УДК 617.72-07
ГРНТИ 76.29.56
ВАК 14.01.07

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ «ОКУВАЙТ ЛЮТЕИНА» НА УРОВЕНЬ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ МАКУЛЯРНОГО ПИГМЕНТА ПРИ ПОМОЩИ ГЕТЕРОХРОМАТИЧЕСКОЙ ФЛИКЕР ФОТОМЕТРИИ

© *Ю. С. Астахов, А. Б. Лисочкина, П. А. Нечипоренко, А. Н. Тележина*

Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ **В статье представлены результаты исследования по применению прибора QuantifEYE для измерения оптической плотности макулярного пигмента у пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации. Представлен анализ зависимости уровня оптической плотности макулярного пигмента от режима лечения.**

✧ ***Ключевые слова:*** макулярный пигмент; оптическая плотность макулярного пигмента; гетерохроматическая фликер фотометрия; лютеин; зеаксантин.

ВВЕДЕНИЕ

Вследствие старения населения, во всем мире отмечается постоянная тенденция роста распространенности возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Прогнозируется, что число случаев ВМД к 2050 году достигнет 17,8 миллионов [15]. Несмотря на то, что на сегодняшний день не существует лечения, способного полностью восстановить потерю зрения вследствие макулярной дегенерации, некоторые биологически активные нутриенты и лекарственные средства могут сохранить или даже улучшить зрение у пациентов с «сухой» формой ВМД. Увеличение потребления таких веществ может являться безопасной, простой и эффективной мерой для улучшения зрительных функций и предполагаемого снижения риска некоторых глазных заболеваний, в том числе ВМД. Два таких нутриента, лютеин и зеаксантин, были обнаружены в макуле в 1985 г., но их функциональная роль проясняется только в последние годы [11].

Под термином макулярный пигмент в офтальмологии понимают ксантофиллы (преимущественно лютеин и зеаксантин), сконцентрированные в макулярной зоне сетчатки и придающие ей желтую окраску [3]. Лютеин и зеаксантин являются структурными изомерами и принадлежат к классу молекул каротиноидов. Из более чем 600 каротиноидов, известных в природе, только 50 поступают в человеческий организм с пищей при обычной диете, и лишь 14 из них обнаруживаются в сыворотке крови. Из этих четырнадцати только лютеин и зеаксантин, а также их метаболиты можно обнаружить в макуле, где они определяются в наиболее высоких концентрациях по сравнению со всеми остальными тканями организма человека, что предполагает важную функциональную роль этих молекул в сетчатке [10]. Лютеин и зеаксантин, как и другие каротиноиды, не синтезируются в организме. Поэтому они должны поступать исключительно с пищей; богатыми источниками являются темно-зеленые листовые овощи, такие как шпинат и капуста, а также различные оранжевые и желтые фрукты и овощи [12], например, тыква, сладкий перец, горох. Преобладающим ксантофиллом во всех источниках является лютеин [14]. Макулярный пигмент откладывается преимущественно в фовеа, в описанном Friedrich Henle в 1832 году наружном плексиформном слое, который состоит из аксонов фовеальных колбочек, и в парафовеа; он обнаруживается также во внутреннем плексиформном слое сетчатки. Концентрация макулярного пигмента достигает максимума в центре макулы, фовеоле, а на расстоянии нескольких миллиметров его содержание снижается в 100 раз. По отношению к зеаксантину лютеин преобладает в периферической зоне сетчатке; так, отношение лютеина к зеаксантину меняется приблизительно от 1 : 2,4 в центральной части сетчатки до 2 : 1 на периферии [6, 7].

В настоящее время функциональная роль макулярных каротиноидов окончательно не ясна. Тем не менее, на основании их известных биологических, оптических и фотохимических свойств можно с достаточной уверенностью предполагать некоторые их функции в сетчатке человеческого глаза. Важнейшими предполагаемыми функциями глазных каротиноидов принято считать фильтрацию голубого света и связанное с этим уменьшение слепимости (glare); сведение к минимуму хроматических аббераций, оптимизацию контрастной чувствительности и, благодаря этому, улучшение способности глаза различать мелкие детали рассматриваемых предметов; а также поддержание жизнеспособности клеток за счет нейтрализации активных форм кислорода [20].

