

Резюме

Компаниец К.Н. *Общие механизмы патогенеза хронического некалькулезного холецистита на фоне хеликобактериоза и ишемической болезни сердца.*

В статье приведены данные исследования липидного спектра крови у больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне хеликобактериоза в сочетании с ишемической болезнью сердца. Показано наличие проатерогенных изменений, что свидетельствует о патогенетическом влиянии нарушений липидного обмена на формирование коморбидной патологии сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, хеликобактериоз, ишемическая болезнь сердца, липидный спектр крови.

Резюме

Компанієць К.М. *Спільні механізми патогенезу хронічного некалькульозного холециститу на фоні хелікобактеріозу та ішемічної хвороби серця.*

В статті наведені дані дослідження ліпідного спектру крові у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на фоні хелікобактеріозу в сполученні з ішемічною хворобою серця. Показано наявність проатерогенних зсувів, що свідчить про патогенетичний вплив порушень ліпідного обміну на формування коморбідної патології серцево-судинної та гепатобіліарної патології.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, хелікобактеріоз, ішемічна хвороба серця, ліпідний спектр крові.

Summary

Companiets K.N. *General machineries of pathogenesis of chronic noncalculous cholecystitis in combination with ischemic heart disease and helicobacter pylori infection.*

In the article the given researches of lipid's spectrum of blood at patients with ischemic heart disease in combination with chronic noncalculous cholecystitis and helicobacter pylori infection. The presence of proatrogenetic changes is shown, that testifies to the patogenetic influencing of violations of lipid's metabolism on formation of comorbid pathology of cardio-vascular and hepatobiliary systems.

Key words: chronic noncalculous cholecystitis, helicobacter pylori infection, ischemic heart disease, lipid's spectrum of blood.

Рецензенти: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак
д.мед.н., проф.Ю.М.Колчин

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ
АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ
ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОПАТИЕЙ ПРЕПАРАТОМ
ЛИПОФЛАВОН**

Ю. В. Уманская, А. А. Путиенко

*ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В.П.Филатова АМН Украины" (Одесса)*

Вступление

Одним из основных патогенетических механизмов развития возрастных изменений в макулярной области является дисбаланс в равновесии между процессами окисления и антиоксидантной защиты, который приводит к лавинообразной реакции повреждения белков, липидов и других компонентов клеточных мембран и в, итоге, к гибели пигментного эпителия сетчатки. Имеющиеся в литературе данные, о применении ряда лекарственных средств, направленных на коррекцию антиоксидантного статуса организма у пациентов с возрастной макулопатией (ВМП), свидетельствуют об определенном положительном эффекте. Авторы отмечают стабилизацию прогрессирования патологического процесса, а в ряде случаев и улучшение остроты зрения, подтверждая тем самым важность применения антиоксидантов в лечении данного заболевания [1,7-9].

Вместе с тем, наряду со значительными достижениями в создании новых типов лекарственных препаратов, в частности, в офтальмологии, существует проблема их биодоступности, т.е. направленной доставки лекарства в патологический очаг [3,6].

Препараты, применяемые в традиционных формах, как правило, ограниченно проникают через барьер биологических мембран. Поэтому одним из перспективных подходов в этом направлении, является использование липосомальных форм препарата, когда лекарственная субстанция помещена в липидную капсулу. Это способствует свободному проникновению

препарата через биомембраны к патологическому очагу, снижению токсичности лекарства и его пролонгированному действию [3-6,10]. Одним из препаратов подобного действия является липофлавон, который представляет собой липосомальную композицию природного фосфатидилхолин (лецитина) и биофлавоноида кверцетина. Кверцетин относящийся к группе биофлавоноидов, обладает антиоксидантным действием, тормозит синтез противовоспалительных лейкотриенов, снижает патологически повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и способствует нормализации тканевой трофики. Лецитин (фосфатидилхолин), содержащий полиненасыщенные жирные кислоты, обладает антиоксидантным, антигипоксическим, мембраностабилизирующим свойствами, способствует репарации тканей [3-6].

