

Методы лечения сухой формы возрастной макулярной дегенерации — история и перспективы. Обзор литературы



А.Н. Куликов



М.В. Захаров



А.А. Воложев

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(3):398–404

В настоящее время возрастная макулярная дегенерация является наиболее частой причиной прогрессирующего снижения зрения, ведущего к потере трудоспособности у лиц пожилого возраста. В обзоре освещены исторические аспекты этой проблемы, факторы риска заболевания, вопросы патогенеза и классификации, современные и перспективные направления лечения. Несмотря на огромные успехи в изучении этиологии и патогенеза и усовершенствовании методов диагностики возрастной макулярной дегенерации, ее лечение остается достаточно сложной проблемой. Пока в медицине отсутствует этиотропное лечение возрастной макулярной дегенерации в связи с тем, что конкретный этиологический фактор развития заболевания до сих пор не выявлен. Единственным доказанным патогенетическим методом лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации является антиVEGF-терапия. При сухой форме возрастной макулярной дегенерации лечебные мероприятия направлены на устранение факторов риска (отказ от курения, ведение здорового образа жизни и др.) и соблюдение рекомендаций по диетическому режиму или прием антиоксидантов, минерально-витаминных комплексов и пептидных биорегуляторов. Недостатком существующих методов лечения является узкая направленность действия на один из звеньев патогенеза или применение в качестве симптоматической терапии. Анализ литературы позволил отметить использование экстракорпоральной гемокоррекции как перспективное направление в поиске методов лечения сухой формы возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, лечение сухой формы ВМД, экстракорпоральная гемокоррекция

Для цитирования: Куликов А.Н., Захаров М.В., Воложев А.А. Методы лечения сухой формы возрастной макулярной дегенерации — история и перспективы. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2023;20(3):398–404. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-398-404>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Treatment Methods Dry Form of Age Macular Degeneration — History and Prospects. Review

A.N. Hulikov, M.V. Zakharov, A.A. Volozhev

Medical Military Academy named after S.M. Hiron, Ministry of Defence of Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(3):398–404

Age related macular degeneration is a leading cause of vision loss and an increasing problem of disability throughout the world among adults. That review covers historical points, risk factors, pathogenesis, classification and current treatment ways of that pathology. The causes of age-related macular degeneration are not fully understood, in spite of keeping a great amount of knowledge at etiology, pathogenesis, diagnosis and modern types of treatment. The problem of age-related macular degeneration treatment has remained actual nowadays. Now, the medicine doesn't have etiotropic treatment of AMD, because we still don't know a definite etiologic factor of this developing disease. The main treatment for wet AMD is the injection of medications called anti-VEGF agents. Currently, treatment of dry age-related macular degeneration includes modification of risk factors (stop smoking, healthy life style and etc) and dietary supplements containing a combination of certain ingredients (vitamin C, vitamin E, zinc, copper, and lutein with zeaxanthin or beta-carotene) may be able to slow the progression of the disease. The disadvantage of current treatment methods is a narrow focus at one of the pathogenesis components or using as symptomatic therapy. The analysis of literature data has allowed noticing of using of an extracorporeal hemocorrection as perspective way at exploration of new methods of treatment of dry age-related macular degeneration.

Keywords: age-related macular degeneration, treatment of dry AMD, extracorporeal hemocorrection

For citation: Hulikov A.N., Zakharov M.V., Volozhev A.A. Treatment Methods Dry Form of Age Macular Degeneration — History and Prospects. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(3):398–404. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-398-404>

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

There is no conflict of interests

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание с преимущественным поражением хориокапилляров, мембраны Бруха, пигментного эпителия и фоторецепторных клеток центральной области глазного дна, являющееся основной причиной потери центрального зрения у пациентов старшей возрастной группы. Впервые друзы сетчатки как «коллоидные тельца» при возрастной макулярной дегенерации описал F.C. Donders в 1855 году [1]. Возрастная макулярная дегенерация как «симметричное центральное хориоретинальное заболевание, возникающее у пожилых лиц», впервые была описана S.J. Hutchinson в 1874 году [2]. В 1885 году О. Нааб впервые применил термин «сенильная макулярная дегенерация» для описания центральной дистрофии сетчатки [3]. Позднее, в 1908 году он опубликовал свой атлас по офтальмологии, в котором подробно описаны признаки возрастной макулярной дегенерации [4]. В 1973 г. J.D. Gass описал ВМД как хроническое дистрофическое заболевание с преимущественным поражением хориокапиллярного слоя, мембраны Бруха и пигментного эпителия сетчатки с последующим вовлечением фоторецепторов [5].

