

Хориоидальная неоваскуляризация

Хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) — патологический механизм, который является общим для многих глазных заболеваний. ХНВ характеризуется ростом новообразованных кровеносных сосудов из хориоидеи в субретиальный эпителий и (или) субретиальное пространство¹.

ХНВ наиболее часто развивается при **возрастной макулярной дегенерации (ВМД)** у людей старше 50 лет и является одной из ведущих причин слепоты².

ХНВ другой этиологии встречается реже, преимущественно у пациентов трудоспособного возраста. Чаще она бывает мультифокальной, иногда юкта- или экстрафовеальной локализации с рецидивирующим течением^{3, 4}.

Классификация по Age-Related Eye Disease Study (AREDS) [18], принятая в клинических исследованиях и также используемая в клинической практике, выделяет стадии:

1. Отсутствие ВМД (категория 1 AREDS) — это отсутствие изменений или небольшое количество мелких друз (диаметр < 63 микрон);
2. Раннюю стадию ВМД (категория 2 AREDS, ранняя сухая форма ВМД) — это множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон) или начальные изменения ПЭ сетчатки;
3. Промежуточную стадию ВМД (категория 3 AREDS, промежуточная сухая форма ВМД) — это множество друз среднего размера, по крайней мере одна большая друза (диаметр $\geq$ 125 микрон) или ГА, не затрагивающая центральной ямки;
4. Позднюю стадию ВМД (категория 4 AREDS) — характеризуется одним или несколькими из следующих признаков (при отсутствии других причин):
 - наличием ГА, затрагивающей центральную зону глазного дна, — атрофическая (сухая) форма;
 - наличием ХНВ с различными проявлениями (отслойкой НЭ и (или) ПЭ, отеком НЭ, геморрагиями, твердыми (липидными) экссудатами и другими) — влажная (неоваскулярная, экссудативная) форма ВМД;
 - образованием рубцово-атрофических изменений (исход влажной формы ВМД).

На основании локализации ХНВ подразделяют на следующие типы:

- ХНВ 1 типа — локализуется под ПЭ (соответствует скрытой ХНВ в классификации, основанной на данных ФАГ).
- ХНВ 2 типа — локализуется над ПЭ (соответствует классической ХНВ в классификации, основанной на данных ФАГ).
- К ХНВ 3 типа относят РАП, которая характеризуется началом пролиферативного процесса в ретинальной сосудистой сети с последующим формированием ХНВ.

ХНВ 1 типа

Новообразованные сосуды развиваются под РПЭ (рис. 1).