Цель работы: изучить эффективность коррекции антиоксидантного статуса препаратом липофлавон у больных с ВМП.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 104 пациентов (207 глаз) с ВМП. Средний возраст обследуемых составил $69,4 \pm 11,3$ года. Больные были разделены на три группы. Основная - 51 больной (102 глаза), у которых в начале курса лечения помимо базисной терапии применяли липофлавон внутривенно (всего 10 инъекций) на фоне инстилляций этого препарата в конъюнктивальную полость по 1 капле 5 раз в день в течение 2 месяцев. Первую контрольную группу составили 24 пациента (48 глаз), которые на фоне базисной терапии применяли витамин Е по 0,3 г в сутки, путем применения препарата аевит, содержащего 0,1г витамина Е. Вторую контрольную группу составили 29 больных (57 глаз) только с применением 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 2 месяца.

Диагноз ВМП был поставлен на основании офтальмоскопической картины (в макулярной области определялись беловато-желтые очаги, идентифицированные как друзы, гиперпигментация или гипопигментация), данных флуоресцентной ангиографии, а также результатов оптической когерентной томографии. Длительность заболевания составила от 2 до 5 лет.

Антиоксидантный статус оценивали по активности глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и уровню малонового диальдегида (МДА). Контрольные показатели были получены при обследовании 52 добровольцев, средний возраст которых составил $64,6 \pm 3,8$ года. Активность ферментов исследовали до лечения и через 2 месяца после проведенной терапии.

Исходная острота зрения в трех группах по критерию медианы достоверно не отличалась ($\chi^2=4,01$; $p=0,13$). Для сравнения остроты зрения до и после лечения использовали единицу частоты - октаву, которую вычисляли по формуле $= \lg(\text{острота зрения до лечения} / \text{острота зрения после лечения}) / \lg(2) = \log_{10}(\text{острота зрения до лечения} / \text{острота зрения после лечения}) / \log_{10}(2)$. Различия в изменении остроты зрения в трех группах, выраженные в октавах, анализировали с помощью рангового аналога дисперсионного анализа Краскала - Уоллиса (поскольку анализируется одновременно 3 группы) с последующим применением критерия множественного сравнения Ньюмана - Кейлса [2].

Полученные результаты и их обсуждение

Изучение активности ферментов и уровня МДА в первой и второй контрольной группе в динамике лечения не выявило достоверных отличий, в связи, с чем эти данные были объединены в одну контрольную группу для дальнейшего сравнения с группой пациентов, применявших липофлавон. Как видно из приведенных в таблице 1 данных в контрольной группе пациентов после проведенного лечения активность основных ферментов антиоксидантной системы сохранялись на том же уровне, что и до лечения (значительно ниже нормы). В основной группе больных использование препарата липофлавон позволило достичь нормальных величин по ряду показателей. Так, активность ГР, каталазы, и уровень МДА были в пределах нормы. Необходимо отметить, что активность всех изучаемых ферментов достоверно повысилась после лечения, с нормализацией уровня МДА, что свидетельствует о выраженном положительном антиоксидантном эффекте изучаемого препарата.

Исследование глазного дна в трех группах в процессе лечения не выявило существенных отличий. Данные оптической когерентной томографии подтверждали клиническую картину. Острота зрения в изучаемых группах до и после лечения представлена в таблице 2.

Таблица 1

Состояние антиоксидантного статуса у больных контрольной и основной группы до и после лечения

Исследуемый показатель	Стат. показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ГП ммоль/л. гемолизата. мин	M	142,1	95,6	102,8	92,4	122
	m	5,1	5,2	5,9	5,6	5,9
	σ	34,1	34,9	33,8	40,6	38,8
	P1	----	< 0,001 67,3%	< 0,001 72,3%	< 0,001 65,0%	< 0,05 85,9%
	P2	----	100%	> 0,05 107,5%	----	< 0,001 132,0%
	P3	----	----	----	----	< 0,05 118,7%
ГР мккат/л гемолизата	M	34,2	24,2	25,5	24	31,6
	m	2,4	2,5	2,6	1,1	1,4
	σ	16	17,7	15,1	7,7	9,2
	P1	----	< 0,01 70,8%	< 0,05 74,6%	< 0,001 70,2%	> 0,05 92,4%
	P2	----	100%	> 0,05 105,4%	----	< 0,001 131,7%
	P3	----	----	100%	----	< 0,05 123,9%
СОД усл.ед/л плазмы	M	6	3,6	4	3,6	5,1
	m	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2
	σ	2,6	2,3	1,5	1,3	1,6
	P1	----	< 0,01 60,0%	< 0,01 66,7%	< 0,001 60,0%	< 0,05 85,0%
	P2	----	100%	> 0,05 111,1%	----	< 0,001 141,7%
	P3	----	----	100%	----	< 0,01 127,5%

