

Роль нутрицевтиков в снижении риска прогрессирования возрастной макулярной дистрофии



Ермакова Н.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации
Федерального медико-биологического агентства»
Волоколамское шоссе, 30 стр. 1, Москва, 123182, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2016;13(3):163-168

Возрастная макулярная дистрофия (ВМД) является одной из лидирующих причин слепоты в развитых странах у лиц старше 65 лет. Главная роль в механизме возникновения заболевания отводится поражению пигментного эпителия, мембраны Бруха и хориокапиллярного слоя хориоидеи. Ведущую партию в этом, очевидно, играет пигментный эпителий, который со временем перестает справляться со своими функциями. Развивающаяся ишемия и оксидантный стресс приводят к появлению сначала друз, а затем к продвинутой стадии заболевания — хориоидальной неоваскуляризации или атрофии (географической атрофии). Применение ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов позволило в последние годы добиться определённых успехов в лечении неоваскулярной формы ВМД, однако вернуть полностью утраченные зрительные функции возможно только у части больных. В связи с этим возникает важная задача предупреждения прогрессирования процесса из фазы друз в продвинутую форму ВМД. В настоящее время накоплены данные о влиянии лютеина и зеаксантина, а также витаминов (С и Е) и минералов (Zn, Se) на риск развития ВМД. На основании многочисленных исследований (CARMA, LUNA, AREDS, AREDS2) стало обоснованным применение витаминно-минерального комплекса с целью снижения риска развития ВМД. Исследование AREDS I (Age-Related Eye Disease Study) показало, что использование витамина С (500 мг), витамина Е (400 IU), бета-каротина (15 мг), цинка (80 мг) снижает на 25% риск прогрессирования заболевания с переходом в продвинутую фазу и предупреждает снижение зрительных функций у 27% больных. Первичный анализ AREDS II не выявил дальнейшего снижения риска перехода ВМД в развитую стадию при добавлении к формуле AREDS лютеина (10 мг)+зеаксантина (2 мг) и/или докозагексаеновой кислоты (DHA 350 мг)+эйкозапентаеновая кислота (EPA, 650 мг). Однако в данном исследовании отсутствовала истинная группа контроля, а одновременное использование бета-каротина, лютеина и зеаксантина может снижать захват тканями последних двух из-за конкуренции каротиноидов. Замена бета-каротина в формуле AREDS на лютеин и зеаксантин привела к снижению риска развития неоваскулярной стадии ВМД. Исследование LUNA (Lutein Nutrition effects measured by Auto-fluorescence) показало, что приём лютеина (12 мг), зеаксантина (1 мг) и витаминов С (120 мг) и Е (17,6 мг), селена (40 мг) и цинка (10 мг) привёл к повышению сывороточной концентрации лютеина и зеаксантина и оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП) в зоне 0,5° от центра глазного дна. Эффект был тем выше, чем ниже была исходная ОПМП. Исследование CARMA (The Carotenoids in Age-Related Maculopathy) выявило, что применение лютеина (6 мг), зеаксантина (0,3 мг), витаминов С (75 мг) и Е (7,5 мг), цинка (10 мг) и меди (0,2 мг) способствовало сохранению зрительных функций и замедляло переход заболевания в продвинутую фазу ВМД. Данные препараты следует использовать в ранней стадии заболевания и принимать постоянно или с небольшими перерывами. При длительных перерывах в лечении исчезает феномен насыщения пигментов в сетчатке, а, следовательно, снижается и эффект терапии.

Ключевые слова: возрастная макулярная дистрофия, оксидантный стресс, плотность макулярного пигмента, каротиноиды.

Для цитирования: Ермакова Н.А. Роль нутрицевтиков в снижении риска прогрессирования возрастной макулярной дистрофии. *Офтальмология*. 2016;13(3):163-168 doi: 10.18008/1816-5095-2016-3-163-168

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

Конфликт интересов отсутствует

Role of Dietary Supplementation in Preventing Progression of Age-related Macular Degeneration

N.A. Ermakova

Department of ophthalmology of Federal Medical and Biological Agency of Russia;
Volokolamskoe shosse, 30/1, Moscow, 123182, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2016;13(3):163–168

Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic, progressive, degenerative eye disease affecting the central retina. It is the leading cause of blindness among individuals of 65 years and older. In the early stage patients have drusen and/or alterations of pigmentation in the macular region. This disease can progress to geographic atrophy and/or choroidal neovascularization. It has been shown that oxidative stress and hypoxia are important in the pathogenesis of AMD. Patients may gain some visual improvement with inhibitors of vascular endothelial growth factor, but complete restoration of visual function is achieved only in small cases. No effective therapies are known for atrophic AMD. Many large observational studies have shown that dietary antioxidant supplementation is beneficial in preventing the progression of AMD from early to late stages. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) demonstrated that daily oral supplementation with vitamins C (500 mg) and E (400 IU), beta carotene (15 mg), zinc (80 mg) and copper (2 mg) reduced the risk of progression to advanced AMD by 25% at 5 years. In primary analyses AREDS II failed to show further reduce of this risk by addition of lutein (10 mg) and zeaxanthin (2mg), or/and omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids [docosahexaenoic acid (350 mg DHA) and eicosapentaenoic acid 650 mg (EPA)] to the AREDS formulation. But there was no true placebo group. The simultaneous administration of beta carotene, lutein and zeaxanthin may suppress tissue level of the both later because of competitive absorption of carotenoids. Subgroup analyses revealed that dietary supplementation with lutein, zeaxanthin and AREDS formulation without beta carotene may reduce the risk of progression to advanced AMD. The LUNA (Lutein nutrition effects measured by autofluorescence) study demonstrated that supplementation with lutein (12 mg), zeaxanthin (1 mg), vitamin C (120 mg), vitamin E (17,6 mg), zinc (10 mg), selenium (40 mg) resulted in a significant augmentation of macular pigment optical density (MPOD). This effect was more prominent in cases with initial low level of MPOD. The CARIMA (Carotenoids in Age-Related Maculopathy) Study has shown that lutein (6 mg), zeaxanthin (0,3 mg), vitamin C (75 mg), vitamin E (7,5 mg), zinc (10 mg) and copper (0,2 mg) prevented progression from early to late stages of AMD. Early intervention is more effective in maintaining visual function.

Keywords: Age-related macular degeneration, oxidative stress, macular pigment optical density, carotenoids.

For citation: Ermakova N.A. Role of Dietary Supplementation in Preventing Progression of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2016;13(3):163–168 doi: 10.18008/1816-5095-2016-3-163-168

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

There is no conflict of interests.

Возрастная макулярная дистрофия (ВМД) является одной из лидирующих причин слепоты в развитых странах у лиц старше 65 лет [1,2,3, 4].

ВМД может протекать в разных формах: сухой (атрофическая, географическая атрофия) и влажной (неоваскулярная атрофия). Проявление заболевания в той или иной форме зависит от экспрессии генов, причём эта экспрессия может быть различной в отдельных участках макулярной зоны одного и того же глаза, поэтому зоны атрофии соседствуют с участками хориоидальной неоваскуляризации. Эти изменения стали встречаться чаще после внедрения в практику лечения неоваскулярной формы ВМД ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов. При передозировке этих препаратов происходит коллапс сосудов хориоидеи с последующей атрофией в этой зоне. Однако поскольку ишемия сетчатки остаётся, неоваскуляризация может опять появляться из сохранившихся хориокапилляров.

Предшественниками неоваскулярной формы ВМД, как правило, являются друзы, которые морфологически представляют собой микроотслойки пигментного эпителия (ПЭ) и на основании уже одного этого никак не должны быть отнесены к атрофической стадии заболевания.

Друзы при их коллапсе могут привести к атрофической стадии заболевания. Однако значимо чаще про-

грессирование процесса осуществляется путем роста новообразованных сосудов из хориокапиллярного слоя сосудистой оболочки [5,6]. С точки зрения заживления раневого процесса, это совершенно оправданный механизм, иначе невозможно разрешить ишемию в наружных слоях сетчатки. Таким образом, неоваскуляризация является защитной реакцией, но при этом губительной для центральной зоны сетчатки, в которой даже в норме отсутствуют собственные сосуды.

Хотя о ВМД стало известно достаточно давно, определенные успехи в её лечении достигнуты только в последние 10–15 лет.

