

Возрастная макулярная дегенерация: новое средство для профилактики и лечения

Ж.Г. Оганезова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Резюме

Авторы обсуждают механизмы развития возрастной макулярной дегенерации и возможности ее профилактики и лечения. Проведен обзор исследований препаратов, содержащих лютеин и полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты. Представлены результаты изучения нового препарата Лютамакс Дуо, свидетельствующие о его эффективности при ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, лютеин, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Abstract

A new drug for treatment and prophylaxis of age-related macular degeneration

Oganezova J.G.

RNIMU named after Pirogov N.I.

Authors discuss mechanisms of age-related macular degeneration development and possibilities of its treatment. The overall analysis of studies of drugs containing lutein and omega-3 polyunsaturated fatty acids was carried out. Research data proving the efficacy of a new drug Lutamax Duo in AMD is also presented.

Key words: age-related macular degeneration, lutein, omega-3-polyunsaturated acids.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин слепоты среди взрослых в развитых странах мира и третьей причиной

слепоты во всем мире [1, 2]. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 человек на 1 тыс. населения [3]. ВМД – это прогрессирующее хроническое дистрофиче-

ское заболевание глаз, в результате которого первично поражаются хориокапилляры, мембрана Бруха, пигментный эпителий сетчатки и фоторецепторы, что в конечном итоге приводит к потере центрального зрения и инвалидизации людей преимущественно старше 60 лет.

В настоящее время выделено два взаимодополняющих процесса, лежащих в основе развития ВМД: гиперинсоляция и атеросклероз сосудов сетчатки. При атеросклерозе любой локализации риск поражения макулярной области возрастает в 3 раза, а при наличии артериальной гипертензии – в 7 раз. Кроме того, установлено снижение регионального кровоснабжения у большей части больных ВМД, отмечена тенденция к снижению гемодинамических показателей по мере прогрессирования дистрофического процесса.

К факторам риска ВМД относят следующие: женский пол, светлый цвет глаз, генетическую предрасположенность, курение [4], артериальную гипертензию, наличие избыточного веса, диету, богатую липидами (насыщенные жиры и холестерин), употребление алкоголя, гиперинсоляцию. Медицинская и экономическая значимость этой патологии связана с быстрой потерей центрального зрения, что приводит к утрате общей работоспособности. Степень тяжести процесса и потери центрального зрения зависит от формы ВМД и близости процесса к центральной ямке сетчатки. При этом парный глаз поражается не позднее чем через 5 лет после заболевания первого.

Существуют многочисленные классификации ВМД, однако в практической офтальмологии чаще всего разделяют ВМД на 2 формы: «сухую» (неэкссудативную) и «влажную» (экссудативную). Также ВМД подразделяют на неоваскулярный тип и географическую атрофию. **С учетом классификации AREDS (Age-Related Eye Disease Study) в течении ВМД различают 4 стадии [5]:**

- 1-я – отсутствие заболевания (отсутствие или небольшое количество твердых друз (диаметр <63 мкм));
- 2-я – ранняя (начальная) (множественные твердые друзы, небольшое число мягких друз (диаметр – от 63 до 124 мкм));
- 3-я – промежуточная (множество мягких друз, по крайней мере 1 сливная друза (диаметр – до 125 мкм) или географическая атрофия, не затрагивающая центральной ямки);
- 4-я – поздняя (географическая атрофия ретинального пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки и неоваскулярная макулопатия: серозная и/или геморрагическая отслойка нейроэпителия или ретинального пигментного эпителия, липидные отложения, субретинальная и субпигментная неоваскуляризация, образование дисковидного рубца).

Одним из начальных проявлений заболевания является накопление в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС) липофусцина. ПЭС формирует гематоретинальный барьер, синтезирует и накапливает витамин А, поглощает и утилизирует отработанные концевые отделы фоторецепторов, поглощает избыточные, повреждающие кванты света, обеспечивает антиоксидантную защиту от свободных радикалов, перекисного окисления липидов, от токсического действия некоторых лекарственных веществ и других токсинов [6]. Клинически на начальном этапе ВМД проявляется друзами – внеклеточными депозитами, которые локализуются между базальной мембраной ПЭС и мембраной Бруха. Материалом для друз служат продукты метаболизма клеток ПЭС. Появляющиеся отложения между ПЭС и мембраной Бруха существенно ухудшают доставку питательных веществ и кислорода от хориокапилляров к ПЭС и нейроэпителию сетчатки. Ишемия и гипоксия приводят к изменению функций окружающих

ПЭС и хориокапилляров. Процесс усугубляется развитием атрофии наружного ядерного слоя сетчатки, лежащего непосредственно на базальной мембране ПЭС.

