

УДК 617.736–003.8–08–053.9:612.017.1

Влияние иммуотропных препаратов на показатели иммунитета у пациентов с сухой формой возрастной дегенерации макулы

А. М. Петруня, д-р мед. наук, проф., О. А. Евсюкова, ассистент

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»; Луганск (Украина)

Ключевые слова: возрастная дегенерация макулы (ВДМ), клеточный иммунитет, иммуотропные препараты

Ключові слова: вікова дегенерація макули (ВДМ), клітинний імунітет, імунотропні препарати

Актуальність. ВДМ є частотою причиною необоротної сліпоти у осіб літнього віку і володіє високою поширеністю і схильністю до прогресування.

Матеріал і методи. Вивчено порушення клітинного імунітету у 78 хворих із сухою формою вікової дегенерації макули.

Результати. Виявлено позитивний ефект проведеного лікування на показники клітинної ланки системного імунітету. Після лікування концентрація ІЛ-1α, ІЛ-1β, і NTF-α знизилася на 18,3 %, на 29,6 % і на 36,9 % відповідно, а вміст ІЛ-4 збільшився на 63,7 %. Концентрація TGF-β до лікування була вищою на 57,2 %; після лікування вона знизилася на 24 %.

Висновок. Встановлено, що застосування імунотропних препаратів у хворих ВДМ сприяє нормалізації показників клітинного імунітету, чого не спостерігається в контрольній групі, та до зниження вмісту ІgА і TGF-β, а також до нормалізації співвідношення про- та протизапальних цитокінів в сльозній рідині.

Influence of immunotropic drugs on immune parameters of patients with dry form of age-related macular degeneration

А. Petrunya, O. Yevsyukova

State Institution «Lugansk State Medical University»; Lugansk (Ukraine)

Key words: age-related macular degeneration (AMD), cellular immunity, local immunity, immune preparations.

Background: AMD is a common cause of irreversible blindness in the elderly and has a high prevalence and a tendency to progressing.

Materials and methods: There were studied disturbance of cellular immunity in 78 patients with the dry form of age-related macular degeneration.

Results: The positive effect of the treatment on the cellular level of systemic immunity. After treatment, the concentration of IL-1α, IL-1β, and NTF-α decreased to 18.3 %, 29.6 % and 36.9 % respectively, while IL-4 levels increased by 63.7 %, the concentration of TGF-β before the treatment was higher by 57.2 %; after treatment, the concentration of TGF-β decreased by 24 %.

Conclusion: It was established that the use of immunotropic drugs in patients with AMD helped normalize cellular immunity, which was not observed in the control group as well as to reduce the content and IgA TGF-β, normalization of the normal ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines in the lachrymal fluid.

Введение. По данным ВОЗ, в XXI веке на третье место по заболеваемости выйдут возрастные изменения органа зрения, такие как катаракта и возрастная дегенерация макулы (ВДМ) [1, 2, 7, 10, 11, 24, 25]. Возрастная дегенерация макулы — это хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание, характеризующееся поражением центральной зоны сетчатки, при котором страдают пигментный эпителий (ПЭ), мембрана Бруха и хорикапиллярный слой с последующим вовлечением фоторецепторов [2,3]. Данная патология является частой причиной необратимой слепоты у лиц пожилого возраста, обладает высокой распространенностью, склонностью к прогрессированию и считается

одной из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии [12, 17, 18, 20]. Несмотря на успехи, достигнутые современной офтальмологией, слабовидение, слепота и инвалидность по зрению продолжают неуклонно увеличиваться. Так, за прошедшие 20 лет численность незрячих во всем мире увеличилась на 12 миллионов человек [2, 3].

Особая значимость заболевания подчеркивается центральной локализацией процесса и двусторонним характером поражения (Н. С. Zweng, 1977). Установлено, что второй глаз поражается в 60 % случаев в последующие пять лет. По мне-

© А. М. Петруня, О. А. Евсюкова, 2015

нию Е. А. Pierce [21], вероятность вовлечения парного глаза возрастает на 10–15 % в год, и через 5–8 лет 70 % больных имеют центральную слепоту обоих глаз. Заболевание неуклонно прогрессирует, постепенно распространяется, нарушает зрительные функции и приводит пациента к их необратимой утрате [4, 5, 9].

