

На правах рукописи

**Местер
Наталья Владимировна**

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА
НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И АФФЕКТИВНЫЙ СТАТУС
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2007

Работа выполнена на кафедре фармакологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор

Волчегорский Илья Анатольевич

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Алёхин Евгений Константинович

Юшков Владимир Викторович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2007 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.117.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан «_____» _____ 2007 года.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Телешева Л.Ф.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Последнее 10-летие характеризуется угрожающей тенденцией к росту заболеваемости сахарным диабетом (СД) во всем мире, и особенно в промышленно развитых странах, где диабетом страдают 6-10% населения (Дедов И.И., Балаболкин М.И., 2006). Всего в настоящее время в мире насчитывается около 180 млн. больных СД, из которых 80-90% приходится на больных диабетом типа 2 (Дедов И.И., Балаболкин М.И., 2006).

Медико-социальная значимость СД во многом связана с проблемой его поздних осложнений (Балаболкин М.И. и соавт., 1999; Дедов И.И., Балаболкин М.И., 2004; Gazis A. et al., 2004). К числу наиболее распространенных поздних осложнений СД относятся диабетические нейропатии. В первую очередь, это касается периферических нейропатий, которые вносят существенный патогенетический вклад в развитие синдрома диабетической стопы (Дедов И.И. и соавт., 1998) и обуславливают снижение качества жизни (КЖ) при СД (Строков И.А., Моргоева Ф.А., 2003). Не меньшее внимание привлекает проблема автономной нейропатии, лежащей в основе таких жизнеугрожающих состояний как безболевого инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма (Александров А.А., 2001; Мкртчян В., 2002; Аракелянц А.А., Горохова С.П., 2004; Иванова Л.А. и соавт., 2004) и бессимптомная гипогликемия (Исаченко Е., 2002).

Проблема центральных нейропатий при СД считается клинически менее значимой в сравнении с периферическими нейропатиями. Это касается диабетической энцефалопатии, проявляющейся легким или умеренным когнитивным дефицитом и сопутствующими аффективными расстройствами, которые рассматриваются как фактор риска развития деменции (Коркина М.В., Елфимова Е.В., 2004; Allen K.V. et al., 2004; Arvanitakis Z. et al., 2004). Вместе с тем, легкие когнитивные нарушения и аффективные расстройства, сопровождающие неврологические и соматические заболевания, отягощают их протекание, ухудшают прогноз и вносят значительный вклад в снижение КЖ больных (Смулевич А.Б., 2003). Во многом это обусловлено тем, что даже слабо выраженные расстройства мышления и аффективной сферы существенно уменьшают комплаентность больных и препятствуют точному исполнению врачебных рекомендаций. Данная закономерность особенно наглядно прослеживается при СД (Дробижев М.Ю. и соавт., 2002). Это обстоятельство иллюстрирует необходимость целенаправленной разработки подходов к коррекции когнитивных и аффективных расстройств у больных СД. Поскольку проблема таких расстройств неразрывно связана с поздними неврологическими осложнениями СД, заслуживает внимания анализ подходов к лечению диабетических нейропатий.

В основе профилактики и лечения поздних осложнений СД лежит надежная компенсация углеводного обмена (Дедов И.И., Балаболкин М.И., 2004; Занозина О.В. и соавт., 2006). Однако даже соблюдение этого условия не предотвращает развития диабетических поражений нервной системы при длительном протекании заболевания (Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2006; Vincent A.M. et al., 2006). Это связано с дисфункцией механизмов антиоксидантной защиты нейронов, в результате чего, даже слабо выраженные эпизоды постпрандиальной гипергликемии оказываются достаточными для развития оксидативного стресса, ведущего к апоптозу нейронов (Vincent A.M. et al., 2006). Наиболее ярко данная закономерность проявляется в нейронах гиппокампа, играющего центральную роль в координации высших интегративных функций центральной нервной системы (Kiray M. et al., 2006). С помощью современных методов нейровизуализации показано, что в основе прогрессирования когнитивного

дефицита и нарушений эмоционального статуса у больных СД типа 2 лежит снижение объема гиппокампа (den Heijer T. et al., 2003; Manschot S.M. et al., 2006).