Image

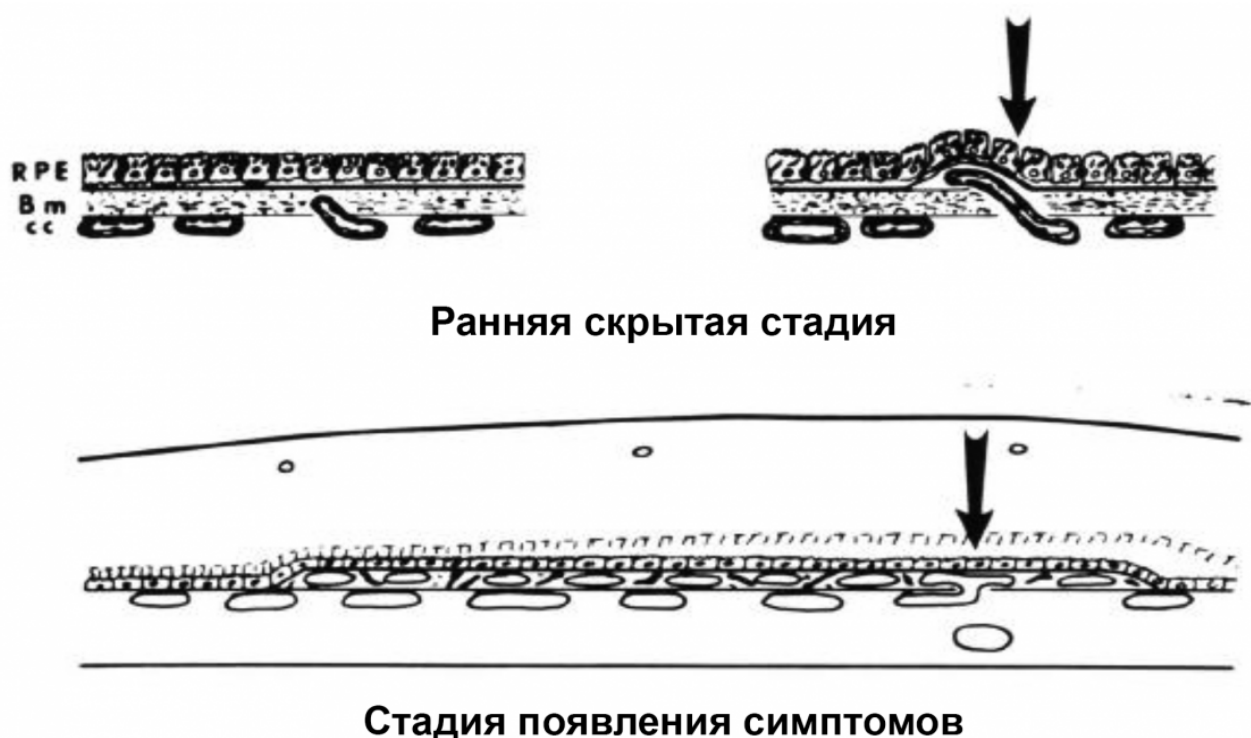
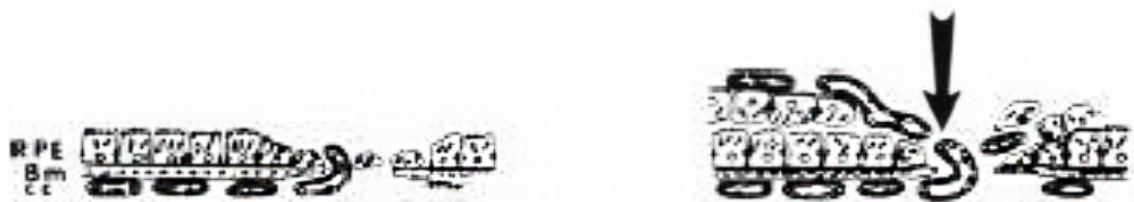


Рисунок 1. ХНВ 1 типа: черные стрелки показывают рост новых капилляров из хориокапилляров через мембрану Бруха и между базальной мембраной РПЭ и утолщенным и дегенеративно измененным внутриколлагеновым слоем мембраны Бруха

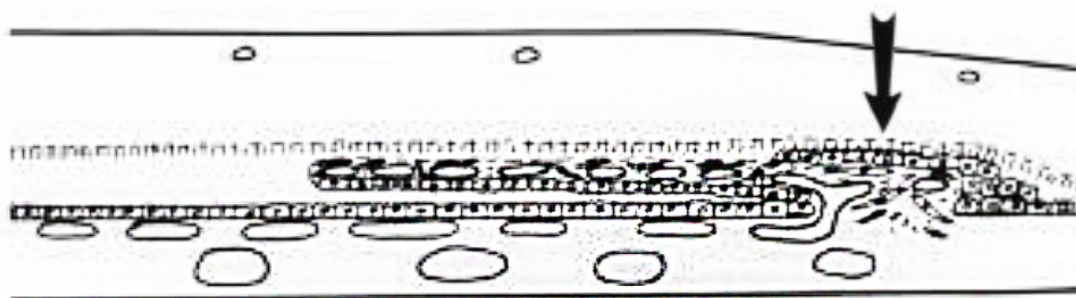
ХНВ 2 типа

Новообразованные сосуды пенетрируют комплекс РПЭ / мембрану Бруха и прорастают в субретинальное пространство над РПЭ (рис. 2).

