<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-69-75>

Смешанный (комбинированный) фенотип поздней стадии возрастной макулярной дегенерации

Н.В. Нероева¹, В.В. Нероев^{1, 2}, М.В. Рябина¹, А.Г. Кармокова¹✉, О.А. Лосанова¹¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д.20, стр.1, Москва, 127473, Россия

Применение мультимодальной визуализации структур хориоретинального комплекса позволило выделить смешанный, или комбинированный, фенотип поздней стадии возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Своевременное распознавание данной формы ВМД имеет принципиальное значение для точной диагностики, выбора тактики лечения и прогнозирования его функционального результата. В статье представлены два клинических случая — два различных варианта развития смешанного фенотипа поздней стадии ВМД. В одном случае длительное существование «географической атрофии» (ГА) осложнилось развитием хориоидальной неоваскуляризации, в другом — ГА появилась на фоне лечения влажной ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; «географическая атрофия»; хориоидальная неоваскуляризация; комбинированный фенотип; оптическая когерентная томография; оптическая когерентная томография — ангиография
Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Нероева Н.В., Нероев В.В., Рябина М.В., Кармокова А.Г., Лосанова О.А. Смешанный (комбинированный) фенотип поздней стадии возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 69-75. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-69-75>

Mixed (combined) phenotype of the late stage of age-related macular degeneration

Natalia V. Neroeva¹, Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Marina V. Ryabina¹, Asiyat G. Karmokova¹✉, Oksana A. Losanova¹¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
asyakarma17@gmail.com

With multimodal visualization of the chorioretinal complex structures using modern research methods, it was possible to isolate a mixed, or combined, phenotype of the late stage of age-related macular degeneration (AMD). Early detection of this AMD form is of vital importance not only for accurate diagnosis, but for choosing optimal management tactics for patients. The paper presents two clinical cases with different variants of the development of the mixed phenotype of the late AMD stage. In one case, the long-lasting “geographic atrophy” (GA) was complicated by the development of choroidal neovascularization, while in the other case GA appeared during the treatment of wet AMD.

Keywords: age-related macular degeneration; geographic atrophy; choroidal neovascularization; combined phenotype; optical coherence tomography; optical coherence tomography — angiography

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Neroeva N.V., Neroev V.V., Ryabina M.V., Karmokova A.G., Losanova O.A. Mixed (combined) phenotype of the late stage of age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 69-75 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-69-75>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) часто приводит к прогрессирующей потере зрения и по-прежнему остается основной причиной слепоты во всем мире. Данные метаанализа показали, что 8,7 % мирового населения страдают ВМД, и предполагается, что к 2040 г. число людей с данным заболеванием достигнет в мире 288 млн человек [1]. Распространенность ВМД увеличивается с возрастом, и, по данным эпидемиологических исследований, среди лиц в возрасте старше 75 лет начальные проявления заболевания зафиксированы у 30 %, а поздние — у 7 % [2]. В настоящее время поздняя стадия ВМД определяется наличием одного из следующих признаков: рост новообразованных сосудов под нейросенсорную сетчатку, известный как «хориоидальная неоваскуляризация» (ХНВ), или прогрессирующая атрофия пигментного эпителия (ПЭ) сетчатки, хориокапилляров и фоторецепторного слоя, известная как «географическая атрофия» (ГА) [3].

Эволюция ВМД происходит от начальных проявлений (друз, пигментных миграций) к появлению отслойки пигментного эпителия (ОПЭ), отложению друзеноидного материала и далее к атрофии ПЭ, хориокапилляров, а также к развитию ХНВ.

Скорость и степень прогрессирования от начальной к поздней ВМД отличается большой вариабельностью. Анализ, основанный на исследовании Beaver Dam Eye, показал, что у пациентов в возрасте 43–86 лет с признаками начальной ВМД на обоих глазах в течение 15 лет наблюдения общая частота выявления ГА составила 13,5 %, а ХНВ — 14,8 % [4].

ГА — прогрессирующий процесс, приводящий к медленному необратимому снижению зрительных функций. Клинико-патологические исследования определили ГА как участки гибели клеток ПЭ, наружной нейросенсорной сетчатки и хориокапилляров [3, 5]. В последнее время обнаружена связь субретинальных друзеноидных отложений и ретикулярных псевдодруз с распространенностью и ростом ГА [6, 7]. По некоторым оценкам, ГА затрагивает приблизительно 5 млн человек во всем мире и ее распространенность увеличивается экспоненциально с возрастом [1].

