

# ДИАГНОСТИКА МИОПИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ

Далидович А. А.

БГМУ, Минск

**Резюме.** В работе приведены данные о современной диагностике макулопатии при близорукости методами оптической когерентной томографии, флюоресцентной ангиографии и естественном развитии заболевания. Особое внимание уделено проявлениям хориоретинальной неоваскуляризации при патологической миопии. Точная диагностика изменений глазного дна определяет прогноз течения заболевания и выбор тактики лечения.

**Введение.** Миопия высокой степени (МВС) развивается у 2 % населения и является одной из основных причин необратимой слепоты у лиц молодого и среднего возраста во многих развитых странах. В Европе 8.8 % стойкой слепоты связаны с МВС, а в США она занимает второе место среди причин инвалидности [1]. Особенно широко заболевание представлено в странах Азии и Среднего Востока [63].

Патологическая миопии (ПМ) возникает не только при МВС, но и при близорукости средней и даже слабой степеней. Ее распространенность варьирует от такой небольшой, как 0,2 % в Египте, до такой значительной, как 9,6 %, - в Испании. В большинстве стран ПМ встречается у 1 - 4 % населения [63].

**Развитие патологической миопии.** ПМ известна также как осложненная, дегенеративная или злокачественная миопия. Клинически она отличается от «простой» близорукости, которая обусловлена дисбалансом между размером переднезадней оси (ПЗО) и преломляющей силой глаза [2]. Основная роль в патогенезе ПМ принадлежит растяжению склеры в результате изменений коллагеновых волокон и избыточного накопления гликозаминогликанов в основном веществе. На этом фоне происходят дегенеративные изменения в сосудистой и сетчатой оболочках. Патологическая миопия характеризуется значительным удлинением ПЗО, которое оказывает воздействие на зубчато-экваториальную область и задний полюс глазного яблока [3]. Дегенеративные

изменения обычно встречаются у лиц с миопией больше 6,0 Д и ПЗО длиннее 25,0 мм [4].

Аксиальное увеличение приводит к растяжению заднего сегмента глаза (задней стафиломе), что увеличивает его объем на 30 - 50 и более процентов. Стафилома развивается приблизительно в 35 % глаз с ПМ и располагается в макуле или вокруг диска зрительного нерва (ДЗН) [5]. Растяжение макулы в стафиломе может вызвать интравитреальный ретинолизис. Grossniklaus и Green предположили, что механическое натяжение ткани способствует возникновению хориоидальной ишемии, а также высвобождению факторов роста [6]. Важно, что эти изменения приводят к разрывам мембраны Бруха («лаковым» трещинам - ЛТ), атрофии ПЭС и развитию хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) – субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ). Термины «хориоидальная неоваскуляризация» или «субретинальная неоваскулярная мембрана» обозначают врастание новообразованных сосудов хориоидеи в субретинальное пространство. ХНВ с формированием СНМ возникает не только при ПМ, а при многих заболеваниях глазного дна различной этиологии и сопровождается значительными потерями центрального зрения при возникновении экссудативно-геморрагических осложнений.

Установлено, что предсказывают неблагоприятное течение ПМ и способствуют развитию СНМ «лаковые» трещины и пятнистые атрофические участки хориоретинальной ткани [7,8]. Считают, что кровеносные сосуды из подлежащих хориокапилляров растут через ЛТ или на границе атрофических зон. Hayashi и Ohno-Matsui, на основании клинических и флюоресцентноангиографических (ФАГ) исследований, определили, что хотя бы в 1/3 случаев ХНВ исходит из ЛТ или атрофических пятен [9]. Они отметили данные изменения в 80 % близоруких глаз с СНМ.

Предполагают, что любые патологические изменения, приводящие к дисбалансу во взаимодействии комплекса пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) - мембрана Бруха (м.Бруха) – хориокапилляры, локальной ишемии этих зон, могут

способствовать формированию СНМ. В ответ запускаются клеточные реакции, ведущие к образованию фиброваскулярного комплекса.