В дальнейшем в патологический процесс включаются нарушения в системе комплемента, ведущие к экспрессии цитокинов и изменению баланса между протеолитическими ферментами и их ингибиторами. Это потенцирует разрушения в пигментном слое сетчатки и нейроэпителии. Географическая атрофия проявляется в виде четко очерченных бледных областей, в которых отсутствуют нейроэпителий сетчатки, ПЭС и хориокапилляры и обнажаются подлежащая склера и большие хориоидальные сосуды.

На фоне заболевания происходит более активная выработка эндотелиального фактора роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), являющегося мощным стимулятором ангиогенеза. Новообразованные сосуды могут распространяться вначале под ПЭС и вызывать его отслойку. В дальнейшем происходят перфорация ПЭС и отслойка нейроэпителия [7]. По мере прогрессирования процесса формируется хориоидальная неоваскулярная мембрана, увеличивается количество соединительной ткани и, как правило, формируется фиброзный рубец [8].

Выявить симптомы ВМД пациент может самостоятельно, проведя тест с решеткой Амслера. Для подтверждения необходимо провести диагностику с помощью оптической когерентной томографии, которая позволит оценить топографию и морфологию макулы и даст возможность выявить структурные изменения на самых ранних стадиях заболевания. Основным достоинством данного метода является возможность дифференцировать оптическую структуру сетчатки, выявить недоступные при офтальмоскопии утолщения сетчатки, интратетинальные патологические процессы, а также помочь в оценке реакции сетчатки на лечение. Для диагностики ВМД широко используются электрофизиологические методы исследования и флюоресцентная ангиография сетчатки.

Медикаментозное лечение ВМД, применяемое в настоящее время в клинической практике, не способно привести к существенному регрессу заболевания, а лазерное и хирургическое лечение неоваскулярной формы ВМД и фотодинамическая терапия имеют ряд ограничений [9, 10]. В борьбе с ВМД важную роль играют профилактика и ранняя диагностика заболевания. Профилактика ВМД должна включать в себя отказ от курения, соблюдение здорового образа жизни, сбалансированное питание.

В последнее время интерес исследователей сосредоточился на возможностях омега-3-длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), а именно докозагексаеновой кислоты (ДГК), которая участвует в качестве ключевого компонента в превращении зрительного пигмента родопсина и необходима для генерации импульса зрительного нерва, а также для профилактики и лечения ВМД [11]. К системным эффектам ДГК следует отнести ее участие в биосинтезе тканевых гормонов резольвина и нейропротектина D1. Биологическая роль первого – это ингибирование воспалительных процессов [12], а второй относится к наиболее важным эндогенным нейропротекторам. Получены убедительные экспериментальные доказательства того, что нейропротектин D1 снижает степень повреждения сетчатки и роговицы, а также степень поражения ЦНС при инсульте [13]. Этот тканевый гормон обладает доказанной антиапоптотической активностью, в частности, он способен снижать апоптоз нейронов и клеток пигментного эпителия сетчатки, вероятно, путем активации сигнальной трансдукции в каскадах PI3K/Akt и mTOR/p70S6K [14].

Существует прямая дозозависимость между уровнем поступающей в организм ДГК и содержанием нейпротектина D1: увеличение количества ДГК в рационе приводит к очевидному накоплению нейпротектина-D1 в клетках ретинального пигментного эпителия, причем высвобождение гормона происходит в основном в апикальной области наружного сегмента палочек. Сопоставляя эти данные с патогенетическими процессами, происходящими в сетчатке на фоне ВМД, резонно полагать: антиапоптотический потенциал ДГК чрезвычайно важен для замедления прогрессирования ВМД, что показывает актуальность применения этого нутриента в комплексной терапии пациентов с ВМД [15].

Положительный эффект потребления при ВМД омега-3 ПНЖК, которые присутствуют в большей степени в жирных сортах рыбы, был продемонстрирован как в исследованиях на лабораторных животных, так и в клинических исследованиях [16]. Так, в метаанализе Chong и соавт. проводилось изучение систематического обзора данных о потреблении омега-3 ПНЖК и потреблении рыбы с целью первичной профилактики ВМД [17]. В результате было отобрано 9 исследований, включавших 88 974 человека, из которых 3203 страдали ВМД. Было продемонстрировано, что высокий уровень потребления омега-3 ПНЖК снижал риск развития ВМД на 38% ([ОШ] 0,62; 95% [ДИ] 0,48–0,82).

