

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОФЛАВОНА У БОЛЬНЫХ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОПАТИЕЙ.

Ю. В. Уманская, асп. **А. А. Путиенко**, д-р мед. н., ст.н.с.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

Проаналізовано результати застосування на тлі базисної терапії ліпофлавоноу у 51 хворого (102 ока) з віковою макулопатією (ВМП). Першу контрольну групу склали 24 пацієнта (48 очей), які на фоні базисної терапії отримували вітамін Е. Другу контрольну групу склали 29 хворих (57 очей) тільки з застосуванням базисної терапії. Показано, що ліпофлавонон у пацієнтів з ВМП дозволяє істотно поліпшити функціональні показники макулярної області сітківки, що підтверджується достовірним покращенням порогового значення за феноменом Гайдінгера, достовірним покращенням світлової чутливості, а також достовірним покращенням ряду показників мультифокальної електроретинограми, що супроводжувалося статистично значущим поліпшенням гостроти зору в основній групі в порівнянні з контрольними. Це дозволяє рекомендувати препарат ліпофлавонон для включення в комплекс медикаментозних засобів щодо лікування вікової макулодистрофії.

Ключевые слова: возрастная макулопатия, липофлавонон, феномен Гайдінгера, световая чувствительность, мультифокальная электроретинограмма

Ключові слова: вікова макулопатія, ліпофлавонон, феноменом Гайдінгера, світлова чутливість, мультифокальна електроретинограма.

Введение. Возрастная макулодистрофия (ВМД) является одной из ведущих причин слепоты в мире. Инвалидность от этой патологии у лиц старше 60 лет составляет 22 %. В связи с увеличивающейся продолжительностью жизни растет и количество больных ВМД, что обуславливает необходимость поиска новых способов лечения этого заболевания [3, 6, 7].

Возрастная макулопатия (ВМП) представляет собой начальные проявления ВМД. К клиническим признакам ВМП относят наличие мягких и/или сливных друз с четкими границами и равномерной плотностью; а также мягких друз с нечеткими границами и неравномерной плотностью, уменьшающейся от центра к краям; появление области гиперпигментации пигментного эпителия (ПЭС) при друзах, а также области де- и гипопигментации ПЭС при наличии друз с более четкими краями, чем у друз без визуализации хориоидальных сосудов [7, 8].

Ведущую роль в патогенезе ВМП играет окислительный стресс, который приводит к лавинообразной реакции повреждения белков, липидов и других компонентов клеточных мембран и в итоге — к дисфункции ПЭС с последующей его деструкцией и гибелью [4–7, 9].

Одним из возможных путей защиты сетчатки от патологического воздействия свободных радикалов, по данным Kook D. И соавт., Hanneken A. и соавт. Chida M. и соавт., является применение природных антиоксидантов биофлавоноидов [9, 10, 13]. Исследование *in vitro* антиоксидантного эффекта целого ряда этих соединений показало, что их добавление к культуре пигментного эпителия,

подвергнувшегося воздействию гидропероксида водорода, позволяло сохранить функциональную активность клеток в 80–100 % случаев по сравнению с контролем [10]. Наиболее выраженными антиоксидантными свойствами при этом обладал кверцетин. Этот флавоноид также способствовал экспрессии протеинов клеточных мембран, обеспечивая дополнительную защиту клеток пигментного эпителия от оксидативного стресса [14].

Исходя из этих данных, мы предположили, что применение кверцетина в лечении ВМП может оказаться эффективным. Наше внимание привлек препарат липофлавонон, который представляет собой липосомальную композицию природного фосфатидилхолина (лецитина) и биофлавоноида кверцетина [2].

Исследования по применению липофлавонона у больных ВМП ранее не проводились, что послужило основанием для проведения данной работы.

Цель работы: изучить эффективность применения липофлавонона у больных ВМП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Под наблюдением находились 104 больных (207 глаз) с ВМП. Средний возраст обследуемых составил 69,4±11,3 года. Пациенты были разделены на три группы. В основной — 51 больной (102 глаза) в начале курса лечения помимо базисной терапии пациенты применяли липофлавонон внутривенно (всего 10 инъекций) на фоне инстилляций этого препарата в конъюнктивальную полость по 1 капле 5 раз в день в течение двух месяцев. Первую контрольную группу составили 24 пациента (48 глаз), которые на фоне базисной терапии получали витамин Е по 0,3 г в сутки, путем применения препарата аевит, содержащего 0,1г витамина Е. Во

вторую контрольную группу вошли 29 больных (57 глаз) с применением только базисной терапии (10 инъекций эмоксипина парабульбарно, кавинтон по 15 мг в сутки, милдронат по 500 мг в сутки. Общая длительность лечения во всех группах составила два месяца.