Для хориоидальной неоваскуляризации характерно нарушение нормального представительства цитокинов с усилением вазоформативного воздействия. Оно обусловлено увеличением содержания сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), снижением количества апоптогенного цитокина TNF $\alpha$ , а также ростом концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [10]. СЭФР продуцируется различными типами клеток и активно участвует в процессах неоваскулогенеза. У больных с СНМ при миопии высокой степени происходит увеличение его базального уровня, что влечет за собой повышение проницаемости сосудистой стенки с нарушением гематоофтальмического барьера. Снижение в циркуляции TNF $\alpha$  влияет на апоптоз эндотелиоцитов, определяет превалирование в хориоиде и сосудах сетчатки глаза пролиферативных процессов над апоптотическими. Увеличение количества ЦИК и длительное их персистирование способствуют отложению иммунных комплексов на базальных мембранах сосудов, что ведет к локальной активации комплемента, усилению миграции лейкоцитов и лимфоцитов в зону патологического очага и увеличению продукции цитокинов клетками эндотелия сосудов и иммуноцитами.

Кроме того, хориоидальная неоваскуляризация сопровождается общими гемодинамическими нарушениями: замедлением скорости кровотока в глазничной артерии, центральных артерии и вене сетчатки, коротких задних цилиарных артериях и повышением периферического сопротивления в глазничной артерии, которые способствуют ишемизации оболочек глаза. Полагают, что на фоне длительного снижения скорости кровотока происходит редукция просвета сосудов, снижение тонуса сосудистой стенки с ее вторичной гипоплазией. «Порочный круг» замыкается, усугубляя ишемию хориоидеи и сетчатки с увеличением количества недостаточно кровоснабжаемых зон. Это приводит к компенсаторному ремоделированию сосудов хориоидеи и появлению зон неоваскуляризации. Предполагают, что подъемы ВГД являются факторами риска в развитии СНМ при патологической миопии [11].

ХНВ – одна из наиболее частых снижающих зрение осложнений близорукости. Первым указанием на ее наличие при ПМ является острое нарушение визуса, и оно, как правило, сопровождается метаморфопсиями в центральном поле зрения. В позднюю стадию прогрессирования ХНВ может приводить к образованию скотомы и необратимой потере зрения [12,13].

Риск развития СНМ на фоне МВС варьирует от 4 до 10 % в разных регионах [14]. Длительные наблюдения во Франции показали, что через 11 лет у лиц с миопическими изменениями глазного дна ХНВ возникает в 10 % глаз [15]. Ретроспективное изучение больных моложе 50 лет в этой же стране установило, что 62 % хориоретинальной неоваскуляризации было связано с ПМ [16].

Представляют интерес и остаются противоречивыми данные о развитии ХНВ в обоих глазах. Так Fried M. и Siebert A. отметили двусторонние СНМ только в 12 % глаз больных с миопией [17]. В то же время Hotchkiss M., у 40 – 52 % больных выявили пятна Фукса (конечную стадию миопической ХНВ) в обоих глазах, а также увеличение со временем пропорции лиц с данными проявлениями (средний срок до двустороннего вовлечения составил 2,4 года с диапазоном от 0 до 8 лет) [63,18]. Время между вовлечением парных глаз варьирует от нескольких дней до многих лет.

**Диагностика клинических проявлений ХНВ при миопии.** Патологические хориоидальные сосуды распространяются через дефекты мембраны Бруха под ПЭС и образуют первый тип СНМ или пенетрируют через ПЭС в сетчатую оболочку к фоторецепторам и формируют второй тип СНМ. По внешнему виду на ФАГ СНМ классифицируют на две основных категории: оккультную (для нее характерно отсутствие четких границ и наличие диффузной, нередко многоочаговой поздней флюоресценции) и классическую (с четкими границами локальной флюоресценции). Эти две формы неоваскуляризации могут встречаться как совместно, так и независимо друг от друга.

Миопическая хориоидальная неоваскуляризация (МХНВ) отличается от ХНВ при других заболеваниях, например, при возрастной макулярной дистрофии (ВМД). Для МХНВ характерны, в основном, классические СНМ. По локализации

они подразделяются на экстрафовеальные (не менее 200 мкм от центра до фовеальной аваскулярной зоны), юкстафовеальные (1 – 199 мкм от центра до фовеальной аваскулярной зоны) и субфовеальные.