В настоящее время общеизвестны факторы, способствующие развитию ВМД. В первую очередь, это, конечно, пожилой возраст. Но на развитие заболевания влияют также европейская раса, женский пол, атеросклероз, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, генетическая предрасположенность, пигментация глазного дна, фототоксичность (синяя и ультрафиолетовая часть спектра), экстракция катаракты, гиперметропия, табакокурение, несбалансированное питание и др. [7].

Главная роль в механизме возникновения заболевания отводится поражению пигментного эпителия, мембраны Бруха и хориокапиллярного слоя хориоидеи [8]. Ведущую партию в этом, очевидно, играет пигментный эпителий.

Ермакова Н.А.

Контактная информация: Ермакова Надежда Алексеевна ermakova1058570@rambler.ru

С течением времени пигментный эпителий перестает справляться с главными функциями: экранированием света, восстановлением транс-ретинала до цис-ретинала, поглощением наружных члеников палочек.

Поглощение наружных члеников палочек и правильная их ассимиляция в пигментном эпителии очень важны для макулярной зоны, поскольку количество палочек в ней значительно превышает количество колбочек: в фовеоле присутствуют только колбочки, на границе раздела фовеа и парафовеа на одну колбочку приходится одна палочка, а пара- и перифовеллярные зоны в основном состоят из палочек.

Нарушение функции ПЭ сопровождается появлением друз, которые содержат большое количество недоокисленных продуктов, обладающих провоспалительным действием, кроме того, они являются механическим препятствием для прохождения питательных веществ и кислорода из хориокапиллярного слоя к световоспринимающим элементам сетчатки. Таким образом, в этих участках возникает ишемия. А если еще учесть, что это происходит там, где и в нормальных условиях свет провоцирует образование большого количества свободных радикалов путем переоxygenления липидов (ПОЛ), то становится понятным, что возникает угроза выживанию и функционированию световоспринимающих клеток.

Этот процесс может разрешиться двумя способами: атрофией или неоваскуляризацией.

Наружные слои сетчатки продуцируют факторы роста эндотелия сосудов, которые проникают в хориокапиллярный слой и стимулируют образование новых сосудов, растущих по направлению участков, пребывающих в ишемии. При этом новообразованные сосуды могут врастать, как под пигментный эпителий, так и под нейроэпителий. В месте неоваскуляризации ПЭ, как правило, поврежден, а пройти через мембрану Бруха особого труда не составляет, в этом помогают металлопротеиназы, главной из которых является металлопротеиназа 9.

Следует обратить внимание и на ещё один очень важный фактор. Пигментный эпителий является наружной зоной гемоофтальмического барьера. При его нарушении антигены сетчатки, скрытые от иммунной системы, становятся ей доступны, а пигментный эпителий ещё может выполнять и антигенпрезентирующую функцию. В таких случаях развивается аутоиммунная реакция, проявляющаяся появлением различных медиаторов, которые могут способствовать неоангиогенезу.

Понятно, что при появлении неоваскуляризации необходимо применение ингибиторов ангиогенеза, действующих либо на фактор роста эндотелия сосудов (ранибизумаб, бевацизумаб, афлиберцепт и др.), либо на провоспалительные факторы (глюкокортикоиды и др.). Но, хотя с помощью этих препаратов и удается добиться определённых результатов, возратить полностью утраченные зрительные функции возможно только у части больных.

Поэтому остается важным вопрос предотвращения

перехода заболевания в продвинутую стадию. Именно это даёт возможность пациентам сохранить возможность чтения и письма а, следовательно, трудоспособность. Значимо сокращает это и экономические затраты как больных, так и государства на дорогостоящее лечение неоваскулярной формы ВМД.

Как же это можно сделать? Исходя из того, что мы в настоящее время знаем о ВМД, необходимо нивелировать явления оксидантного стресса и ишемии в предисциформной стадии заболевания, а лучше бы и раньше.

Если с оксидантным стрессом можно справиться с помощью использования антиоксидантных препаратов, то разрешить ишемию значимо сложнее.

Антиоксидантным действием обладают витамины Е и С. Кроме того, в макулярной области существует собственная субстанция, способная снижать оксидантный стресс, возникающий при световосприятии [9, 10]. Это макулярный пигмент [11,12,13]. Он также способен поглощать коротковолновую часть спектра света [14,15, 16], которая повреждает световоспринимающие клетки.