ХНВ определяется ростом и прорастанием новообразованных сосудов сквозь мембрану Бруха. Современная классификация ХНВ основана на происхождении неоваскуляризации и уровне поражения: сосуды ХНВ I типа берут начало из сосудистой оболочки и остаются под ПЭ; сосуды ХНВ II типа также происходят из сосудистой оболочки, но прорываются через ПЭ и располагаются над ним; и сосуды ХНВ III типа, их называют ангиоматозной пролиферацией сетчатки (РАП), происходят из артерий сетчатки, прорастая дальше в сторону сосудистой оболочки и образуя ретино-хориоидальный анастомоз. К проявлениям ХНВ относятся: кровоизлияния, отек, экссудаты, ОПЭ или отслойка нейроретина (ОНЭ), а в терминальной стадии — дисковидный рубец [8].

Популяционные исследования дают нам представление о распространенности каждой формы поздней ВМД. Исследование Beaver Dam Eye, охватывающее возрастную группу старше 75 лет, показало, что распространенность ГА составляет 2 %, а распространенность ХНВ — 5,2 % [2]. Аналогичным образом в исследовании Blue Mountains ХНВ встречалась в 2 раза чаще, чем ГА [9]. ГА и ХНВ принято считать двумя вариантами поздней ВМД (IV стадии по классификации AREDS). Однако внедрение мультимодальной диагностики позволило выявить случаи сочетания ГА и ХНВ на одном глазу. В ряде случаев ГА возникала в первую очередь, в других случаях сопровождала длительно существующую ХНВ [10–12]. Оба эти варианта означают существование третьего, смешанного, фенотипа поздней стадии ВМД.

Интерес к изучению смешанного, или комбинированного, фенотипа поздней ВМД в последние годы растет и требует всестороннего изучения для определения адекватной тактики ведения и прогнозирования результатов лечения при этой форме заболевания.

ЦЕЛЬЮ работы является описание случаев сочетания ГА и ХНВ на одном глазу, характеризующих комбинированный фенотип поздней стадии ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Приведены данные комплексного обследования двух пациентов с различными вариантами развития смешанного фенотипа поздней стадии ВМД. В одном случае (клинический пример 1) длительное существование ГА осложнилось развитием ХНВ, в другом (клинический пример 2) — развитие ГА мы наблюдали на фоне лечения влажной ВМД. Помимо стандартного офтальмологического обследования пациентам проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ), ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА) на приборах Spectralis OCT Heidelberg Engineering (Германия) и RTVue XR Avanti (Optovue Inc, США), а также исследования в режиме MultiColor и аутофлюоресценции (АФ) с помощью Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Германия).

Клинический пример 1. Пациент Б., 84 года, начиная с 2015 г. наблюдался с диагнозом «ВМД обоих глаз; правый глаз — атрофическая форма (AREDS 4), левый — влажная форма (AREDS 4)». В 2015 г. максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) правого глаза — 0,4, левого — 0,05. Осмотр глазного дна ОД позволил выявить в макулярной области округлый фокус ГА с четкими контурами с захватом фовеа, множественные смешанные друзы. На глазном дне ОС определялся проминирующий фокус ХНВ с фиброзом, отеком, атрофическими изменениями на фоне смешанных друз. Пациенту были проведены исследования в инфракрасном свете, аутофлюоресценция (АФ), ОКТ (рис. 1). В период 2015–2017 гг. зрительные функции, картина глазного дна, данные инструментального обследования не менялись.

В 2017 г. тот же пациент обратился с жалобами на снижение зрения ОД (МКОЗ снизилась с 0,4 до 0,2), МКОЗ ОС осталась прежней (0,05). Прогрессирования катаракты не было. При осмотре глазного дна ОД в макулярной области по-прежнему определялся округлый атрофический фокус с четкими контурами с захватом фовеа, множественные смешанные друзы. Анализ снимков на АФ подтвердил идентичность размера и формы атрофического фокуса на ОД в сравнении с данными 2015 г. На вертикальном и горизонтальном срезе ОКТ определился гиперрефлективный фокус по верхненокосовой границе ГА без экссудативных проявлений (отека, ОНЭ). Проведение ОКТА позволило визуализировать сосудистую сеть ХНВ, распространяющуюся по верхненокосовому краю ГА (рис. 2). Пациенту была предложена терапия ингибиторами ангиогенеза (ИА) в правый глаз, от которой он воздержался.