Серозная отслойка нейросенсорной сетчатки (СОНЭ) при МХНВ с трудом определяется при стереоскопическом осмотре глазного дна, поскольку она имеет небольшие размеры, как по вертикали, так и по горизонтали. В раннюю стадию развития МХНВ с серозной отслойкой нейроэпителия обычно в центре фовеа офтальмоскопируется светлоокрашенная округлая зона небольших размеров, окруженная темным гиперпигментированным кольцом. Если в эту стадию возникает ретинальное кровоизлияние, то оно, как правило, имеет округлую форму и минимальные параметры. Кровоизлияние может быть связано с наличием ЛТ и их протяженностью. Офтальмоскопически «лаковые» трещины выглядят как желто-белые центробежные линии, частично подчеркнутые пигментной пылью. Липопротеидные отложения в виде твердых экссудатов являются редким симптомом МХНВ. Миопическая стафилома видна как мозаичная бледная зона.

Появление пятна Фукса является финальной стадией развития МХНВ (прогрессирования глиоза) и чаще диагностируется после 30 лет (средний возраст - 41 год), хотя оно может возникнуть у юных больных в 14 лет [30]. 79 % больных с пятном Фукса старше 40 лет, и оно встречается в 5 – 10 % глаз в общей миопической популяции [19].

Темный цвет пятен Фукса вызван деградацией продуктов гемоглобина и гиперплазией клеток ПЭС, окружающих ХНВ [20]. Они выглядят как округлые или эллиптические очаги, преимущественно темного цвета, но могут иметь серое, желтое, красное или зеленое окрашивание. Со временем вокруг глиального очага Фукса в центре макулы возникает кольцо хориоретинальной атрофии (в 74 % и 96 % глаз через 3 и 5 лет соответственно после первичного обследования), которое продолжает увеличиваться и может вовлечь весь задний полюс [21]. При такой протяженности атрофии глаз утрачивает точку фиксации в центре макулы, развивается прогрессирующая эксцентрическая фиксация с потерей остроты зрения.

У пожилых больных с ПМ хориоидальные неоваскулярные очаги могут быть более обширными и экссудативными, чем у молодых пациентов [22]. Это связано с тем, что наиболее частой причиной ХНВ у больных старше 50 лет является ВМД, поэтому при сочетании ПМ с этим заболеванием происходит прогрессирование очага поражения в крупный дисковидный рубец. В этих случаях у пожилых больных сложно или невозможно дифференцировать ХНВ при ВМД от МХНВ [30].

**Ангиография.** Хорошо известен распространенный способ оценки ХНВ при ВМД и ПМ с помощью ФАГ. При этом идентифицируют фовеальную бессосудистую зону, локализуют ее центр и определяют границы неоваскуляризации [23]. МХНВ в 95 % глаз проявляется мягкой гиперфлюоресценцией в раннюю фазу ФАГ с минимальным истечением за границы очага [24]. Такая СНМ обычно трансформируется в маленький атрофический рубец, часто с характерным для пятна Фукса кольцом пигментации вокруг [25]. Этот вариант СНМ развивается в глазах с выраженной миопической дегенерацией, следовательно, ее рост может быть ограничен циркуляторными нарушениями в хориоиде из-за механического растяжения заднего полюса [26]. СНМ с выраженным истечением флюоресцеина на ФАГ и развитием экссудативных дисциформных изменений обычно формируется в глазах с мягкой миопической дегенерацией [27].

ФАГ помогает определить показания к терапии МХНВ. Ее визуализация может быть осложнена несколькими факторами. Возникают затруднения в различении гиперфлюоресценции мелких хориоидальных неоваскулярных очагов из коротких и неодинаковых по ширине ЛТ. Большинство МХНВ демонстрируют минимальное истечение, возможно, связанное с тем, что источник их кровоснабжения, хориокапилляры, в значительной степени «истощены» натяжением тканей. В глазах с ПМ встречаются субретинальные кровоизлияния, которые могут скрывать очаг ХНВ [28].

**Оптическая когерентная томография (ОКТ).** Новый прорыв в диагностике ретинальных заболеваний связан с внедрением в офтальмологию в 1996 году

оптической когерентной томографии. Так как данная технология позволила прижизненно визуализировать витреоретинальный интерфейс, интравитреальные слои и субретинальное пространство вместе со слоем ПЭС, были продиагностированы многие хориоретинальные заболевания с четкой анатомической локализацией патологического процесса по ОКТ изображениям макулярной области [29]. Неинвазивность и легкая выполнимость метода через различные временные интервалы делают его идеальной технологией не только для диагностики начала заболевания, но также и для мониторинга любого вида лечения.