Макулярный пигмент состоит из трех каротиноидов — лютеина, зеаксантина и мезо-зеаксантина. Лютеин и зеаксантин в человеческом организме не синтезируются и могут пополняться только при поступлении с пищей [17]. Мезо-зеаксантин образуется в основном из лютеина сетчатки [18].

Для того чтобы макулярный пигмент мог в полной мере проявить свои свойства, необходима насыщенность этим пигментом центральной зоны сетчатки, что определяется таким понятием, как оптическая плотность макулярного пигмента (ОПМП). С возрастом ОПМП уменьшается.

Вследствие антиоксидантной функции макулярному пигменту отводится важная роль в предотвращении развития ВМД. И действительно, к настоящему времени накоплены данные о влиянии лютеина и зеаксантина на риск прогрессирования ВМД [19, 20, 21]. Лютеин и зеаксантин, а также другие антиоксиданты способствуют увеличению ОПМП и улучшению зрительных функций [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

В сетчатку лютеин и зеаксантин попадают из сыворотки крови, а в неё при всасывании из кишечника, поэтому основным фактором, влияющим на содержание этих каротиноидов в сыворотке и показатель ОПМП, является уровень их потребления с пищей. Однако этот процесс зависит от активности процесса всасывания в кишечнике и от интенсивности дальнейшего поглощения этих веществ сетчаткой.

Изучению взаимосвязи между содержанием лютеина и зеаксантина в рационе, их уровнем в сыворотке и показателем ОПМП у человека посвящено множество исследований, многие из которых подтверждают наличие такой взаимосвязи между этими переменными [31,32, 33, 34, 35].

Исследование CARMA (The Carotenoids in Age-Related Maculopathy) — рандомизированное плацебо контро-

лируемое двойное слепое исследование, проведенное у 433 лиц 50 лет или старше, показало, что использование лютеина (6 mg), зеаксантина (0.3 mg), витаминов С (75 mg) и Е (7.5 mg), цинка (10 mg) и меди (0.2 mg) способствовало сохранению зрительных функций и замедляло переход заболевания в продвинутую фазу ВМД [36].

Лютеин и зеаксантин используют в связи с тем, что они обладают идеальными анатомическими, биохимическими и оптическими свойствами, способны снижать оксидантный стресс в макуле, поддерживая зрительные функции и уменьшая риск развития морфологических нарушений. Помимо этого, они синергично работают с другими антиоксидантами.

Открытое контролируемое нерандомизированное исследование LUNA (Lutein Nutrition effects measured by Auto-fluorescence), проведенное у 108 пациентов (48 мужчин, 60 женщин) в возрасте от 51 до 87 лет (средний возраст — $71,5 \pm 7,1$ год), было посвящено оценке влияния лютеина (12 мг/сут), зеаксантина (1 мг/сут), витаминов С (120 мг/сут) и Е (17,6 мг/сут), селена (40 мг/сут) и цинка (10 мг/сут), используемых в качестве пищевых добавок, на сывороточную концентрацию лютеина и зеаксантина и показатель оптической плотности макулярного пигмента [37].

Применение лютеина и зеаксантина в сочетании с коантиоксидантами привело к повышению ОПМП в зоне $0,5^\circ$ от центра у большинства людей, включая больных ВМД. Авторы выявили четкую положительную связь между исходной сывороточной концентрацией лютеина и зеаксантина и значением показателя ОПМП, что согласуется с результатами других исследований [38,39,40,41, 42,43]. Эффект был тем выше, чем ниже была исходная ОПМП.

Однако имела группа пациентов, у которых, несмотря на повышение концентрации лютеина и зеаксантина в сыворотке крови, ОПМП не увеличилась. Это указывает на то, что отсутствие повышения ОПМП не связано с нарушением их всасывания в кишечнике, а зависит от захвата каротиноидов сетчаткой, а также от их исходного содержания.

Важным плюсом работы явилось то, что авторы обнаружили связь увеличения ОПМП с уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови — жиры являются транспортерами каротиноидов. Следовательно, от баланса различных фракций жиров несомненно зависит доставка каротиноидов к сетчатке. Таким образом, жировой обмен влияет на ОПМП.

В то время как углеводородные каротиноиды обнаруживаются в основном во фракции липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), лютеин и зеаксантин равномерно распределены между ЛПВП и ЛПНП, при этом ЛПВП существенно влияет на транспорт лютеина и зеаксантина. Поэтому использование гиполипидемических средств может приводить к повышению эффективности лютеина и зеаксантина.

