

# Суха форма на макулна дегенерация - новости в диагностиката и лечението

Д-р Р. Кермедчиева, Д-р В. Даскалов, Д-р Т. Даскалов  
СОБАЛ „Пентаграм“ - София

## РЕЗЮМЕ

Възрастово-обусловената макулна дегенерация (МДСВ) засяга милиони хора по света и е водеща причина за слепота в световен мащаб. МДСВ се подразделя на два основни вида: суха форма в 80% до 85% от всички случаи и обикновено има по-благоприятна зрителна прогноза и неоваскуларна (влажна) форма - засяга останалите 15% до 20% и в 80% от случаите води до тежка загуба на зрение. Сухата форма се характеризира с прогресивно увреждане и атрофия на клетките на ретинния пигментен епител (RPE) и съпътстваща загуба на подлежащия хориокапиларис (CC). Наличието на друзи се счита за отличителен белег на по-ранните стадии на сухата форма на МДСВ, които могат да конфлуират и да еволюират до друзевидно отлепване на RPE. Образоването на липофусцин е наблюдавано когато митохондриалното делене е инхибирано, а нарушената характеристика на митохондриите при стареенето е важен елемент в патогенезата на МДСВ. Редица проучвания показват, че терапевтичните подходи, насочени към митохондриите на RPE, могат да осигурят ефективна стратегия за ранно лечение на заболяването. Фотобиомодулацията (ФБМ) е утвърдена неинвазивна биотехнология, базирана на светлинна енергия. Нетермичният биологичен процес се активира от специфични дължини на вълната на светлината чрез фоторецепторни молекули, задвижвайки клетъчни промени, водещи до подобрена клетъчна функция. Основен вътреклетъчен фоторецептор за червена (600-750 nm) и близка до инфрачервена (750-1100 nm) (FR/NIR) светлина е ензимът цитохром С оксидаза (CcO) в митохондриите. При серия от клинични проучвания (LIGHTSITE I-III), оценяващи ефекта на PBM при суха МДСВ, използвайки системата за доставяне на светлина Valeda®, се отчита подобрение в зрителната острота, контрастната светлочувствителност и намаление обема на друзите в макулата.

**Ключови думи:** макулна дегенерация, фотобиомодулация, друзи, valeda

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Ралица Кермедчиева ♦ СОБАЛ „Пентаграм“ ♦ ул. „Димитър Петков“, 11  
♦ 1309, София ♦ e-mail: rkermedchieva@yahoo.com

## SUMMARY

### Dry Age Related Macular Degeneration - innovations in diagnosis and treatment

**Kermedchieva, R., Daskalov, V., Daskalov, T.**

Eye Hospital Pentagon - Sofia

Age-related macular degeneration (AMD) affects millions of people worldwide and is the leading cause of blindness worldwide. AMD is divided into two main types: the dry form, which accounts for 80% to 85% of all cases and usually has a more favorable visual prognosis, and the neovascular (wet) form, which affects the remaining 15% to 20% and causes severe vision loss in 80% of cases. The dry form is characterized by progressive damage and atrophy of retinal pigment epithelial (RPE) cells and concomitant loss of the underlying choriocapillaris (CC). The presence of drusen is considered a hallmark of the earlier stages of the dry form of AMD, which may coalesce and evolve into drusen-like detachment of the RPE. Lipofuscin formation has been observed when mitochondrial fission is inhibited, and impaired mitochondrial function during aging is an important element in the pathogenesis of AMD. Several studies have shown that therapeutic approaches targeting RPE mitochondria may provide an effective strategy for early treatment of the disease. Photobiomodulation (PBM) is an established non-invasive biotechnology based on light energy. The non-thermal biological process is activated by specific wavelengths of light, via photoreceptor molecules, driving cellular changes leading to improved cellular function. The main intracellular photoreceptor for red (600-750 nm) and near-infrared (750-1100 nm) (FR/NIR) light is the enzyme cytochrome C oxidase (CcO) in mitochondria. In a series of clinical trials (LIGHTSITE I-III) evaluating the effect of PBM in dry AMD using the Valeda® light delivery system, improvements in visual acuity, contrast sensitivity, and reduction in macular drusen volume were reported.