К сожалению, проблема легких когнитивных нарушений и сопутствующей гипотимии при СД зачастую остается вне поля зрения исследователей. Вместе с тем, имеется обширный массив сообщений о позитивном влиянии антиоксидантов различной природы на структурно-функциональные показатели нервной ткани при СД (Cameron N.E. et al., 1994; Karasu C. et al., 1995; Sagara M., 1996; Pieper G.M., Siebeneich W., 1998; Piotrowski P. et al., 2001; Baydas G. et al., 2003; Tuzcu M., Baydas G., 2006). Известная роль оксидативного стресса в развитии диабетических нейропатий (Строков И.А., Моргоева Ф.А., 2003; Занозина О.В. и соавт., 2006; Baydas G. et al., 2004; Vincent A.M. et al., 2006) позволяет полагать, что адекватное ограничение процессов свободнорадикального окисления липидов может оказаться эффективным подходом к коррекции церебральных нарушений при СД. Заслуживают внимания сообщения о нейропротективной роли α -липоевой кислоты, являющейся мультифункциональным антиоксидантом, которая на сегодняшний день рассматривается как эталонное средство лечения нейропатических осложнений СД (Ziegler D. et al., 1995;1997;1999; Ametov A.S. et al., 2003; Nahm J.R. et al., 2004; Ziegler D. et al., 2006). При этом важно подчеркнуть способность тиоктовой кислоты предотвращать эскалацию когнитивного снижения у больных с деменциями альцгеймеровского типа (Hager K. et al., 2001). Высказываются мнения о потенциальной эффективности липоата как нового средства терапии депрессии (Salazar M.R., 2000).

Проблема когнитивных расстройств у больных СД неразрывно связана с аффективными нарушениями, наиболее часто проявляющимися СД-коморбидной депрессией (Коркина М.В., Елфимова Е.В., 2003; Смулевич А.Б., 2003). Поэтому рассмотрение подходов к коррекции когнитивного дефицита при СД должно осуществляться в тесной связи с лечением СД-ассоциированных проявлений депрессии. Показано, что применение антидепрессантов приводит не только к нормализации аффективной сферы, но существенно улучшает показатели метаболической компенсации СД (Lustman P.J. et al., 2000). Вместе с тем, использование трициклических антидепрессантов (ТЦА) оказывает транзиторное гипергликемизирующее действие (Goodnick P.J. et al., 1995; Erenmemisoglu A. et al., 1999; Sugimoto Y. et al., 2003), что делает эти лекарственные средства (ЛС) небезопасными для больных СД. Современные антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) характеризуются лучшим профилем переносимости, но, тем не менее, и они не лишены неблагоприятных влияний на углеводный обмен (Goodnick P.J. et al., 1995; Petty K.J., 1996; Erenmemisoglu A. et al., 1999; Goodnick P.J. et al., 2000; Gomez R. et al., 2001; Pollak P.T. et al., 2001; Sansone R.A., Sansone L.A., 2003).

Перспективным подходом к лечению нейропатических осложнений СД является применение современных отечественных антиоксидантов – производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) (Волчегорский И.А. и соавт., 2004; 2005; Чашина Е.Н., 2005; Занозина О.В. и соавт., 2006). Эти лекарственные средства (ЛС) существенно уменьшают симптоматику дистальной симметричной полинейропатии и сопутствующие аффективные нарушения у больных СД, не вызывая метаболической декомпенсации данного заболевания (Волчегорский И.А. и соавт., 2005; Чашина Е.Н., 2005). Универсальным механизмом терапевтического действия производных 3-оксипиридина считается их угнетающее влияние на процессы свободнорадикального (перекисного) окисления липидов (ПОЛ) (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001). Остается неизученным влияние производных 3-оксипиридина на проявления умеренного когнитивного дефицита у больных СД в сопоставлении с изменениями их аффективного статуса, липидной пероксидации и уровнем компенсации СД. Исследование данных

аспектов клинической фармакодинамики производных 3-оксипиридина при СД заслуживает особого внимания и представляется весьма актуальным.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ влияния эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида) и мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) на когнитивные функции и аффективный статус больных сахарным диабетом в сопоставлении с динамикой липопероксидации в их крови и уровнем компенсации основного заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить зависимость когнитивных функций и аффективного статуса больных сахарным диабетом от выраженности нарушений углеводного и липидного обмена, а также от уровня продуктов перекисного окисления липидов в их крови.
2. Изучить влияние производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) на показатели оперативной памяти, внимания и интеллекта у больных сахарным диабетом.
3. Изучить влияние эмоксипина и мексидола на проявления депрессии, качество жизни и интенсивность эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия у больных сахарным диабетом.
4. Изучить влияние производных 3-оксипиридина на состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в сыворотке крови больных сахарным диабетом.
5. Оценить метаболическую безопасность использования эмоксипина и мексидола по показателям динамики углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом.