Через год (в 2018 г.) мы наблюдали прогрессирование патологического процесса со значительным ухудшением зрительных функций (МКОЗ ОД снизилась до 0,05), обусловленное увеличением размеров ХНВ и развитием ее осложнений (отека, ОНЭ, кровоизлияний) (рис. 3).

Клинический пример 2. Пациентка М., 75 лет, с 2016 г. наблюдалась с диагнозом «ВМД обоих глаз; правый глаз — влажная форма (AREDS 4); левый — атрофическая форма (AREDS 4)». В 2016 г. МКОЗ ОД — 0,6, ОС — 0,15. Осмотр глазного дна ОД выявил проминирующий фокус ХНВ с отеком, множественные смешанные друзы. На глазном дне ОС в макулярной области определялся округлый фокус

Рис. 1. Пациент Б., осмотр 2015 г. Изображения глазного дна в инфракрасном свете, вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ правого (А, Б) и левого (Г, Д) глаза. А, Б — неравномерная элевация слоя ПЭ соответственно друзам, повышенная рефлективность под сетчаткой в зоне округлого атрофического фокуса в фовеа. Г, Д — фокус гиперрефлективности над ПЭ, соответствующий ХНВ с фиброзом, кистовидные полости вытянутой формы в нейросенсорной сетчатке (длительно существующий отек). В, Е — изображения глазного дна в режиме АФ: неравномерная аутофлюоресценция свидетельствует о повреждении ПЭ. В — четко визуализируется округлый фокус гипофлюоресценции в центральной зоне, соответствующий ГА

Fig 1. Patient B., examined in 2015. Fundus images in infrared light, vertical and horizontal sections of OCT of the right eye (A, B) and the left eye (Г, Д).

А, Б — uneven pigment epithelium (PE) elevation corresponding to drusen, the hiperreflektivnity under the retina in the rounded atrophic focus in the fovea. Г, Д — focus of the hyperreflectivity over PE, corresponding to choroidal neovascularization (CNV) with fibrosis, cystic cavities elongated shape in the neurosensory retina (long-term edema). В, Е — imaging in fundus autofluorescence (AF) mode: uneven autofluorescence indicates PE damage. В — a rounded focus of hypofluorescence in the central zone, corresponding to geographic atrophy (GA), is clearly visualized

Рис. 2. Пациент Б., осмотр 2017 г. А, Б — изображения глазного дна в инфракрасном свете, вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ OD: помимо атрофических изменений, описанных ранее, заметен гиперрефлективный фокус над ПЭ по верхненокосовой границе ГА. В — изображение глазного дна в режиме АФ: гипофлюоресцентный фокус ГА прежних размеров. Г — ОКА: четко визуализируется сосудистая сеть ХНВ, распространяющаяся по краю ГА. Д — горизонтальный срез ОКТ OS, изменения, соответствующие атрофическому рубцу

Fig. 2. Patient B., examined in 2017. А, Б — images of the fundus in infrared light, vertical and horizontal sections of the OCT of the right eye: in addition to the atrophic changes described earlier, a hyperreflective focus is noticeable over the PE along the superior-nasal border of the GA. В — fundus image in AF mode: hypofluorescent GA focus of the same size. Г — OCTA: the CNV vasculature is clearly visualized, spreading along the edge of the GA. Д — horizontal section of OCT of the left eye, changes corresponding to an atrophic scar

Рис. 3. Пациент Б., осмотр 2018 г. А — изображения заднего полюса глазного дна ОД в режиме Multicolor: отчетливо определяется «свежее» кровоизлияние. Б, В — вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ ОД: помимо ГА визуализируется гиперрефлективный фокус ХНВ, ОНЭ, отек. Г — ОКА: четкая визуализация сосудистой сети ХНВ, которая значительно увеличилась по площади, распространившись по височной границе ГА