Одним из предполагаемых механизмов развития ВДМ является наличие иммунодефицитного состояния у больных со склеротическими дистрофиями макулы, протекающими преимущественно, по супрессорному типу в виде снижения содержания Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-клеток с повышением иммунорегуляторного индекса.

Однако тактика патогенетического лечения больных ВДМ требует дальнейшего изучения и совершенствования. С целью поиска наиболее оптимальной схемы лечения нами было решено подробно изучить изменение показателей иммунной системы у пациентов с сухой формой ВДМ после комплексного лечения при включении в него иммуностропных препаратов. Как известно, эти препараты способны нормализовать состояние клеточного и гуморального иммунитета, влиять на неспецифическую резистентность организма и усиливать антирадикальную защиту [6, 8, 17]. Исходя из этого, можно предположить, что одними из препаратов первого выбора при ВДМ могут являться иммуностропные препараты, а учитывая рассмотренные выше механизмы патогенеза ВДМ — иммунокорректоры. С учетом ранее выявленных нарушений сыворотки крови у больных ВДМ со стороны клеточного иммунитета и показателей местного иммунитета предполагается целесообразным изучение влияния иммуностропных препаратов на клеточный и местный иммунитет у пациентов с сухой формой ВДМ, что и составило цель нашей работы.

Материал и методы

Нами обследованы 108 пациентов (176 глаз) с сухой формой возрастной дегенерации макулы с преобладанием двустороннего поражения — 68 пациентов (63,0±4,6) %.

Пациенты были в возрасте от 48 до 65 лет, мужчин — 46 (42,6±4,8) %, женщин — 62 (57,4±4,8) %. Для данного исследования отобраны пациенты с сухой формой ВДМ [13]. Первая группа составила 56 человек (91 глаз) с сухой формой ВДМ, из них 35 пациентов (62,5±6,5) % были с двусторонним поражением, а 21 пациент (37,5±6,5) % с односторонним. Данная группа пациентов дополнительно к общепринятой терапии получала иммунорегуляторный пептид тимуса в виде внутримышечных инъекций по 1,0 мл 0,05 % препарата 1 раз в сутки через день в течение 10 дней. В группу сопоставления вошли 52 человека (85 глаз) с сухой формой ВДМ, из них 33 пациента (63,5±6,7) % были с двусторонним поражением, а 19 пациентов (36,5±6,7) % с односторонним. Данная группа пациентов получала только общепринятую терапию, согласно протоколу оказания медицинской помощи больным с ВДМ (Код МКБ 10 H35.3).

Проведенные у них офтальмологические исследования позволили систематизировать клинические и электрофизиологические показатели и получить данные относительной возрастной нормы. Офтальмологические исследования включали визо-, пери-, кампиметрию, рефрактометрию, исследование цвето- и светоощущения, офтальмоскопию в прямом и обратном видах, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию. Электрофизиологические показатели органа зрения изучались с помощью диагностического модуля стимулятора офтальмологического КНСО2–91 «Фосфен» (Одесса), при этом определялись порог электрической чувствительности сетчатки по фосфену (ПЭЧФ), критическая частота слияния мельканий (КЧСМ), критическая частота исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ). Проводилась фоторегистрация картины глазного дна, для исключения пациентов с влажной формой проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ) (Stratus OCT) и флюоресцентная ангиография. Для оценки повреждения функционального состояния пигментного эпителия сетчатки изучали возможности восстановления остроты зрения, сниженной вследствие дезадаптации рецепторов сетчатки при ее сверхярких засветах [25]. Устойчивость центрального зрения к такого рода ослеплению носит название фотостресс-тест, согласно методике, разработанной и описанной В. И. Товкачем [15].

Клеточные показатели иммунитета изучались в цитотоксическом тесте [16] с помощью моноклональных антител (МКАТ). Использовались коммерческие МКАТ классов CD3+ (тотальная популяция Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперы / индукторы), CD8+ (Т-супрессоры / киллеры), CD22+ (В-лимфоциты), фирмы Ortho Diagnostic Systems Inc (USA).

Для оценки состояния местного иммунитета использовали слезную жидкость. Уровень IgA определяли методом ИФА с использованием антител, концентрацию IL-1 α , IL-1 β , NTF- α , IL-4 и TGF- β — ИФА с помощью сертифицированных в Украине тест-систем «ProCon» и «Биомак» (Россия).