В настоящее время ВМД является наиболее частой причиной прогрессирующего снижения зрения, ведущего к потере трудоспособности у лиц пожилого возраста. По последним данным, в России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения [6]. Распространенность ВМД среди населения в возрасте старше 65 лет составляет 15 %, а среди лиц старше 85 лет превышает 30 %. Проявления ВМД на парном глазу

выявляются в течение 5 лет после первого, что говорит о двустороннем течении патологического процесса [7]. В 2020 г. в мире насчитывалось около 200 млн человек с признаками ВМД [8]. При этом распространенность ВМД в общей популяции больше среди лиц европеоидной расы (12,3 %), чем у лиц азиатского (7,4 %) и африканского (7,5 %) происхождения. Значимого гендерного влияния на распространенность ВМД не выявлено [9].

Исходя из того что возраст является основным фактором риска развития ВМД, частота поражения населения, вероятно, будет расти по мере увеличения средней продолжительности жизни человека.

Несмотря на многочисленные исследования, вопросы этиологии и патогенеза ВМД в настоящее время остаются до конца не выясненными и являются предметом дискуссий. В настоящее время этиопатогенез ВМД рассматривается как результат сложного многофакторного взаимодействия метаболических, функциональных, генетических факторов и факторов окружающей среды. При этом возраст является наиболее постоянным фактором риска. Уже накоплены убедительные научные и клинические данные о том, что центральным событием при ВМД является нарушение морфофункционального единства пигментного эпителия сетчатки, мембраны Бруха и хориокапиллярного слоя сосудистой оболочки глаза, проявляющееся в процессах друзогенеза, неоангиогенеза и приводящее к географической атрофии.

Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) играет важную роль в гомеостазе сетчатки. Он выполняет несколько важных функций, включая обеспечение питательными веществами, осуществление транспортировки ионов,

A.N. Hulikov, M.V. Zakharov, A.A. Volozhev

Contact information: Volozhev Aleksandr A. aleksandr-volozh@mail.ru

Treatment Methods Dry Form of Age Macular Degeneration — History and Prospects. Review

воды, конечных продуктов метаболизма из субретинального пространства в сосудистую оболочку. Кроме того, ПЭС формирует гематоофтальмический барьер, осуществляет фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов и секрецию факторов роста.

Мембрана Бруха представляет собой пластинчатый внеклеточный материал, состоящий из пяти слоев: внутренней базальной пластинки ПЭС, внутреннего коллагенового слоя, слоя эластических волокон, внешнего коллагенового слоя и внешней базальной пластинки хориокапилляров. Мембрана Бруха в сосудистой оболочке образует межкапиллярные столбы. Прогрессивные изменения, которые характеризуют раннюю стадию ВМД, включают утолщение мембраны Бруха, накопление внеклеточных отложений. Огромное количество данных литературы показывает, что утолщение мембраны Бруха приводит к нарушению диффузии кислорода, питательных веществ, ионов, воды и конечных продуктов метаболизма из ПЭС и таким образом вызывает дисфункцию на этом уровне, что может приводить к друзообразованию. Друзы представляют собой аморфные отложения, расположенные между базальной мембраной ПЭС и внутренним коллагеновым слоем [10]. Друзы состоят из белков, таких как β -амилоид, и липидов, включая неэтерифицированный холестерин и холестероловые эфиры. Иммуногистохимический анализ друз выявил множество иммуно-ассоциированных элементов и факторов воспаления, таких как С-реактивный белок, иммуноглобулины, острофазовые молекулы системы комплемента (СК), жидкофазные белковые регуляторы комплемента (Н-СФН, витронектин и кластерин), а также ингибиторы комплемента (CD35, CD46) [11]. Друзы могут различаться по размеру, форме, количеству, степени выстояния и сопутствующим изменениям ПЭС. Границы друз могут быть четкими и нечеткими в зависимости от степени разрушения ПЭС. Друзы подразделяют на истинные друзы (твердые, мягкие), псевдодрузы (кутикулярные, ретикулярные), пахидрузы.

Транспорт между сосудистой оболочкой и ПЭС происходит на уровне хориокапилляров, тонкого слоя (7–10 мкм) фенестрированных сосудов. В последние годы все больше внимания уделяется роли сосудистой оболочки при ВМД. Накопленные данные свидетельствуют о том, что хориокапилляры и сосудистая оболочка также играют ключевую роль в друзогенезе [12]. Во-первых, с возрастом происходит уменьшение диаметра хориокапилляров и просвета капилляров [13]. Хотя точная этиология и биохимический путь неизвестны, такие изменения хориокапилляров считаются процессом нормального старения и присутствуют до начала клинических проявлений. На ранних стадиях ВМД друзы тесно связаны с хориокапиллярами и с собирающими венулами хориоидеи. Предполагается, что снижение плотности и нормальных функциональных свойств хориокапиллярных сосудов приводит к образованию друз из-за недостаточной элиминации остаточного