Научная новизна

Впервые проведено целенаправленное изучение влияния отечественных производных 3-оксипиридина – 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида (эмоксипина) и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (мексидола) на когнитивные функции и аффективный статус больных сахарным диабетом.

Впервые показано, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид (эмоксипин) и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (мексидол) оказывают равновыраженное позитивное влияние на показатели оперативной памяти и распределения внимания у больных сахарным диабетом.

Впервые продемонстрировано, что эмоксипин и мексидол обладают способностью повышать показатели невербального интеллекта у больных сахарным диабетом.

Впервые показано, что эмоксипин и мексидол обладают клинически значимой тимоаналептической активностью у больных сахарным диабетом, находящихся на стационарном лечении. Установлено, что антидепрессивное действие эмоксипина и мексидола в значительной степени определяет позитивное влияние производных 3-оксипиридина на состояние когнитивной сферы. Продemonстрировано, что эмоксипин обладает наиболее благоприятным влиянием на структуру депрессивной симптоматики и способностью снижать интенсивность эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия у больных сахарным диабетом.

Впервые установлено, что производные 3-оксипиридина значимо повышают качество жизни больных сахарным диабетом.

Практическая значимость

Полученные в диссертационном исследовании результаты свидетельствуют о целесообразности включения отечественных лекарственных средств – производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) в схему комплексной терапии сахарного диабета. Подобное расширение существующих стандартов терапии позволит рассчитывать на эффективное и метаболически безопасное преодоление депрессивных расстройств у больных сахарным диабетом с сопутствующим улучшением их когнитивных функций и качества жизни.

Положения, выносимые на защиту:

1. Включение производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) в схему комплексной терапии больных сахарным диабетом приводит к значимому улучшению показателей оперативной памяти, внимания и интеллекта.
2. Включение эмоксипина и мексидола в схему комплексной терапии сахарного диабета оказывает клинически значимое тимоаналептическое действие, обуславливающее повышение качества жизни больных.
3. Включение производных 3-оксипиридина в схему комплексной терапии больных сахарным диабетом приводит к снижению содержания циркулирующих продуктов перекисного окисления липидов и не оказывает клинически значимого влияния на показатели углеводного и липидного обмена.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены, обсуждены и опубликованы в материалах Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2006), международной Российско-Китайской научной конференции по фармакологии «Fundamental pharmacology and pharmacy-clinical practice» (Пермь, 2006) и материалах межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы внутренних болезней: традиционные и психосоматические подходы» (Челябинск, 2007).

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры фармакологии с привлечением сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», врачей эндокринологов и клинических фармакологов ГМ ЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница», МУЗ Ордена Трудового Красного Знамени ГКБ №1 г. Челябинска и Клиники ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре фармакологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», а также в клинической практике МУЗ Ордена Трудового Красного Знамени ГКБ №1 г. Челябинска и ГМ ЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 112 листах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов

собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами. Список литературы содержит 249 источников, из которых 88 опубликовано в отечественных и 161 – в зарубежных изданиях.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое «слепое», рандомизированное исследование влияния двух отечественных ЛС (производных 3-оксипиридина; табл. 1) на когнитивные функции и аффективный статус больных СД в сопоставлении с динамикой липопероксидации в их крови и уровнем компенсации основного заболевания.

Таблица 1

Перечень фармакологических препаратов, использованных в исследовании

№	Фармакологический препарат [лекарственное средство], форма выпуска	Фармакологическая группа (Регистр лекарственных средств России выпуск 14, 2006 г.)
1	Эмоксипин [2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид] (Московский эндокринный завод) раствор для инъекций 1% в ампулах по 1 мл	2.1 (Антиагреганты) 8.2 (Антигипоксанты и антиоксиданты) 11.4.1 (Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции)
2	Мексидол [2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат] (ООО МЦ «Эллара», Москва) раствор для инъекций 5% в ампулах по 2 мл	8.2 (Антигипоксанты и антиоксиданты) 9.1 (Анксиолитики) 9.7 (Ноотропы) 11.4.1 (Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции) 16.4 (Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и наркоманиях)

Примечания к табл. 1:

1. в левом столбце указаны торговые названия лекарственных препаратов. В скобках обозначены международные непатентованные названия [МНН] лекарственных веществ и производители препаратов

