

А.Ж. Фурсова, О.Г. Гусаревич, А.М. Гончар, Н.Г. Колосова

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ЧЕРНИКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Государственная Новосибирская областная клиническая больница
ГОУ ВПО Новосибирский ГМУ
Институт цитологии и генетики СО РАН

Макулодистрофия (инволюционная центральная хориоретинальная дегенерация, ИЦХРД) — основная причина слобовидения и слепоты у людей старше 65 лет с устойчивой тенденцией к «омоложению». Для ее лечения и профилактики активно рекомендуется использовать препараты, содержащие чернику, однако убедительных доказательств их эффективности крайне мало. Ранее нами показана способность обогащенного селеном 25% экстракта черники (препарат миртасол, «Сиббиотех») предупреждать развитие макулодистрофии у преждевременно стареющих крыс ОХУС (Фурсова и др., 2005). Для оценки терапевтических возможностей препарата проведено клиническое исследование — сравнение эффективности лечения ИЦХРД миртасолом и традиционной терапии (по 0,5 мл 1% эмоксипина под конъюнктиву и 2,0 мл кавинтона внутривенно). Прием миртасола (дважды в день по 15 капель) в течение 90 дней повысил остроту зрения пациентов, улучшив состояние глазного дна; электрофизиологические показатели функционального состояния внутренних слоев сетчатки, снизил количество кровоизлияний, твердых экссудатов (друз), ишемических очагов, новообразованных сосудов, признаков отслойки пигментного и нейрорепителля. Традиционная терапия имела менее выраженный клинический эффект.

Ключевые слова: инволюционная центральная хориоретинальная дегенерация, экстракт черники, селен, эффективность терапии

Рост продолжительности жизни в развитых странах сопровождается старением населения и ростом заболеваемости «болезнями пожилого возраста». По данным ВОЗ, в XXI веке на третье место после онкологических заболеваний и остеопороза выйдут возрастные патологии глаз-катаракта и макулодистрофия (инволюционная центральная хориоретинальная дегенерация, ИЦХРД) [2], на которые приходится до 50% случаев слобовидения и слепоты у людей старше 65 лет [9]. В России заболеваемость ИЦХРД уже сейчас достигает 15 случаев на 1000 населения [5] и ситуация осложняется тенденцией к «омоложению» заболевания, ведущей к инвалидизации трудоспособного населения, что делает несомненной актуальность разработки способов лечения и профилактики этого заболевания [10].

В патогенезе старения и связанных с ним заболеваний важную роль играет окислительный стресс — нарушение баланса между выработкой кислородных радикалов и их элиминацией антиоксидантными механизмами. С одной стороны, окислительный стресс сопровождает возрастные изменения, с другой — становится их причиной

[12]. Подтвержденное многочисленными исследованиями, это положение послужило основой для широкого использования антиоксидантов в профилактике «заболеваний пожилого возраста», в том числе ИЦХРД. Показано, что высокой антирадикальной активностью обладают флавоноиды черники (*Vaccinium Myrtillus*, L.) [13,14], традиционно используемой в народной медицине для повышения остроты зрения, а в последние годы активно рекомендуемой для лечения и профилактики катаракты, макулодистрофии, глаукомы. Количество фармакологических препаратов и биологически активных добавок, содержащих чернику, неуклонно растет, однако корректной оценки их эффективности в научной литературе практически нет. Иллюстрацией может служить список источников, цитируемых в обзоре «Применение экстракта черники в офтальмологии» [6]: более половины из них вышли 20 и более лет назад, значительная часть ссылок приходится на популярные издания. Сложность корректной оценки эффективности профилактического приема любых препаратов очевидна — ее определяют и индивидуальные особенности развития заболева-

ний, и базовая обеспеченность антиоксидантами. В такой ситуации на помощь приходят биологические модели. Наши исследования показали, что уникальные возможности дает использование линии преждевременно стареющих крыс OXYS, для которых характерно раннее развитие катаракты и макулодистрофии с клиническими проявлениями, соответствующими аналогичным заболеваниям у людей [3]. Проведенное нами ранее сравнение различных препаратов с антиоксидантными свойствами выявило исключительно высокую эффективность обогащенного селеном экстракта черники (препарат Миртасол, «Сиббиотех»), который полностью предотвращал развитие макулодистрофии и катаракты у крыс OXYS [7]. Такие результаты послужили основанием для клинических исследований эффективности препарата, результаты которого представлены в настоящей работе.