В различных эпидемиологических исследованиях обсуждалась возможность использования сывороточных уровней каротиноидов или пищевых опросов с целью распределения пациентов на группы для статистической обработки, однако имеются достаточные доказательства того, что данные методы являются слабыми индикаторами истинных тканевых уровней каротиноидов в макуле. Поэтому все больший интерес привлекают к себе различные неинвазивные способы измерения количества и соответствующего пространственного распределения макулярных каротиноидов.

Поскольку в эпидемиологических исследованиях была установлена связь содержания лютеина и зеаксантина с защитным эффектом в отношении ВМД, можно сделать вывод о том, что уровень оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП) в центральной зоне сетчатки может служить индикатором риска возникновения и прогрессирования ВМД [13, 9, 17, 18, 19]. Действительно, в ряде исследований было продемонстрировано, что у здоровых людей отмечаются более высокие уровни ОПМП по сравнению с пациентами с установленным диагнозом ВМД [4, 5]. В то же время пониженное содержание макулярного пигмента является одним из доказанных факторов риска развития ВМД, в связи с чем назначение лютеина и зеаксантина в комплексном лечении больных ВМД предотвращает опасность потери центрального зрения и развития неоваскуляризации [1]. Кроме того, учитывая оптические свойства каротиноидов, следует полагать, что прием пищевых лютеин- и/или зеаксантин-содержащих добавок может улучшить качественные характеристики зрения, в том числе и у здоровых людей [2].

Для оценки макулярного пигмента в клинических условиях было разработано несколько методов, включая: 1) психофизиологическую фотометрию, 2) отражательную спектроскопию глазного дна, 3) рамановскую спектроскопию и 4) аутофлюоресцентную спектроскопию. Психофизиологические методики (гетерохроматическая фликер фотометрия), отражательная спектроскопия глазного дна и аутофлюоресценция являются методиками, основанными на получении изображения (image-based), рамановская спектроскопия относится к методикам, основанным на получении сигнала (signal-based). Наиболее широко применяемыми методами являются гетерохроматическая фликер фотометрия и рамановская спектроскопия.

Метод гетерохроматической фликер фотометрии (heterochromatic flicker photometry) впервые был описан в 1970-х гг. Принцип метода основан на свойствах поглощения света макулярным пигментом и его распределении на глазном дне. Тестируемому глазу поочередно предъявляются два источника монохроматического света, один из которых в значительной степени поглощается макулярным пигментом (голубой свет с длиной волны 460 нм), а второй — не поглощается (зеленый свет с длиной волны 550 нм). Так как макулярный пигмент поглощает свет с длиной волны 460 нм, то голубой свет становится «тусклым» по сравнению с зеленым светом (длина волны 550 нм). Таким образом, пациент будет воспринимать мерцание (flicker) голубого и зеленого света. Мерцание исчезнет, когда интенсивность голубого света увеличится до интенсивности зеленого света. Это принимается за ожидаемый результат, и интенсивность голубого света регистрируется. Процедура повторяется в референтной точке, например, в 5° или 7° эксцентричнее точки фиксации, где оптически макулярный пигмент не определяется. ОПМП определяется посредством вычисления соотношения интенсивности голубого света в точке фиксации и в референтной точке [16].

Этот психофизиологический метод измерения ОПМП относительно прост для выполнения. При этом с помощью увеличения размера тестируемого поля может быть оценено и пространственное распределение макулярного пигмента. Важным преимуществом метода является то, что на измерения, которые основаны на соотношениях параметров в пределах сетчатки, не влияют оптические свойства глаза и состояние преретинальных сред [8]. Кроме того, метод не требует расширения зрачка, а для обучения оператора с целью получения достоверных результатов требуется достаточно короткое время. Основные недостатки методики связаны с необходимостью обучения пациента, который должен быть контактен, иметь сохраненную центральную фиксацию и достаточную остроту зрения.