Fig. 3. Patient B., examined in 2018. A — images of the posterior pole of the OD fundus in the Multicolor mode: a “fresh” hemorrhage is clearly defined. Б, В — vertical and horizontal sections of OCT of the OD: in addition to GA, hyperreflective focus of CNV, neuroepithelial detachment, edema are visualized. Г — OCTA: the CNV vasculature is clearly visualized, which is significantly increased in area, spreading along the temporal border of the GA

ГА с четкими контурами с захватом фовеа, множественные смешанные друзы. На ОКТ ОД отмечались признаки ХНВ I типа: неоваскулярная ОПЭ, отек, локальная ОНЭ. Наиболее четкая визуализация ГА на OS была получена при исследовании АФ (рис. 4). Пациентке была назначена терапия ИА в правый глаз, которую она получала в течение 4 лет по месту жительства (общее количество — 11 инъекций). В этот период острота зрения оставалась стабильной, дополнительных жалоб со стороны органа зрения не возникало.

В 2020 г. та же пациентка обратилась с жалобами на ухудшение зрения ОД (МКОЗ ОД снизилась с 0,6 до 0,4, OS осталась прежней — 0,15). Состояние оптических сред не изменилось. При осмотре глазного дна ОД в макулярной области определялись множественные друзы, выраженная диспигментация с мелкими атрофическими фокусами, клинических проявлений ХНВ не было отмечено. Снимки на АФ ОД выявили зоны гипофлюоресценции, свидетельствующие о возникшей ГА. ОКТ и ОКА подтвердили наличие ХНВ

Рис. 4. Пациентка М., осмотр 2016 г. Изображения глазного дна в инфракрасном свете, вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ ОД: множественные друзы, неоваскулярная ОПЭ, отек, локальная ОНЭ (А, Б) — и OS: неравномерная элевация слоя ПЭ, альтерации ПЭ и эллипсоидной зоны; гиперрефлективность под сетчаткой в зоне ГА в фовеа (В, Г). Д, Е — изображения глазного дна в режиме АФ: неравномерная аутофлюоресценция свидетельствует о повреждении ПЭ. Е — четко визуализируется округлый фокус гипофлюоресценции в центральной зоне, соответствующий ГА

Fig. 4. Patient M., examined in 2016. Images of the fundus in infrared light, vertical and horizontal sections of the OCT of OD: multiple drusen, neovascular PE, edema, local detachment of the neurosensory retina

(А, Б) — and OS: uneven elevation of the PE layer, alteration of PE and the ellipsoidal zone; hyperreflectivity under the retina in the zone of PE atrophy in fovea, corresponding to the focus of GA in the fovea (В, Г). Д, Е — imaging in fundus autofluorescence mode: uneven autofluorescence indicates PE damage. Е — a rounded focus of hypofluorescence in the central zone, corresponding to GA, is clearly visualized

и позволили четко визуализировать ее сосудистую сеть с крупными стволами (рис. 5). На глазном дне OS ГА сохранила прежнюю форму и размер, что подтвердилось снимками на АФ (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска развития поздней ВМД подробно описаны в литературе [13]. Пожилой возраст, курение, низкий уровень потребления антиоксидантов, повышенный индекс массы тела, семейный анамнез ВМД, гипертония,

мягкие друзы большого размера и субретинальные друзеноидные отложения увеличивают риск развития как ГА, так и ХНВ [7, 14–21]. Однако различий между группами с изолированными ХНВ и ГА и при их комбинации (ХНВ + ГА) у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, дислипидемией, отягощенной наследственностью, и у курильщиков не выявлено [22].

Несколько исследований было сосредоточено на факторах риска развития комбинированного фенотипа поздней ВМД. В этих исследованиях оценивали клинические

Рис. 5. Пациентка М., осмотр 2020 г. Изображения заднего полюса глазного дна OD в режиме Multicolor (А), инфракрасном свете, вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ OD (Б, В): к имеющимся изменениям присоединились возникшие фокусы ГА, четко различимые при исследовании АФ (Г). Д — ОКТА: визуализация сосудистой сети ХНВ с крупными стволами

Fig. 5. Patient M., examined in 2020. Images of the posterior pole of the right eye fundus in the Multicolor mode (A), infrared light, vertical and horizontal sections of the OCT of the OD (Б, В): the new appearing GA focuses were added to the existing changes, clearly distinguishable in the AF study (Г). Д — ОКТА: visualization of the vasculature of CNV with large trunks

