

Рациональные подходы к ведению больных с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации

А.А. Гветадзе^{1,2}, Е.П. Виноградова¹, Е.А. Егоров¹

¹ РГМУ

² ГКБ № 15 имени О.М. Филатова

Rational approaches to patient managing with dry type of age-related macular degeneration (Literary review)

A.A. Gvetadze, E.P. Vinogradova, E.A. Egorov

**GOU VPO Russian State Medical University of Roszdrazv
Municipal Hospital №15 named after Filatov O.M., Moscow**

Article summarize data on etiology, pathogenesis, and possibilities of antioxidant treatment of dry type of age-related macular degeneration.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – прогрессирующее заболевание, проявляющее себя хроническим дегенеративным процессом в пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярном слое макулярной зоны сетчатки, приводящее к снижению остроты зрения и выпадению центральных участков поля зрения. ВМД – основная причина ухудшения качества

жизни, инвалидизации и слепоты у людей в возрасте старше 50 лет [4]. Ожидается, что к 2020 г. количество пациентов с ВМД удвоится. Это связано как с увеличением продолжительности жизни и со «старением» населения (прежде всего в развитых странах), так и с улучшением методов диагностики заболевания. Выявлено, что в различной степени возрастные макулярные изменения обнаруживаются более чем у 10% населения в возрасте 65–74 лет и у 25% людей старше 74 лет [11]. Доказано, что если в одном глазу зрение уже потеряно от ВМД, то риск развития слепоты второго глаза в течение 5 лет – приблизительно 12% [17]. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения [7].

Этиопатогенез ВМД сложен и на настоящий момент окончательно не раскрыт. В 2005 г. на хромосоме 1q31 был идентифицирован ген фактора Н [complement factor H

(CFH), или *HF1*). Теперь он расценивается как основной фактор риска развития ВМД [12]. Мутации гена CFH приводят к хроническому нарушению интерфейса между пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) и мембраной Бруха и к развитию клинических проявлений ВМД. Однако уже сейчас ясно, что ряд изменений в макулярной области относится к процессам нормального старения. Установлено, что одно из начальных проявлений заболевания – накопление в ПЭС липофусцина («пигмента старости»). ПЭС – полифункциональная клеточная система [5], к важнейшим свойствам которой относят: формирование гематоретинального барьера; синтез и накопление витамина А; поглощение и утилизацию отработанных концевых отделов фоторецепторов; поглощение избыточных, повреждающих квантов света; антиоксидантную защиту от свободных радикалов, перекисного окисления липидов, от токсического действия некоторых лекарственных веществ и других токсинов [1].

Клинически на начальном этапе ВМД проявляется друзами – внеклеточными депозитами, которые локализируются между базальной мембраной ПЭС и мембраной Бруха [19]. Материалом друз служат продукты метаболизма клеток ПЭС. Появляющиеся отложения между ПЭС и мембраной Бруха существенно ухудшают доставку питательных веществ и кислорода от хориокапилляров (ХК) к ПЭС и нейроэпителию (НЭ) сетчатки. Ишемия и гипоксия приводят к изменению функций окружающих ПЭС и ХК. Процесс усугубляется развитием атрофии наружного ядерного слоя сетчатки, лежащего непосредственно на базальной мембране ПЭС. ХК на время остаются неповрежденными, но при длительной атрофии ПЭС происходит их постепенная облитерация. Географическая атрофия (ГА) проявляется в виде четко очерченных бледных областей, в которых отсутствуют НЭ, ПЭС и ХК и обнажаются подлежащая склера и большие хориоидальные сосуды [2].

Существуют многочисленные классификации ВМД, однако в практической офтальмологии чаще всего пользуются разделением ВМД на две формы: «сухую» (неэкссудативную) и «влажную» (экссудативную). Около 85% случаев заболевания приходится на долю «сухой» ВМД. Выделяют следующие клинические формы «сухой» ВМД: твердые друзы, мягкие друзы, дегенерация ПЭС, которая включает в себя гиперпигментацию, гипопигментацию и мелкие очаги атрофии ПЭС, географическая атрофия, представляющая собой обширные зоны гипо- и депигментации с полным отсутствием ПЭС и хориокапилляров [16].

В исследовании AREDS (Age-Related Eye Disease Study) была использована следующая классификация неэкссудативной ВМД.

Отсутствие ВМД (категория 1 AREDS) – контрольная группа в исследовании AREDS, отсутствие или небольшое количество мелких друз (диаметр <63 мкм).

Ранняя стадия ВМД (категория 2 AREDS) – множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 мкм) или изменения ПЭС.