Результаты и их обсуждение

Анализ переносимости препарата показал, что все пациенты основной группы переносили его хорошо. Ни у кого не отмечалось побочных или аллергических реакций, как местного, так и общего характера. Объективные данные общего состояния больных, полученные в ходе исследования, а также данные лабораторного обследования до начала и по завершении курса, не выявили никаких патологических изменений в ходе лечения. Обследование проводили при первичном обращении до лечения и через месяц после лечения.

Данные функциональных, электрофизиологических показателей и результаты фотостресс-теста до и после лечения представлены в табл. 1.

До лечения острота зрения составляла 0,53±0,06. После лечения ОЗ повысилась до 0,75±0,08 на (41,5 %) по сравнению с данными до лечения (p<0,01). Поле зрения расширилось до (534±6,2) градусов — на 3,1 %. После лечения КЧСМ повысилась до (41,4±0,2) Гц — на 18,4 %. ПЭЧФ снизился до (67,5±0,9) мкА — на 30,1 %. КЧИМФ повыси-

Таблица 1. Функциональные показатели органа зрения у пациентов контрольной группы и пациентов с сухой формой ВДМ до и после лечения ($M \pm m$)

Тесты	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n=56)	
		до лечения	после лечения
Острота зрения, ед.	1,0±0,05	0,53±0,06**	0,75±0,08
Суммарное поле зрения, градусы	554±4,2	518±5,8**	534±6,2
КЧСМ, Гц	43,5±0,6	34,7±0,2**	41,4±0,2
ПЭЧФ, мкА	53,3±1,2	96,5±1,2**	67,5±0,9
КЧИМФ, Гц	48,9±0,7	37,8±0,4**	45,7±0,3
Фотостресс-тест, с	28,4±9,85	63,5±12,2**	44±14,4

Примечание. Достоверность различий p по отношению к норме: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

Таблица 2. Динамика показателей клеточного звена системного иммунитета у больных основной группы под влиянием проводимого лечения

Тесты	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n=56)	
		до лечения	после лечения
CD3, 10^9 /л	1,41±0,03	0,86±0,02*	1,28±0,01
CD4, 10^9/л	0,99±0,02	0,59±0,02*	0,86±0,01
CD8, 10^9/л	0,47±0,01	0,37±0,01**	0,42±0,01**
CD4 / CD8	2,11±0,02	1,59±0,01*	2,04±0,01*
CD22, 10^9 /л	0,43±0,02	0,38±0,01*	0,41±0,01*

Примечание. Уровень значимости различий по отношению к норме, * — $p < 0,001$, ** $p < 0,01$

лась до ($45,7 \pm 0,3$) Гц — на 20,9 % ($p < 0,01$) по сравнению с данными до лечения. Отмечено также сокращение времени восстановления остроты зрения после фотостресса на 30,1 %.

Динамика изменений клеточного звена системного иммунитета, у больных основной группы, полученная при исследовании периферической крови, отражена в табл. 2.

При изучении влияния иммунотропных препаратов на показатели клеточного звена системного иммунитета у пациентов основной группы после лечения было установлено:

- уровень CD3-лимфоцитов после лечения в среднем составил $1,28 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л, что было больше показателей до лечения ($0,86 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /л) на ($48,8 \pm 3,7$) % ($p < 0,001$);
- уровень CD4-клеток увеличился до $0,86 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л, разница с показателями до лечения ($0,59 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /л) составила ($45,8 \pm 5,2$) % ($p < 0,001$);
- также, после лечения отмечалось повышение уровня CD8- клеток до $0,42 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л, т.е. на ($13,5 \pm 4,1$) % ($p < 0,01$) по сравнению с показателями до лечения ($0,37 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л);

- иммунорегуляторный индекс, характеризующий соотношение хелперно-супрессорных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4/CD8), составил в среднем $2,04 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), что было на ($28,3 \pm 1,0$) % больше по сравнению с показателями до лечения ($1,59 \pm 0,01$);

- изменение уровня В-лимфоцитов (CD22-клеток) было незначительным. Среднее значение после лечение составило $0,41 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л разница с показателем до лечения ($0,38 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л) составила ($7,9 \pm 3,9$) %.