До и после лечения состояние макулярной области помимо офтальмоскопической картины оценивали по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), световой чувствительности, феномену Гайдингера, мультифокальной электроретинограммы (мЭРГ).

ОКТ проводилась на аппарате Stratus OCT (OCT-3000; Carl Zeiss Meditec Inc). Использовался протокол сканирования Macular Thickness Map, длина скана 6,0 мм. Для анализа данных ОКТ использовался протокол Macular Thickness Tabular.

Световую чувствительность определяли на регистрирующем полуавтоматическом адаптометре, расстояние до испытательного теста — 250 мм, яркость при световой адаптации в течение трех минут 1200Кд/м².

Исследование феномена Гайдингера проводили на макулотестере поляризационном МТП-2. Максимальная яркость фона со светофильтром СС4 толщиной 3 мм, кд/м² — не менее 38.

Исследование биоэлектрической активности макулярной области сетчатки осуществлялось в соответствии со стандартами ISCEV по клиническому применению мЭРГ [11]. Для регистрации мЭРГ использована установка Retiscan (Roland Instruments, Germany).

Для статистической обработки материала использовали параметрический критерий Стьюдента на 95 % уровне вероятности. Дисперсионный анализ для повторных измерений проводили по критерию Фишера с учетом поправки Бонферони. Различия в изменении остроты зрения в трех группах, выраженные в октавах, анализировали с помощью рангового аналога дисперсионного анализа Крускала — Уоллиса (поскольку анализируется одновременно 3 группы) с последующим применением критерия множественного сравнения Ньюмана — Кейлса [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Исследование глазного дна посредством офтальмоскопии у пациентов основной группы не выявило существенных изменений до и после лечения. В обеих контрольных группах динамики офтальмоскопической картины в процессе лечения также не было выявлено. Изучение толщины сетчатки в макулярной области по данным ОКТ свидетельствовало об отсутствии достоверных изменений после лечения во всех исследуемых группах.

Результаты изучения феномена Гайдингера показали, что все пациенты относились к IV группе. Исходное пороговое значение появления фигуры Гайдингера в трех группах достоверно не отличалось. Динамика порогового значения в процессе лечения представлена в таблице 1.

Из представленных в таблице данных очевидно положительное влияние проведенной терапии во всех исследуемых группах, при этом наиболее выраженный эффект был отмечен у пациентов, получавших липофлавон.

Световая чувствительность — важный показатель функционального состояния зрительного

анализатора, отражающий состояние фоторецепторного слоя сетчатки. Результаты определения световой чувствительности на 7 минуте представлены в таблице 2.

Таблица 1

Пороговое значение появления фигуры Гайдингера при исследовании на макулотестере в основной и контрольных группах до и после лечения (в относительных единицах, М±m)

Группы исследования	До лечения	После лечения	Достоверность различий
Основная (липофлавон), n=102	7,80±0,11	7,62±0,10	t=6,20; p=0,001
Первая контрольная (аевит), n=48	7,94±0,15	7,83±0,15	t=4,64; p=0,001
Вторая контрольная (базисная терапия), n=57	7,81±0,14	7,66±0,14	t= 4,61; p=0,001

Таблица 2

Световая чувствительность на 7 минуте в основной и контрольных группах до и после лечения (log ед.)

Группы исследования	До лечения	После лечения	Достоверность отличия
Основная (липофлавон), n=102	1,05±0,04	1,41±0,04	t = 36,84; p = 0,000
Первая контрольная (аевит), n=48	1,14±0,11	1,29±0,11	t = 11,59; p = 0,001
Вторая контрольная (базисная терапия), n=57	0,98±0,05	1,14±0,05	t = 10,67; p = 0,001

Из представленных данных можно заключить, что применение липофлавона позволило существенно повысить световую чувствительность. При этом в контрольных группах также было отмечено достоверное улучшение этого показателя после проведенного лечения.