Отражения от разных тканей представляются в форме изменений цветовой гаммы. Яркие цвета (красный и белый) представляют собой области с высокой отражающей способностью, например, комплекс ПЭС, мембраны Бруха и хориокапилляров, а темные цвета (синий и черный) соответствуют областям с низкой отражающей способностью, таким, как скопления жидкости. Отслойки ПЭС демаркированы за счет высокой рефлексивности слоя пигментного эпителия сетчатки.

С момента первого использования ОКТ технология активно модернизировалась. В 2007 году внедрено новое поколение ОКТ - спектральное или Fourier domain исследование. Однако до настоящего времени Stratus-ОСТ рассматривается как «золотой» стандарт диагностики заболеваний сетчатки шестью радиальными сканами, пересекающимися в фовеальном центре. Они позволяют идентифицировать эпиретинальные мембраны и тракции, а также увеличение толщины сетчатки за счет истечения жидкости из ретинальных и хориоидальных сосудов. ОКТ предоставляет ценную информацию о локализации и видах ХНВ. Современная цифровая ангиография и ОКТ позволяют оценить площадь, высоту, тип СНМ, ее ликеджную активность и являются необходимой частью мониторинга проводимого лечения. Картирование сетчатки дает возможность проводить точные измерения изменений толщины ее нейросенсорного отдела при сравнении сканов, получаемых в начале исследования и при дальнейшем наблюдении [30]. Сегментирование различных ретинальных слоев предполагает восприятие

интравитреальных кист, субретинальной жидкости и жидкости под ПЭС с точным подсчетом антиликвидных эффектов терапии. Эти новые модальности изображения предоставляют более точный критерий для идентификации активности заболевания, прогноза для зрения и соответствующего таймирования повторения лечения.

Корреляция между центральной ретинальной толщиной (ЦРТ) и центральной фовеальной толщиной (ЦФТ) и функциональными потерями, а также изучение тенденций к ассоциации ЦРТ и ЦФТ с улучшением зрения после различных видов лечения показало, что после введения антиСЭФР – препарата очаги с интравитреальными кистами значительно сокращаются уже в первую неделю после инъекции. При этом зоны поражения с наличием субретинальной жидкости уменьшаются только через 1 месяц после лечения. Однако именно они оказывают выраженное влияние на улучшение зрения, а рассасывание отслоек ПЭС имеет небольшое влияние на восстановление зрения, и их пропорция уменьшается постепенно медленно только к 3 месяцу наблюдения [31].

**Естественное течение заболевания.** Для определения показаний к различным видам лечения важно знать варианты естественного развития МХНВ. При данной патологии процесс захватывает центр макулярной области и все изменения, которые проявляются в ней, приводят к значительному повреждению фоторецепторов и необратимой потере центрального зрения. Исследования прогноза по остроте зрения (ОЗ) у больных с ПМ дали противоречивые результаты со значительной вариабельностью долгосрочных исходов. В литературе также приводятся разнообразные данные по развитию МХНВ без терапии [32, 33, 34, 35]. Некоторые авторы описали благоприятное течение МХНВ [36, 37], другие сообщают о низкой остроте зрения у таких больных [38, 39, 40]. Такие выводы могут быть связаны с отличиями в дизайне исследований, такими, как критерии включения (например, возраст больных, стадии ХНВ), методах оценки (не всегда использовалась ФАГ) и длительностью наблюдения. Помимо этого, в некоторые работы были включены все хориоидальные неоваскулярные очаги без рассмотрения их локализации (субфовеальная,



юкстафовеальная, экстрафовеальная), в то время как в других рассматривались только определенные локализации (например, субфовеальные и юкстафовеальные ХНВ). В большинстве работ период исследования был относительно коротким, когда пациенты наблюдались не более двух лет [41, 42, 43, 44]. Более того, значительно варьировало между исследованиями качество доказательств: данные преимущественно были получены из ретроспективных обзоров, а не из клинических трайлов.