План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.) с учетом разъясняющего примечания к параграфу 29, внесенного Генеральной Ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002 г), и был одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

В исследование было включено 93 больных СД 1 и 2 типа, поступивших в эндокринологическое отделение ГМ ЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница» для планового профилактического лечения. От всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Отбор больных для исследования осуществлялся в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии отбора больных

• Критерии включения

- ◇ Сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый сахарный диабет) – E 10

◇ Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый сахарный диабет) – E 11

• **Критерии исключения**

- ◇ Острые осложнения СД
- ◇ Острый коронарный синдром
- ◇ Острые нарушения церебрального кровообращения
- ◇ Наличие острого воспалительного процесса
- ◇ Диабетическая нефропатия с хронической почечной недостаточностью (ХПН) III – IV стадий
- ◇ Длительность СД менее 6 месяцев
- ◇ Беременность
- ◇ Применение антиоксидантных средств, не относящихся к производным 3-оксипиридина (тиоктовая кислота и альфа-токоферол)
- ◇ Кратковременное пребывание в стационаре (менее 14 дней)

В соответствии с целями и задачами исследования больные по принципу динамической рандомизации (Двойрин В.В., Клименков А.А., 1985) были распределены на три равновеликие группы по 31 больному в каждой. Сформированные группы не различались по клинико-anamnestическим показателям (табл. 2). Наряду с препаратами инсулина и (в случае СД2) пероральными сахароснижающими средствами всем больным проводили базисную терапию поздних осложнений СД. С этой целью применяли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, диуретики и статины.

Таблица 2

Анализ сопоставимости групп больных СД, включенных в исследование, по основным клинико-anamnestическим характеристикам

Показатели	Активная плацебо-терапия (n=31)	Эмоксипин (n=31)	Мексидол (n=31)	P
	Группа I	Группа II	Группа III	
Возраст (годы)	40,65±3,02	41,06±2,17	45,06±2,64	0,45
Мужчины/женщины	16/15	15/16	16/15	0,96
Индекс массы тела (кг/м ²)	24,53±0,75	25,09±0,69	25,90±0,81	0,42
СД1/СД2	24/7	26/5	23/8	0,64
Продолжительность СД (годы)	10,40±1,40	11,71±1,50	14,39±2,02	0,44

Примечания к табл. 2:

1. показатели возраста, продолжительности СД и индекса массы тела представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$); межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Краскелла-Уоллиса
2. остальные показатели представлены количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия χ^2 Пирсона

Больным I группы дополнительно проводили ежедневное внутривенное капельное введение 200 мл раствора, соответствующего по электролитному составу «поляризующей смеси» (5 мл 7,5% калия хлорида, 5 мл 25% магния сульфата и 190 мл 0,9% натрия хлорида). Данное воздействие рассматривалось как «активная плацебо-терапия» (Аведисова А.С. и соавт., 2003). Больные II группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг (15 мл) эмоксипина (Московский эндокринный завод), разведенного в 185 мл 0,9% хлорида натрия. Больным III группы тем же путем

ежедневно вводили 300 мг (6 мл) ⁹ мексидола (ООО МЦ «Эллара») в 194 мл изотонического раствора натрия хлорида. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней (табл.3).

Таблица 3

Суточные и курсовые дозы изученных производных 3-оксипиридина

№	Фармакологический препарат	Суточная доза	Курсовая доза (за 14 дней)	Источник литературы
1	Эмоксипин	150 мг	2100 мг	Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Волчегорский И.А. и соавт., 2004; 2005; 2005а
2	Мексидол	300 мг	4200 мг	Инструкция по применению препарата (утвержденная МЗ РФ 20.12.2001); Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Волчегорский И.А. и соавт., 2004; 2005; 2005а

Оценка эффективности двухнедельной терапии включала изучение динамики квантифицированных показателей когнитивных функций и аффективного статуса больных с параллельным лабораторным исследованием состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» («ПОЛ-АОЗ») и параметров метаболической компенсации СД.