Анализ данных мЭРГ проводили по трем кольцам, 1 кольцо соответствовало центральному гексагону, учитывая следующие показатели: плотность ретинального ответа зубца P1 (нановольт/градус²), амплитуду зубца P1 (мВ), амплитуду зубца N1 (мВ) и латентность зубца P1 (мс). Исходный уровень электроретинографических показателей сетчатки в трех группах был практически одинаковым. По данным дисперсионного анализа, критерий Фишера для всех четырех показателей, измеренных по трем кольцам, принимал значение от 0,003 до 0,80, что соответствовало уровню значимости «р» — от 0,99 до 0,45.

Динамика плотности ретинального ответа зубца P1 в исследуемых группах после лечения представлена в таблице 3.

Как следует из представленных в таблице данных, после лечения отмечается повышение плотности ретинального ответа во всех группах по всем

трех кольцам. Вместе с тем, только у больных, получавших липофлавоны, это повышение было статистически значимым. Во второй контрольной группе достоверное повышение этого показателя было отмечено только в первом кольце.

Таблица 3

Динамика плотности ретинального ответа зубца Р1 в основной и контрольных группах (нВ/град²)

Группы исследования	Кольца	До лечения	После лечения	Достоверность отличия, р*
Основная (липофлавоны), n = 48	1	58,08±16,08	59,16±16,25	0,00*
	2	32,63±9,01	33,29±8,81	0,00*
	3	20,87±4,72	21,42±5,39	0,00*
Первая контрольная (аевит), n = 30	1	59,17±16,36	61,33±17,93	0,13
	2	33,29±8,81	33,52±8,85	0,13
	3	21,42±5,39	21,66±5,44	0,10
Вторая контрольная (базисная терапия), n=29	1	56,40±18,86	57,54±19,52	0,02*
	2	33,68±9,21	34,36±10,43	0,48
	3	22,04±5,25	22,32±6,75	0,71

р* — уровень значимости различий с поправкой Бонферрони для р<0,05

Динамика амплитуды зубца Р1 отражена в таблице 4.

Положительная динамика амплитуды зубца Р1 отмечается по всем кольцам, но в первом кольце в меньшей степени, что характерно для всех исследуемых групп. Как следует из представленных данных, липофлавоны приводят к достоверному повышению амплитуды Р1 во 2 и 3 кольцах. В первой контрольной группе положительная динамика коснулась только данных 3 кольца. Во второй контрольной группе статистически значимой динамики амплитуды зубца Р1 не отмечено.

Динамика амплитуды зубца N1 представлена в таблице 5.

Амплитуда зубца N1 повышается статистически значимо как в центральном кольце, так и во втором и третьем. Положительная динамика отмечается во всех трех исследуемых группах. Динамика латентности зубца Р1 представлена в таблице 6.

Как видно из представленных данных, ни в одной из исследуемых групп не отмечено изменения латентности зубца Р1.

Мультифокальная ЭРГ представляет собой топографическую карту электрического ретинального ответа центральной зоны сетчатки и наиболее информативна, когда в целом электрогенез сетчатки не страдает, а изменения на глазном дне выражены незначительно [12], что имеет место при ВМП. Полученные данные показали, что проведенная

терапия в большей степени оказала положительное влияние на состояние фоторецепторов макулярной области, о чем свидетельствует достоверное увеличение амплитуды негативного зубца N1. У пациентов, получавших липофлавоны, увеличение амплитуды этого показателя было наиболее выраженным.

Таблица 4

Динамика амплитуды зубца Р1 в основной и контрольных группах (мВ)

Группы исследования	Кольца	До лечения	После лечения	Достоверность отличия, р*
Основная (липофлавоны), n = 48	1	1,07±0,34	1,09±0,42	0,40
	2	0,70±0,20	0,77±0,28	0,006*
	3	0,64±0,16	0,70±0,23	0,002*
Первая контрольная (аевит), n = 30	1	1,05±0,33	1,09±0,40	0,21
	2	0,71±0,21	0,78±0,32	0,056
	3	0,66±0,18	0,69±0,21	0,003*
Вторая контрольная (базисная терапия), n = 29	1	1,12±0,40	1,16±0,47	0,32
	2	0,70±0,21	0,77±0,34	0,11
	3	0,66±0,16	0,69±0,22	0,24