Результаты ретроспективных исследований предоставили следующие данные. В 70 глазах с МХНВ без лечения (возраст больных варьировал от 20 до 80 лет) стабилизация или улучшение остроты зрения были отмечены в 54 % случаев в течение среднего периода наблюдения в 40,9 месяцев (от 10 до 108 месяцев). Однако в этой работе большинство глаз (64 %) уже имели низкий визус ( $\leq 0,05$ ) во время включения в исследование [45]. Подобным же образом за время наблюдения, которое длилось у большинства пациентов менее двух лет, из 42 глаз с МХНВ без лечения 43 % потеряли  $\geq 10$  букв (по карте ETDRS - эквивалентно  $\geq 2$  строчкам в таблице Снеленна) и 60 % глаз имели визус  $< 0,1$  к окончанию исследования [46]. В другой работе 14 (52 %) из 27 глаз с МХНВ потеряли  $\geq 10$  букв остроты зрения после среднего периода наблюдения в 25,5 месяцев и 12 (44 %) из них имели визус  $\leq 0,1$  [47]. Возраст больных варьировал от 19 до 73 лет. То, что потеря зрения продолжается долгосрочно, было показано в исследовании 27 глаз с МХНВ [48]. Острота зрения была  $> 0,1$  в 70 % глаз исходно и только в 4 % глаз - через 10 лет.

Hayashi K. на основании изучения 81 глаза с МХНВ показал, что возраст является самым сильным фактором риска развития хориоретинальной атрофии [49, 65]. Результаты исследования больных моложе 60 лет свидетельствуют, что если наступает стабилизация зрения, то она кратковременная и при более длительном сроке наблюдения отмечается прогрессивное снижение визуса [50]. Одним из важных факторов для оценки возможного течения заболевания является возраст больного при появлении ХНВ. Исследование 22 глаз с МХНВ у больных старше 50 лет выявило прогрессивную потерю зрения; количество глаз с ОЗ  $\leq 0,1$  увеличилось с 50 % до 73 % через год после постановки диагноза [51].

Также на естественное течение МХНВ может оказывать влияние локализация очага. В частности, было установлено, что субфовеальная ХНВ ассоциирована с худшим прогнозом для зрения, чем юкстафовеальная. Так трехлетнее наблюдение за больными показало, что семь из 9 глаз (78 %) с юкстафовеальной ХНВ имели ОЗ  $\geq 0,5$  по сравнению с двумя из 22 глаз (9%) с субфовеальной ХНВ [52].

Особый интерес представляют 39 плацебо пролеченных пациентов в III фазе трайла «Вертепорфин в фотодинамической терапии» (ВФДТ, VIP PM). До проведения двухлетнего исследования предполагали, что эти глаза имеют неблагоприятный прогноз для зрения [53]. В трайл были включены больные различного возраста (медиана равнялась 51 году в группе больных пролеченных ФДТ и 46 годам – в плацебо группе) с остротой зрения  $\geq 0,05$ . Приблизительно в  $\frac{1}{3}$  глаз ОЗ колебалась между 0,5 и 0,05 [54]. В плацебо группе у многих больных произошло быстрое прогрессирование заболевания: 20 глаз (51 %) потеряли  $\geq 8$  букв остроты зрения, 11 глаз (28 %) -  $\geq 15$  букв и 3 глаза (8 %) -  $\geq 30$  букв [54, 55]. Остроту зрения расценивали как стабильную при приобретении или потере  $< 5$  букв. Стабилизация ОЗ была отмечена в 12 глазах (31 %) и повышение (приобретение не менее 5 букв) - в 5 глазах (13 %). Не было улучшения ОЗ  $> 15$  букв ни у одного пациента. После первичного быстрого снижения средняя ОЗ оставалась относительно стабильной в течение 24 месяцев. При каждом трехмесячном визите изменения от исходной остроты зрения флюктуировали между потерей 5 и 9 букв. Следует отметить, что большинство больных, включенных в трайл, были старше среднего возраста появления МХНВ в клинической практике, хотя приблизительно половина из них были моложе 50 лет [56]. Анализ ФАГ глаз больных, которые получали плацебо, показал, что очаги исходно были преимущественно небольших размеров (90 % глаз) и классическими (79 %) [57, 58]. Однако к окончанию исследования произошло прогрессирование размеров классической МХНВ в 43 % глаз и в 28 % глаз очаги были  $> 2$  диаметров диска зрительного нерва [59, 60].