**Key words:** AMD, photobiomodulation, drusen, valeda

**Address for correspondence:** Kermedchieva, R. ♦ Eye Hospital „Pentagram“ - Sofia ♦ 11, „Dimatar Petkov“, Str.  
♦ 1309, Sofia ♦ e-mail: rkermedchieva@yahoo.com

Възрастово-обусловената макулна дегенерация (МДСВ) засяга милиони хора по света и е водеща причина за слепота в световен мащаб.

В съответствие с расовите и етническите различия разпространението на МДСВ се увеличава с превес сред бялата раса. Разпространението на МДСВ е 12,33% в Европа, 7,38% в Азия и 7,50% в Африка. Със застаряването на световното население се прогнозира, че броят на страдащите ще достигне 284 милиона през 2040 г. Поради най-високото разпространение на това заболяване в Европа се очаква общият брой на бъдещите пациенти на този континент да надмине всички останали (1).

МДСВ се подразделя на два основни вида: суха форма в 80% до 85% от всички случаи и обикновено има по-благоприятна зрителна прогноза и неоваскуларна (влажна) форма – засяга останалите 15% до 20% и в 80% от случаите води до тежка загуба на зрение.

Патогенетичният механизъм на МДСВ не е напълно изяснен, но се смята, че няколко фактора играят роля – оксидативен стрес, възпаление, исхемия, както и генетични фактори.

Сухата форма се характеризира с прогресивно увреждане и атрофия на клетките на ретинния пигментен епител (RPE) и съпътстваща загуба на подлежащия хориокапиларис (CC), докато при влажната форма основният патогенетичен фактор е хипоксията вследствие на изразената атрофия на хориокапилариса, предизвиквайки производство на растежни фактори (VEGF), които индуцират образуването на хороидална неоваскуларизация (CNV) (2).

Наличието на друзи се счита за отличителен белег на по-ранните стадии на сухата форма на МДСВ, които могат да конфлуират и да еволюират до друзевидно отлепване на RPE. Това нарушава взаимодействието между м. Брух и RPE, инхибирайки функцията на RPE и транспорта на фоторецепторни остатъци до хориокапилариса, което допълнително улеснява натрупването на липофусцин и други свързани продукти,

включително N-ретинилиден-N-ретилилетаноламинът (A2E), който е страничен продукт на зрителния цикъл и е основният компонент на липофусцина, индуцирайки увреждане на ДНК на RPE клетките (3,4). Освен това образуването на липофусцин е наблюдавано когато митохондриалното делене е инхибирано, а нарушената характеристика на митохондриите при стареенето е важен елемент в патогенезата на МДСВ (5,6).

**Митохондриите са от съществено значение за много клетъчни функции, включително:**

- Синтеза на АТФ чрез окислително фосфорилиране.
- Регулирането на вътреклетъчната калциева хомеостаза.
- Генерирането на реактивни кислородни видове (ROS) от електронно-транспортната верига (ETC) – ROS окисляват митохондриалните липиди, протеини и ДНК.
- Регулирането на апоптозата – излишъкът от ROS или интрамитохондриален калций може да доведе до активиране на пътящата на клетъчна смърт.
- С напредване на възрастта се натрупват мутации в mtDNA и нарушаване на митохондриалната структура, което допринася за развитието на дегенеративни заболявания на ретината (7)
- Старееенето е признат фактор, свързан с митохондриална дисфункция (8)

Други важни рискови фактори за развитието на МДСВ са: стресовите фактори на околната среда, включително тютюнопушене и излагане на ултравиолетова и синя светлина (9). Проучванията показват, че активирането на комплементния път и последващият мембранно-атакуващ комплекс (MAC) играе ключова роля в загубата на хориокапиларис и в развитието на МДСВ и Географска атрофия (10). Генетичните рискови фактори са също от значение – генетичните полиморфизми на комплементния фактор H (CFH) допринасят за патологията на МДСВ.

Редица проучванията показват, че терапевтичните подходи, насочени към митохондриите на RPE, могат да осигурят ефективна стратегия за ранно лечение на заболяването (11,12,13).