Динамика изменений клеточного звена системного иммунитета у больных группы сопоставления, полученная при исследовании периферической крови, представлена в табл. 3.

- Уровень CD3-лимфоцитов после лечения в среднем составил $0,91 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л, что превышало показатель до лечения ($0,83 \pm 0,03 \cdot 10^9$ /л) всего на ($9,6 \pm 4,1$) % ($p < 0,05$).
- Уровень CD4-клеток увеличился до $0,64 \pm 0,01 \cdot 10^9$ /л, разница с показателями до лечения ($0,61 \pm 0,02 \cdot 10^9$ /л) составила всего ($4,9 \pm 3,8$) % ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика показателей клеточного звена системного иммунитета у больных группы сопоставления

Тесты	Контрольная группа (n = 30)	Группа сопоставления (n=52)	
		до лечения	после лечения
CD3, 10^9 /л	1,41±0,03	0,83±0,03*	0,91±0,01*
CD4, 10^9 /л	0,99±0,02	0,61±0,02*	0,64±0,01*
CD8, 10^9 /л	0,47±0,01	0,38±0,01**	0,37±0,01**
CD4 / CD8	2,11±0,02	1,61±0,01*	1,73±0,01*
CD22, 10^9 /л	0,43±0,02	0,37±0,01**	0,38±0,01**

Примечание. Уровень значимости различий по отношению к норме, * — $p < 0,001$, ** $p > 0,05$.

• После лечения значение уровня CD8- клеток составило $0,38 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$, до лечения ($0,37 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$), $p > 0,05$.

• Иммунорегуляторный индекс, характеризующий соотношение хелперно-супрессорных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4/CD8), составил в среднем $1,73 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), что было на $(7,4 \pm 0,9) \%$ больше по сравнению с показателями до лечения ($1,61 \pm 0,01$).

• Изменение уровня В-лимфоцитов (CD22-клеток) было также несущественным. Среднее значение после лечения составило $0,38 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ по сравнению с показателями до лечения ($0,37 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$), $p > 0,05$.

Результаты сравнительной оценки показателей клеточного звена системного иммунитета у пациентов обеих групп после лечения представлены на рис. 1

Из рисунка 1, характеризующего результаты сравнительной оценки показателей клеточного звена системного иммунитета у пациентов основной группы и группы сопоставления через месяц после лечения, очевидно, что:

• уровень CD3-лимфоцитов у пациентов основной группы был больше показателей до лечения на $48,8 \pm 3,7 \%$, в группе сопоставления разница составила $9,6 \pm 4,1 \%$. Следовательно, разница между группами составляет ($p < 0,001$) $39,2 \pm 5,5 \%$

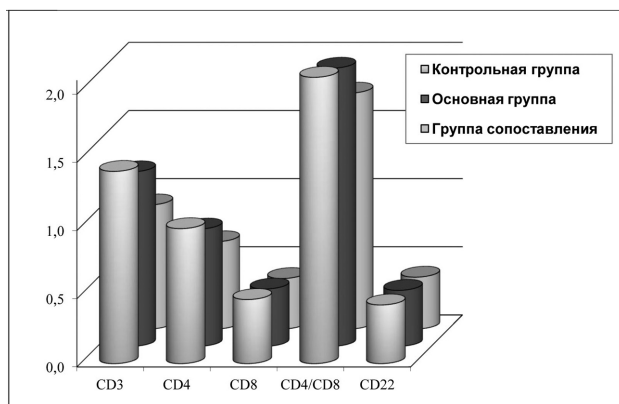


Рис. 1. Показатели клеточного звена системного иммунитета у пациентов основной группы по сравнению с группой сопоставления после лечения.

• уровень CD4-клеток у пациентов основной группы превышал средний показатель до лечения на $(45,8 \pm 5,2) \%$, в группе сопоставления разница составила $(4,9 \pm 3,8) \%$. Следовательно, разница между группами составляет $(40,9 \pm 6,4) \%$ ($p < 0,001$);

• уровень CD8- клеток в основной группе после лечения отличался на $(13,5 \pm 4,1) \%$, а в группе сопоставления различия выявлено не было ($p > 0,05$);

• иммунорегуляторный индекс в основной группе был больше ($p < 0,001$) на $(20,9 \pm 1,3) \%$ чем в группе сопоставления — (в основной группе разница с данными до лечения составила $(28,3 \pm 1,0) \%$, в группе сопоставления — $(7,4 \pm 0,9) \%$);

• уровень В-лимфоцитов после лечения в основной группе повысился на $(7,9 \pm 3,9) \%$. В группе сопоставления изменения не выявлено ($p > 0,05$).