О состоянии когнитивной сферы судили по показателям внимания, памяти и интеллекта. Психометрическое изучение внимания проводилось с помощью 5-минутного буквенного варианта корректурной пробы Бурдона (Сонин В.А., 2001). Инструкция предусматривала зачеркивание 4-х различных букв в каждой строке бланка. Скорость выполнения выражали отношением общего числа просмотренных букв (N) к длительности теста в секундах. Распределение внимания оценивали ежеминутно по отношению количества просмотренных букв к числу допущенных ошибок. О концентрации внимания судили по выраженному в процентах показателю – $100 \times (П - R - r) / K$ (где П – количество правильно зачеркнутых букв, R – число пропущенных букв, r – число ошибочно зачеркнутых букв, K – общее число подлежащих зачеркиванию букв в просмотренных строках). Коэффициент точности выполнения вычисляли по формуле Уипла – $(N - r) / (N + R)$.

О состоянии мнестической сферы судили по тесту повторения цифр (ТПЦ) (Белова А.Н., Шепетова О.Н., 2002), предназначенному для изучения кратковременной (оперативной) памяти (Кошелева М., 2002). Наряду с учетом успешности воспроизведения цифр в «прямом» и «обратном» порядке дополнительно рассчитывали суммарный показатель теста.

Интеллектуальные возможности больных оценивали по результатам заполнения прогрессивных матриц Равена (Кошелева М., 2002), которые рассматриваются как наиболее «чистое» измерение общего фактора интеллекта (Холодная М.А., 2002). Результаты выражали в виде коэффициента невербального интеллекта – IQ и степени интеллектуального развития (Кошелева М., 2002).

Аффективный статус больных СД оценивали по показателям количественной оценки выраженности депрессивной симптоматики, интенсивности эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия и интегрального показателя КЖ.

Анализ депрессивного состояния основывался на применении опросника депрессии Бека (ОДБ) с отдельной регистрацией выраженности 21-й категории

симптомов и жалоб, наиболее значимых для клинической характеристики депрессии (Белова А.Н., Шепетова О.Н., 2002). 10

Оценка интенсивности эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия проводилась с помощью Гиссенского опросника (адаптированного к отечественным условиям в психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева), позволяющего осуществить количественную регистрацию интенсивности жалоб по шкалам «истощение», «желудочные жалобы», «ревматический фактор» (боли в различных частях тела), «сердечные жалобы», а также интегральный показатель опросника – «давление жалоб» (интенсивность жалоб) (Райгородский Д.Я., 1998).

Для количественной оценки КЖ рассчитывался индекс удовлетворенности жизнью (ИУЖ) (Белова А.Н., Шепетова О.Н., 2002). Подобные обобщенные показатели выражаются единым цифровым значением (индексом) и могут применяться для характеристики КЖ при любой патологии, а также у здоровых лиц (Новик А.А., Ионова Т.И., 2004).

Степень метаболической компенсации СД оценивали по показателям гликемии на 7.00, 10.30, 12.30, 15.30, 17.30, 20.30, 23.00, 3.00 и повторно на 7.00 (замыкающая точка регистрации суточного профиля гликемии), а также по содержанию гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). О состоянии липидного обмена судили по общему содержанию холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, а также по унифицированным показателям липопротеидного распределения холестерина (ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП) и величине индекса атерогенности (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1995).

Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта (Волчегорский И.А. и соавт., 1989; 2000; Волчегорский И.А., Харченкова Н.В., 2003). Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.) – E₂₃₂/E₂₂₀ (относительное содержание диеновых конъюгатов – ДК) и E₂₇₈/E₂₂₀ (уровень кетодиенов и сопряженных триенов – КД и СТ). О состоянии антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по содержанию альфа-токоферола (α-ТК) и церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови. Концентрацию α-ТК определяли с использованием реактива Эммери-Энгель и поправкой на оптическое поглощение каротинов (Спиричев В.В. и соавт., 1979). Уровень ЦП регистрировали модифицированным методом Ревина (Колб В.Г., Камышников В.С., 1976).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-12.0. Исходную сопоставимость сформированных групп по качественным (номинальным) показателям оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистическую значимость динамики номинальных параметров в связанных выборках определяли по критерию χ^2 Мак-Немара. Для изучения межгрупповых различий по качественным показателям на заключительном этапе исследования применяли точный критерий Фишера. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки (M±m). Для оценки исходной сопоставимости выделенных групп применяли критерий множественных сравнений Краскелла-Уоллиса. Анализ динамики изучаемых показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, предназначенного для суждения о значимости различий в связанных выборках. О достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования судили по U-критерию Манна-Уитни. Для исключения статистических ошибок I-го рода (Двойрин В.В., Клименков А.А., 1985) результаты терапии считали значимыми только при параллельном выявлении однонаправленных, достоверных различий с исходным уровнем в группах