Най-актуалната клинична класификация за МДСВ е класификацията на Бекман, която се основава на лезии в очното дъно в рамките на два дискови диаметъра от фовеята при пациенти над 55-годишна възраст, определяйки степените на лека, средно тежка и напреднала (Географска атрофия).

Диагностиката при макулна дегенерация се осъществява с Фундусова автофлуоресценция (FAF) и Оптична кохерентна томография (ОСТ).

FAF ни дава точна информация за обхвата на лезията много по-добре от цветно изображение или клиничен преглед, тъй като лезиите изглеждат тъмносиви или черни, поради липсата на ретинален пигментен епител (RPE), който осигурява автофлуоресцентния сигнал. Местоположението на атрофичните лезии и посоката им на растеж варират, което е от значение за зрителната прогноза (15).

ОСТ дава точна локализация на лезията спрямо фовеята, което не е толкова прецизно при FAF, предвид блокирането на AF сигнала около фовеята. Методът позволява да се видят ранните стадии на атрофия и идентификация на биомаркери за по-бърз растеж на лезията. Ранното идентифициране на случаи с висок риск от прогресия до Географска атрофия е важно за потенциалните лечения, които ще станат достъпни в близко бъдеще (16).

За забавяне на прогресията при леката форма на заболяването и за профилактика се препоръчват промени в начина на живот – богати на антиоксиданти храни и омега-3 и омега-6 мастни киселини (открити в рибата), заедно с редуциране на тегло и отказване от тютюнопушенето, както и прием на хранителни добавки и витамини със специален състав (AREDS2), като демонстрира 25% намаление на прогресията до напреднала форма на МДСВ. (17)



## ФОТОБИОМОДУЛАЦИЯ

Фотобиомодуляцията (ФБМ) е утвърдена неинвазивна биотехнология, базирана на светлинна енергия. Нетермичният биологичен процес се активира от специфични дължини на вълната на светлината чрез фоторецепторни молекули, клетъчни промени, водещи до подобрена клетъчна функция. Основен вътреклетъчен фоторецептор за червена (600-750 nm) и близка до инфрачервена (750-1100 nm) (FR/NIR) светлина е ензимът цитохром С оксидаза (Cco) в митохондриите. Cco катализира преноса на електрони от цитохром С към молекулен кислород, насърчавайки повишен синтез на аденозин трифосфат (АТФ). Съществуват също така доказателства, че FR/NIR светлината увеличава бионаличността на азотен оксид (NO) чрез множество механизми, активирайки транскрип-

ционни фактори, водещи до повишена генна експресия и регулация на гени в антиоксидантните пътища, имунна модулация и увеличаване на митохондриалната биогенеза.<sup>(18)</sup>

Системата за светлинно лечение Valeda ((LumiThera Valeda®) използва 3 различни дължини на вълната: жълта светлина (590 nm), червена светлина (660 nm) и близка инфрачервена (невидима) светлина (850 nm) на принципа на фотобиомодулация. Устройството е одобрено за лечение на суха МДСВ в Европа от 2019 г., а през 2024 г. получава разрешение от Американската Агенция

по храните и лекарствата (FDA).

При серия от клинични проучвания (LIGHTSITE I- III), оценяващи ефекта на РВМ при суха МДСВ, използвайки системата за доставяне на светлина Valeda®, се отчита подобрение на зрителната острота, контрастната светлочувствителност и намаляване обема на друзите в макулата (19,20).

Планът за лечение включва серия от 9 процедури, приблизително 3 пъти седмично в продължение на 3 до 5 седмици. Всяка сесия на лечение отнема около 5 минути на око през отворени и затворени клепачи.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** *Широкото разпространение и нарушеното качество на живот на пациентите прави това заболяване социално значимо. Тази нова терапия дава реален шанс за пациентите при лечението и забавянето на прогресията на сухата форма на МДСВ, подобрявайки качеството им на живот.*

