changes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1996. V. 37. P. 2645–2650.
8. Fitzgerald M.E.C., Tolley E., Jackson B. et al. Anatomical and functional evidence for progressive age-related decline in parasympathetic control of choroidal blood flow in pigeons // *Exp. Eye Res*. 2005. V. 81. P. 478–491.
9. Amalric P. Macular choriocapilaris pathology // *Ophthalmologica (Basel)*-1981. № 1. P. 24–31.
10. Boulton M., Dayhaw-Barker P. The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes // *Eye*. 2001. V. 15. P. 384–389.
11. Yannuzzi L.A., Negrao S., Iida T., Carvalho C., Rodriguez-Coleman H., Slakter J., Freund K. B., Sorenson J., Orlock D., Borodoker N. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration // *Retina*. 2001. V. 21. P. 416–434.
12. Егоров Е.А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Е.А. Егоров, И.А. Романенко // *Клин. офтальмология*. 2009. № 1. С. 42–45.
13. Friedman D.S., O'Colmain B.J., Munoz B. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States // *Arch. Ophthalmol*. 2004. V. 122. P. 564–572.
14. Муха А.И. Реологические нарушения крови в патогенезе инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии и проблема гемокомпонентной терапии: дис. ... канд. мед. наук / А.И. Муха. М., 1999. 192 с.
15. Пименов И.В. Состояние гемостаза у больных с патологией сетчатки и сосудистого тракта глаза / И.В. Пименов, Н.С. Зайцева, Р.Ю. Волколакова // *Вестник офтальмологии*. 1992. № 2. С. 27–30.
16. Gorog P., Kovacs I. B. Lipid peroxidation activated platelets: a possible link between thrombosis and atherogenesis // *Atherosclerotic*. 1995. V. 115. № 1. P. 121–128.
17. Саркисов К.Г. Микроциркуляция и гемореология при старении человека / К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, А.С. Ступина // *Проблемы старения и долголетия*. 1998. Т. 7. № 3. С. 269–278.
18. Черни Е.Ф. Патогенез сосудистой макулодистрофии / Е.Ф. Черни // *Офтальмологический конгресс "Белые ночи"*: тез. докл. СПб., 2001. С. 3–5.
19. Зуева М.В. Старение сетчатки. Ч. II. Адаптивные процессы и пластичность / М.В. Зуева // *Российский офтальмологический журнал*. 2010. Т. 3. № 3. С. 54–62.
20. Sandhu R., Sivaprasad S., Shah S. P, Adewoyin T., Chong N.V. Pulsatile ocular blood flow in asymmetric age-related macular degeneration // *Eye*. 2007. V. 21. P. 506–511.
21. Киселева Т.Н. Современные подходы к лечению и профилактике возрастной макулярной дегенерации / Т.Н. Киселева, Г.С. Полунин, М.В. Будзинская и др. // *Клинич. офтальмология*. 2007. № 2. С. 78–83.
22. Лагутина Ю.М. Ультразвуковые методы диагностики нарушений кровотока в сосудах глаза, брахиоцефальных артериях и медикаментозная коррекция при неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации: дис. ... канд. мед. наук / Ю.М. Лагутина. М., 2006. 112 с.
23. Селицкая Т.И. Центральная атеросклеротическая хориоретинопатия / Т.И. Селицкая. Томск: Изд-во Томского гос. ун-та. 1985. С. 112.
24. Шлопак Т.В. Особенности липидного обмена у больных атеросклеротической макулодистрофией / Т.В. Шлопак // *Материалы 5-го Всерос. съезда офтальмологов*. М., 1982. С. 475–477.
25. Лысенко В.С. Макулярная дегенерация, связанная с возрастом / В.С. Лысенко // *Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва*; под ред. А.М. Шамшиновой. М.: Медицина, 2001. С. 229–262.
26. Киселева Т.Н. Особенности глазного кровотока и состояния брахиоцефальных артерий у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией / Т.Н. Киселева, Ю.М. Лагутина, Е.А. Кравчук и др. // *Вестник офтальмологии*. 2006. № 4. С. 12–14.