материала от ПЭС. Обнаружено, что снижение скорости хориоидального кровотока повышает риск перехода ВМД в более позднюю стадию [14]. Следовательно, потеря хориокапилляров и снижение хориоидального кровотока также являются важными факторами, способствующими прогрессированию ВМД [15]. При этом ведутся дебаты о том, является ли дегенерация хориокапилляров причиной или же следствием воспалительной реакции, вызывающей патогенные изменения в сосудистой оболочке. Экспериментальные и клинические исследования указывают на важность локальных изменений гомеостаза с развитием метаболического ацидоза, обусловленного активацией свободнорадикальных механизмов, потенцированием перекисного окисления липидов. Продукты метаболизма, накапливаясь в тканях, оказывают повреждающее действие на клетки хориоретинальных структур.

Многие авторы к числу факторов риска относят сдвиги гемореологических показателей, а именно повышение вязкости крови, снижение ее тромболитической активности и появление патологической агрегации форменных элементов [16]. Существуют свидетельства о том, что изменение свойств клеток крови и ее вязкости особенно значимы на уровне микроциркуляции. Например, уменьшение вязкости крови в 2 раза на уровне крупного сосуда приводит к снижению вязкости в системе капилляров на два порядка. Резистентность на уровне микроциркуляторного русла составляет 70 % общего сосудистого сопротивления. Основными факторами, определяющими вязкость крови, являются свойства и состав плазмы, гематокрит, клеточная агрегация и деформируемость клеточных элементов [17]. У большинства пациентов с ВМД имеются гиперкоагуляционные сдвиги, свидетельствующие о повышении тромбогенных свойств крови, увеличении общей ее коагуляционной активности, угнетении фибринолиза, снижении активности плазминогена и его активаторов, связанные именно с возрастными изменениями в системе гемостаза [18].

Значительная роль в развитии ВМД отводится сердечно-сосудистым заболеваниям. Так, при атеросклерозе риск поражения макулярной области возрастает в 3 раза, а при наличии гипертонической болезни — в 7 раз [19]. У многих пациентов с ВМД выявляются биохимические нарушения, свойственные атеросклерозу: гиперхолестеринемия, повышенный уровень β -липопротеинов, нарушенный лецитин-холестериновый индекс. Поражение фиброзно-эластических тканей глаза при ВМД сходно по характеру с поражением мышечно-эластических артерий при атеросклерозе. В частности, наблюдается инфильтрация липидами стенок сосудов, мембраны Бруха с дальнейшим образованием друз, кальцинозом и формированием субретинальной атеросклеротической бляшки. С прогрессированием атеросклеротического процесса и дистрофических изменений заднего полюса глаза нарушения регионарной гемодинамики нарастают. Однако описаны случаи, когда при выраженном общем

атеросклерозе дистрофические изменения в сетчатке не выявлялись [20].

Еще одну важную роль в развитии патологических изменений в макулярной области отводят биологически активным веществам (факторам роста), стимулирующим миграцию клеток, их адгезию и пролиферацию, продукцию других активаторов роста, а также неогенез. Новообразование сосудов в субретинальных отделах при прогрессировании патологического процесса, согласно теории ангиогенеза, происходит за счет митоза эндотелиоцитов предсуществующих сосудов с формированием «зон роста». Основу формирования субретинальных мембран составляют те же репаративные процессы, что наблюдаются при заживлении раны: клеточный хемотаксис и митоз, синтез экстрацеллюлярного матрикса, процессы ремоделирования в новообразованной ткани [20].

Генетические исследования продемонстрировали важную роль генов, вовлеченных в патогенез ВМД. В настоящее время выделено примерно 50 таких генов. Однако по-прежнему остается недоказанным, какая именно мутация какого гена приводит к развитию возрастной макулярной дегенерации. Функционально полиморфизмы в генах, определяющих чувствительность к развитию ВМД, можно разделить на перекрывающиеся группы генов, связанные с иммунной системой (C2, C3, CFB, CFH, CFD, CFHR1, CX3CR1, HLA-C, IL8, PLEKHA1, ROPA, SERPING1, TLR3, TLR4), внеклеточным матриксом и клеточной адгезией (ACE, ARMS2, COL8A1, COL110A1, CST3, CXCR1, F13B, FBLN5, HMCN1, HTRA1, MMP9, ROBO1, TIMP3), метаболизмом липидов (LIPC, APOE, ABCA1, ABCA4, CETP, ELOVL4, LRP6, LPL, VLDLR), ангиогенезом (ACE, COL10A1, COL8A1, CST3, FBLN5, GDF6, HTRA1, LRP6, VEGFA, SERPINF1), клеточным стрессом (ABCA4, APOE, ARMS2, CST3, GSTM1, GSTP1, GSTT1, SOD2, TF, TLR3, TLR4) [21]. В 2003 году учеными был выявлен первый ген HMCN1/FBLN6, а в 2004 году — FBLN5, вероятно, играющий роль в развитии возрастной макулярной дегенерации [22]. Эти гены участвуют в формировании белковых сетей базальных мембран и устанавливают связи между коллагеном и эластином. Мутации FBLN5 и HMCN1/FBLN6, участвующие в формировании эластических волокон в мембране Бруха, ведут к изменению ее функции и нарушению фагоцитарной и лизисной способности ПЭС. Этот процесс приводит к избыточному накоплению липофусцина, появлению друз и впоследствии к формированию дефектов в мембране Бруха и атрофии ПЭС [23].