## Библиография

- Ryo Kawasaki, Miho Yasuda, Su Jeong Song, Shih-Jen Chen, Jost B Jonas, Jie Jin Wang, Paul Mitchell, Tien YWong, *The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology* 2010;117, 921-927
- Janusz Blaziak, *Senescence in the pathogenesis of the age-related macular degeneration*, 2020 Mar;77(5):789-805
- Cabral de Guimaraes TA, Daich Varela M, Georgiou M, Mihaelides M., *Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions*, Br J Ophthalmol 2022;106:297-304.
- König J, Ott C, Hugo M, Jung T, Bulteau AL, Grune T, Höhn A. *Mitochondrial contribution to lipofuscin formation. Redox Biol.* 2017 Apr;11:673-681. doi: 10.1016/j.redox.2017.01.017. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28160744;
- Katz ML. *Potential role of retinal pigment epithelial lipofuscin accumulation in age-related macular degeneration. Arch Gerontol Geriatr.* 2002 May-Jun;34(3):359-70.
- Sparrow JR, Zhou J, Cai B. *DNA is a target of the photodynamic effects elicited in A2E-laden RPE by blue-light illumination. Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 May;44(5):2245-51.
- Eells JT. *Mitochondrial Dysfunction in the Aging Retina. Biology (Basel).* 2019 May 11;8(2):31.
- Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, Neufeld AH. *Age-related increase in mitochondrial DNA damage and loss of DNA repair capacity in the neural retina. Neurobiol Aging.* 2010 Nov;31(11):2002-10.
- Zhou H, Zhang H, Yu A, Xie J. *Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. BMC Ophthalmol.* 2018 Dec 20;18(1):331.
- Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, Drack AV, Stone EM, Tucker BA, Mullins RF. *Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. Prog Retin Eye Res.* 2015 Mar;45:1-29.
- Feher J, Kovacs I, Artico M, Cavallotti C, Papale A, Balacco Gabrieli C. *Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. Neurobiol Aging.* 2006 Jul;27(7):983-93.
- Fisher CR, Ferrington DA. *Perspective on AMD Pathobiology: A Bioenergetic Crisis in the RPE. Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Mar 20;59(4):AMD41-AMD47.
- Terluk MR, Kapphahn RJ, Soukup LM, Gong H, Gallardo C, Montezuma SR, Ferrington DA. *Investigating mitochondria as a target for treating age-related macular degeneration. J Neurosci.* 2015 May 6;35(18):7304-11.
- Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. *Clinical classification of age-related macular degeneration. Ophthalmology.* 2013 Apr;120(4):844-51.
- Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S; FAM-Study Group. *Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol.* 2007 Mar;143(3):463-72.
- Wu Z, Luu CD, Hodgson LAB, Caruso E, Tindill N, Aung KZ, McGuinness MB, Makeyeva G, Chen FK, Chakravarthy U, Arnold JJ, Heriot WJ, Durkin SR, Guymer RH. *Prospective Longitudinal Evaluation of Nascent Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmol Retina.* 2020 Jun;4(6):568-575.
- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. *Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA.* 2013 May 15;309(19):2005-15.
- Valter K, Tedford SE, Eells JT, Tedford CE. *Photobiomodulation use in ophthalmology - an overview of translational research from bench to bedside. Front Ophthalmol (Lausanne).* 2024 Aug 15;4:1388602.
- Boyer D, Hu A, Warrow D, Xavier S, Gonzalez V, Lad E, Rosen RB, Do D, Schneiderman T, Ho A, Munk MR, Jaffe G, Tedford SE, Croissant CL, Walker M, Rückert R, Tedford CE. *LIGHTSITE III: 13-Month Efficacy and Safety Evaluation of Multiwavelength Photobiomodulation in Nonexudative (Dry) Age-Related Macular Degeneration Using the Lumithera Valeda Light Delivery System. Retina.* 2024 Mar 1;44(3):487-497.
- Franceschelli S, D'Andrea P, Farina M, Galenga CE, Grilli A, Pesce M, Di Donato A, Lucchetta D, Ambrosini G, Benedetti S, Benedetti M, Lobefalo L. *Short term effects of extremely low irradiance photobiomodulation on retinal function, in age related macular degeneration. Eur J Ophthalmol.* 2024 Nov;34(6):2014-2019.