Статистический анализ полученных данных показал, что существует выраженный параллелизм между некоторыми функциональными показателями органа зрения и рядом показателей иммунных тестов.

Динамика показателей местного иммунитета у пациентов основной группы на фоне проводимого лечения представлена в табл. 4.

Как видно из таблицы, на фоне приема иммуномодулирующего препарата у пациентов основной группы наблюдается нормализация соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости:

• уменьшение ($p < 0,001$) концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β и NTF- α) на $(16,8 \pm 0,5) \%$, на $(26,9 \pm 0,4) \%$ и на $(36,9 \pm 0,3) \%$ соответственно в сравнении с данными до лечения

• увеличение ($p < 0,001$) концентрации противовоспалительного цитокина IL-4 на $(63,8 \pm 2,6) \%$.

Динамика показателей местного иммунитета у пациентов группы сопоставления представлена в табл. 5.

В группе сопоставления уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β и NTF- α) было менее выражено и характеризовалось следующими показателями: $(7,2 \pm 0,5) \%$, $(6,5 \pm 0,4) \%$ и $(8,3 \pm 0,4) \%$ соответственно в сравнении с данными до лечения; увеличение концентрации противовоспалительного цитокина IL-4 составило $(25,2 \pm 2,1) \%$.

Таблица 4. Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов у больных основной группы под влиянием проводимого лечения ($M \pm m$)

Тесты	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=91)	
		до лечения	после лечения
IL-1 α , пкг/мл	$32,6 \pm 0,2$	$52,5 \pm 0,2^*$	$43,7 \pm 0,2^*$
IL-1 β , пкг/мл	$93,5 \pm 0,2$	$148,1 \pm 0,4^*$	$108,2 \pm 0,5^*$
NTF α , пг/мл	$108,3 \pm 0,3$	$195,6 \pm 0,4^*$	$123,5 \pm 0,5^*$
IL-4, пкг/мл	$33,0 \pm 0,2$	$14,9 \pm 0,2^*$	$24,4 \pm 0,2^*$
TGF β пкг/мл	$26,4 \pm 0,2$	$41,5 \pm 0,3^*$	$31,5 \pm 0,2^*$
IgA, г/л	$0,41 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,01^*$	$0,51 \pm 0,01^*$

Примечание. Уровень значимости различий по отношению к норме, * — $p < 0,001$.

Таблица 5. Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов у больных группы сопоставления (M±m)

Тесты	Контрольная группа (n=60)	Группа сопоставления (n=85)	
		до лечения	после лечения
IL-1α, пкг/мл	32,6±0,2	53,1±0,2*	49,3±0,2*
IL-1β, пкг/мл	93,5±0,2	144,3±0,4*	134,9±0,5*
NTFα, пг/мл	108,3±0,3	182,4±0,5*	167,3±0,5*
IL-4, пкг/мл	33,0±0,2	15,5±0,2*	19,4±0,2*
TGFβ пкг/мл	26,4±0,2	42,1±0,3*	39,6±0,2*
IgA, г/л	0,41±0,01	0,61±0,01*	0,59±0,01*

Примечание. Уровень значимости различий по отношению к норме, * — p<0,001.

Различие в показателях местного иммунитета после лечения наглядно представлено на рис. 2

Очевидно, что разница между показателями соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости в основной и в группе сопоставления составляет:

- в концентрации IL-1α — 9,6±0,7 % (p<0,001)
- в концентрации IL-1β — 20,4±0,6 %
- в концентрации NTFα — 28,6±0,6 %
- в концентрации IL-4—38,6±3,3 %

Уровень трансформирующего фактора роста β в основной группе снизился (p<0,001) после лечения с (41,5±0,3) пкг/мл до (31,5±0,2) пкг/мл, т.е. на 24,1±0,7 %. В группе сопоставления он снизился (p<0,001) после лечения с (41,5±0,3) пкг/мл до (39,6±0,2) пкг/мл, т.е. на (5,9±0,8) %. После лечения в основной группе результат был выше (p<0,001) на (18,2±1,1) %. Также выявлено снижение (p<0,001) уровня IgA на (19,0±2,0) %, что говорит о нормализации гуморального звена иммунной системы на локальном уровне.