Поскольку между сывороточной концентрацией лютеина, зеаксантина и значением ОПМП имеется положи-

тельная связь, выявленная в этом и других исследованиях, неудивительно, что между уровнем ОПМП и сывороточной концентрацией ЛПВП также прослеживается четкая положительная связь.

Чем ниже исходное значение ОПМП, тем больше его повышение при приеме нутрицевтиков. Это лишнее раз доказывает, что людям с низким уровнем жизни особенно показано использование указанных пищевых добавок.

Однако низкий исходный уровень ОПМП может быть связан не только с недостаточным потреблением каротиноидов с пищей, но и с нарушением механизмов, контролирующих захват и стабилизацию макулярных каротиноидов сетчаткой. Предполагается, что захват сетчаткой лютеина и зеаксантина опосредуется специальными ксантофилл-связывающими белками, обладающими способностью к насыщению [44, 45].

Таким образом, на ОПМП могут повлиять нарушение всасывания каротиноидов, транспорт в сыворотке крови и захват сетчаткой.

В исследовании LUNA выявлено, что повышение ОПМП продолжалось в течение 3 месяцев после окончания курса применения лютеина и зеаксантина. Bone с соавт. [46] также отметили такой факт. Это указывает на медленный оборот каротиноидов в сетчатке. При этом для повышения ОПМП могут требоваться относительно высокие дозы лютеина и зеаксантина, а для поддержания высокого уровня макулярного пигмента достаточно более низких доз этих каротиноидов.

Подтверждению эффективности каротиноидов, витаминов С, Е и цинка были посвящены рандомизированные плацебо контролируемые исследования с двойным слепым контролем AREDS I и AREDS II.

AREDS I (Age-Related Eye Disease Study) показало, что применение витамина С (500 мг), витамина Е (400 IU), бета-каротина (15 мг), цинка (80 мг) снижает риск прогрессирования заболевания в продвинутую фазу на 25% и предупреждает снижение зрительных функций у 27% больных [47]. В этом исследовании не использовали лютеин и зеаксантин, поскольку в тот период данные препараты были коммерчески недоступны.

С 2006 по 2012 год проводилось многоцентровое (82 клиники) рандомизированное контролируемое клиническое исследование (4203 участника) AREDS II [48]. Главной его задачей было определить: снизит ли риск развития прогрессирования ВМД в продвинутую стадию использование у больных оригинальной формулы AREDS:

лютеин (10 мг)+зеаксантин (2 мг)
омега 3 жирные кислоты (ЖК) [докозагексаеновая кислота 350 мг (DHA)+эйкозапентаеновая кислота 650 мг (EPA)]
лютеин (10 мг)+зеаксантин (2 мг)+омега 3 ЖК (350 мг DHA+650 мг EPA).

Другая задача этого исследования состояла в оценке эффекта удаления бета-каротина из состава оригинальной формулы AREDS и снижения дозы цинка с 80 мг до 25 мг в составе оригинальной формулы AREDS на развитие и прогрессирование ВМД.

Бета-каротин выведен из формулы AREDS в связи с тем, что он увеличивает риск развития рака лёгких у курящих лиц (49, 50).

Критериями включения были возраст пациентов от 50 до 80 лет, двусторонние друзы (125 m^3) или односторонние друзы и продвинутая стадия ВМД на парном глазу.

При первичном анализе обнаружено, что добавление лютеина+зеаксантин/или омега 3 ЖК (DHA+EPA) к оригинальной формуле AREDS не снизило риск прогрессирования ВМД в развитую стадию — таблица 1.