Промежуточная стадия ВМД (категория 3 AREDS) – множество друз среднего размера, по крайней мере одна большая друза (диаметр ≥ 125 мкм) или ГА, не затрагивающая центральной ямки.

Поздняя стадия ВМД (категория 4 AREDS) характеризуется появлением ГА ПЭС и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки [8].

Офтальмологическое обследование при «сухой» ВМД включает: сбор анамнеза, выявление жалоб на нарушения

центрального зрения, определение остроты зрения с коррекцией вдаль и вблизи, периметрию, выполнение теста Амслера, осмотр глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза методом прямой офтальмоскопии, бинокулярное исследование с помощью щелевой лампы (биомикроскопия).

Наиболее информативными методами диагностики изменений при «сухой» ВМД являются оптическая когерентная томография (ОКТ) и флюоресцентная ангиография (ФАГ) центральных отделов сетчатки. ОКТ позволяет быстро и бесконтактно оценить толщину сетчатки в макулярной зоне, контур центральной ямки. По данным ОКТ, на наличие друз указывает волнообразный контур слоя ПЭС. При этом эпителий сохраняет свою толщину, изменений фоторецепторов не определяется. При ГА на ОКТ отмечается резкое истончение сетчатки и повышение оптической плотности подлежащих тканей. Лишь в случае диспигментации ОКТ оказывается неинформативной [1]. ФАГ помогает выявить дефекты ПЭС, определить размеры атрофических изменений. При ФАГ в мягких друзах определяется раннее накопление флюоресцеина. Пропотевание отсутствует, однако может отмечаться и гиперфлюоресценция вследствие накопления липидов и нейтральных жиров [6].

Макула отвечает за остроту зрения и цветоощущение. Плазма человека в значительных количествах содержит 6 каротиноидов: α - и β -каротин, β -криптоксантин, ликопин, лютеин и зеаксантин. Но только два каротиноида, получаемые с пищей – лютеин и зеаксантин, – транспортируются в сетчатку и накапливаются в макуле, формируя желтый макулярный пигмент, или макулярный ксантофилл [13,15]. Важность макулярного пигмента объясняется его антиоксидантной активностью и способностью задерживать синий свет. С возрастом происходит снижение плотности макулярного пигмента [10], что сопровождается снижением концентрации лютеина в макуле [9].

В настоящее время при «сухой» форме ВМД лечебные мероприятия направлены на профилактику формирования новых друз, отложений липофусцина, пигментных миграций и атрофических фокусов. Доказано, что дополнительный прием витаминов антиоксидантного действия, лютеина, зеаксантина и цинка может служить профилактикой развития и/или прогрессирования ВМД, что имеет исключительно важное социальное и экономическое значение.

Исследование LUNA (LUtein Nutrition effects measured by Auto-fluorescence) показало, что добавление к рациону 12 мг лютеина и 1 мг зеаксантина в виде эфиров, 120 мг витамина С, 17,6 мг витамина Е, 10 мг цинка и 40 мкг селена приводит к значительному повышению оптической плотности макулярного пигмента в радиусе $0,5^\circ$ от центра сетчатки у большинства лиц, включая больных с ВМД [18]. Учитывая этот факт, целесообразно назначать антиоксидантную терапию при выявлении у пациентов старше 50 лет факторов риска ВМД: семейного анамнеза (наличия родственников с ВМД), курения, избыточного веса (индекс массы тела больше 30). При этом пациентам можно рекомендовать: наблюдение офтальмолога 1 раз в 6 мес., отказ от курения, диету, богатую каротиноидами, контроль артериального давления, снижение индекса массы тела, легкие физические упражнения.

Также следует остановиться на антоцианах. Они содержатся в экстракте плодов черники, которая давно известна своим благотворным влиянием на зрение и издавна использовалась с этой целью в народной медицине. Лишь в 80–е годы прошлого века было установлено, что основными действующими на зрение веществами черники

являются антоцианоиды, обладающие выраженным антиоксидантным и ангиопротективным действием. Они способствуют улучшению реологических свойств крови, снижая тонус сосудистой стенки и уменьшая тромбообразование, а также укрепляют стенку кровеносных сосудов за счет способности этих веществ влиять на регуляцию биосинтеза коллагена.

На сегодняшний день в качестве антиоксидантных препаратов в РФ зарегистрированы и применяются витаминно-минеральные комплексы, содержащие каротиноиды, экстракт черники, микроэлементы: Витрум Вижн Форте («Юнифарм»), Лютеин-Комплекс («Экомир»), Лютеин-Форте («Экомир»), Око Форте («Фармамед»), Фокус («Аквион») и др. Необходимо учитывать, что все вышеперечисленные добавки различаются по своему составу и многоцентровых, рандомизированных, длительных клинических исследований по этим препаратам не проводилось. Однако в литературе есть данные, что не все витаминно-минеральные комплексы приводят к желаемому увеличению содержания пигмента в макулярной зоне [14].