Кроме того, описаны убедительные данные о роли мутаций гена ApoE (Iq13.2) — аполипопротеина плазмы крови, входящего в состав хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности [24]. Анализ вариантов полиморфизма участка, расположенного на длинном плече 1 хромосомы Iq25–32, показал наибольшую сцепленность с заболеванием для полиморфизма Y402H (Tyr402His) гена фактора комплемента Н (complement factor Н, CFH),

расположенного в этом локусе [25]. Система комплемента регулирует атаку иммунной системы против инфекционных агентов и патологически измененных клеток без вовлечения нормальных клеток. Ген фактора комплемента Н является главным ингибитором альтернативного пути активации системы комплемента. Полиморфизм Y402H (rs1061170, T>C) приводит к гиперактивации системы комплемента по неспецифическому пути, что обуславливает накопление активированных факторов системы комплемента [26] и постепенное развитие хронического воспаления, приводящего к ишемии, дистрофии ПЭС и развитию хориоидальной неоваскуляризации. При этом риск развития ВМД в 2,5 раза выше у лиц с одним аллелем Н и в 6 раз выше — с 2 аллелями Н по сравнению с теми, кто не имеет этого аллеля [27].

Еще одним примером служат гены HTRA1 (кодируют обнаруженную в составе друз сериновую протеазу, которая вместе с факторами роста системы TGF- β 5 определяет уровень васкуляризации тканей), ARMS2/LOC387715 (ассоциирован с развитием поздних стадий ВМД) и PLEKHA1 в локусе 10q26, достоверно ассоциированные с риском развития ВМД [28]. Описывается, что у лиц, гетерозиготных по полиморфизму Y402H гена фактора комплемента Н и полиморфизму гена HTRA1, риск развития заболевания увеличивается в 2,7 раза, а у пациентов гомозиготных по этим аллелям — более чем в 10 раз [27]. В 2008 году опубликованы данные об обнаружении гена TLR3 (L412F), полиморфизм которого приводит к замене лейцитина-412 фенилаланином, в результате этого происходит инактивация аутоиммунной атаки на клетки ПЭС, что достоверно снижает риск развития географической атрофии ПЭС [29]. Описана роль ассоциации генетического полиморфизма генов CFH, CFB, CC2, CC3. Установлено, что у носителей редких вариантов гена CFH встречается большая площадь поражения сетчатки друзами. Кроме того, редкие варианты генов CFH, CFI, C9 и C3 чаще наблюдаются у пациентов с географической атрофией сетчатки ВМД [30].

Однако в целом тактика, динамика и направленность научных исследований патогенеза ВМД на современном этапе характеризуются неоднородностью и отсутствием систематизированного, конструктивного подхода к изучению явлений, лежащих в основе развития патологических изменений в пигментном эпителии сетчатки, мембране Бруха и хориокапиллярном слое сосудистой оболочки центральных отделов заднего отрезка глаза.

Выделяют две основные формы ВМД: сухую, которая является наиболее распространенной формой заболевания (около 90 % всех случаев), и влажную формы. По классификации AREDS, разработанной в ходе исследования возрастной глазной патологии, выделяют следующие стадии развития сухой формы ВМД:

- Отсутствие ВМД (AREDS 1) — характеризуется отсутствием или небольшим количеством мелких друз (диаметр < 63 микрон). Пятилетний риск развития поздней стадии 1,3 %.

• Ранняя стадия ВМД (AREDS 2) — характеризуется наличием множественных мелких друз, небольшим числом друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон) или начальными изменениями пигментного эпителия сетчатки. Пятилетний риск развития поздней стадии 18 %.

• Промежуточная стадия ВМД (AREDS 3) — характеризуется наличием множества друз среднего размера, по крайней мере, одной большой друзы (диаметр ≥ 125 микрон) или атрофией ПЭС, не затрагивающей центр макулы.

• Поздняя стадия ВМД (AREDS 4) — характеризуется географической атрофией пигментного эпителия сетчатки и хориокапиллярного слоя в макулярной области. Пятилетний риск развития поздней стадии на парном глазу 22 %.