антиоксидантной терапии и с конечными показателями в группе «активная плацебо-терапия». Изучение взаимосвязей проводилось путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $P = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты суточного мониторинга гликемии перед началом лечения продемонстрировали неудовлетворительное состояние углеводного обмена у больных, включенных в исследование (табл. 7). Средние величины гликемии натощак (на 7.00), через 2 часа после завтрака (на 10.30) и перед сном (на 23.00) свидетельствовали об исходной декомпенсации углеводного обмена у больных. Средний уровень HbA_{1c} совпадал с верхней границей диапазона субкомпенсации (Дедов И.И. и соавт., 2002). Концентрации циркулирующих ТГ и ХС-ЛПВП (табл. 8) соответствовали норме. Вместе с тем, содержание ОХС и ХС-ЛПНП (табл. 8) превышало целевые уровни и свидетельствовало об отчетливом риске сердечно-сосудистых осложнений СД (Дедов И.И. и соавт., 2002). Исследование состояния системы «ПОЛ-АОЗ» продемонстрировало, что исходное содержание циркулирующих продуктов ПОЛ (табл. 9) превышало средние значения нормы (Волчегорский И.А., Хребтова А.Ю., 2004). При этом, концентрация α -ТК в крови больных перед началом лечения была существенно ниже границы нормального диапазона (11,6 мкмоль/л) (Надиров Н.К., 1991). Выявленный дисбаланс в системе «ПОЛ-АОЗ» соответствует представлениям о развитии оксидативного стресса при СД (Балаболкин М.И., Креминская В.М., 2000; Wolff S.P., 1993; Noiri E., Tsukahara H., 2005; Wright E. Jr. et al., 2006).

Большая часть больных, отобранных для исследования, страдала периферической полинейропатией и диабетической ретинопатией, несколько реже отмечались диабетическая нефропатия с ХПН 0 - II стадий, энцефалопатия смешанного генеза и артериальная гипертензия. Несмотря на клинические признаки диабетической энцефалопатии (ДЭ) более чем у трети больных ($n = 41$), исходный когнитивный дефицит проявлялся лишь изолированными нарушениями в мнестической сфере. Это иллюстрируется примерно двукратным снижением параметров ТПЦ относительно максимальных баллов теста (Белова А.Н., Шепетова О.Н., 2002), в то время как средний показатель концентрации внимания соответствует «хорошему» уровню (Сонин В.А., 2001), а величины IQ и степени интеллектуального развития – «хорошей норме» (Кошелева М.А., 2002). Отдельного внимания заслуживает анализ взаимосвязей между параметрами когнитивных функций и метаболического статуса. Корреляционный анализ продемонстрировал достоверное ухудшение показателей внимания по мере усугубления расстройств углеводного и, особенно, липидного обмена. Прежде всего это касалось скорости выполнения корректурной пробы, которая обратно коррелировала с концентрацией циркулирующих ТГ ($r_s = -0,327$; $P = 0,001$), ОХС ($r_s = -0,300$; $P = 0,003$), ХС-ЛПНП ($r_s = -0,235$; $P = 0,025$) и ХС-ЛПОНП ($r_s = -0,280$; $P = 0,007$). Кроме того, скорость выполнения пробы Бурдона была связана обратной зависимостью с гликемией на 20.30 ($r_s = -0,209$; $P = 0,045$). Показатель распределения внимания на 1-ой минуте корректурной пробы тоже отрицательно коррелировал с гликемией на 15.30 ($r_s = -0,215$; $P = 0,039$). Справедливости ради необходимо отметить, что коэффициент точности выполнения корректурной пробы прямо коррелировал ($r_s = 0,232$; $P = 0,026$) с гликемией натощак в конечной точке регистрации суточного профиля гликемии (на 7.00). По-видимому, данная связь является отражением общеизвестной зависимости высших интегративных функций мозга от обеспечения церебральной потребности в глюкозе (Lindeman R.D. et al., 2001).