Материал и методы

Исследования выполнены на базе офтальмологического отделения Государственной Новосибирской областной клинической больницы. Они проводились с использованием стандартных методов, принятых в офтальмологии с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). Клиническая группа включала 60 пациентов с диагнозом ИЦХРД с продолжительностью заболевания от 6 мес. до 5 лет. Для стандартизации постановки клинического диагноза и оценки эффективности терапии использовали специально подготовленную карту офтальмологического обследования пациентов. До и после курса лечения определяли остроту зрения, оценивали центральное и периферическое поля зрения, проводили биомикроскопию, прямую офтальмоскопию глазного дна и электрофизиологические исследования: оценивали пространственно-временные показатели зрительного восприятия — критическую частоту слияния мельканий импульсного света (КЧСМ), определяли пороги электрической чувствительности (ПЭЧ) и электрической лабильности на аппарате ЭСОМ (УФА, «Нейрон»). Фотографировали глазное дно и проводили флуоресцентную ангиографию глазного дна на фундус-камере «Opton». Стадию заболевания определяли, согласно классификации Л.А. Кацнельсона и соавт. [1], на основании данных офтальмоскопических и ангиографических исследований.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, стадиям заболевания и степени нарушения зрительной функции (Таблица 1). В течение 10 дней пациенты 1-й, контрольной группы, получали стандартную

Таблица 1

Распределение пациентов по полу, возрасту, остроте зрения и стадии заболевания в контрольной и основной группах

| Показатели | | Группы | |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| | | Основная (n=30) | Контрольная (n=30) |
| Возраст | 41-50 лет | 4 (13,3%) | 5 (16,6%) |
| | 51-60 лет | 9 (30%) | 8 (26,6%) |
| | 61-70 лет | 10 (16,6%) | 12 (40%) |
| | Старше 70 лет | 7 (33,3%) | 5 (16,6%) |
| Пол | Мужской | 16 (53,3%) | 15 (50%) |
| | Женский | 14 (46,6%) | 15 (50%) |
| Стадия заболевания | Предисциформная | 5 (16,7%) | 5 (16,7%) |
| | Дисциформная | 20 (66,6%) | 21 (70%) |
| | Рубцовая | 5 (16,7%) | 4 (13,3%) |
| Показатель остроты зрения, ед. зрения | От 0,0 до 0,1 | 16 | 16 |
| | От 0,2 до 0,5 | 21 | 22 |
| | От 0,6 до 1,0 | 23 | 22 |

терапию — по — 0,5 мл 1% эмоксипина под конъюнктиву и 2,0 мл кавинтона внутривенно в сутки. 2-я, основная группа, получала по 15 капель миртасола 2 раза в день через 40 минут после еды. Концентрированный экстракт плодов черники Миртасол — пищевая добавка, представляющая собой концентрированный сок черники, содержащий 25% сухих веществ и нормализованный по содержанию антоцианидинов до 40 мг в мл (санитарно-эпидемиологическое заключение о безопасности № 4.01.04.916.П.000152.1102 от 01.11.2002 г.). Кроме того, препарат содержит селен (5 мкг селенита натрия в мл). После 30 дней лечения все пациенты прошли контрольное обследование и продолжали принимать препараты. После 90 дней лечения пациенты были обследованы вновь.