Примечание: P1 - достоверность отличия по сравнению с нормой; P2 - достоверность отличия до и после лечения в каждой группе; P3 - достоверность отличия в контрольной и основной группе после лечения.

Таблица 1 (продолжение)

Каталаза мккат/л плазмы	M	423,4	323,5	336,9	333,4	390,8
	m	12,2	13,5	14,4	17,2	14,6
	σ	81,9	90,4	82,7	124	96,6
	P1	----	< 0,001 76,4%	< 0,001 79,6%	< 0,001 78,7%	> 0,05 92,3%
	P2	----	100%	> 0,05 104,1%	----	< 0,05 117,2%
	P3	----	----	100%	----	< 0,05 116%
МДА мкмоль/л плазмы	M	1,84	3,12	2,86	3,22	2,27
	m	0,15	0,16	0,14	0,15	0,2
	σ	1,04	1,07	0,83	1,05	1,31
	P1	----	< 0,001 169,6%	< 0,001 155,4%	< 0,001 175%	> 0,05 123,4%
	P2	----	100%	> 0,05 91,7%	----	< 0,001 70,5%
	P3	----	----	100%	----	< 0,05 79,4%

Таблица 2

Динамика остроты зрения до и после лечения в исследуемых группах

Группы больных	Острота зрения, количество глаз (%)		
	Без изменений	Увеличение на 0,1	Увеличение на 0,2
Основная (дипофлавон)	32 (31,4)	22 (21,6)	48 (47,0)
Первая контрольная (асвит)	25 (52,0)	20 (41,7)	3 (6,3)
Вторая контрольная (базисная терапия)	36 (63,1)	18 (31,6)	3 (5,3)

Примечание: достоверность отличия в трех группах по χ^2 Пирсона = 47,57838, $p = 0,0001$.

Из представленных в таблице 2 данных видно, что в основной группе пациентов было наибольшее количество глаз с увеличением остроты зрения на 0,2 - 47,0%. Различия в динамике остроты зрения в исследуемых группах статистически

достоверны на высоком уровне значимости по непараметрическому критерию χ^2 Пирсона = 47,57838, $p = 0,0001$.

В связи с тем, что группы сравнения по исходной остроте зрения не являются абсолютно идентичными, то количественную оценку степени прироста остроты зрения в трех группах с учетом исходного уровня оценивали в октавах. Средний ранг по критерию Краскала - Уоллиса для основной группы составил 124, для группы с применением аевита - 88,1, для контрольной группы - 81,5. Различия по критерию Краскала - Уоллиса статистически значимы ($N=25,19$; $p=0,00001$).

Для демонстрации различий в эффективности лечения в сравниваемых группах в таблице 3 и на рисунке 1 приведены значения медиан для выраженного в октавах увеличения остроты зрения и соответствующие 95% доверительные интервалы. Сравнение в группах проведено по критерию Ньюмана - Кейлса.

Таблица 3

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

Статистический показатель с 95% доверительным интервалом	Основная группа (липофлавон), p1	Первая контрольная (аевит), p2	Вторая контрольная (базисная терапия), p3
Медиана	0,32	0,22	0,08
Нижний предел	0,32	0,15	0
Верхний предел	0,42	0,26	0,22
$p1-2=0,00001 (\chi^2=24,98)$; $p2-3 p=0,68 (\chi^2=0,19)$; $p1-3=0,000001 (\chi^2=35,64)$			

Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что повышение остроты зрения, достигнутое после применения липофлавона достоверно выше, чем повышение остроты зрения, которое было отмечено в двух других группах сравнения. При этом необходимо отметить, отсутствие достоверных отличий в динамике остроты в двух контрольных группах.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о позитивном влиянии препарата липофлавон на окислительно-восстановительные процессы в организме у больных с возрастной макулопатией, что сопровождается достоверным повыше-

нием остроты зрения в динамике лечения и позволяет рекомендовать этот препарат для использования в комплексном лечении ранних стадий сухой формы возрастной макулодистрофии.