Особого внимания заслуживает нарастание показателей памяти и интеллекта по мере увеличения содержания продуктов ПОЛ в крови больных СД. Уровень гептан-растворимых КД и СТ прямо коррелировал со всеми параметрами ТПЦ ($r_s = 0,220 - 0,304$; $P = 0,034 - 0,003$) и с величинами IQ ($r_s = 0,218$; $P = 0,036$). Зависимости подобного рода, продемонстрированные ранее у здоровых добровольцев (Волчегорский И.А., Хребтова А.Ю., 2004), рассматриваются с позиций закономерности Спенса. Данная закономерность является частным проявлением I-го закона Йеркса-Додсона и декларирует оптимизацию когнитивных функций по мере адаптивного нарастания психо-эмоционального напряжения. Важно добавить, что проявления аффективного напряжения сопровождаются увеличением уровня продуктов ПОЛ в крови (Волчегорский И.А., Хребтова А.Ю., 2004).

Роль центральной нейропатии в развитии нарушений внимания и памяти иллюстрируется результатами исходного сопоставления показателей изученных когнитивных функций у больных с синдромом ДЭ ($n = 41$) и у пациентов без данного синдрома ($n = 52$). Это касалось показателей корректурной пробы у больных с ДЭ – скорость выполнения пробы и показатели распределения внимания на 1 и 5-й минутах были достоверно меньше соответствующих величин в группе пациентов без ДЭ ($P = 0,003 - 0,01$). Различия аналогичной направленности были продемонстрированы для показателей «обратного» ТПЦ ($P = 0,04$). Полученные данные свидетельствуют о сочетанных расстройствах внимания и памяти при ДЭ. Правомерность данного вывода подтверждается результатами корреляционного анализа, выполненного на интегральной совокупности больных перед началом лечения. Было установлено, что показатель «обратного» ТПЦ связан прямой зависимостью с показателями концентрации внимания ($r_s = 0,215$; $P = 0,038$) и коэффициентом точности выполнения пробы Бурдона ($r_s = 0,223$; $P = 0,032$).

Наличие ДЭ не отразилось на показателях невербального интеллекта, которые даже на этом фоне соответствовали уровню «хорошей нормы» (Кошелева М., 2002). По-видимому, формирование мнестического дефицита и нарушений внимания в динамике прогрессирования когнитивных расстройств при СД опережает снижение интеллектуальных возможностей больных. Оценка исходного состояния больных, включенных в исследование, продемонстрировала, что наличие ДЭ в значительной степени определяет расстройства аффективной сферы у больных. Средние величины суммарного балла ОДБ перед началом лечения соответствовали диапазону 11 – 16 баллов (Rubin R.R. et al., 2005), что является диагностическим критерием развития легкой депрессии (субдепрессии; $F 32.0$ по МКБ-10). При этом, невзирая на отсутствие достоверного прироста суммарного балла ОДБ, больные с ДЭ ($n = 41$) в сравнении с пациентами без данного синдрома характеризовались достоверно большими величинами депрессивной «неудовлетворенности», «утомляемости» и «утраты либидо» ($P = 0,002 - 0,049$). Результаты корреляционного анализа, выполненного на интегральной совокупности больных до начала терапии, продемонстрировали неблагоприятное влияние депрессивной симптоматики на когнитивную сферу больных СД. Прежде всего это проявилось отрицательными корреляциями интегрального балла ОДБ со значением «прямого» ТПЦ и суммарным показателем этого теста (соответственно, $r_s = -0,217$; $P = 0,036$ и $r_s = -0,228$; $P = 0,028$). Важный вклад в депрессогенное развитие нарушения памяти принадлежал «пессимизму». Выраженность «пессимизма» отрицательно коррелировала со всеми изученными показателями мнестической сферы. Это касалось величин «прямого» и «обратного» ТПЦ (соответственно, $r_s = -0,206$; $P = 0,048$ и $r_s = -0,229$; $P = 0,027$), а также суммарного ТПЦ ($r_s = -0,256$; $P = 0,013$). Стоит добавить, что усиление ангедонии у больных СД тоже способствовало нарастанию мнестических расстройств. Наглядной

иллюстрацией данного положения явились отрицательные корреляции «утраты либидо» с показателями «прямого», «обратного» и 13-летнего ГПЦ (соответственно, $r_s = -0,211$; $P = 0,042$, $r_s = -0,231$; $P = 0,026$ и $r_s = -0,239$; $P = 0,021$).