Результаты обработаны с использованием однофакторного ANOVA анализа и метода зависимых парных сравнений (T-test for Dependent Samples) в программной среде STATGRAPHICS. Данные представлены как $M \pm m$, различия рассматривали как достоверные при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основными критериями состояния глазного дна пациентов служило наличие кровоизлияний, твердых экссудатов (друз), ишемических «мягких» экссудативных очагов, новообразованных сосудов, признаков отслойки пигментного и нейроэпителия. Степень выраженности изменений глазного дна у пациентов контрольной и основной групп перед началом лечения по этим параметрам принципиально не различалась. На фоне лечения положительная динамика в состоянии глазного дна наблюдалась у пациентов обеих групп.



Рис. 1. Флуоресцентная ангиограмма глазного дна пациента с дисциформной формой ИЦХРД до (а) и после (б) лечения миртасолом. Фотография получена с помощью Фундус-камеры «Opton»

Так, через месяц лечения полное рассасывание кровоизлияний произошло у 10 пациентов контрольной группы (16 глаз, 33%), а у 15 (26 глаз, 50%) их количество сократилось до 10. У 5 больных (4 глаза, 16%) изменений не наблюдалось. Резорбция твердых экссудативных очагов была статистически мало значимой ($p=0,05$). Мягкие ватообразные ишемические очаги у 10 пациентов (18 глаз, 30%) уменьшились в размерах более чем вдвое, а у 3 (3 глаза, 10%) — полностью исчезли. Однако при контрольном осмотре через 90 дней после лечения у большинства пациентов были выявлены признаки прогрессирования процесса: у 18 из них (25 глаз, 60%) имели место рецидивирующие кровоизлияния в макулу и парамаккулярно, у 23 пациентов (40 глаз, 76%) отмечены твердые и мягкие экссудативные очаги. В результате статистически значимых отличий в состоянии макулярной области сетчатки до лечения не наблюдалось. Отсутствие стабильных результатов терапии у пациентов контрольной группы подтвердила и флуоресцентная ангиография. Она показала, что, несмотря на резорбцию очаговых изменений через 1 месяц лечения, у пациентов этой группы в последующем на фоне рецидивов кровоизлияний наблюдалось усиление экссудативной отслойки нейроэпителия, а в ряде случаев процесс усугублялся появлением вновь образованных сосудов и их прорастанием через дефекты в мембране Бруха под пигментный эпителий или нейроэпителий.

У 21 пациента (49 глаз, 70%) из основной группы, получавшей миртасол, уже в первые 2-3 недели после начала лечения мы наблюдали уменьшение отека в макуле. Через месяц после начала лечения у 25 пациентов, имевших признаки экссудативной отслойки пигментного и нейроэпителия, произошло уменьшение количества и площади

ишемических очагов. Рассасывание кровоизлияний происходило в более поздние сроки, через 2 месяца от начала терапии: у 20 пациентов (39 глаз, 66%) геморагии рассосались полностью, а у 5 (5 глаз, 16%) — частично. При флуоресцентной ангиографии у пациентов этой группы было выявлено уменьшение зон ишемии и выхода красителя из кровеносных сосудов, уменьшение отека в макулярной области (Рис. 1). Положительная динамика на фоне лечения миртасолом сохранялась и через 3 месяца.

Влияние проводимой терапии на динамику остроты зрения у пациентов, страдающих ИЦХРД, отражено на рис. 2. Как показали парные сравнения, острота зрения в контрольной группе после 30 дней стандартного курса лечения значимо повысилась с $0,52 \pm 0,018$ до $0,56 \pm 0,016$ ед. ($p < 0,026$),