Прибор QuantifEYE (ZeaVision, USA), который применялся в данном исследовании, основан на принципе гетерохроматической фликер фотометрии. При помощи QuantifEYE можно измерить ОПМП в пределах от 0,1 до $0,9 \pm 0,05$, что позволяет оценить степень риска развития или прогрессирования ВМД у данного конкретного пациента: риск тем выше, чем ниже уровень ОПМП. Основной областью применения прибора является скрининг ВМД, но в данном исследовании мы обратили внимание на другую возможность использования получаемых данных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить показатели ОПМП у пациентов с разными стадиями «сухой» формы ВМД, длительное время принимавших пищевые добавки, содержащие лютеин и зеаксантин («Окувайт Лютеин», Bausch & Lomb, USA).

Таблица 1

Динамика за 2 года по данным функциональных методов исследования

Метод	В среднем по группе		Достоверность
	в 2009 г.	в 2011 г.	
Острота зрения	0,65 ± 0,03	0,64 ± 0,04	p > 0,3
Средняя СЧЦЗС* (дБ)	12,7 ± 0,8	14,3 ± 0,7	p < 0,001
* — светочувствительность в центральной зоне сетчатки			

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основную группу вошли 62 пациента (18 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 43 до 84 лет (в среднем 66 ± 1 лет), всего 101 глаз с установленным диагнозом «сухой» формы ВМД. Все пациенты в основной группе в течение двух лет принимали препарат «Окувайт Лютеин» с целью лечения «сухой» формы ВМД. В зависимости от стадии ВМД и от режима приема препарата все пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы.

В первую подгруппу вошли пациенты со стадией ВМД 1 по AREDS, имевшие минимальные видимые изменения в макулярной зоне, либо характерные для «сухой» формы ВМД изменения аутофлюоресценции глазного дна, которые получали «Окувайт Лютеин» по одной таблетке два раза в день в течение одного месяца 3–4 раза в год.

Во вторую подгруппу были включены пациенты со стадией ВМД 2 по AREDS, принимавшие «Окувайт Лютеин» по одной таблетке два раза в день в течение четырех месяцев 2 раза в год.

Третью подгруппу составили пациенты со стадией ВМД 3 по AREDS, причем у многих из них на втором глазу имелась «влажная» форма ВМД. Таким образом, у пациентов в этой подгруппе включенный в данное исследование глаз был лучшим, в связи с чем режим лечения был намеренно усилен вплоть до постоянного приема по одной таблетке два раза в день. Некоторым пациентам, учитывая степень изменений в макулярной зоне, был назначен постоянный прием «Окувайт Лютеина» по две таблетки два раза в день.

В группу контроля вошли 28 здоровых добровольцев (8 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 24 до 50 лет (в среднем 30 ± 1 лет), не получавших пищевых добавок.

При обследовании всех пациентов основной группы выполнялись следующие методы офтальмологического исследования: визометрия, определение ОПМП, микропериметрия, исследование аутофлюоресценции глазного дна. Результаты визометрии, микропериметрии и аутофлюоресценции глазного дна оценивались в динамике за 2 года. Уровни ОПМП оценивались в зависимости от режима лечения и сравнивались с группой контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния макулярной зоны в динамике. За 2 года наблюдения в среднем по группе не было отмечено динамики по остроте зрения, а по уровню средней светочувствительности в центральной зоне сетчатки (по данным микропериметрии) зафиксировано статистически достоверное улучшение (табл. 1). По данным исследования аутофлюоресценции глазного дна, в 31,6 % случаев наблюдалась минимальная отрицательная динамика, отражающая закономерное течение дегенеративного процесса, а в 68,4 % случаев динамики отмечено не было. Ни в одном случае не произошло перехода ВМД из «сухой» формы во «влажную».

Оценка уровня ОПМП в зависимости от режима лечения

В первой подгруппе, включавшей пациентов с наиболее легкой степенью поражения сетчатки, но уже получающих лечение, среднее значение ОПМП составило 0,42 ± 0,03. Во второй подгруппе, у пациентов с более выраженными изменениями в макулярной зоне и с незначительно усиленным (по сравнению с первой подгруппой) режимом лечения ОПМП оказалась в среднем равной 0,36 ± 0,04. В третьей подгруппе, куда входили пациенты уже с промежуточной стадией ВМД, но на фоне максимально усиленной терапии, среднее значение ОПМП оказалось 0,43 ± 0,03, то есть наиболее высоким среди всех групп пациентов в данном исследовании.