Классификация влажной формы ВМД [31, 32]:

• преимущественно классическая ХНВ. Характеризуется наличием субретинальной неоваскулярной мембраны > 50 % площади поражения;

• минимально классическая ХНВ. Характеризуется наличием классического компонента мембраны, занимающего < 50 % площади поражения;

• скрытая ХНВ без классического компонента;

• предполагаемая ХНВ;

• ретинальная ангиоматозная пролиферация (РАП);

• идиопатическая полипептидная хориоидоваскулопатия (ИПХВ).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) в настоящее время является бесспорным лидером в выборе методов диагностики и визуализации патологии глазного дна. Благодаря стремительному развитию технологий в клинической диагностике ОКТ с современным комплексом приложений позволяет выявлять мельчайшие структурно-функциональные изменения в тканях глаза на различной глубине. Это открывает новые возможности в оценке динамики заболеваний центральной зоны глазного дна, в том числе и при ранних стадиях ВМД [33].

Среди методов лечения ВМД на данный момент применяются:

1. Медикаментозная терапия:

• антиоксиданты и минерально-витаминные комплексы,

• пептидные биорегуляторы,

• ингибиторы ангиогенеза.

2. Лазерная хирургия:

• фотодинамическая терапия,

• транспупиллярная термотерапия,

• лазеркоагуляция.

3. Хирургическое лечение:

• транслокация макулы,

• трансплантация ПЭС.

4. Лучевая терапия.

5. Искусственное зрение.

Стоит отметить, что в настоящее время при сухой форме ВМД лечебные мероприятия направлены на устранение факторов риска (отказ от курения,

ведение здорового образа жизни и др.) и соблюдение рекомендаций по диетическому режиму или прием антиоксидантов, минерально-витаминных комплексов и пептидных биорегуляторов. Масштабные рандомизированные клинические исследования (AREDS 1 и AREDS 2) доказали, что дополнительный прием омега-3 жирных кислот, витаминов, лютеина и зеаксантина оказывает на сетчатку протекторное влияние. Эффективность данных элементов доказана у пациентов в промежуточной и поздней стадии ВМД, но достигнутый эффект оказался меньше, чем эффект отказа от курения. Эффективное лечение поздней стадии географической атрофии ВМД также не существует. Все клинические испытания, проведенные ранее, не показали положительный результат, в том числе недавние исследования, сосредоточенные на модуляторах стволовых клеток [34].

В настоящее время единственным доказанным патогенетическим методом лечения влажной формы ВМД является антиVEGF-терапия (VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor, сосудистый фактор роста эндотелия сосудов). Однако описан ряд тяжелых осложнений (отслойка сетчатки, эндофтальмит, травматическая катаракта, гемофтальм) [35], при этом нередко наблюдается развитие эффекта тахифилаксии, что при высокой стоимости препаратов и необходимости многократных интравитреальных инъекций [36] делает этот метод далеко не идеальным.

Хочется отметить, что внимание многих ученых во всем мире направлено на поиск информативных, доступных и недорогих методов диагностики и лечения ранних стадий ВМД, а также на профилактические мероприятия и своевременную борьбу с заболеванием.

Одним из подходов в коррекции метаболических, гемоциркуляторных и функциональных нарушений является использование методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК). Так, например, в ряде стран (США, Германия, Чехия, Россия) ведутся работы по применению методов экстракорпоральной гемокоррекции в лечении ВМД [37]. ЭГК — высокотехнологичные процедуры очищения крови, основанные на современных нано- и биотехнологиях, в ходе которых происходит избирательное удаление из крови пациента преимущественно патогенных компонентов (антител, атерогенных липопротеидов, холестерина, иммунных комплексов, аутоиммунных клеток иммунной системы и пр.). При этом практически все полезные и важные для организма компоненты возвращаются в кровоток [38]. Патогенные компоненты плазмы крови могут селективно удаляться при помощи использования мембран с определенным размером пор (каскадная плазмифльтрация с использованием фракционаторов плазмы Evaflux™ с размером пор — 10, 20 и 30 нм); при помощи создания условий для их преципитации (H.E.L.P. ЛПНП-аферез: Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein/fibrinogen Precipitation — гепарин-индуцированная экстракорпоральная липопротеиновая/фибриногенная

преципитация); путем сорбции на специальных адсорбентах, имеющих сродство к определенным молекулам (аффинная сорбция на сорбентах Immusorba™ TR-350 и PH-350). При этом селективное отделение клеток крови обеспечивается современными центрифужными аппаратами для цитафереза (MCS⁺, Haemonetics Corp., США, Spectra Optia[®], Terumo BCT, Inc., США и др.) или специальными адсорбентами (Cellsorba™ EX, Asahi Kasei Medical Co., Ltd, Япония).