Таблица 1. Снижение риска перехода ВМД в продвинутую фазу в зависимости от используемой формулы веществ

Tabl. 1. Reduced risk of progression to advanced AMD by different treatment formulation

Используемая формула веществ Treatment formulation	Снижение риска перехода ВМД в продвинутую фазу в % Reduced risk of progression to advanced AMD in %
Оригинальная формула AREDS AREDS formulation	31
Оригинальная формула AREDS+ лютеин + зеаксантин AREDS formulation with lutein+zeaxanthin	29
Оригинальная формула AREDS+омега-3 ЖК (DHA+EPA) AREDS formulation + omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (DHA+EPA)	31
Оригинальная формула AREDS+лютеин+зеаксантин+омега-3 ЖК (DHA+EPA) AREDS formulation with lutein+zeaxanthin+omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (DHA + EPA)	30

DHA — докозагексаеновая кислота, EPA — эйкозапентаеновая кислота
DHA — docosahexaenoic acid, EPA — eicosapentaenoic acid

Однако сами авторы исследования указывают на то, что отсутствовала истинная группа контроля, то есть, больным с насыщением организма каротиноидами (бета-каротином) ранее использовали другие каротиноиды (лютеин и зеаксантин). Одновременное применение бета-каротина, лютеина и зеаксантина может снижать захват тканями последних двух из-за конкуренции каротиноидов. Но этот важный факт многими не учитывается и не оценивается [51].

Интересные выводы исследования получены при вторичной рандомизации небольших подгрупп. У этих больных вместо бета-каротина использовали лютеин и зеаксантин.

Анализ этих групп показал, что применение лютеина и зеаксантина значимо не повлияло на развитие неоваскулярной стадии ВМД — HR, 0.89 [95% CI, 0.79–1.00; P=.05]. Однако такой результат может быть связан с тем, что группа исследуемых была немногочисленна. При большей группе пациентов результат мог бы быть достоверным, поэтому в отчете AREDS II делается вывод

о необходимости продолжения исследования в этом направлении.

Применение лютеина и зеаксантина одновременно с витаминами С и Е, а также цинком (т. е. оригинальной формулы AREDS без комбинации бета-каротин+лютеин+зеаксантин) привело к значимому снижению риска возникновения неоваскулярной стадии ВМД -HR, 0.78 [95% CI, 0.64-0.94; P=.01]. Таким образом, получена формула витаминно-минерального комплекса с лютеином, зеаксантином, витаминами С, Е и цинком, который предотвращает переход ВМД в продвинутую фазу и не провоцирует развитие рака лёгкого у курящих лиц.

При атрофической форме ВМД использование лютеина и зеаксантина, как и оригинальной формулы AREDS без комбинации каротин+лютеин+зеаксантин не дали результатов, соответственно: HR, 0.92 [95% CI, 0.78–1.07; P=.27] и HR 0.94 [95% CI, 0.70-1.26; P=.67]. Это вполне объяснимо — никому пока не удалось ликвидировать атрофические процессы.

Вот почему важно при интравитреальном введении ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов не превышать дозу этих лекарств, иначе процесс перейдет в атрофическую фазу, и это уже будет необратимо.

Удаление из оригинальной формулы бета-каротина и снижение дозы цинка до 25 мг значимо не повлияло на прогрессирование ВМД (соответственно, HR, 1,06 [95% CI, 0.95-1.19; P=.32] и HR, 1,07 [95% CI, 0.94-1.20; P=.31].

Таким образом, использование лютеина, зеаксантина, витамина С, Е и цинка действительно предотвращает развитие ВМД в неоваскулярную фазу.

Следует отметить, что для исследований CARMA, LUNA, AREDS II субстанция (лютеин и зеаксантин) представлялись компанией Bausch&Lomb. Сбалансированная формула, полученная в результате данных исследований, легла в основу создания витаминно-минерального комплекса Окувайт Лютеин форте, который соответствует не только международным стандартам, но и российским санитарно-эпидемиологическим требованиям. Данный нутрицевтик много лет с успехом применяется в РФ для профилактики и снижения риска прогрессирования ВМД.

Особенно следует отметить, что данные препараты нужно использовать в ранней стадии заболевания и принимать их постоянно или с небольшими перерывами, так как они поступают в организм только извне. При длительных перерывах в лечении исчезает феномен насыщения пигментов в сетчатке, а, следовательно, снижается и эффект терапии.

Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Congdon N, O'Colmain B, Klaver CCW et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:477–85.
- Evans JR, Fletcher AE, Wormald RPL. Causes of visual impairment in people aged 75 years and older in Britain: an add on study to the MRC Trial of Assessment and management of older people in the community. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:365–70.
- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:564–72.
- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012;379:1728–38.
- Hyman LG, Liliensfeld AH, Ferris FL et al. Senile macular degeneration: A case-

- control study. *Am J Ophthalmol.* 1983;118:213–22.
6. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR. The Framingham Eye Study. *Surv Ophthalmol.* 1980;24 (Suppl).
 7. Klein Ronald, Peto Tunde, Bird Alan. The epidemiology of age-related macular degeneration. Thomas G. Guilliams. The Standard Volume 2. No.1, 1999. Free Radicals, Antioxidants and Eye Diseases. Not As Incurable As We Once Thought.
 8. Gass J. D. Stereoscopic atlas of macular diseases. St. Louis ets.: CV Mosby Co., 1977. – 411p.
 9. Johnson EJ, Neuringer M, Russell RM, et al. Nutritional manipulation of primate retinas, III: Effects of lutein or zeaxanthin supplementation on adipose tissue and retina of xanthophyll-free monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:692–702.
 10. Li B, Ahmed F, Bernstein PS. Studies on the singlet oxygen scavenging mechanism of human macular pigment. *Arch Biochem Biophys.* 2010;504:56–60.
 11. Beatty S., Murray, I.J., Henson, D.B., et al. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42 (2):439–446.
 12. Bone, R.A., Landrum, J.T., Cains, A.. Optical density spectra of the macular pigment in vivo and in vitro. *Vision Res.* 1992;32 (1):105–110.
 13. Sommerburg, O.G., Siems, W.G., Hurst, J.S., et al. Lutein and zeaxanthin are associated with photoreceptors in the human retina. *Curr. Eye Res.* 1999;19(6):491–495.
 14. Beatty S, Boulton ME, Henson DB. Macular pigment and age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:867–77. 32.
 15. Landrum JT, Bone RA, Kilburn MD. The macular pigment: A possible role in protection from age-related macular degeneration. *Adv. Pharm.* 1997;38:537–56.
 16. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu Rev Nutr.* 2003;23:171–201.
 17. Malinow, M.R., Feeney-Burns, L., Peterson, L.H., et al. Diet-related macular anomalies in monkeys. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1980;19(8):857–863.
 18. Neuringer, M., Sandstrom, M.M., Johnson, E.J., Snodderly, D.M. Nutritional manipulation of primate retinas, I: effects of lutein or zeaxanthin supplements on serum and macular pigment in xanthophyll-free rhesus monkeys. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45(9):3234–3243.
 19. Moeller SM, Parekh N, Tinker L, et al. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the carotenoids in age-related eye disease study (CAREDS): ancillary study of the women's health initiative. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1151–62.
 20. Tan JS, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:334–41.
 21. Chong EW-T, Wong TY, Kreis AJ et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007.
 22. Richer SP, Stiles W, Graham-Hoffman K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of zeaxanthin and visual function in patients with atrophic age-related macular degeneration: the zeaxanthin and visual function study (ZVF) FDA IND #78, 973. *Optometry.* 2011;82:667–80.
 23. Weigert G, Kaya S, Pemp B, 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;52:8174–8.
 24. Sabour-Pickett S, Beatty S, Connolly E, et al. Supplementation with three different macular carotenoid formulations in patients with early age-related macular degeneration. *Retina.* 2014;34:1757–66.
 25. Barlett HE, Eperjesi F. Effect of lutein and antioxidant dietary supplementation on contrast sensitivity in age-related macular disease: A randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Sep;61(9):1121–7.
 26. Massaccesi KR, Faletra R, Gerosa F. The effect of oral supplementation of macular carotenoids (lutein and zeaxanthin) on the prevention of age-related macular degeneration: A 18 months of follow up study. *Ass Res Vis Ophthalmol.* 2001;42:234.
 27. Olmedilla B, Granado F, Blanco I et al. Lutein in patients with cataract and age-related macular degeneration: A long-term supplementation study. *J Sci Food Agr.* 2001;81:904–9.
 28. Richer S. ARMD-pilot (case-series) environmental intervention data. *J Am Optom Assoc.* 1999;70:24–36.