Обращает на себя внимание тот факт, что средний уровень ОПМП у молодых здоровых людей из контрольной группы (0,35 ± 0,02) был ниже, чем у пациентов из основной группы. Это наблюдение, вероятно, можно объяснить тем, что добровольцы в группе контроля не получали никаких пищевых добавок и/или специальной диеты. Поэтому этот факт указывает на положительный эффект от приема лютеин- и зеаксантин-содержащих препаратов. Самые высокие показатели ОПМП в третьей подгруппе, по всей видимости, обусловлены наиболее интенсивным режимом лечения у пациентов данной подгруппы. Взаимосвязь между уровнями ОПМП в разных подгруппах и режимом лечения нагляднее представлена в таблице 2.

Таблица 1

Динамика за 2 года по данным функциональных методов исследования

Стадия ВМД	Средний уровень ОПМП	Режим приема препарата «Окувайт Лютеин»
Группа контроля	0,35 ± 0,02	нет
AREDS 1	0,42 ± 0,03	1 т. × 2 р/д по 1 мес. × 3–4 р/год
AREDS 2	0,36 ± 0,04	1 т. × 2 р/д по 4 мес. × 2 р/год
AREDS 3	0,43 ± 0,03	1 т. × 2 р/д постоянно

ВЫВОДЫ

В результате обследования у пациентов из основной группы были выявлены более высокие показатели ОПМП по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокие значения ОПМП были зафиксированы в группе пациентов со стадией ВМД 3 по AREDS, получавших препарат в усиленном режиме. Данные результаты свидетельствуют о целесообразности своевременного назначения пациентам с «сухой» формой ВМД лютеин- и зеаксантинсодержащих препаратов, в частности «Окувайт Лютеин». Динамическое наблюдение за пациентами с «сухой» формой ВМД подтверждает хорошие функциональные и морфологические результаты такой терапии.

Новых подход к оценке данных, получаемых при помощи прибора QuantifEYE, позволяет осуществлять наблюдение в динамике за состоянием сетчатки у пациентов с ВМД, используя значения ОПМП в качестве одного из объективных критериев эффективности лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Журавлева Л. В., Бойко Э. В.* Опыт применения «Лютеин–форте» в лечении «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации // Клиническая офтальмология. — 2007. — № 2. — С. 5–6.
2. *Леонова Е. С., Щекотов Е. В.* Влияние Окувайт лютеина на состояние профессионально-значимых зрительных функций машинистов локомотивов // Офтальмологические ведомости. — 2010. — Т3. — № 3. — С. 79–82.
3. *Beatty S., Nolan J., Kavanagh H., O'Donovan O.* Macular pigment optical density and its relationship with serum and dietary levels of lutein and zeaxanthin // Archives of Biochemistry and Biophysics. — 2004. — Vol. 430. — № 1. — P. 70–76.
4. *Beatty S., Murray I. J., Henson D. B. et al.* Macular pigment and risk for agerelated macular degeneration in subjects from a Northern European population // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2001. — Vol. 42. — № 2. — P. 439–446.
5. *Bernstein P. S., Zhao D. Y., Wintch S. W., et al.* Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients // Ophthalmology. — 2002. — Vol.109. — № 10. — P. 1780–1787.
6. *Bone R. A., Landrum J. T., Fernandez L., Tarsis S. L.* Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 1988. — Vol. 29. — № 6. — P. 843–849.
7. *Bone R. A., Landrum J. T., Friedes L. M., Gomez C. M. et al.* Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina // Experimental Eye Research. — 1997. — Vol. 64. — № 2. — P. 211–218.
8. *Ciulla T., Hammond B. R. Jr, Yung C. W., Pratt L. M.* Macular pigment optical density before and after cataract extraction // Investigative Ophthalmology & Visual Science. — 2001. — Vol. 42. — P. 1338–1341.
9. *Delcourt C., Carriere I., Delage M., et al.* Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2006. — Vol. 47. — № 6. — P.2329-2335.
10. *Handelman G. J., Dratz E. A., Reay C. C., van Kuijk J. G.* Carotenoids in the human macula and whole retina // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 1988. — Vol. 29. — № 6. — P. 850–855.
11. *Landrum J. T., Bone R. A.* Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment // Archives of Biochemistry and Biophysics. — 2001. — Vol. 385. — № 1. — P. 28–40.
12. *Mangels A. R., Holden J. M., Beecher G. R. et al.* Carotenoid content of fruits and vegetables: an evaluation of analytic data // Journal of the American Dietetic Association. — 1993. — Vol. 93. — № 3. — P. 284–296.
13. *Moeller S. M., Parekh N., Tinker L., et al.* Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Agerelated Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative // Archives of Ophthalmology. — 2006. — Vol. 24. — № 8. — P. 1151–1162.
14. *Muller H.* Die tagliche Aufnahme von Carotinoiden (Carotine und Xanthophylle) aus Gesamtnahrungsproben und die Carotinoidgehalte ausgewahlter Gemuse und Obstarten // Z. Ernahrungswiss. — 1996. — Vol. 35. — P. 45–50.
15. *Rein D. B., Wittenborn J. S,. Zhang X. et al.* Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments // Archives of Ophthalmology. — 2009. — Vol. 27. — № 4. — P. 533–540.
16. *Snodderly D. M., Hammond B. R.* In vivo psychophysical assessment of nutritional and environmental influences on human ocular tissues: lens and macular pigment. In: Taylor AJ, ed. Nu-