Рис. 6. Пациентка М., осмотр 2020 г. Изображения заднего полюса глазного дна OS в режиме Multicolor (А), инфракрасном свете, вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ OD (Б, В) свидетельствуют об увеличении в центральной зоне размеров ГА, равномерно гипоплюоресцентной на АФ (Г). Д — ОКТА: визуализация собственных крупных сосудов хориоидеи в зоне атрофии ПЭ

Fig. 6. Patient M., examined in 2020. Images of the posterior pole of the fundus of the OS in Multicolor mode (A), infrared light, vertical and horizontal sections of the OCT of the OD (Б, В) indicate an increasing the size of the GA in the central zone, equally hypofluorescent on AF (Г). Д — ОКТА: visualization of the choroid's own large vessels in the zone of PE atrophy

и системные факторы риска развития ХНВ в глазах с клинически диагностированной ГА [22]. Системные факторы, такие как пол, возраст, гипертония и использование витаминов, не были связаны с риском развития ХНВ в глазах с ГА. Не было также обнаружено связи между общей площадью атрофии, ее формой, наличием артификации, цветом радужки, перипапиллярной атрофией и появлением ХНВ в глазах с ГА [22].

В качестве основного клинического фактора развития ХНВ на глазах с ГА выделено наличие ХНВ на парном глазу [23, 24], что иллюстрирует клинический пример 1. В работе С. Saade и соавт. [22] отмечалось, что комбинированная форма AREDS 4, характеризующаяся развитием и ГА, и ХНВ на одном глазу, встречается в более старшем возрасте по сравнению с изолированными формами AREDS 4 и представляет собой более позднюю стадию, чем изолированная ГА и ХНВ. Описанный в статье пример присоединения ХНВ к длительно существующей ГА касался пациента старше 80 лет.

Проводятся генетические исследования, направленные на выявление особенностей различных фенотипов поздней стадии ВМД. На сегодняшний день картировано 34 локуса, ассоциированных с ВМД, и, по разным оценкам, выделяют от 33 до 50 полиморфных генов, в которых определяют чувствительность к развитию ВМД [25]. Особую роль в патогенезе ВМД отводят ассоциации генетического полиморфизма генов *CFH*, *CFB*, *CC2*, *CC3*, *ARMS2*, *HTRA1*. При этом редкие варианты в *CFH*, *CFI*, *C9* и *C3* чаще наблюдаются у пациентов с ГА, чем у пациентов с ХНВ [22, 26]. Анализ объединенного фенотипа не выявил уникального генетического профиля для этой категории пациентов, впрочем, исследования в данном направлении будут продолжены.

Интересные данные получены при исследовании концентрации внутриглазного фактора роста и цитокинов в водянистой влаге при различных стадиях ВМД. Обнаружено, что повышение ангиогенного эндостатина и снижение тромбоспондина 2 ассоциировалось с развитием ХНВ. При этом снижение тромбоспондина фактора роста наблюдалось как при развитии ГА, так и ХНВ [27]. Ранее нами проводилось исследование локального и системного иммунного статуса у пациентов с поздней ВМД [28]. Результаты этого исследования не выявили достоверных различий в уровне VEGF и PEDF в сыворотке крови и слезе при ХНВ и ГА. Это свидетельствует о более сложных механизмах развития данных изменений, требующих дальнейшего более детального и всестороннего изучения.

В ряде работ в качестве особенностей поведения ХНВ, возникающей на фоне ГА, описаны ее медленное прогрессирование, отсутствие клинических проявлений, затрудняющих диагностику, ограниченный функциональный результат, обусловленный атрофическими изменениями [10, 29, 30]. В нашем случае, напротив, развитие ХНВ и отсутствие ее лечения привело к быстрому прогрессированию с яркими клиническими проявлениями (кровоизлиянием, отеком, ОНЭ) и значимым снижением остроты зрения, что является аргументом в пользу проведения антиангиогенной терапии в подобных ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГА и ХНВ принято считать двумя разными формами поздней стадии ВМД. Они имеют типичные клинические проявления: одна форма характеризуется развитием ГА — четко очерченных фокусов атрофии ПЭ, фоторецепторов и хориокапилляров, другая — развитием ХНВ. Многочисленным исследователям в различных областях (эпидемиологии, генетике, иммунологии) не удалось выявить факторы, ответственные за эти изменения и детерминирующие их развитие.