Если говорить об эффективности применяемой терапии на основании показателей концентрации IgA, то в основной группе после лечения они изменились (p<0,001) на (19,0±2,0) %, для показателей контрольной группы статистически значимого изменения не выявлено (p>0,05).

Через год после лечения было отмечено незначительное снижение остроты зрения в основной

группе с 0,75±0,01 до 0,68±0,01, однако данные были выше, чем до лечения, что свидетельствует о необходимости через короткий промежуток времени повторения предложенной схемы лечения.

Выявлено, что применение Иммунофана у больных ВДМ способствует нормализации показателей клеточного звена системного иммунитета и показателей местного иммунитета, чего не наблюдается в контрольной группе.

Таким образом, учитывая, что у больных ВДМ отмечаются существенные нарушения клеточного иммунитета по типу вторичной иммунологической недостаточности (по относительному гиперсупрессорному варианту), можно рекомендовать наряду с традиционной терапией ВДМ, дополнительно назначать Иммунофан в виде внутримышечных инъекций по 1,0 мл 0,05 % препарата 1 раз в сутки через день в течение 10 дней.

Выводы

1. Выявлен положительный эффект проводившегося лечения на показатели клеточного звена системного иммунитета: уровень CD3-лимфоцитов после лечения увеличился на (48,8±3,7) %, CD4-клеток — на (45,8±5,2) %, CD8-клеток на (13,5±4,1) % CD4/CD8 на (28,3±1,0) %, CD22-клеток на (7,9±3,9) %. Это превышало показатели группы сопоставления на (39,2±5,5) %, (40,9±6,4) %, (13,5±4,1) %, (20,9±1,3) % и на (7,9±3,9) % соответственно (p<0,05).

2. В основной группе после лечения наблюдается уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1α, IL-1β и TNF-α) на (16,8±0,5) %, на (26,9±0,4) % и на (36,9±0,3) % соответственно в сравнении с данными до лечения (p<0,001), а также увеличение концентрации противовоспалительного цитокина IL-4 на (63,8±2,6) %. Уровень TGFβ снизился после лечения на (24,1±0,7) %, уровень IgA на (19,0±2,0) % и эти показатели значительно отличаются от показателей группы сопоставления (p<0,001).

3. Полученные данные позволяют рекомендовать, наряду с традиционной терапией ВДМ, применение препарата Иммунофан в виде внутримышечных инъекций по 1,0 мл 0,05 % препарата 1 раз в сутки через день в течение 10 дней.

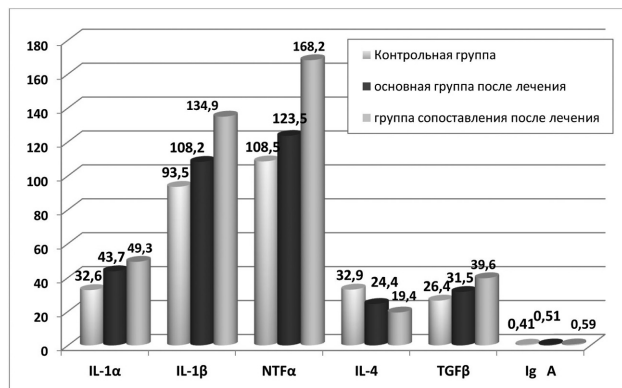


Рис. 2. Соотношение показателей про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов основной группы по сравнению с группой сопоставления после лечения.