р* — уровень значимости различий с поправкой Бонферрони для р<0,05

Таблица 5

Амплитуда зубца N1 в основной и контрольных группах до и после лечения (мВ)

Группы исследования	Кольца	До лечения	После лечения	Достоверность отличия, р*
Основная (липофлавоны), n = 48	1	0,35±0,22	0,38±0,25	0,000
	2	0,23±0,12	0,26±0,13	0,000
	3	0,24±0,07	0,31±0,18	0,008
Первая контрольная (аевит), n = 30	1	0,32±0,19	0,36±0,21	0,012
	2	0,24±0,10	0,28±0,12	0,002
	3	0,24±0,08	0,27±0,08	0,003
Вторая контрольная (базисная терапия), n = 29	1	0,37±0,22	0,41±0,25	0,008
	2	0,27±0,12	0,31±0,13	0,004
	3	0,23±0,07	0,28±0,08	0,000

р* — уровень значимости различий с поправкой Бонферрони для р<0,05

Применение изучаемого препарата также усилило активность биполяров, что подтверждается достоверным увеличением амплитуды позитивного зубца Р1 и связанного с ним показателя — плотности ретинального ответа. Отсутствие динамики в латентности зубца Р1 соответствует слабой выраженности клинических изменений и достаточно

высокой функциональной активности сетчатки макулярной области у обследуемых больных.

Таблица 6

Динамика латентности зубца Р1 в основной и контрольных группах до и после лечения(мс)

Группы исследования	Кольца	До лечения	После лечения	Достоверность отличия, р*
Основная (липофлавон), n = 48	1	39,37±4,39	39,72±4,14	0,19
	2	37,01±2,36	37,17±2,50	0,15
	3	34,55±1,14	34,62±1,06	0,11
Первая контрольная (аевит), n = 30	1	39,82±4,22	40,20±3,98	0,20
	2	36,38±2,68	36,53±2,80	0,15
	3	34,39±1,15	34,6±1,22	0,14
Вторая контрольная (базисная терапия), n = 29	1	39,50±4,00	39,72±3,89	0,42
	2	36,45±2,99	36,66±2,77	0,41
	3	34,43±1,05	34,42±1,04	0,98

р* — уровень значимости различий с поправкой Бонферрони для $p < 0,05$

Исходная острота зрения в трех группах по критерию медианы достоверно не отличалась ($\chi^2=4,01$; $p=0,13$) и распределялась в пределах от 0,6 до 1,0. В связи с тем, что группы сравнения по исходной остроте зрения не являются абсолютно идентичными, количественную оценку степени прироста остроты зрения в трех группах с учетом исходного уровня оценивали в октавах. Средний ранг по критерию Крускала-Уоллиса для основной группы составил 124, для группы с применением аевита — 88,1, для второй контрольной группы — 81,5. Различия между ними статистически значимы ($H=25,19$; $p=0,00001$).

В таблице 7 представлены значения медиан в динамике лечения, сравнение проведено по критерию Ньюмана — Кейлса.

Таблица 7

Значение медиан для выраженного в октавах увеличения остроты зрения с 95 % доверительным интервалом в трех группах

Статистический показатель с 95 % доверительным интервалом	Основная группа (липофлавон), р1	Первая контрольная (аевит), р2	Вторая контрольная (базисная терапия), р3
Медиана	0,32	0,22	0,08
Нижний предел	0,32	0,15	0
Верхний предел	0,42	0,26	0,22
р1-2=0,00001 ($\chi^2=24,98$); р2-3 $p=0,68$ ($\chi^2=0,19$); р1-3=0,000001 ($\chi^2=35,64$)			

Представленные данные свидетельствуют о том, что повышение остроты зрения, достигну-

тое после применения липофлавона, достоверно значительнее, чем повышение остроты зрения, отмеченное в двух других группах. При этом необходимо отметить отсутствие достоверных отличий в динамике остроты зрения в двух контрольных группах.