tritional and environmental influences on the eye. Boca Raton, FL: CRC Press. — 1999. — P. 251–73.
17. *Tan J. S., Wang J. J., Flood V. et al.* Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study // Ophthalmology. — 2008. — Vol. 115. — № 2. — P. 334–341.
18. The Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration // Archives of Ophthalmology. — 1993. — Vol. 111 — № 1. — P. 104–109.
19. *Vu H. T., Robman L., McCarty C. A., Taylor H. R., Hodge A.* Does dietary lutein and zeaxanthin increase the risk of age related macular degeneration? The Melbourne Visual Impairment Project // British Journal of Ophthalmology. — 2006. — Vol. 90. — № 3. — P. 389–390.
20. *Whitehead Jeffrey , MD; Julie A. Mares, PhD; Ronald P. Danis, MD* Macular Pigment A Review of Current Knowledge // Arch. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 124. — P. 1038–1045.

THE ASSESSMENT OF THE OCUVITE LUTEIN IMPACT ON THE LEVEL OF MACULAR PIGMENT OPTICAL DENSITY USING HETEROCHROMATIC FLICKER PHOTOMETRY

Astakhov Y. S., Lisochkina A. B., Nechiporenko P. A., Telezhina A. N.

✧ **Summary.** This article describes the study results on measuring the macular pigment optical density with QuantifEYE in patients with dry age-related macular degeneration. The correlation between the macular pigment optical density level and treatment regimen was analyzed.

✧ **Key words:** macular pigment; macular pigment optical density; heterochromatic flicker photometry; lutein; zeaxanthin.

Сведения об авторах:

Астахов Юрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Лисочкина Алла Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корпус 16. E-mail: allan@bk.ru.

Нечипоренко Павел Андреевич — кандидат медицинских наук, ассистент. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корпус 16. E-mail: paul_because@mail.ru.

Тележина Анастасия Николаевна — офтальмолог, аспирант. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корпус 16. E-mail: anastel-84@mail.ru.

Astakhov Yury Sergeevich — doctor of medical science, professor, head of department. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Lisochkina Alla Borisovna — candidate of medical science, assistant professor. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: allan@bk.ru.

Nechiporenko Pavel Andreevich — candidate of medical science, assistant professor. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: paul_because@mail.ru.

Telezhina Anastasiya Nikolaevna — ophthalmologist, aspirant. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: anastel-84@mail.ru.