Литература

1. **Астахов Ю. С.** Возрастная макулярная дегенерация / Астахов Ю. С., Лисочкина А. Б., Шадричев Ф. Е. // Офтальмология: национальное руководство; под ред. С. Э. Аветисова, Л. К. Мошетовой, В. В. Нероева, Х. П. Тахчиди. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. **Беленичев И. Ф.** Рациональная нейропротекция / Беленичев И. Ф., Черный В. И., Колесник Ю. М., Павлов С. В. — 2009. — 262 с.
3. **Бойко Э. В., Журавлева Л. В.** Опыт применения «Лютеин-форте» в лечении «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации // Клиническая офтальмология. — 2007. — Том 8. — № 2.
4. **Вервельская В. М.** Особенности частотно-критической и частотно-контрастной чувствительности глаза на цвета при атрофии зрительного нерва / В. М. Вервельская, О. А. Лебенкова // Актуальные вопросы социальной офтальмологии. — Вып. 2. — М., 1988. — С.43–47.
5. **Голубцов К. В.** Мелькающий свет в диагностике и лечении патологических процессов зрительной системы человека // И. Г. Куман, Т. С. Хейло, Н. А. Шигина, В. Г. Трунов, Э. А.-И. Айду, Т. А. Быкова, П. Д. Софронов, А. А. Рябцева // Информационные процессы. — Том 3. — № 2. — С.114–122.
6. **Гранстрем О. К.** и др. Кортиксин: нейропротекция на молекулярном уровне // Нейроиммунология. — 2010. — Т.8. — № 1–2. — С.34–40.
7. **Егорова Т. Е.** Антиоксиданты в лечении и профилактике сухой формы возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы // Клини. офтальмология. — 2010. — Т.11, № 2. — С.69–71.
8. **Журавлева Л. В.** Эффективность антиоксидантов в комплексном лечении больных возрастной макулодистрофией / Л. В. Журавлева, И. В. Чурилова // Материалы VII съезда офтальмологов России. — М., 2000. — С. 311.
9. **Либман Е. С.** Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации / Е. С. Либман, Е. В. Шахова // Ликвидация устранимой слепоты: Всемирная инициатива ВОЗ: материалы Российской межрегионального симпозиума. — Уфа, 2003. — С. 38–42.
10. **Либман Е. С., Шахова Е. В.** Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России // Вестник офтальмол. — 2006. — № 1. — С.35–37.
11. **Майчук Ю. Ф.** Принципы всемирной инициативы ВОЗ по ликвидации устранимой слепоты. Возможные пути их использования в Российской Федерации // Окулист. — 2003. — Т. 44. — № 4. — С.5–8.
12. **Мухина М. А.** Социальная значимость и актуальность проблемы лечения макулодистрофии / М. А. Мухина, Е. В. Сотникова, О. М. Кутепова // Матер. VII съезда офтальмологов России. — М., 2000. — С.220.
13. **Пасечникова Н. В.** Клиническая классификация и тактика лечения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. / Н. В. Пасечникова, А. Р. Король // Офтальмол. журнал. — 2010, № 2. — С.38–41.
14. **Пономарчук В. С., Иванов В. А., Филадельфос С.** Метод и устройство для дифференциальной диагностики патологических состояний сетчатки // Офтальмол. журн. — 1990. — № 8. — С.451–455.
15. **Товкач В. И.** Фотостресс обычным электроофтальмоскопом в диагностике заболеваний глаз // Воен. мед. журн. — 1977. — № 8. — С. 40–44.
16. **Фролов В. М.** Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета / В. М. Фролов, И. С. Гайдаш, Н. А. Пересадин // Лабораторное дело. — 1989. — № 6. — С.71–72.
17. Endothelial nitric oxide synthase activation by tumor necrosis factor- α / C De Palma [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and vasc. Biol. — 2006. — № 1. — P. 99–106.
18. **Friedman E.** Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration / E. Friedman [et al.] // Ophthalmology — 1995. — Vol. 102. — № 4. — P. 640–646.
19. **Friedman E.** The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration / E. Friedman // Am. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 130, № 5. — P. 658–663.
20. **Klein R., Klein B. E., Knudtson M. D.** et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113. — P. 373–380.
21. **Pierce E. A.** Prophylactic treatment of drusen in AMD / E. A. Pierce // Bio Essay — 2001. — Vol. 23. — P. 605–618.
22. Resnikoff S. et al. Bulletin of the World Health Organization. — 2004. Vol. 82(11). — P.844–851.
23. **Williamson T. H.** Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit / T. H. Williamson, A. Harris // Surv. Ophthalmol. — 1996. — № 40. — P.255 (203.)
24. **Wu G., Weiter J. J., Santos S.** et al. The macular photostress test in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration / Arch.Ophthalmol. — 1990. — Vol. 108. — P. 1556–1558.