При использовании различных методов ЭГК (например, двойной каскадной плазмодифльтрации — DFPP) происходит удаление молекул большого молекулярного веса (например, фибриногена, холестерина, ЛНП, фибронектина, фактора фон Виллебранда), которые отрицательно влияют на микроциркуляцию и способствуют поддержанию хронического воспаления. ЭГК также приводит к уменьшению вязкости крови и плазмы, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, увеличивает деформируемость мембраны эритроцитов, что может также улучшать перфузию в тканях [39]. В опубликованных рандомизированных контролируемых исследованиях по использованию ЭГК при сухой форме ВМД было установлено достоверное улучшение остроты зрения в группе с применением ЭГК, а также было отмечено достоверное уменьшение области друзеноидной отслойки пигментного эпителия сетчатки [40]. Данные исследования показали отсутствие прогрессирования сухой формы ВМД в течение 2,5 года

после окончания лечения, что может свидетельствовать о замедлении или остановке прогрессирования сухой формы ВМД. Критика существующих в настоящее время доказательств, поддерживающих использование различных методов ЭГК для лечения сухой формы ВМД, основывается на недостатке понимания механизмов, в результате действия которых улучшаются морфофункциональные показатели органа зрения. В поддержку сторонников применения ЭГК немаловажным фактом является то, что, согласно рекомендациям Американского общества трансфузиологов (American Society for Apheresis — ASFA), одним из методов выбора в лечении сухой формы ВМД является реоферез.

Несмотря на огромные успехи в изучении этиологии и патогенеза и усовершенствовании методов диагностики ВМД, ее лечение остается достаточно сложной проблемой. На сегодня в медицине отсутствует этиотропное лечение ВМД в связи с тем, что конкретный этиологический фактор развития заболевания до сих пор не выявлен. Недостатком существующих методов лечения является узкая направленность действия на одно из звеньев патогенеза или применение симптоматической терапии. В связи с этим ведется поиск новых подходов и методов лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Куликов А.Н. — заключительное редактирование текста;
Захаров М.В. — научное редактирование;
Воложев А.А. — сбор и анализ материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Donders FC. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. Archiv Für Ophthalmologie. 1855;1(2):106–118.
- Hutchinson SJ. Symmetrical central choroido-retinal disease occurring in senile persons. 1873.
- Haab O. Erkrankungen der Macula lutea. Centralblatt Augenheilkd. 1885;9:384–391.
- Haab O. Atlas und Grundriss der Ophthalmoskopie und ophthalmoskopischen Diagnostik. Lehmann, 1908;2.
- Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. Arch Ophthalmol. 1973 Sep;90(3):206–217. doi: 10.1001/archoph.1973.01000050208006.
- Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России. Съезд офтальмологов России. 2000;7:209–214.
Libman ES, Shakhova EV. State and dynamics of blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. Congress of ophthalmologists of Russia. 2000;7:209–214 (In Russ.).
- Коняев Д.А., Попова Е.В., Титов А.А., Агарков Н.М., Яблоков М.М., Аксёнов В.В. Распространенность заболеваний глаза у пожилых — глобальная проблема современности. Здравоохранение Российской Федерации. 2021;65(1):62–68.
Konyayev DA, Popova EB, Titov AA, Agarkov NM, Yablokov MM, Aksenov VV. The prevalence of eye diseases in the elderly population is a global problem of modernity. Health care of the Russian Federation. 2021;65(1):62–68 (In Russ.). doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-1-62-68.
- Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. Dtsch Arztebl Int. 2020 Jul 20;117(29–30):513–520. doi: 10.3238/arztebl.2020.0513.
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. 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 Feb;2(2):e106–116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2001 Nov;20(6):705–732. doi: 10.1016/S1350-9462(01)00010-6.
- De Jong PTVM. Elusive drusen and changing terminology of AMD. Eye (Lond). 2018 May;32(5):904–914. doi: 10.1038/eye.2017.298.
- Gelfand BD, Ambati J. A Revised Hemodynamic Theory of Age-Related Macular Degeneration. Trends Mol Med. 2016 Aug;22(8):656–670. doi: 10.1016/j.molmed.2016.06.009. Epub 2016 Jul 13.
- Friedman E, Smith TR, Kuwabara T. Senile choroidal vascular patterns and drusen. Arch Ophthalmol. 1963 Feb;69:220–230. doi: 10.1001/archoph.1963.00960040226014.
- Xu W, Kuwawara T, Metelitsina TI, DuPont JC, Ying GS, Martin ER, Dunaief JL, Brucker AJ. Association of risk factors for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with decreased foveolar choroidal circulation. Am J Ophthalmol. 2010 Jul;150(1):40–47.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.041.
- Bhutto I, Luttj G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. Mol Aspects Med. 2012 Aug;33(4):295–317. doi: 10.1016/j.mam.2012.04.005.
- Колединцев М.Н., Бородовицына О.А. Роль коррекции нарушений гемодинамики и микроциркуляции в лечении возрастной макулярной дегенерации. Эффективная фармакотерапия. 2014;30:6–11.
Koledintsev MN, Borodovitsyna OA. The role of correction of hemodynamic and microcirculation disorders in the treatment of age-related macular degeneration. Effective pharmacotherapy. 2014;30:6–11 (In Russ.).
- Саркисов К.Г., Коркушко О.В., Ступина А.С. Микроциркуляция и гермология при старении человека. Проблемы старения и долголетия. 1998;7(3):269–278.
Sarkisov K.G. O.V. Korkushko, A.S. Stupin Microcirculation and hemorheology in human aging. Problems of aging and longevity. 1998;7(3):269–278 (In Russ.).
- Пименов И.В., Зайцева Н.С., Волколакова Р.Ю. Состояние гемостаза у больных с патологией сетчатки и сосудистого тракта глаза. Вестник офтальмологии. 1992;2:27–30.
Pimenov IV, Zaitseva NS, Volkolokova RYu. The state of hemostasis in patients with pathology of the retina and vascular tract of the eye. Annals of Ophthalmology. 1992;2:27–30 (In Russ.).
- Sandhu R, Sivaprasad S, Shah SP, Adewoyin T, Chong NV. Pulsatile ocular blood flow in asymmetric age-related macular degeneration. Eye (Lond). 2007 Apr;21(4):506–511. doi: 10.1038/sj.eye.6702242.
- Федотова Т.С., Хокканен В.М., Трофимова С.В. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации сетчатки. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014;12(173):325–330.
Fedotova TS, Khokkanen VM, Trofimova SV. Pathogenetic aspects of age-related macular degeneration of the retina. Annals of Orenburg State University. 2014;12(173):325–330 (In Russ.).
- Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. Clin Genet. 2013 Aug;84(2):160–166. doi: 10.1111/cge.12206.