Одной из первых работ, в которой изучалась данная проблема, является многоцентровое популяционное исследование EUREYE. Его целью была оценка влияния употребления европейцами продуктов питания, содержащих ДГК и эйкозапентаеновую кислоту, на формирование ВМД [18]. Участниками исследования стали 4753 человека в возрасте ≥ 65 лет, у которых при помощи анкетирования были получены сведения о питании за предшествующие 12 мес. Среди обследованных пациентов у 158 были обнаружены признаки ВМД той или иной степени выраженности. В результате было показано, что употребление в пищу жирной рыбы 1 раз в неделю по сравнению с ее употреблением менее 1 раза в неделю снижает риск возникновения неоваскулярного типа ВМД в 2 раза.

Помимо ПНЖК внимание исследователей привлекают каротиноиды. Около 50 каротиноидов обнаружено в желто-оранжевых фруктах и темно-зеленых овощах. Человек не способен синтезировать каротиноиды, поэтому их поступление в организм напрямую связано с питанием. Плазма человека в значительных количествах содержит 6 каротиноидов: α - и β -каротин (содержатся в моркови), β -криптоксантин (в цитрусовых), ликопин (в томатах), лютеин (в шпинате) и зеаксантин (в кукурузе). Однако только лютеин и зеаксантин транспортируются в сетчатку, где они формируют желтый макулярный пигмент или макулярный ксантофилл [19].

Как продемонстрировали гистологические исследования, макулярные пигменты расположены в слое волокон Генле или аксонов фоторецепторов. В результате свет, прежде чем попадает на светочувствительный наружный сегмент фоторецепторов, проходит через желтый пигмент. Таким образом, макулярный пигмент осуществляет функцию внутриглазного и пререцепторного ультрафиолетового фильтра. Лютеин и зеаксантин располагаются не только перед фоторецепторами в качестве пассивного оптического фильтра. Они обнаружены, хотя и в меньших концентрациях, в наружном сегменте фоторецепторов [20]. Таким образом, лютеин и зеаксантин задерживают избыток света синей части видимого спектра и защищают клетки сетчатки от разрушения свободными радикалами [21]. В некото-

рых исследованиях было доказано уменьшение распространенности ВМД среди лиц, потребляющих в пищу большое количество каротиноидов лютеина и зеаксантина [22, 23]. Потребление лютеина и его концентрацию можно анализировать, оценивая оптическую плотность макулярного пигмента с помощью сканирующей лазерной офтальмоскопии и других методов [24, 25].

С целью изучения влияния лютеина и лютеина с антиоксидантами, витаминами и минералами на зрительную функцию и клиническое течение ВМД было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование LAST [26]. В ходе исследования в течение 12 мес. проводилось наблюдение за 90 пациентами с ВМД. Они были разделены на 3 группы: в 1-й группе больные получали 10 мг лютеина, во 2-й группе – 10 мг лютеина, антиоксиданты, витамины и минералы (в т.ч. цинк, бета-каротин и витамины С и Е), в 3-й группе – плацебо. В результате исследования было показано, что у пациентов 1-й и 2-й групп увеличилась плотность макулярного пигмента и улучшилась острота зрения. У пациентов 3-й группы, которые получали плацебо, изменений зрения и плотности макулярного пигмента выявлено не было. Также в этом исследовании было показано, что лютеин лучше усваивается и депонируется в тканях глаза, если поступает в организм отдельно от витаминно-минерального комплекса.

Таким образом, в профилактике и лечении ВМД важную роль играют такие биологически активные вещества, как лютеин и омега-3 ПНЖК. Организм не синтезирует эти вещества, и мы обязаны получать их с пищей, употребляя высококачественные комплексы биологически активных веществ. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован ряд биологически активных композиций, соответствующих последним тенденциям в лечении «сухой» формы ВМД. Оптимальным по составу средством является комплексная биологически активная добавка Лютамакс Дуо (Австрия), 1 капсула которой содержит 10 мг природного высокоочищенного этерифицированного лютеина (95% чистого лютеина и 5% зеаксантина) и 330 мг омега-3 ПНЖК, 240 мг из которых приходится на ДГК. Лютамакс Дуо по сравнению с имеющимися на рынке средствами отличается большей биодоступностью лютеина в этерифицированной форме [27] и более высоким содержанием омега-3 ПНЖК. Также Лютамакс Дуо не является поливитаминной композицией, поскольку доказано, что лютеин лучше депонируется в тканях глаза, если поступает в организм без витаминно-минерального комплекса [26].