Сообщение о длительном десятилетнем наблюдении за большой популяцией больных с МХНВ по выяснению долгосрочного прогноза для зрения сделали

Yoshida T. с соавт. [61, 62]. Авторы определили, что с течением времени зрение в глазах с МХНВ прогрессивно снижается. Эта же группа исследователей провела изучение долгосрочного прогноза естественного течения заболевания в зависимости от видов МХНВ. Для этого они классифицировали СНМ на подтипы согласно их морфологии и оценили корреляцию между ними. Длительность наблюдения за больными без проведения лечения составила более пяти лет. МХНВ были разделены на 4 подтипа по их внешнему виду в начале возникновения: ХНВ с «лаковыми» трещинами (ЛТ - подтип, 44 %), подтип, подобный пятну Фукса (Ф-подтип, 30 %), подтип, подобный идиопатической ХНВ (ПИХНВ - подтип, 6 %) и ВМД-подобный подтип (ВМД - подтип, 20 %). ЛТ- и Ф-подтипы ХНВ были относительно небольшими (в среднем 0,56 диаметра ДЗН (ДДЗН) и 0,61 ДДЗН соответственно). В то время как ИПХНВ и ВМД – подтипы ХНВ имели более крупные размеры (в среднем 0,97 и 1,2 ДДЗН соответственно). Больные с Ф- и ИПХНВ – подтипами сохраняли хорошую остроту зрения, особенно, молодые пациенты, а большинство больных с ЛТ-подтипом показали значительное снижение ОЗ при долгосрочном наблюдении, главным образом, за счет рекурренции МХНВ. У пациентов с ВМД-подтипом происходило значимое снижение остроты зрения, главным образом, за счет развития со временем фиброза вокруг регрессированной ХНВ. Т.о. долгосрочный прогноз естественного развития МХНВ по ОЗ отличается среди ее подтипов. Эти данные необходимо учитывать при принятии решения о лечении больных с миопической макулопатией [63, 64, 65].

### **Выводы.**

1. Современные методы диагностики миопической макулопатии позволяют определять начальные проявления хориоидальной неоваскуляризации, предполагать вероятность ее возникновения и прогнозировать течение заболевания
2. Наиболее востребованным методом диагностики миопической макулопатии является оптическая когерентная томография в сочетании с оценкой фотоизображения глазного дна. Сопоставление этих данных дает возможность

отслеживать структурные изменения при различных стадиях заболевания и выявлять характерную для них утрату зрительных функций.

**Resume.** The article presents data on the contemporary diagnosis of maculopathy in myopia by optical coherence tomography, fluorescence angiography, and the natural development of the disease. Particular attention is paid to the manifestations of chorioretinal neovascularization in pathologic myopia. Accurate diagnosis of changes in the fundus determines prognosis and the choice of treatment.

#### Литература

1. Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia // *Ophthalmology*. 1984. – V.91. – P. 1573–81.
2. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 3// *Ophthalmology*. 2003. – V. 110. - P.667–73.
3. Bottoni F, Perego E, Airaghi P, et al. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes in high myopia // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999. – V. 237. - P.573–82.
4. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 2// *Arch Ophthalmol*. 2001. – V. 119. - P.198–207.
5. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. // *N Engl J Med* 2006. –V. 355. – P.1432–44.
6. Byeon SH, Kwon OW, Lee SC, et al. Indocyanine green angiographic features of myopic subfoveal choroidal neovascularization as a prognostic factor after photodynamic therapy// *Korean J Ophthalmol*. 2006. – V.20. - P.18–25.
7. Chan W-M, Lai TYY, Wong AL, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: a pilot study // *Br J Ophthalmol*. 2007. – V. 91. – P. 174–9.
8. Chan WM, Ohji M, Lai TY, et al. Choroidal neovascularisation in pathological myopia: an update in management // *Br J Ophthalmol*. 2005. – V. 89. – P.1522–8.
9. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model // *Arch Ophthalmol*. 2001. – V.119. – P.399–404.

10. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients // *Ophthalmology*. 1996. – V. 103. – P. 1241–4.
11. Curtin B, Karlin D. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. I. The posterior fundus // *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1970. – V. 68. – P. 312–334.
12. Degenring RF, Jonas JB. Photodynamic therapy in combination with intravitreal triamcinolone for myopic choroidal neovascularization // *Acta Ophthalmol Scand*. 2005. – V.83. – P. 621.
13. Ergun E, Heinzl H, Stur M. Prognostic factors influencing visual outcome of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia // *Am J Ophthalmol*. 2004. – V.138. – P. 434–8.
14. Fujikado T, Ohji M, Kusaka S, et al. Visual function after foveal translocation with 360-degree retinotomy and simultaneous torsional muscle surgery in patients with myopic neovascular maculopathy // *Am J Ophthalmol*. 2001. – V. 131. – P. 101–10.
15. Gelissen F, Inhoffen W, Hermann A, et al. Verteporfin photodynamic therapy for extrafoveal choroidal neovascularisation in pathologic myopia // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004. - V. 242. – P. 926–30.
16. Glacet-Bernard A, Simon P, Hamelin N, et al. Translocation of the macula for management of subfoveal choroidal neovascularization: comparison of results in age-related macular degeneration and degenerative myopia // *Am J Ophthalmol*. 2001. – V. 131. – P. 78–89.
17. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization // *Am J Ophthalmol*. 2004. – V.137. – P. 496–503.
18. Hamelin N, Glacet-Bernard A, Brindeau C, et al. Surgical treatment of subfoveal neovascularization in myopia: macular translocation vs. surgical removal // *Am J Ophthalmol*. 2002. – V. 133. – P. 530–6.
19. Hampton GR, Kohlen D, Bird AC. Visual prognosis of disciform degeneration in myopia // *Ophthalmology*. 1983. – V.90. – P. 923–6.
20. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis // *Cell*. 1996. - V. 86. – P. 353–64.
21. Hogan A, Behan U, Kilmartin DJ. Outcomes after combination photodynamic therapy and immunosuppression for inflammatory subfoveal choroidal neovascularisation // *Br J Ophthalmol*. 2005. – V. 89. - P. 1109–11.
22. Hotchkiss ML, Fine SL. Pathological myopia and choroidal neovascularization // *Am J Ophthalmol*. 1981. – V.91. – P.177–83.
23. Ichibe M, Imai K, Ohta M, et al. Foveal translocation with scleral imbrication in patients with myopic neovascular maculopathy // *Am J Ophthalmol*. 2001. - V.132. – P.164–71.
24. Ishibashi T, Hata Y, Yoshikawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997. – V.235. – P.159–67.

25. Johnson DA, Yannuzzi LA, Shakin JL, et al. Lacquer cracks following laser treatment of choroidal neovascularization in pathologic myopia // *Retina*. 1998. - V.18. - P.118–24.
26. Klein R, Green S. The development of lacquer cracks in pathologic myopia // *Am J Ophthalmol*. 1988.- V.106. - P.282–285.
27. Kojima A, Ohno-Matsui K, Teramukai S, et al. Estimation of visual outcome without treatment in patients with subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006. - V. 21. - P. 35-36.
28. Krebs I, Binder S, Stolba U, et al. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: three-year results after photodynamic therapy // *Am J Ophthalmol* 2005. - V.140. - P. 416–25.
29. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, et al. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000. - V.41.- P.3158–64.
30. Lam DS, Chan WM, Liu DT, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization of pathologic myopia in Chinese eyes—a prospective series of one and two years follow-up // *Br J Ophthalmol*. 2004. - V. 88. - P.1315–19.
31. Lam DS, Liu DT, Fan DS, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: oneyear results of a prospective series // *Eye*. 2005. - V.19. - P. 834–40.
32. Liu JH, Cheng CY, Chen SJ, et al. Visual impairment in a Taiwanese population: prevalence, causes, and socioeconomic factors // *Ophthalmic Epidemiol*. 2001. - V.8. - P.339–50.
33. Marticorena J, Gomez-Ulla F, Fernandez M, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of myopic subfoveal choroidal neovascularization // *Am J Ophthalmol*. 2006. - V.142. - P. 335–7.
34. Michaelson I. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal disorders // *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1948. - V.68. - P.137–80.
35. Montero JA, Ruiz-Moreno JM. Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic subfoveal choroidal neovascularisation // *Br J Ophthalmol*. 2003. - V.87. - P.173–6.
36. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Grossniklaus HE, et al. Clinicopathologic study after submacular removal of choroidal neovascular membranes treated with verteporfin ocular photodynamic therapy // *Am J Ophthalmol*. 2003. - V.135. - P. 343–50.
37. Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, et al. Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia // *Br J Ophthalmol*. 2005. - V.89. - P.1368–70.
38. Ohno-Matsui K, Moriyama M, Hayashi K, et al. Choroidal vein and artery occlusion following photodynamic therapy in eyes with pathologic myopia // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006. - V.244. - P.1363–6.

39. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularization in pathologic myopia // *Br J Ophthalmol*. 2003. – V.87. – P.570–3.
40. Potter MJ, Szabo SM, Ho T. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for the treatment of myopic choroidal neovascularization in a 13-year-old girl // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006. – V.244. – P.639–41.
41. Pruett R, Weiter J, Goldstein R. Myopic cracks, angioid streaks, and traumatic tears in Bruch's membrane // *Am J Ophthalmol*. 1987. – V.103. – P.537–543.
42. Ruiz-Moreno JM, de la Vega C. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in highly myopic patients // *Br J Ophthalmol*. 2001. – V. 85. - P.1041–3.
43. Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Long-term visual acuity after argon green laser photocoagulation of juxtafoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes // *Eur J Ophthalmol*. 2002. – V.12. – P.117–22.
44. Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Subretinal fibrosis after photodynamic therapy in subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic eyes // *Br J Ophthalmol*. 2003. - V.87. - P.856–9.
45. Sakaguchi H, Ikuno Y, Gomi F, et al. Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularisation associated with pathological myopia // *Br J Ophthalmol*. 2007. – V.91. – P.161–5.
46. Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003. – V.44. – P.4473–80.
47. Schnurrbusch UE, Jochmann C, Wiedemann P, et al. Quantitative assessment of the long-term effect of photodynamic therapy in patients with pathologic myopia // *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005. – V. 243. - P.829–33.
48. Schnurrbusch UE, Welt K, Horn LC, et al. Histological findings of surgically excised choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy // *Br J Ophthalmol*. 2001. - V.85. – P.1086–91.
49. Scupola A, Ventura L, Tiberti AC, et al. Histological findings of a surgically excised myopic choroidal neovascular membrane after photodynamic therapy // A case report. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004. – V.242. – P. 605–10.
50. Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, et al. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment // *Eur J Ophthalmol*. 1997. – V.7. – P.307–16.
51. Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes // *Arch Ophthalmol*. 2000. – V.118. – P.327–36.
52. Spaide RF. Choroidal neovascularization in younger patients // *Curr Opin Ophthalmol*. 1999. - V.10 – P.177–81.

53. Tabandeh H, Flynn HW Jr, Scott IU, et al. Visual acuity outcomes of patients 50 years of age and older with high myopia and untreated choroidal neovascularization // *Ophthalmology*. 1999. – V.106. – P.2063–7.
54. Tano Y. Pathologic myopia: where are we now? // *Am J Ophthalmol* 2002. - V.134. – P.645–60.
55. Tokoro T. On the definition of pathologic myopia in group studies // *Acta Ophthalmol*. 1988. – V.185. – P.107–8.
56. Uemura A, Thomas MA. Subretinal surgery for choroidal neovascularization in patients with high myopia // *Arch Ophthalmol*. 2000. – V.118. – P.344–50.
57. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1 // *Ophthalmology*. 2001. – V.108. – P.841–52.
58. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. 2-year results of a randomized clinical trial–VIP report no. 3 // *Ophthalmology*. 2003. – V.110. – P.667–73.
59. Yamamoto I, Rogers HA, Reichel E, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia // *Br J Ophthalmol*. 2007. - V.91 – P.157–60.
60. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ohtake Y, et al. Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia. A comparison between age groups // *Ophthalmology*. 2002. – V.109. – P.712–19.
61. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up // *Ophthalmology*. 2003. – V.110. – P.1297–305.
62. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Correlation with the Subtypes and the Long-Term Visual Outcome of Myopic Choroidal Neovascularization // *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2008. – V. 36 – P. 463
63. Soubrane G. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment // *Survey of ophthalmology*. – 2008. – № 2. – P. 121- 136.
64. Baba T., Ohno-Matsui K., Yoshida T., et al. Optical coherence tomography of Choroidal neovascularization in high myopia // *Acta ophthalmol scand*. – 2002. V. 80. – P 82-87.
65. Hayashi K., Ohno-Matsui K., Shimada N. Long-term pattern of progression of Myopic maculopathy // *Ophthalmology*. – 2010. – V. 117. – P. 1595-1611