В качестве примера комплексов, содержащих все указанные компоненты, можно привести отечественную разработку **Фокус («Аквион»)**. На кафедре офтальмологии имени А.П. Нестерова лечебного факультета РГМУ на базе ГКБ № 15 имени О.М. Филатова проводилось сравнительное исследование эффективности витаминно-минерального комплекса Фокус («Аквион») и препарата Пикамилон («Акрихин») у пациентов с «сухой» формой ВМД.

Исследуемый препарат:

Фокус

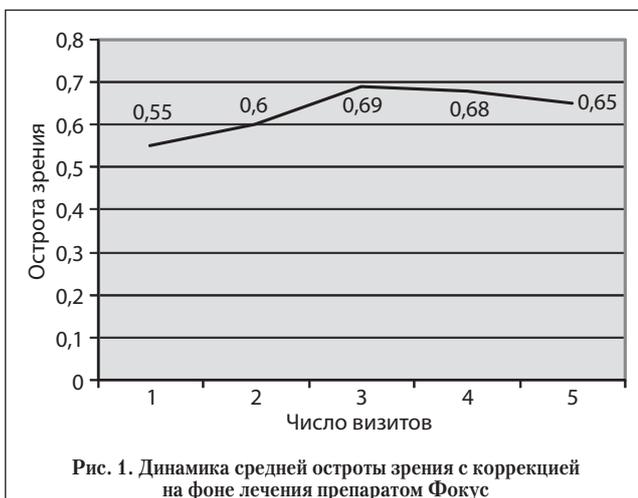
Активные вещества:

витамин А	0,5 мг
витамин С	70 мг
витамин В ₂	1,7 мг
витамин Е	10 мг
цинк	15 мг
лютеин	2 мг
экстракт черники стандартизованный (25% антоцианов)	50 мг
β-каротин	3 мг
ликопин	1 мг

Препарат сравнения:

Пикамилон

Активные компоненты: таблетки	1 табл.
никотиноил γ-аминобутират натрия	50 мг
вспомогательные вещества:	
кальция стеарат	2,5 мг
крахмал картофельный	50 мг



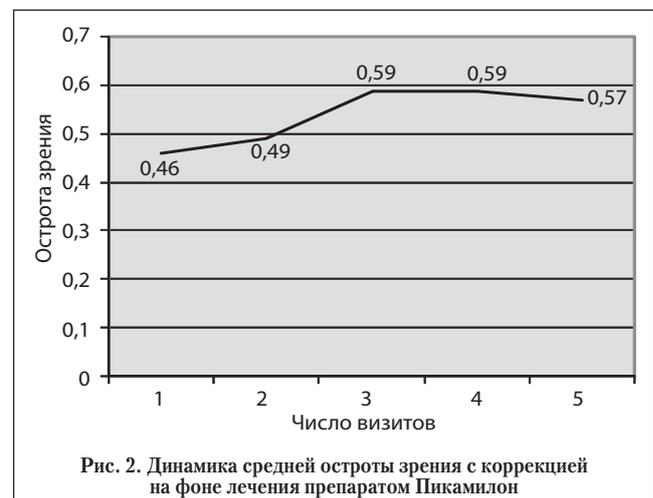
магния карбонат основной	37,5 мг
сахар	106,25 мг
тальк	1,5/3,75 мг

Общее число рандомизированных больных составило 60 человек. В основную группу больных, получавших лечение препаратом Фокус, было включено 30 пациентов: 18 женщин и 12 мужчин. Возраст пациентов колебался от 47 до 74 лет. В контрольную группу, получавшую препарат Пикамилон, вошло также 30 пациентов: 16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 46 до 69 лет. Активный период наблюдения составил 3 мес. Больные получали исследуемый препарат 1 раз/сут., препарат сравнения – 3 раза/сут. в течение 2 мес., при этом оценка состояния проводилась до и во время лечения, полное офтальмологическое исследование – во время всех визитов. Острота зрения оценивалась во время каждого визита. Среднее значение остроты зрения с коррекцией до лечения в первой группе (Фокус) составило $0,55 \pm 0,5$, во второй группе (Пикамилон) – $0,46 \pm 0,2$. Отмечалась положительная динамика в обеих исследуемых группах. В 1-й группе (препарат Фокус) увеличение остроты зрения к 5-му визиту составило 0,10 по сравнению с начальным уровнем, во 2-й группе пациентов (контрольная – препарат Пикамилон) – 0,11 ($p < 0,3$). Через месяц после окончания исследования острота зрения несколько снижалась в обеих группах (рис. 1,2).