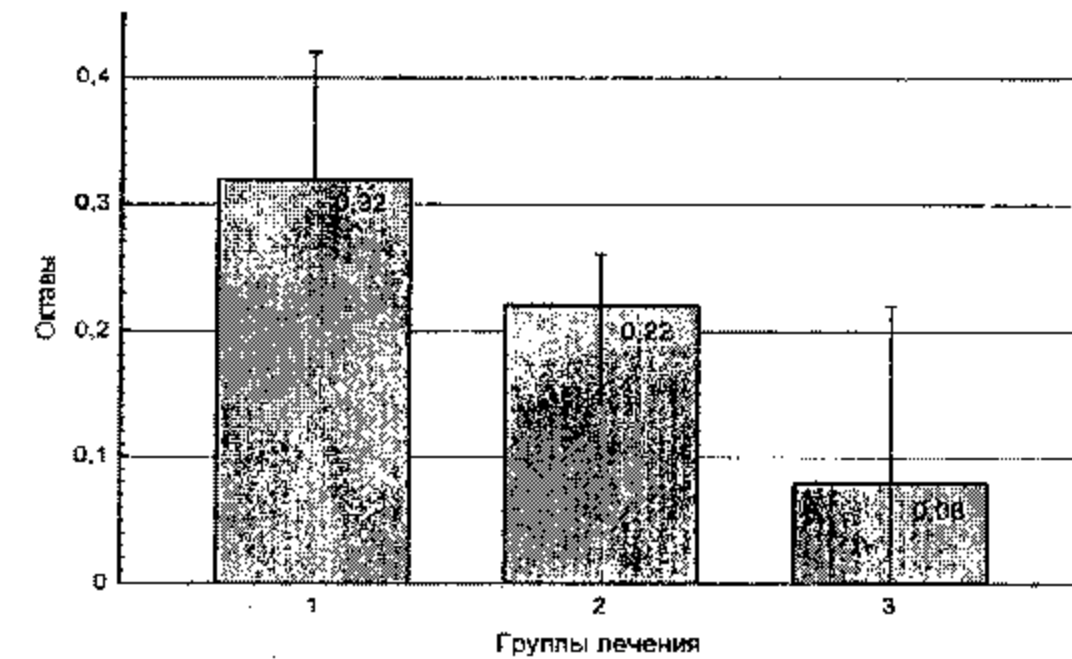


Рис. 1. Сравнительная эффективность лечения в трех исследуемых группах (1 - основная группа (липофлавон), 2 - первая контрольная (аевит), 3 - вторая контрольная (базисная терапия). Медианы представлены с 95% доверительным интервалом.

Выводы

1. Использование препарата липофлавон у больных с возрастной макулопатией позволило добиться статистически достоверного повышения уровня антиоксидантного статуса организма по активности ферментов: глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы, каталазы и уровню малонового диальдегида по сравнению с контрольной группой.

2. Острота зрения после применения липофлавона достоверно повысилась ($\chi^2=24,98$, $p = 0,0001$).

3. Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии липофлавона окислительно-восстановительные процессы в организме у больных с возрастной макулопатией, что позволяет рекомендовать препарат липофлавон для включения в комплекс медикаментозного лечения возрастной макулодистрофии.