Проведенные исследования позволяют заключить, что применение препарата липофлавон у пациентов с ВМП позволяет существенно улучшить функциональные показатели макулярной области сетчатки, что подтверждается достоверным повышением порогового значения по феномену Гайдингера, световой чувствительности, а также достоверным улучшением ряда показателей мультифокальной электроретинограммы. Повышение функциональной активности сетчатки приводило к достоверному улучшению остроты зрения, что позволяет рекомендовать препарат липофлавон для включения в комплекс медикаментозных средств для лечения ВМД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Драгомирецкая Е. И. Изменение остроты зрения в октавах — важнейший клинический отклик в доказательной офтальмологии / Е. И. Драгомирецкая, О. Н. Крючкова, Т. В. Романова // Офтальмол. журн. — 2005. — № 5. — С.81–83.
2. Дудниченко А. С. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике / А. С. Дудниченко, Ю. М. Краснопольский, В. И. Швец. — Харьков: РА — Каравелла, 2001. — 144 с.
3. Либман Е. С. Эпидемиологические характеристики инвалидности вследствие основных форм макулопатий / Е. С. Либман, Р. А. Толмачев, Е. В. Шахова // «Макула — 2006»: микролекции, тез. докл., стеногр. дискус. — Ростов-на-Дону: Принт-Терра, 2006. — С. 15–21.
4. Г. С. Полунин и др. Морфофункциональное состояние макулы при ранней стадии возрастной макулярной дегенерации // «Макула — 2006»: микролекции, тез. докл., стеногр. дискус. — Ростов-на-Дону: Принт-Терра, 2006. — С. 365–366.
5. Age-Related Eye Disease Study Research 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 vision loss: AREDS report № 8 // Arch Ophthalmol. — 2001. — № 119(10). — P. 1417–1436.
6. Ambati J. Age-related macular degeneration: ethiology, pathogenesis and therapeutic strategies / J. Ambati, B. Ambati, S. Yoo // Surv. Ophthalmol. — 2003. — Vol.48. — № 3. — P.257–291.
7. Alverge P. V. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities / P. V. Alverge, S. Seregard // Acta. Ophthalmol. Scand. — 2002. — № 80(2). — P.136–143.
8. Bird A. C. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. / A. C. Bird, N. M. Bressler, S. B. Bressler

- et al. // *Surv. Ophthalmol.* — 1995. — № 39. — V. 5. — p. 367–374.
9. **Chida M.** In vitro testing of antioxidants and biochemical end-points in bovine retinal tissue / M. Chida, K. Suzuki, T. Nakanishi-Ueda, et al. // *Ophthalmic Res.* — 1999. — № 31. — V. 6. — P. 407–415.
10. **Hanneken A.** Flavonoids protect human retinal pigment epithelial cells from oxidative-stress-induced death / A. Hanneken, F. Lin, J. Johnson et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* — 2006. — № 47. — V. 7. — P. 3164–3177.
11. **Hood D.** ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition) / D. Hood, M. Bach, M. Bridell. et. al. // *Doc. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 116. — N 1. — P. 1–11
12. **Hood D.** The Multifocal Electroretinogram / D. Hood, J. Odel, C. Chen et al. // *Journal of Neuro-Ophthalmology.* — 2003 — V. 23 — № 3 — P. 225–235.
13. **Kook D.** The protective effect of quercetin against oxidative stress in human RPE in vitro /D. Kook, A. Wolf, A. Yu et al. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* — 2008. — № 49. — V 4. — P. 1712–1720.
14. **Maher P.** Flavonoids protect retinal ganglion cells from oxidative-stress-induced death / P. Maher, A. Hanneken // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* — 2005. — № 46. — V.12. — P. 4796–4803.

Поступила 14.12.2010

Рецензент д-р мед наук В. В. Савко

THE RESULTS OF LIPOFLAVON USAGE IN PATIENTS OF AGE-RELATED MACULOPATHY.

Umanskaya U. V., Putienko A. A.

Odessa, Ukraine

There were analyzed the results of the lipoflavon application against the background of the basic therapy in 51 patients (102 eyes) with age-related maculopathy (AMP). The first control group consisted of 24 patients (48 eyes) who received vitamin E against the background of the basic therapy. The second control group consisted of 29 patients (57 eyes) with the basic therapy only. It was shown that lipoflavon in the patients with AMP could significantly improve the functional indices of the retina in the macular area, which was evidence of significant improvement of the threshold for the phenomenon of Haidinger, significant improvement of light sensitivity as well as significant improvements in several indicators of multifocal electroretinogram, accompanied by a statistically significant improvement in the visual acuity in the group under study compared with the controls. This allows us to recommend the drug lipoflavon for inclusion in the complex of drugs for the treatment of age-related macular degeneration.