Поступила 04.12. 2014

References

1. **Astakhov YuS, Lisochkina AB, Shadrichev FE.** Age-related macular degeneration. Ophthalmology; national guidance. Avetisov SE, Moshetova LK, Neroev VV, Takhchidi KhP. Editors. M.:GEOTAR-Media; 2008.
2. **Belenichev IF, Cherny VI, Kolesnik YuM, Pavlov SV.** Rational neuroprotection. 2009. 262 p.
3. **Boiko EV, Zhuravleva LV.** Experience of using «Lutein forte» in the treatment of «dry» form of age-related macular degeneration. Klinicheskaja oftalmologija. 2007;8(2).
4. **Vervelskaia VM, Lebenkova OA.** Features of frequency-critical and frequency-contrast sensitivity of the eye to the colors in optic atrophy. Akyualnyie voprosy sotsialnoi oftalmologii. 1988;2:43–47. In Russian.
5. **Golubtsov KV, Kheilo TS, Shigina NA, Trunov VG, Aidu EA-I, Bykova TA,** et al. The flickering light in the diagnosis and treatment of pathological processes of the human visual system. Informatsionnyie protsessy. 3(2):114–22. In Russian.

6. **Granstrem OK** et al. Cortixin: neuroprotection at the molecular level. *Neuroimmunologia*. 2010;8(1–2):34–40. In Russian.
7. **Egorova TE**. Antioxidants in the treatment and prevention of the dry form of age-related macular degeneration. Literature review. *Klin. Oftalmologiya*. 2010;11(2):69–71. In Russian.
8. **Zhuravleva LV, Churilova IV**. The effectiveness of antioxidants in complex treatment of patients with age macular degeneration. Proceedings of VII Congress of ophthalmologists of Russia. M.;2000. 311. In Russian.
9. **Libman ES, Shakhova EV**. Blindness, visual impairment and visual disability in the Russian Federation. Proceedings of Russian interregional symposium. Ufa, 2003. 38–42. In Russian.
10. **Libman ES, Shakhova EV**. Blindness and disability due to pathology of the vision in Russia. *Vestn Oftalmol*. 2006;1:35–7. In Russian.
11. **Maichuk YuF**. The principles of the WHO global initiative to eliminate avoidable blindness. Their possible use in the Russian Federation. *Okulist*. 2003;44(4):5–8. In Russian.
12. **Mukhina MA, Sotnikova EV, Kutepova OM**. Social significance and urgency of treatment of age-related macular degeneration.. Proceedings of VII Congress of ophthalmologists of Russia. M.; 2000. 220. In Russian.
13. **Pasychnikova NV, Korol AR**. Clinical classification and tactics of management of patients with age related macular degeneration. *Oftalmol Zh*. 2010;2:38–41. In Russian.
14. **Ponomarchuk VS, Ivanov VA, Fiadoer S**. Method and device for the differential diagnosis of pathological conditions of the retina. *Oftalmol Zh*. 1990;8:451–5. In Russian.
15. **Tovkach VI**. Photostress by conventional electric ophthalmoscope in the diagnosis of eye diseases. *Voien. Med. Zhurnal*. 1977;8:40–4. In Russian.
16. **Frolov VM, Gaidash IS, Peresadin NA**. Monoclonal antibodies in the study of cellular immunity. *Laboratornoye delo*. 1989;6:71–2. In Russian.
17. **C De Palma** et al. Endothelial nitric oxide synthase activation by tumor necrosis factor- α . *Arteriosclerosis, Thrombosis and vasc*. Biol. 2006;1:99–106.
18. **Friedman E et al**. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1995;102(4): 640- 6.
19. **Friedman E**. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol*. 2000;130(5):658–63.
20. **Klein R, Klein BE, Knudtson MD** et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113:373–80.
21. **Pierce EA**. Prophylactic treatment of drusen in AMD. *Bio Essay*. 2001; 23: 605–18.
22. **Resnikoff S** et al. Bulletin of the World Health Organization. 2004;82(11):844–51.
23. **Williamson TH, Harris A**. Color Doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv. Ophthalmol*.1996; 40:255(203.)
24. **Wu G, Weiter JJ, Santos S** et al. The macular photostress test indiabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Arch.Ophthalmol*. 1990;108:1556–8.

Received 04.12. 2014