Литература

1. Абдулаева Э.А. Патогенетическое лечение центральной инволюционной хориоретинальной дистрофии : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.18 "Глазные болезни" / Э.А. Абдулаева. - Уфа, 2002. - 20 с.
2. Драгомирецкая Е.И. Изменение остроты зрения в октавах - важнейший клинический отклик в доказательной офтальмологии / Е.И. Драгомирецкая, О.Н. Крючкова, Т. В. Романова // Офтальмологічний журнал. - 2005.- № 5. - С.81-83.
3. 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.
4. Ковалев В.Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) / В.Б.Ковалев, В.В. Ковган, Е.Ю. Колчина // Український медичний альманах. - 1999. -Т.2, №4.- С. 176-184.
5. Пасечникова Н. В. Клинико-биохимическое обоснование применения препарата "Липофлавон" у больных возрастной катарактой после операции экстракции катаракты и имплантации ИОЛ / Н. В. Пасечникова, Р.А. Горшкова // Український медичний альманах.- 2006.- Т.9, №1.- С. 219-221.
6. Петруня А.М. Оценка эффективности применения препарата "Липофлавон" в комплексной терапии больных непролиферативной диабетической ретинопатией / А.М. Петруня, А.В. Спектор // Український медичний альманах.- 2006.- Т.9, № 2. - С. 120-122.
7. 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.

8. Ambati J. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies / J. Ambati, B. Ambati, S. Yoo // Surv. Ophthalmol. - 2003.-Vol.48.-№3.-P.257-291.
9. Alguere P.V. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities / P.V. Alguere, S. Seregard // Acta. Ophthalmol. Scand.-2002.-№80(2).-P.136-143.
10. Sustained ocular delivery of tilisolol to rabbits after topical administration or intravitreal injection of lipophilic prodrug incorporated in liposomes S. Kawakami, K. Yamamura, T. Mukai [et al.] // J. Pharm. Pharmacol.- 2001.- № 53.- P. 1157-1161.

Резюме

Уманская Ю.В., Путієнко А.А. Результаты коррекции антиоксидантного статуса у больных возрастной макулопатией препаратом липофлавон.

Проанализированы результаты применения липофлавона у 51 больного (102 глаза) с возрастной макулопатией, контрольную группу составили 53 больных (105 глаз). Использование препарата позволило добиться статистически достоверного повышения уровня антиоксидантного статуса организма по активности ферментов: глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы, каталазы и уровню малонового диальдегида по сравнению с контрольной группой. Острота зрения после применения липофлавона достоверно повысилась ($\chi^2=24,98$, $p = 0,0001$). Полученные данные позволяют рекомендовать препарат липофлавон для включения в комплекс медикаментозного лечения возрастной макулодистрофии.

Ключевые слова: возрастная макулопатия, антиоксидантный статус, липофлавон, лечение.

Резюме

Уманська Ю.В., Путієнко О.О. Результати корекції антиоксидантного статусу у хворих на вікову макулопатію препаратом ліпофлавон.

Проаналізовано результати застосування ліпофлавоноу у 51 хворого (102 ока) з віковою макулопатією, контрольну групу склали 53 хворих (105 очей). Використання препарату дозволило добитися статистично достовірного підвищення рівня антиоксидантного статусу організму за

активністю ферментів: глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази, каталази та рівнем малонового діальдегіду в порівнянні з контрольною групою. Гострота зору після застосування ліпофлавоноу достовірно підвищилася ($\chi^2=24,98$, $p=0,0001$). Отримані дані дозволяють рекомендувати препарат ліпофлавоно для включення в комплекс медикаментозного лікування вікової макулодистрофії.

Ключові слова: вікова макулопатія, антиоксидантний статус, ліпофлавоно, лікування.

Summary

Umanskaya U.V., Putienko A.A. *Results of correction of antioxidant status in patients with age-related maculopathy by lipoflavon.*

There were analyzed the results of lipoflavon usage in 51 patients (102 eyes) with age-related maculopathy, control group - 53 patients (105 eyes). After the use of this medicine antioxidant status of organism statistically increased. Which was proved by the level of next enzymes: glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dysmutase, catalases and the level of malone dialdegide in comparison with control group. Visual acuity after treatment by lipoflavon has statistically increased ($\chi^2=24,98$, $p=0,0001$). The obtained data allows to recommend a lipoflavon for inclusion in a complex of medicamentous treatment of age-relayed maculodegeneration.

Key words: age-related maculopathy, antioxidant status, lipoflavon, treatment.

Рецензенти: д.мед.н., проф. А.М.Петруня

д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