Современные методы мультимодальной диагностики позволяют выявить случаи сочетания ГА и ХНВ на одном глазу. В ряде случаев ГА возникает в первую очередь, в других случаях — сопровождается длительно существующей ХНВ. Результаты гистологических исследований также доказывают существование так называемого смешанного, или комбинированного, фенотипа поздней ВМД, предположительно обозначающего более позднюю стадию дегенеративного процесса в рамках AREDS 4. Поскольку нередко субклинический характер ХНВ и маскирование ГА другими признаками ВМД, их диагностика представляет определенные сложности, и эти изменения остаются нераспознанными. В качестве главного клинического критерия, свидетельствующего о высоком риске развития ХНВ при наличии ГА, выделено наличие ХНВ на парном глазу. Наибольшую ценность для диагностики комбинированного фенотипа представляет проведение ОКТ в сочетании со снимками на АФ и ОКТА. Комплексная оценка результатов этих исследований позволяет своевременно выявить ХНВ, принять решение об адекватной тактике лечения ИА, а также визуализировать ГА и прогнозировать функциональный результат в каждой конкретной ситуации. Необходимы дальнейшие исследования для изучения клинических, иммунологических, электрофизиологических, генетических и других характеристик комбинированной формы ГА + ХНВ и ее связи с отдельными подтипами поздней ВМД.

Литература/References

1. Wong W.L., Su X., Li X., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2 (2): 106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
2. Klein R., Klein B.E., Linton K.L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992; 99 (6): 933–43. doi:10.1016/s0161-6420(92)31871-8
3. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379(9827): 1728–38. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7
4. Klein R., Klein B.E., Knudtson M.D., et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007; 114 (2): 253–62. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.10.040
5. Holz F.G., Strauss E.C., Schmitz-Valckenberg S., van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014; 121 (5): 1079–91. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.023
6. Xu L., Blonska A.M., Pumariega N.M., et al. Reticular macular disease is associated with multilobular geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina*. 2013; 33 (9): 1850–62. doi: 10.1097 / IAE.0b013e31828991b2
7. Marsiglia M., Boddu S., Bearrely S., et al. Association between geographic atrophy progression and reticular pseudodrusen in eyes with dry age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013; 54 (12): 7362–9. doi:10.1167/iovs.12-11073
8. Veritti D., Sarao V., Lanzetta P. Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2012; 227 (1): 11–20. doi: 10.1159/000337154
9. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Wang J.J. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995; 102 (10): 1450–60. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30846-9
10. Kaszubska P., Ben Ami T., Saade C., Smith R.T. Geographic atrophy and choroidal neovascularization in the same eye: a review. *Ophthalmic Res*. 2016; 55 (4): 185–93. doi: 10.1159/000443209
11. Sarks S.H. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br. J. Ophthalmol*. 1976; 60 (5): 324–41. doi: 10.1136/bjo.60.5.324
12. Lorenz E. Zimmerman lecture. *Ophthalmology*. 1993; 100 (10): 1519–35. doi:10.1016/s0161-6420(93)31466-1
13. Chakravarthy U., Wong T.Y., Fletcher A., et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2010; 10 (31). doi: 10.1186 / 1471-2415-10-31
14. Grob S., Luo J., Hughes G., et al. Genetic analysis of simultaneous geographic atrophy and choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*. 2012; 26 (8): 1106–13. doi:10.1038/eye.2012.107
15. Tomany S.C., Wang J.J., Van Leeuwen R., et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004; 111 (7): 1280–7. doi:10.1016 / j.ophtha.2003.11.010
16. Pumariega N.M., Smith R.T., Sohrab M.A., Letien V., Souied E.H. A prospective study of reticular macular disease. *Ophthalmology*. 2011; 118 (8): 1619–25. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.029

17. Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group. Risk factors for choroidal neovascularization and geographic atrophy in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology*. 2008; 115 (9): 1474–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.03.008
18. Clemons T.E., Milton R.C., Klein R., et al. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005; 112 (4): 533–9. doi:10.1016/j.ophtha.2004.10.047
19. Klein R., Peto T., Bird A., Vannewkirk M.R. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 137 (3): 486–95. doi: 10.1016/j.ajo.2003.11.069
20. Francis P.J., George S., Schultz D.W., et al. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum. Hered.* 2007; 63 (3–4): 212–8. doi: 10.1159/000100046
21. Xu L., Mrejen S., Jung J.J., et al. Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2015; 35 (2): 176–86. doi: 10.1097/IAE.0000000000000374
22. Saade C., Ganti B., Marmor M., Freund K.B., Smith R.T. Risk characteristics of the combined geographic atrophy and choroidal neovascularisation phenotype in age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (12): 1729–32. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305005
23. Sunness J.S., Gonzalez-Baron J., Bressler N.M., Hawkins B., Applegate C.A. The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999; 106 (5): 910–9. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00509-6
24. Klein R., Meuer S.M., Knudtson M.D., Klein B.E. The epidemiology of progression of pure geographic atrophy: the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146 (5): 692–9. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.050
25. Ferrington D.A., Kapphahn R.J., Leary M.M., et al. Increased retinal mtDNA damage in the CFH variant associated with age-related macular degeneration. *Exp. Eye Res.* 2016; 145: 269–77. doi: 10.1016/j.exer.2016.01.018
26. Эфендиева М.Х., Будзинская М.В., Кадышев В.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (3): 121–7. [Efendieva M.H., Budzinskaya M.V., Kadyshev V.V., et al. Molecular and genetic aspects of age-related macular degeneration and glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (3): 121–7 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135031121>
27. Muether P.S., Neuhauss I., Buhl C., et al. Intracocular growth factors and cytokines in patients with dry and neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013; 33 (9): 1809–14. doi:10.1097/IAE.0b013e318285cd9e
28. Нероев В.В., Слепова О.С., Рябина М.В., Карапетян Л.В. Изменение содержания VEGF в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации на фоне лечения препаратом Луцентис. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (3): 62–5. [Neroev V.V., Slepova O.S., Rjabina M.V., Karapetjan L.V. The change of VEGF content in the tear fluid and blood serum of patients with the wet form of age macular degeneration treated by Lucentis. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 62–5 (in Russian)].
29. Amaro M.H., Roller A.B. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with extensive pre-existing geographic atrophy. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2012; 75 (4): 273–6. doi: 10.1590/s0004-27492012000400011
30. Querques G., Massamba N., Coscas F., Forte R., Souied E.H. Choroidal neovascularisation complicating geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2012; 96 (12): 1479–83. doi: 10.1159/000443209

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — руководитель проекта, анализ и обработка полученных результатов, творческий вклад, написание статьи; В.В. Нероев — общее руководство проектом; М.В. Рябина — проведение инструментальных методов исследования, анализ и обработка полученных результатов, творческий вклад, написание статьи; А.Г. Кармокова — творческий вклад, анализ и обработка клинических данных, написание статьи; О.А. Лосанова — творческий вклад, обработка клинических данных.

Author's contribution: N.V. Neroeva — design and concept of the study, clinical examinations, data collection and interpretation; V.V. Neroev — design and concept of the study, final editing the article; M.V. Rjabina — clinical examinations, data collection and interpretation, writing the article; A.G. Karmokova — clinical data collection and processing, writing the article; O.A. Losanova — clinical data collection and processing.

Поступила: 22.11.2020. Переработана: 01.12.2020. Принята к печати: 03.12.2020

Originally received: 22.11.2020. Final revision: 01.12.2020. Accepted: 03.12.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней факультета дополнительного профессионального образования²

Марина Владимировна Рябина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Асият Гисовна Кармокова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Оксана Арсеновна Лосанова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Для контактов: Асият Гисовна Кармокова, asyakarmal7@gmail.com

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya st., Moscow, 105062, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, Russia

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of retinal and optic nerve pathology¹

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of eye diseases chair of the faculty of additional professional education²

Marina V. Ryabina — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of retinal and optic nerve pathology¹

Asiyat G. Karmokova — PhD, department of retinal and optic nerve pathology¹

Oksana A. Losanova — PhD, department of retinal and optic nerve pathology¹

Contact information: Asiyat G. Karmokova, asyakarmal7@gmail.com