Image



Ранняя скрытая стадия



Стадия появления симптомов

Рисунок 2. ХНВ 2 типа: черные стрелки показывают рост новых капилляров из хориокапилляров через дефект в локально поврежденной мембране Бруха в пространство под нейроэпителием вдоль участка пролиферирующего

Патогенез субретинальной неоваскуляризации

Фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) рассматривают как ключевое звено в развитии ХНВ (рис. 3).

Image

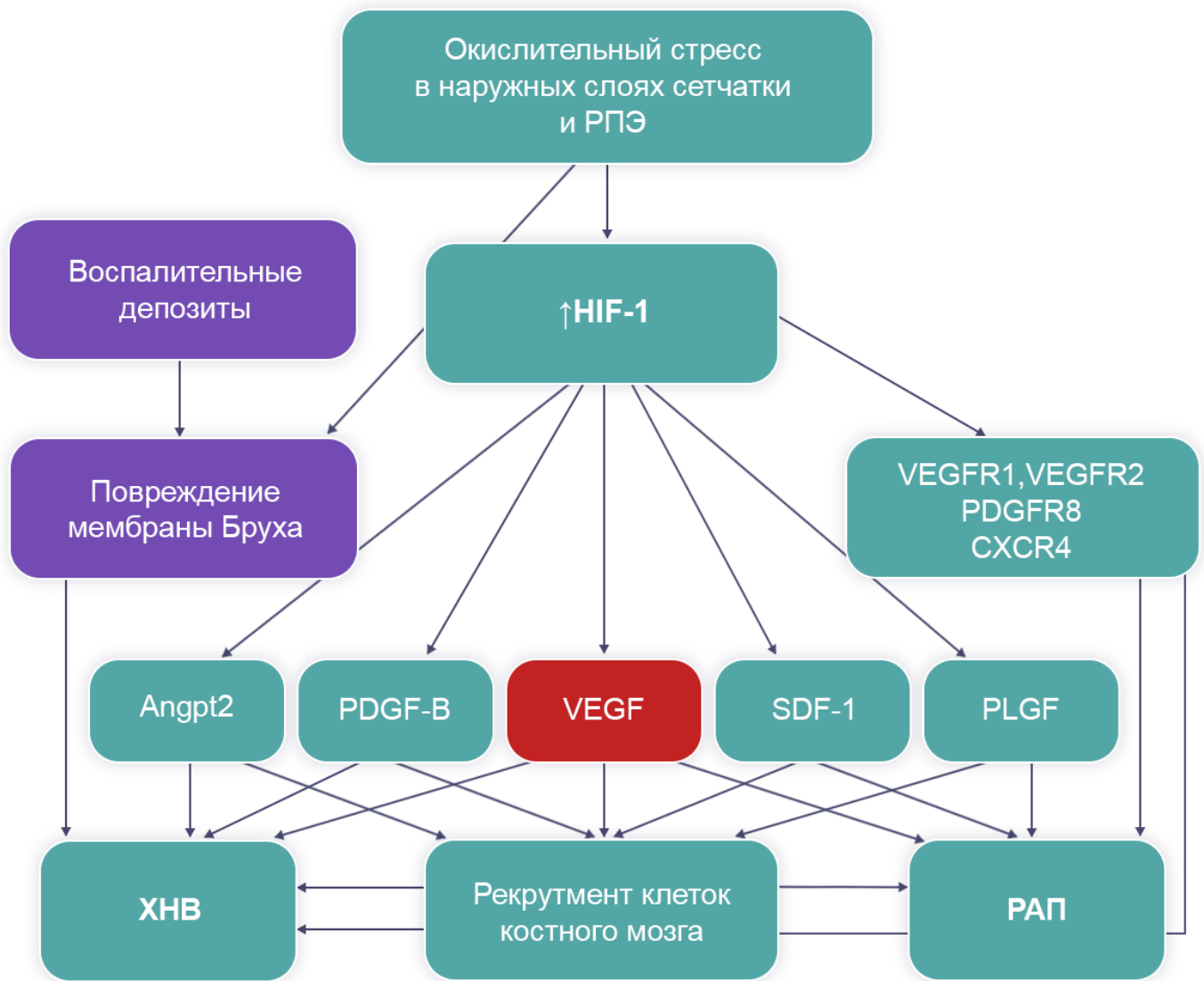


Рисунок 3. Патогенез субретиальной неоваскуляризации

HIF-1 — гипоксией индуцированный фактор-1;

VEGFR1, VEGFR2 — тирозинкиназные рецепторы;

PDGFR8 — рецептор эндотелия сосудов;

CXCR4 — рецептор хемокинов;

Angpt2 — гликопротеин семейства ангиопоэтин-подобных белков, продукт гена человека ANGPTL2;

PLGF, PDGF-B — тромбоцитарные факторы роста;

SDF-1 — производный от стромальных клеток фактор-1.

Роль VEGF в формировании ХНВ

VEGF — это мощный митоген для эндотелиальных клеток, стимулирующий пролиферацию, миграцию и формирование каналов, что в свою очередь приводит к росту новых кровеносных сосудов. С повышенной выработкой VEGF связано развитие многих глазных заболеваний, таких как ВМД, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных и [окклюзия вен сетчатки](#)⁷.

VEGF связан со множеством цитокинов в каскаде воспалительных реакций, таких как⁸:

- NF-κB;
- ИЛ-1β;
- TNF-α;
- ИЛ-6;
- ИЛ-8;
- TGF-β2.

Макрофаги, концентрирующиеся вокруг неоваскулярных каналов, продуцируют TNF-α, который стимулирует выработку VEGF РПЭ^{1, 9}. VEGF считается ключевой молекулой в развитии ХНВ^{2, 8, 10}.