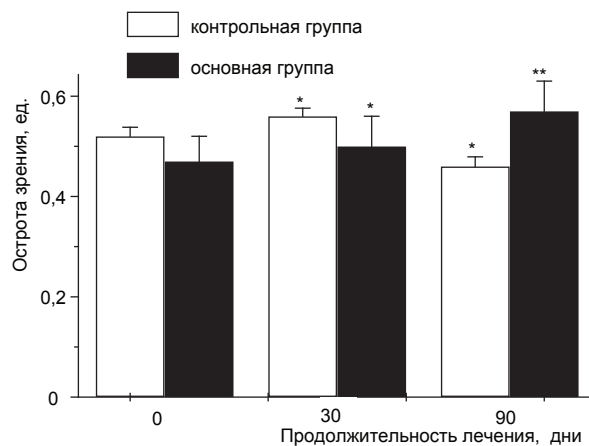


Рис. 2. Изменение остроты зрения в результате традиционной терапии (контрольная группа) и на фоне лечения миртасолом (основная группа).

Различия достоверны при парных сравнениях с исходным уровнем остроты зрения (T-test for Dependent Samples): * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

в среднем на 0,04 (7,6%). Кроме того, в 75% случаев (45 глаз) повышение не превышало 0,1 ед., а в 15% (9 глаз) оно полностью отсутствовало. У двух пациентов (4 глаза) на фоне лечения наблюдалась отрицательная динамика, и острота зрения снизилась на 0,1 ед. Однако при осмотре через 3 месяца острота зрения оказалась сниженной до $0,48 \pm 0,019$ ед., на 0,12 ед. или на 23% от исходного ($p < 0,002$).

У пациентов основной группы перед началом лечения острота зрения составила $0,47 \pm 0,06$ ед. Как показал метод парных сравнений, уже после месячного курса миртасола она достоверно возросла ($p < 0,004$), а после трех месяцев лечения это увеличение в среднем составило $0,1 \pm 0,13$ ед. — 21,2% от исходного уровня ($p = 0,00001$). Улучшение зрения произошло у 81% пациентов. Эффективность терапии существенно зависела от стадии развития ЦИХРД и возраста пациентов. Больные с начальными стадиями заболевания в возрасте от 41 до 50 лет оказались наиболее восприимчивыми к лечению — у них наблюдалось быстрое и стойкое повышение остроты зрения. У 50% пациентов из этой возрастной группы повышение достигало 20-30%. У пациентов более старшего возраста с более выраженными изменениями на глазном дне лечебный эффект был выражен слабо или практически отсутствовал. Наиболее заметная положительная динамика наблюдалась у пациентов с экссудативными стадиями заболевания. Наличие осложнений — катаракты, миопических изменений глазного дна и др., выявленных у части больных, отрицательно сказалось на эффективности терапии — заметного увеличения остроты зрения у них не наблюдалось. В то же время необходимо отметить, что, в отличие от контрольной группы, в основной группе мы ни в одном случае не регистрировали снижения остроты зрения.

Дистрофический процесс в сетчатой оболочке глаза сопровождается ишемией, что стимулирует рост новообразованных сосудов. Хориоидальная субретинальная неоваскулярная мембрана разобщает нижележащий слой фоторецепторов от пигментного эпителия сетчатки, что приводит к

накоплению субретинальной и интратретинальной жидкости. Новообразованные сосуды за счет порозности и повышенной ломкости часто становятся источниками кровоизлияний в ткани глаза и экссудации. Это сопровождается не только снижением центральной остроты зрения, но и появлением участков выпадения поля зрения (скотом). У всех пациентов, имевших на момент начала лечения сужение полей зрения, лечение миртасолом привело к их расширению в среднем на 60 градусов ($p < 0,001$). Положительная динамика этого показателя уже после первого, 30-дневного курса лечения наблюдалась у 13 больных (43%). В 25% наблюдений (15 глаз) отмечалось уменьшение размеров центральных скотом в среднем на 5-10 градусов. В 75% (45 глаз) наблюдений диаметр центральных скотом не изменился. При этом количество парацентральных скотом (выпадений поля зрения) снизилось в 2,5 раза ($p < 0,05$). В основной группе расширение полей зрения зарегистрировано в среднем на 26 градусов у 9 (30%) пациентов, статистически значимого уменьшения диаметра центральных скотом не было. Через 3 месяца положительные изменения состояния полей зрения у пациентов основной группы сохранялось, в то время как в контрольной отмечалась обратная отрицательная динамика.