22. Schultz DW, Klein ML, Humpert AJ, Luzier CW, Persun V, Schain M, Mahan A, Runckel C, Cassera M, Vittal V, Doyle TM, Martin TM, Weleber RG, Francis PJ, Acott TS. Analysis of the ARMD1 locus: evidence that a mutation in HEMICENTIN-1 is associated with age-related macular degeneration in a large family. *Hum Mol Genet.* 2003 Dec 15;12(24):3315–3323. doi: 10.1093/hmg/ddg348.
23. Болбас З.В., Василевская Н.А., Чикун Е.А. Возрастная макулярная дегенерация: фактор роста эндотелия сосудов VEGF, шаперон RpE65 и рецепторы семейства ppAR как перспективные мишени лекарственной терапии. *Российские медицинские вести.* 2010;1(3):37–45.
- Bolbas ZV, Vasilevskaya NA, Chikun EA. Age-related macular degeneration: vascular endothelial growth factor VEGF, chaperone RpE65 and ppAR family receptors as promising targets for drug therapy. *Russian Medical News.* 2010;1(3):37–45 (In Russ.).
24. Anderson DH, Ozaki S, Nealon M, Neitz J, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. Local cellular sources of apolipoprotein E in the human retina and retinal pigmented epithelium: implications for the process of drusen formation. *Am J Ophthalmol.* 2001 Jun;131(6):767–781. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00961-2.
25. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Noureddine M, Gilbert JR, Schetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science.* 2005 Apr 15;308(5720):419–421. doi: 10.1126/science.1110359.
26. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, San-Giovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005 Apr 15;308(5720):385–389. doi: 10.1126/science.1109557.
27. Thakkinstant A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, Zhang K, Attia J. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006 Sep 15;15(18):2784–2790. doi: 10.1093/hmg/ddl220.
28. Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, Zarepari S, Swaroop A, Iyengar SK, Klein BE, Klein R, Lee KE, Majewski J, Schultz DW, Klein ML, Seddon JM, Santangelo SL, Weeks DE, Conley YP, Mah TS, Schmidt S, Haines JL, Pericak-Vance MA, Gorin MB, Schulz HL, Pardi F, Lewis CM, Weber BH. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2005 Aug 1;14(15):2257–2264. doi: 10.1093/hmg/ddi230.
29. Yang Z, Stratton C, Francis PJ, Kleinman ME, Tan PL, Gibbs D, Tong Z, Chen H, Constantine R, Yang X, Chen Y, Zeng J, Davey L, Ma X, Hau VS, Wang C, Harmon J, Buehler J, Pearson E, Patel S, Kaminoh Y, Watkins S, Luo L, Zabriskie NA, Bernstein PS, Cho W, Schwager A, Hinton DR, Klein ML, Hamon SC, Simmons E, Yu B, Campochiaro B, Sunness JS, Campochiaro P, Jorde L, Parmigiani G, Zack DJ, Katsanis N, Ambati J, Zhang K. Toll-like receptor 3 and geographic atrophy in age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2008 Oct 2;359(14):1456–1463. doi: 10.1056/NEJMoa0802437.
30. Black JR, Clark SJ. Age-related macular degeneration: genome-wide association studies to translation. *Genet Med.* 2016 Apr;18(4):283–289. doi: 10.1038/gim.2015.70.
31. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol.* 2001 Nov;132(5):668–681. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01218-1.
32. Балашевич Л.И., Измайлов А.С., Улитина А.Ю. Модифицированная клиническая классификация возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости.* 2011;4(4):41–47.
- Balashевич LI, Izmailov AS, Ulitina AYU. Modified clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmological journals.* 2011;4(4):41–47 (In Russ.).
33. Мальцев Д.С., Куликов А.Н., Чхаблани Д., Кутик Д.С., Арсенов Н.В. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(6):15–24
- Maltsev DS, Kulikov AN, Chkhablani D, Kutik DS, Arsenov NV. Optical coherence tomography in the diagnosis and treatment of central serous chorioretinopathy. *Annals of Ophthalmology.* 2018;134(6):15–24 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201813406115.