В первой группе (препарат Фокус) количество скотом первого порядка достоверно снизилось к моменту окончания исследования на 6%, количество скотом второго порядка снизилось на 8% (разница недостоверна), количество абсолютных скотом не изменилось. Во 2-й группе пациентов (контрольная – препарат Пикамилон) количество скотом первого порядка снизилось к моменту окончания исследования на 7% (разница недостоверна), количество скотом второго порядка снизилось на 5,5% (разница недостоверна), количество абсолютных скотом не изменилось.

Средний уровень внутриглазного давления (ВГД) до начала лечения составил $19,6 \pm 1,3$ мм рт.ст. в основной группе (Фокус). Во 2-й группе (Пикамилон) – $20,3 \pm 2,4$ мм рт.ст. Изменения уровня ВГД во время исследования были статистически недостоверными.

Результаты проведенной работы свидетельствуют о высоком терапевтическом эффекте Фокуса в терапии «сухой» формы ВМД. Данные исследования показали, что применение препарата Фокус приводит к улучшению остроты зрения и состояния полей зрения. Улучшение остроты зрения было наибольшим через 42 дня применения препарата Фокус, что коррелировало с динамикой показателей состояния поля зрения. Улучшение остроты зрения было относительно стабильным в течение 60 дней приема препа-



ратов, однако отмечалось некоторое ее снижение в течение 30 дней после окончания лечения. Препарат Фокус сравним в отношении влияния на динамику зрительных функций с препаратом Пикамилон, однако отличался лучшей переносимостью. Прием биологически активной добавки к пище Фокус способствует улучшению основных зрительных функций и предотвращает прогрессирование дистрофических заболеваний сетчатки. Фокус может быть рекомендован к назначению в качестве средства профилактики и терапии у пациентов с «сухой» формой ВМД.

Помимо традиционной лекарственной терапии существуют и более радикальные методы воздействия на макулу, такие как лазерные. Они привлекли внимание офтальмологов в первую очередь своей неинвазивностью, простотой в исполнении и относительной дешевизной метода. Недавно завершено исследование Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial (САРТ) ставило задачу выяснить, может ли низкоинтенсивная лазерная коагуляция предотвратить потерю зрения у пациентов с большим количеством друз. Было обследовано 1000 человек в возрасте 50 лет и старше с наличием 10 крупных друз и более (размером более 125 мкм) и остротой зрения не менее 0,5 в лучшем глазу. Все пациенты получали лазерное лечение одного глаза, второй глаз был контрольным. Через 5–6 лет исследователи диагностировали хориоидальную неоваскуляризацию (ХНВ) и ГА. Таким образом, на сегодняшний день нет убедительных данных, указывающих на эффективность лазеркоагуляции друз при ВМД [1]. Однако проведенное Ермаковой М.В. и соавт. исследование доказало наличие положительного эффекта при применении периферической

трансклеральной ретиальной диодной лазерной коагуляции в комбинации с субтеноновыми инъекциями ретиналамина при лечении пациентов с «сухой» формой ВМД [3]. После применения диодного лазера было отмечено улучшение остроты зрения, показателей компьютерной периметрии и электрофизиологических параметров. В среднем положительный эффект был достигнут не менее чем в 71% случаев. Применение диодного лазера является перспективным направлением при лечении пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации.

В заключение стоит отметить, что предложенные подходы к диагностике и ведению больных с «сухой» формой ВМД – это отражение современного понимания этиопатогенеза заболевания и сегодняшних возможностей лечения.

Литература

1. Алтатов С.А., Щуко А.Г., Урнева Е.М., Мальшиев В.В. *Возрастная макулярная дегенерация*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 13, 35–36.
2. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. *Современные методы диагностики и лечения возрастной макулярной дистрофии* // VI Всероссийская школа офтальмолог.: Сб. науч. тр. М., 2007. С. 416–422.
3. Ермакова М.В. *Эффективность применения диодного лазера при заболеваниях заднего отдела глаза: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2009. С. 34.*
4. Журавлева Л.В., Бойко Э.В., Чурилова И.В. и др. // VI Всероссийская школа офтальмолог.: Сб. науч. тр. М., 2007. С. 275–283.
5. Зянгилова Г.Г., Антонова О.В. *Меланины глаза и токсические метаболитические производные в патологии сетчатки* // *Макула-2008: Тез. докл. Ростов н/Д, 2008. С. 15–17.*

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>