Неоваскулярная ВМД, патологическая миопия и редкие формы ХНВ

Неоваскулярная ВМД (нВМД) — офтальмологическое заболевание, развивающееся у пациентов старше 50 лет, среди которых наиболее часто наблюдается ХНВ^{3, 11}.

Особенности нВМД:

- представляет собой 20% всех случаев ВМД и является причиной 80% случаев потери зрения¹²;
- чаще поражает один глаз;
- часто сопровождается резким снижением остроты зрения¹²;
- несколько факторов, включая VEGF, стимулируют рост ХНВ при нВМД¹².

Патологическая миопия

Встречается у пациентов моложе 50 лет. Распространенность в мире — до 3%, является третьей наиболее частой причиной слепоты¹³.

Патологическая миопия — вторая наиболее частая причина ХНВ (5,2 — 11,3%), а в популяции более молодых пациентов — основная причина¹³.

Редкие формы ХНВ

Редкие формы ХНВ, как правило, встречаются у пациентов трудоспособного возраста моложе 50 лет и являются причиной потери зрения, а также могут быть рецидивирующими^{3, 14}.

Причины редких форм ХНВ:

- Центральная серозная хориоретинопатия.
- Разрыв хориоидеи.
- Паттерн-дистрофия пигментного эпителия сетчатки.
- Макулярные телеангиэктазии 2 типа.
- Ретинальная ангиоматозная пролиферация.
- Вителлиформная макулярная дегенерация взрослых.
- Наследственные («семейные») друзы.
- Ангиоидные полосы.
- Хориоидальная гемангиома.
- Травма.
- Псевдовителлиформная макулярная дегенерация.
- Болезнь Беста.
- Болезнь Штаргардта.

- Хориоидальный невус.
- Рубец после хирургии.
- Полипoidная хориоидальная васкулопатия.