Эффективность и безопасность приема Лютамакс Дуо были доказаны в клинических исследованиях. Одной из таких работ явилось плацебо-контролируемое исследование LISA (Lutein Intervention Study Austria), проведенное Weigert и соавт., по применению данного средства у пациентов с ВМД [28]. В нем приняли участие 126 человек в возрасте от 50 до 90 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе (84 человека) получали Лютамакс Дуо, во 2-й (42 человека) – плацебо, прием средства продолжался в течение 6 мес. Предписанная дозировка Лютамакс Дуо в первые 3 мес. от начала исследования была 20 мг 1 р./сут и в течение следующих 3 мес. (с 4-го по 6-й от начала исследования) по 10 мг 1 р./сут. Для оценки потребления лютеина измеряли оптическую плотность макулярного пигмента, также выполнялась оптическая когерентная томография.

В результате исследования было показано, что оптическая плотность макулярного пигмента значительно увели-

валась уже через 1 мес. в группе пациентов, принимавших Лютамакс Дуо ($27,9 \pm 2,9\%$, $p < 0,001$), по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо ($0,7 \pm 3,9\%$). Также было выявлено повышение остроты зрения у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й. Эффект повышения остроты зрения составил 2,1 буквы ($p = 0,07$). При проведении более детального анализа была продемонстрирована достоверная положительная корреляционная зависимость между увеличением оптической плотности макулярного пигмента и остроты зрения, что было выявлено через 6 мес. лечения ($r = 0,27$, $p = 0,013$).

Сегодня сочетание лютеина и омега-3 ПНЖК занимает ведущее место в профилактике и лечении ВМД. Биологически активная добавка Лютамакс Дуо в капсулах по 10 мг австрийского производства является лидером в группе средств подобного назначения, т.к. уровень содержания активных компонентов обеспечивает эффективное замедление прогрессирования ВМД и соответствует рекомендуемым нормам потребления на фоне этого заболевания (исследование LISA). Особо следует подчеркнуть универсальность Лютамакс Дуо, который применяется как для лечения ВМД любой стадии, так и для профилактики данного заболевания. Лютамакс Дуо широко применяется в странах Евросоюза. Подтвержденные независимой клинической экспертизой высокая степень безопасности и отсутствие побочных эффектов средства позволяют рекомендовать его широкому кругу пациентов, в особенности тем, у кого имеются факторы риска возникновения ВМД. Дополнительно следует отметить, что эффект стабильного депонирования лютеина наступает только после приема в течение 3–6 мес.

Литература

1. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C. et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States // *Arch Ophthalmol*. 2004. Vol. 122. P. 477–485.
2. Resnais S., PascoHni D., Etya'ale D. et al. Global data on visual impairment in the year 2002 // *Bull World Health Organ*. 2004. Vol. 82. P. 844–845.
3. Клинические рекомендации. Офтальмология / под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. Раздел: Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 164.
4. Chakravarthy U., Augood C., Bentham G.C. et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study // *Ophthalmology*. 2007. Vol. 114. P. 1157–1163.
5. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8 // *Arch. Ophthalmol*. 2001. Vol. 119. P. 1417–1436.
6. Алтатов С.А., Щуко А.Г., Урнева Е.М., Мальшев В.В. Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 13, 35–36.
7. Grossniklaus H.E. Histopathologic and Ultrastructural Findings of Surgically Excised Choroidal Neovascularization // *Arch. Ophthalmology*. 1998. Vol. 116. P. 745–749.
8. Lafaut B.A., Aisenbrey S., Broecke C.V. et al. Clinicopathological correlation of deep retinal vascular anomalous complex in age-related macular degeneration // *Br. J. Ophthalmology*. 2000. Vol. 84. P. 1269–1274.
9. RAD Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. Radiation therapy for age-macular degeneration. // *Ophthalmol*. 1999. Vol. 106. P. 2247.