34. Handa JT, Bowes Rickman C, Dick AD, Gorin MB, Miller JW, Toth CA, Ueffing M, Zarbin M, Farrer LA. A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration. *Nat Commun.* 2019 Jul 26;10(1):3347. doi: 10.1038/s41467-019-11262-1.
35. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Writing Committee; Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology.* 2020 Apr;127(4S):S135–S145. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.029.
36. Schaal S, Kaplan HJ, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology.* 2008 Dec;115(12):2199–2205. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.07.007.
37. Куликов А.Н., Захаров М.В., Качерович П.А., Воложев А.А., Шамрей Д.В., Харитонов А.Н. Способ лечения офтальмологических заболеваний. Патент RU 2798002, 13.06.2023.
- Kulikov AN, Zakharov MV, Kacherovich PA, Volozhev AA, Shamrey DV, Kharitonova NN. Method for the treatment of ophthalmic diseases. Patent RU 2798002, 06.13.2023 (In Russ.).
38. Мануилов А.С., Бардаков С.Н., Апчел А.В., Бельских А.Н., Захаров М.В., Тишко В.В., Иванов А.М. Опыт применения каскадной плазмодифiltrации в комбинированном лечении системной красной волчанки на фоне программного гемодиализа. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2018;20(2):115–119.
- Manuilov AS, Bardakov SN, Apchel AV, Belskih AN, Zakharov MV, Tishko VV, Ivanov AM. The experience of using cascade plasmofiltration in combined treatment with systemic lupus erythematosus on the background of programmed hemodialysis. *Vestnik of the Russian Military Medical Academy.* 2018;20(2):115–119 (In Russ.). doi: 10.17816/brmma12278.
39. Тишко В.В., Бельских А.Н., Тьренко В.В., Сизов Д.Н., Соколов А.А., Козлов К.Л., Олексюк И.Б., Шишкевич А.Н. Влияние эфферентной терапии на вязкость крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после коронарной ангиопластики и стентирования. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2014;4:7–11.
- Tishko VV, Belskikh AN, Tyrenko VV, Sizov DN, Sokolov AA, Kozlov KL, Oleksyuk IB, Shishkevich AN. Effect of efferent therapy on blood viscosity in patients with stable exertional angina after coronary angioplasty and stenting. *Vestnik of the Russian Military Medical Academy.* 2014;4:7–11 (In Russ.).
40. Blaha M, Rencova E, Langrova H, Studnicka J, Blaha V, Rozsival P, Lanska M, Sobotka L. Rheohaemapheresis in the treatment of nonvascular age-related macular degeneration. *Atheroscler Suppl.* 2013 Jan;14(1):179–184. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Куликов Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры (клиники) офтальмологии им. профессора В.В. Волкова
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Захаров Михаил Владимирович
кандидат медицинских наук, заместитель начальника кафедры нефрологии и эфферентной терапии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6549-3991>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Воложев Александр Аркадьевич
адъюнкт кафедры офтальмологии им. профессора В.В. Волкова
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-5446-5063>

ABOUT THE AUTHORS

S.M. Kirov Military Medical Academy
Kulikov Aleksey N.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department named after Professor V.V. Volkov
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

S.M. Kirov Military Medical Academy
Zakharov Mikhail V.
PhD, deputy head of the Nephrology and efferent therapy department
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6549-3991>

S.M. Kirov Military Medical Academy
Volozhev Aleksandr A.
adjunct of the Ophthalmology department named after Professor V.V. Volkov
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5446-5063>