Классификация ВМД

Отсутствие ВМД — отсутствие изменений или небольшое количество мелких друз (диаметр < 63 микрон).

Ранняя стадия ВМД — множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон) или начальные изменения ПЭ сетчатки.

Промежуточная стадия ВМД — множество друз среднего размера, по крайней мере одна большая друза (диаметр ≥ 125 микрон) или ГА, не затрагивающая центральной ямки.

Атрофическая форма ВМД (поздняя стадия ВМД) — наличие ГА, затрагивающей центральную зону глазного дна.

Влажная форма ВМД (поздняя стадия ВМД):

- наличие ХНВ с различными проявлениями (интра- и (или) субретинальная жидкость и (или) неоваскулярная отслойка ПЭ, геморрагия, твердые (липидные) экссудаты и другие);
- рубцово-атрофические изменения в макуле (исход влажной формы ВМД).

Примечание.

* С использованием рекомендаций AREDS.

Миопическая ХНВ

Миопическая ХНВ (мХНВ) обладает рядом специфических признаков, отличающих ее от других подобных заболеваний, например от нВМД.

Для мХНВ характерны:

- молодой возраст пациентов;
- сопутствующие дегенеративные миопические изменения на глазном дне;
- малые размеры самого очага ХНВ;
- «классический» тип субретинальной неоваскулярной мембраны;
- минимально выраженный отек сетчатки;
- слабо выраженный геморрагический компонент в зоне поражения;
- выраженный положительный ответ на антиангиогенную терапию в виде

значительного улучшения зрительных функций при минимальной кратности интравитреальных инъекций³².

Лечение мХНВ

- Anti-VEGF терапия³²:
 - Ранибизумаб (одобрен к применению при мХНВ в РФ с 2014 года).
 - Афлиберцепт (одобрен к применению при мХНВ в РФ с 2017 года).
- Лазерная коагуляция сетчатки:
 - Долгое время была единственным методом терапии.
 - Эффективна только при экстрафовеальных поражениях²².
 - Кратковременный эффект стабилизации остроты зрения^{22, 29, 30}.
- Хирургия (удаление СНМ / транслокация макулы):
 - Более не является предпочтительным методом терапии для большинства пациентов, поскольку существуют менее инвазивные способы лечения²².
 - В редких случаях может быть эффективна при фовеальном фиброзе или при отсутствии ответа на другие виды терапии²².
- Фотодинамическая терапия (ФДТ):
 - В прошлом стандарт терапии.
 - Позволяет стабилизировать, но не улучшать остроту зрения^{22, 31}.

Патогенез

Точный патогенез мХНВ на данный момент остается неизвестным, но существует несколько теорий^{22–28}:

- Механическая теория:
 - Прогрессивное/избыточное удлинение передне-заднего отрезка глаза.
 - Образование «лаковых трещин».
 - Дисрегуляция ангиогенных факторов (VEGF).
 - Стимуляция секреции VEGF пигментным эпителием за счет механического растяжения глаза.
- Наследственно-дегенеративная теория:
 - Генетически детерминированное развитие патологической миопии.
- Гемодинамическая теория:
 - Диффузное истончение хориоидеи и нарушение ее перфузии.
 - Развитие ишемии за счет снижения хориоидальной перфузии.
 - Дисбаланс факторов ангиогенеза (VEGF).

Диагностика

- Осмотр глазного дна.
- Флюоресцентная ангиография:
 - Основной метод диагностики мХНВ.
 - Оценка стадии и активности мХНВ.
 - Гиперфлюоресценция в ранней и промежуточной фазе и, в отличие от нВМД, минимальный ликедж в поздней фазе.
- Ангиография с индоцианином зеленым.
- Оптическая когерентная ангиография:
 - Основной метод диагностики мХНВ.
 - Гиперрефлективный очаг.

- Имеет ограничения в ряде клинических ситуаций при мХНВ (например, тонкая хориоидея и минимальный ликедж) → необходимо сочетать с ФАГ.
- Аутофлюоресценция.