Изменения электрофизиологических параметров служат наиболее объективным показателем функционального состояния внутренних слоев сетчатки и папилломакулярного пучка зрительного нерва. Электрический фосфен — световое ощущение в виде очень слабых бесцветных или голубоватых вспышек, которое возникает при воздействии на глаз человека импульсов тока силой несколько десятков микроампер (мкА). Минимальная сила тока, при которой в глазу появляется электрофосфен, зависит от площади дефектов поля зрения и определяется как порог электрической чувствительности сетчатки. Как показали наши исследования (Таблица 2), стандартная терапия не повлияла на порог электрической чувствительности, а также на КЧСМ и его изменения при утроенной силе тока (электричес-

Таблица 2

Изменения электрофизиологических показателей сетчатки и зрительного нерва на фоне традиционной терапии (контрольная группа) и лечения миртасолом (основная группа)

| | Абсолютный порог электрического фосфена, мкА | | Лабильность, Гц | | КЧСМ | |
|--------------|--|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | Группы | | Группы | | Группы | |
| | Контрольная | Основная | Контрольная | Основная | Контрольная | Основная |
| До лечения | 425 ± 12 | $480 \pm 5^{**}$ | $33 \pm 12^{*}$ | 38 ± 6 | $28 \pm 8^{*}$ | $31 \pm 3^{**}$ |
| Через мес. | 422 ± 3 | $482 \pm 3^{**}$ | $37 \pm 3^{*}$ | $42 \pm 3^{**}$ | 34 ± 4 | $36 \pm 7^{*}$ |
| Через 3 мес. | 412 ± 11 | $348 \pm 11^{**}$ | 36 ± 5 | 46 ± 2 | 32 ± 4 | $39 \pm 4^{*}$ |

Примечание: * — различия между контрольной и основной группами достоверны при $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

кую лабильность). Тенденция к улучшению этих показателей была отмечена через 1 месяц после начала лечения, однако через 3 месяца все показатели были близки к исходным или снизились. У пациентов основной группы после трехмесячного курса миртасола было зарегистрировано снижение пороговых величин электрического фосфена на 132 ± 12 мкА ($p < 0,05$), повышение лабильности на 8 Гц ($p < 0,05$) и увеличение КЧСМ на 8 импульсов ($p < 0,02$). Таким образом, электрофизиологические исследования продемонстрировали улучшение функциональных показателей центральной зоны сетчатки в результате лечения миртасолом.

Проведенные исследования подтвердили ранее полученные экспериментальные данные у животных [7] — обогащенный селеном экстракт черники миртасол — перспективный препарат для терапии и профилактики ИЦХРД. Можно полагать, что в основе его эффективности лежит исключительно высокая антирадикальная активность антоцианов черники [8, 13, 14]. Она дополняется селеном, активно участвующим в защите организма от окислительного стресса, в том числе — в составе одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты глутатионпероксидазы [4]. Вместе с тем ИЦХРД — сосудистое заболевание, и для ее лечения важное значение имеет способность флавоноидов черники восстанавливать нарушения микроциркуляции и стимулировать синтез коллагена, способствуя укреплению сосудистой стенки, снижению проницаемости гематопаренхиматозных барьеров. Определенную роль может играть и их противовоспалительный эффект [8].