10. Bressler N.M., Bressler S.B. Photodynamic therapy with vertoporphin (visudin): impact on ophthalmology and visual sciences // *Ophthalmol.* 2000. Vol. 41. P. 628.
11. Jeffrey B. et al. The Role of Docosahexaenoic Acid in Retinal Function // *Lipids.* 2001. Vol. 36. No. 9. P. 859–871.
12. Chiang N., Arita M., Serhan C.N. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes // *Nature.* 2007. Vol. 447 (7146). P. 869–874.
13. Marcheselli V.L., Bazan N.G. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278 (44). P. 43807.
14. Antony R., Lukiw W.J., Bazan N.G. Neuroprotectin D1 induces dephosphorylation of Bcl-xL in a PP2A-dependent manner during oxidative stress and promotes retinal pigment epithelial cell survival // *J Biol Chem.* 2010. Vol. 285 (24). P. 18301–18308.
15. Mukherjee P.K. et al. Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling // *PNAS.* 2007. Vol. 104. N. 32. P. 13152–13157.
16. SanGiovanni J.P., Chew E.Y. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina // *Prog Retin Eye Res.* 2005. Vol. 24. P. 87–138.
17. Chong E.W.-T., Kreis A.J., Wong T.Y. et al. Dietary ω -3 Fatty Acid and Fish Intake in the Primary Prevention of Age-Related Macular Degeneration // *Arch Ophthalmol.* 2008. Vol. 126 (6). P. 826–833.
18. Augood et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration // *Am J Clin Nutr.* 2008, Aug. Vol. 88 (2). P. 398–406.
19. Holz F., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.S. age-related macular degeneration. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. 238 p.
20. Gass J.D. Choroidal neovascular membranes their visualization and treatment // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryng.* 1973. Vol. 77. P. 310–320.
21. Landrum J.T. The macular pigment: a possible role in protection from age-related macular degeneration // *Adv Pharmacol.* 1997. N 38. P. 537–556.
22. Seddon J.M., Ajani U.A., Sperduto R.D. et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration // *JAMA.* 1994. Vol. 272. P. 1413–1420.
23. Snodderly D.M. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins // *Am J Clin Nutr.* 1995. Vol. 62 (suppl). P. 1448–1461.
24. Berendschot T.J.M., Goldbohm R.A., Klopping W.A. et al. Influence of Lutein Supplementation on Macular Pigment, Assessed with Two Objective Techniques // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000. Vol. 41. P. 3322–3326.
25. Bone R.A., Landrum J.T. Dose-dependent response of serum lutein and macular pigment optical density to supplementation with lutein esters // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2010. Vol. 504. P. 50–55.
26. Richer et al. The Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) // *Optometry.* 2004 April.
27. Bowen P.E. et al. Esterification does not impair lutein bioavailability in humans // *J Nutr.* 2002 Dec. Vol. 132 (12). P. 3668–3673.
28. Weigert G., Kaya S. et al. Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Oct 17. Vol. 52 (11). P. 8174–8178.



Уважаемые подписчики!
Сообщаем вам, что подписка на РМЖ
осуществляется через подписные агентства:

Название агентства	Условия подписки	Координаты
Подписка РМЖ Приложение «Клиническая офтальмология» в любом почтовом отделении России по каталогу НТИ Агентства «Роспечать», подписной индекс издания 57971		
Интер-Почта	Юридические и физические лица РФ. Доставка по России почтой (по Москве и ближайшему Подмосквовью курьером на рабочий адрес).	115093, г. Москва, пер. Партийный, д. 1, корп. 58, стр. 1 Тел.: +7(495) 500-00-60, +7(495) 788-00-60 (клиентский отдел, отдел продаж) e-mail: interpochta@interpochta.ru www.interpochta.ru
Роспечать (Москва и область)	Юридические лица Москвы и ближайшего Подмосквовья. Доставка курьером. Подписной индекс на сайте – я0656	123995, г. Москва, пр-т Маршала Жукова, д. 4. Тел.: (495) 921-25-35, (495) 921-25-26 e-mail: pressa@rosp.ru www.pressa.rosp.ru
МК-периодика	Физические и юридические лица <i>дальнего и ближнего зарубежья</i>	111524 г. Москва, ул. Электродная, д. 10 ЗАО «МК-Периодика»; Тел.: +7(495) 672-70-70, 672-70-89 Факс: +7(495) 306-37-57 e-mail: info@periodicals.ru ; www.periodicals.ru
Урал-Пресс	Юридические лица (доставка по указанному адресу). Физические лица (доставка на рабочий адрес курьером или почтой на домашний адрес, ваш город см. на сайте агентства)	620078 г. Екатеринбург, ул. Коминтерна, д. 16 Тел.: (343) 262-65-43, 262-67-72 Факс: (343) 262-78-98 www.ural-press.ru

Надеемся, что вы и впредь будете получать нужную вам информацию через наш журнал.