 29. Richer S, Stiles W, Statkute L. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: The Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry.* 2004;75:216–30.
 30. Johnson, E.J., Hammond, B.R., Yeum, K.J. Relation among serum and tissue concentrations of lutein and zeaxanthin and macular pigment density. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;71 (6):1555–1562.
 31. Bone, R.A., Landrum, J.T., Dixon, Z., et al. Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. *Exp. Eye Res.* 2000;71(3):39–245.
 32. Brady, W.E., Mares-Perlman, J.A., Bowen, P., Stacewicz-Sapuntzakis, M. Human serum carotenoid concentrations are related to physiologic and lifestyle factors. *J. Nutr.* 1996;126(1):129–137.
 33. Ciulla, T.A., Curran-Celantano, J., Cooper, D.A., et al. Macular pigment optical density in a midwestern sample. *Ophthalmology.* 2001;108(4):730–737.
 34. Hammond Jr., B.R., Ciulla, T.A., Snodderly, D.M. Macular pigment density is reduced in obese subjects. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43(1):47–50.
 35. Rock, C.L., Thornquist, M.D., Neuhouser, M.L., et al. Diet and lifestyle correlates of lutein in the blood and diet. *J. Nutr.* 2002;132 (3):525S–530S.
 36. Kumari Neelam, Ruth E. Hogg, Michael R. Stevenson, et al. Carotenoids and co-antioxidants in age-related maculopathy: Design and Methods. *Ophthalmic Epidemiology.* 2008;15:389–401.
 37. Trieschmann M., Beatty S., Nolan J M., Hense H W, et al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: The LUNA study. *Experimental Eye Research.* 2007;84:718–728.
 38. Berendschot, T.T., Goldbohm, R.A., Klopping, W.A., et al. Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41(11):3322–3326.
 39. Burke, J.D., Curran-Celantano, J., Wenzel, A.J. Diet and serum carotenoid concentrations affect macular pigment optical density in adults 45 years and older. *J. Nutr.* 2005;135 (5):1208–1214.
 40. Curran-Celantano, J., Hammond Jr., B.R., Ciulla, T.A., et al. Relation between dietary intake, serum concentrations, and retinal concentrations of lutein and zeaxanthin in adults in a Midwest population. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001;74 (6):796–802.
 41. Hammond Jr., B.R., Curran-Celantano, J., Judd, S., et al. Sex differences in macular pigment optical density: relation to plasma carotenoid concentrations and dietary patterns. *Vision Res.* 1996;36 (13):2001–2012.
 42. Loughman J, Nolan JM, Howard AN, et al. The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7871–80.
 43. Connolly EE, Beatty S, Thurnham DI, et al. Augmentation of macular pigment following supplementation with all three macular carotenoids: an exploratory study. *Curr Eye Res.* 2010;35:335–51.
 44. Bernstein, P.S., Balashov, N.A., Tsong, E.D., Rando, R.R. Retinal tubulin binds macular carotenoids. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997;38(1):167–175.
 45. Yemelyanov, A.Y., Katz, N.B., Bernstein, P.S. Ligand-binding characterization of xanthophyll carotenoids to solubilized membrane proteins derived from human retina. *Exp. Eye Res.* 2001;72(4):381–392.
 46. Bone, R.A., Landrum, J.T., Guerra, L.H., Ruiz, C.A.. Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. *J. Nutr.* 2003;133(4):992–998.
 47. Age-Related Eye Disease Study Group. A randomized, placebo controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and visual loss. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1417–36.
 48. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. Lutein+Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration. *JAMA.* 2013;309(19):doi:10.1001/jama.2013.4997.
 49. Wei LJ, Jin DY, Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *J Am Stat Assoc.* 1989; 84(408):1065–1073.
 50. Willett WC, Sampson L, Browne ML, et al. The use of a self-administered questionnaire to assess diet four years in the past. *Am J Epidemiol.* 1988;127(1):188–199.
 51. Yang-Mu Huang, Hong-Liang Dou, Fei-Fei Huang, et al. Changes following supplementation with lutein and zeaxanthin in retinal function in eyes with early age-related macular degeneration: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *BJO Online First*, published on September 16, 2014 as 10.1136/bjophthalmol-2014-305503.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ермакова Н.А., доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ИПК ФМБА России. Волоколамское шоссе, 30 стр. 1, Москва, 123182, Российская Федерация, ermakova1058570@rambler.ru

ABOUT THE AUTHOR

N.A. Ermakova, MD, prof., Department of ophthalmology of Federal Medical and Biological Agency of Russia; Volokolamskoe шоссе 30/1, Moscow, 123182, Russian Federation, ermakova1058570@rambler.ru

Ермакова Н.А.