EXPERIENCE OF APPLICATION OF BILBERRY PREPARATIONS FOR TREATMENT OF CENTRAL CHORIORETINAL DEGENERATION

A.Zh. Fursova, O.G. Gusarevich, A.M. Gonchar,
N.G. Kolosova

Maculodystrophy (involuntary central chorioretinal degeneration, ICCRD) is the main cause of poor sight and blindness in persons over 65 years old, with a stable tendency to «rejuvenation». For its treatment and prevention, it is insistently recommended to use preparations containing bilberry, although there are extremely few proofs of their efficacy. Previously, we demonstrated the capacity of 25% bilberry extract enriched with selenium (myrtasol, produced by «Sibbiotech») to prevent maculodystrophy in rats with precocious aging (rat strain OXYS). For estimation of therapeutic potentials of the drug, a clinical study comparison of efficiency of ICCRD in the treatment of maculodystrophy with myrtasol and traditional treatment (0,5 ml of 1% emoxypine under the conjunctive plus 2.0 ml of caviton intravenous-

ly) — was carried out. Myrtasol administration (15 drops twice a day) for 90 days increased the patients, sight, having improved the fundus images — the electrophysiological indicators of the functional state of internal layers of retina, and decreased the frequency of hemorrhages, solid exudates (druses), ischaemic foci, newly formed blood vessels, signs of detached retina of pigment and neuroepithelium. The traditional treatment was low effective.

Литература

1. Кацнельсон, Л.А. Сосудистые заболевания глаза / Л.А. Кацнельсон, Т.И. Форофонова, А.Я. Бунин. — М., 1990. — 272 с.
2. Майчук, Ю.Ф. Принципы всемирной инициативы ВОЗ по ликвидации устранимой слепоты. Возможные пути их использования в Российской Федерации / Ю.Ф. Майчук // Окулист. — 2003. — Т. 44. — № 4. — С. 5-8.
3. Преждевременно стареющие крысы OXYS как модель сенильной катаракты человека / Н.Г. Колосова, П.А. Лебедев, А.Ж. Фурсова и др. // Успехи геронтологии. — 2003. — Т. 12. — С. 143-148.
4. Селен в организме человека. Метаболизм. Антиоксидантные свойства. Роль в канцерогенезе / В.А. Тутельян, В.А. Княжев, С.А. Хотимченко и др. — М., 2002. — 220 с.
5. Смолякова Г.П. Патогенетические подходы к лечению возрастных ЦХРД: Методические рекомендации / Г.П. Смолякова, В.С. Лысенко. — Хабаровск. — 2000. — 35 с.
6. Ставицкая, Т.В. Применение экстракта черники в офтальмологии / Т.В. Ставицкая // Клиническая офтальмология. — 2002. — Т. 3. — № 2. — С. 86-88.
7. Экстракт черники в профилактике макулярной дегенерации и катаракты у крыс OXYS / А.Ж. Фурсова, О.Г. Гусаревич, А.М. Гончар и др. // Успехи геронтологии. — 2005. — Вып. 16. — С. 76-79.
8. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs / W. Abebe // J. Clin. Pharm. Ther. — 2002. — № 6. — P. 391-401.
9. Battista, F. Visual function: the problem with eccentricity / F. Battista, M. Kalloniatis, A. Metha // Clin. Exp. Optom. — 2005. — Vol. 88. — № 5. — P. 313-321.
10. Bylsma, G.W. Treatment of age-related macular degeneration / G.W. Bylsma, R.H. Guymer // Clin. Exp. Optom. — 2005. — Vol. 88. — №5. — P. 322-334.
11. Ciulla T.A. Evolving pathophysiological paradigms for age related macular degeneration / T.A. Ciulla // Br. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 85. — P. 510-512.
12. Harman D. The free radical theory of aging / D. Harman // Antioxid. Redox. Signal. — 2003. — Vol. 5. — №5. — P. 557-561.
13. Hou D.X. Potential mechanisms of cancer chemoprevention by anthocyanins / D.X. Hou // Curr. Mol. Med. — 2003. — Vol. 3. — № 2. — P. 149-159.
14. LC/PDA/ESI-MS Profiling and Radical Scavenging Activity of Anthocyanins in Various / J.I. Nakajima, I. Tanaka, S. Seo, et al. // J. Biomed. Biotechnol. — 2004. — Vol 5. — P. 241-247.