Список сокращений:

AREDS — классификация по Age-Related Eye Disease Study;

VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor, фактор роста эндотелия сосудов;

ВМД — возрастная макулярная дегенерация;

нВМД — неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация;

ГА — географическая атрофия;

НЭ — нейроэпителий;

ПЭ — пигментный эпителий;

РАП — ретинальная ангиоматозная пролиферация;

РПЭ — ретинальный пигментный эпителий;

СНМ — субретинальная неоваскулярная мембрана;

ФАГ — флюоресцентная ангиография;

ФДТ — фотодинамическая терапия;

ХНВ — хориоидальная неоваскуляризация;

мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация.

Список литературы

1. Wet AMD Progression and Treatment poster; The Angiogenesis Foundation.
<https://angio.org/> Дата обращения: 28 августа 2019 г.
2. Stuart, A et al. BMJ Open 2015;5:e007746.
3. Miller DG & Singerman LJ. Optom Vis Sci 2006;83:316-325.
4. Carneiro, AM et al. Ophthalmologica 2011;225:81-88.
5. Gass JDM. Am J Ophthalmol. 1994;118:285-98.
6. Freund KB, et al. Retina. 2010;30:1333-1349.
7. Penn JS, et al. Prog Retin Eye Res. 2008; 27: 331-71.
8. Gulati N, et al. Br J Ophthalmol 2011;95:162-165.
9. Oh H, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:1891-8.
10. Adamis PA & Shima DT. Retina 2005; 25:111-8.
11. Cohen SY, et al. Ophthalmology 1996;103:1241-1244.
12. Rapid diagnosis in ophthalmology, Retina by Rogers, AH, and Duker, JS. Series ed. Duker JS and Macsai MS. 2008;pp 16-18. Elsevier Inc.
13. Wong TY, et al. Am J Ophthalmol 2014;157:9-25.

14. Spaide RF. Curr Opin Ophthalmol 1999;10:177-81.
15. T.Y .Y .Lai et al. Retina 38:1464-1477, 2018.
16. Silv a R. Ophthalmologica 2012;228:197-213.
17. Gao LQ, et al. Arch Ophthalmol 2011;129:1199-204.
18. Liu HH, et al. Ophthalmology 2010;117:1763-8.
19. Curtin BJ, Karlin DB. Trans Am Ophthalmol Soc 1970;68:312-34.
20. Hayashi K, et al. Ophthalmology 2010;117:1595-611.
21. Neelam K, et al. Prog Retin Ey e Res 2012;31:495-525.
22. Ohno-Matsui K, et al. Br J Ophthalmol 2003 87:570-73.
23. Tong J-P, et al. Am J Ophthalmol 2006;141:456-62.
24. Kim YM, et al. Eye 2011;25:937-46.
25. Seko Y , et al. Inv est Ophthalmol Vis Sci 1999; 40: 3287-3291.
26. Kobayashi T, Ikuno Y . Br J Ophthalmol 2010; 94: 611-615.
27. Aky ol N. Can J Ophthalmol 1996; 31: 113-119.
28. Virgili G, et al. Cochrane DatabaseSyst Rev 2005;4:Art. No.:CD004765.
29. Parodi MB, et al. Arch Ophthalmol 2010;128:437-42.
30. Blinder KJ, et al. Ophthalmology 2003;110:667-73.
31. Mitry D, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012;250:3-13.
32. А. Г. Щуко, Н. В. Зайцева, Т. Н. Юрьева и др. Влияние иммунологических факторов на механизмы формирования миопической хориоидальной неоваскуляризации. Вестник офтальмологии. 2016;132(5): 5-14.

11439823/RAN/DIG/06.25/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/ophtalmology/retinal-diseases/information/khorioidalnaya-neovaskulyarizatsiya-obshchaya-informatsiya>