Нарастание аффективных расстройств по мере эскалации нейропатических осложнений у больных СД иллюстрируется также достоверным увеличением выраженности эмоционально окрашенных жалоб у больных с ДЭ. Это проявилось статистически значимым увеличением показателей по шкалам «ревматический фактор», «сердечные жалобы» и по интегральному показателю Гиссенского опросника «давление жалоб» ($P = 0,007 - 0,031$). При этом корреляционный анализ выявил прямую зависимость интенсивности эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия от выраженности депрессивной симптоматики. Общий балл ОДБ достоверно коррелировал с выраженностью «истощения» ($r_s = 0,574$; $P < 0,001$), «желудочных жалоб» ($r_s = 0,285$; $P = 0,006$), «сердечных жалоб» ($r_s = 0,421$; $P < 0,001$), величиной «ревматического фактора» ($r_s = 0,495$; $P < 0,001$) и суммарным показателем Гиссенского опросника «давление жалоб» ($r_s = 0,541$; $P < 0,001$). Отрицательная корреляция между общим баллом ОДБ и ИУЖ ($r_s = -0,455$; $P < 0,001$) иллюстрирует вклад депрессии в снижение КЖ больных СД. Вместе с тем следует отметить, что развитие ДЭ никак не отразилось на показателях ИУЖ.

Важно подчеркнуть, что у 62 из 93-х, включенных в исследование больных, суммарный балл ОДБ оказался ≥ 11 баллам (табл. 5), что является клинически значимым критерием развития депрессии (Rubin R.R. et al., 2005). Таким образом, в обследованной совокупности больных частота СД-ассоциированных депрессий составила 66%, что соответствует данным литературы (Коркина М.В., Елфимова Е.В., 2003; Смулевич А.Б., 2003). Результаты корреляционного анализа, выполненного на интегральной совокупности больных ($n = 93$) до начала терапии, продемонстрировали значимую зависимость депрессивной симптоматики от уровня метаболической компенсации СД. Прежде всего это проявилось прямой связью суммарного показателя ОДБ с уровнем постпрандиальной гликемии на 15.30 ($r_s = 0,282$; $P = 0,006$). Аналогичная связь гликемии на 15.30 прослеживалась с такими составляющими депрессии как нарушение «образа тела» ($r_s = 0,308$; $P = 0,003$) и «утрата либидо» ($r_s = 0,323$; $P = 0,002$). Концентрация глюкозы в крови через 2 часа после завтрака (на 10.30) прямо коррелировала с показателем «утомляемости» ($r_s = 0,229$; $P = 0,031$). Снижение «настроения» и «пессимизм» прямо зависели от гликемии натощак (на 7.00) – $r_s = 0,244$; $P = 0,002$ и $r_s = 0,210$; $P = 0,046$, соответственно. Прямые корреляции гликемии с показателями «утомляемости» и «утраты либидо» свидетельствуют о нарастании проявления «негативной аффективности» (Смулевич А.Б., 2003) по мере усугубления нарушений углеводного обмена при СД. Важно заметить, что по исходным показателям углеводного обмена удалось установить единственное различие между больными с ДЭ ($n = 41$) и больными без данного синдрома ($n = 52$). Это касалось лишь гликемии на 17.30 (соответственно, $8,61 \pm 0,64$ ммоль/л против $6,83 \pm 0,43$ ммоль/л; $P = 0,024$).

Не менее выраженные взаимосвязи прослеживались между депрессивной симптоматикой и параметрами липидного обмена. Суммарный показатель ОДБ прямо коррелировал с концентрацией ОХС ($r_s = 0,255$; $P = 0,013$). Выраженность «утраты аппетита» и «утраты либидо» нарастали по мере увеличения уровня ТГ (соответственно, $r_s = 0,310$; $P = 0,003$ и $r_s = 0,268$; $P = 0,009$). Аналогичная закономерность была продемонстрирована для показателя «слезливости» ($r_s = 0,221$; $P = 0,033$). Показатель «чувства вины» прямо зависел от уровня ХС-ЛПНП ($r_s = 0,270$; $P = 0,010$), а «утрата аппетита» и «потеря веса» были связаны с величиной индекса атерогенности (соответственно, $r_s = 0,204$; $P = 0,050$ и $r_s = 0,244$; $P = 0,019$).

Основная часть выявленных корреляций свидетельствует о нарастании явлений ангедонии по мере усугубления атерогенных дислипидемических расстройств у больных СД. Вместе с тем, такое проявление «позитивной аффективности» (Смулевич А.Б., 2003) как «чувство вины» продемонстрировало прямое соответствие наиболее важному показателю атерогенной опасности – ХС-ЛПНП. Стоит добавить, что показатель «утомляемости» оказался прямо связанным ($r_s = 0,216$; $P = 0,038$) с концентрацией ХС-ЛПВП, которая рассматривается как общеизвестный антиатерогенный фактор (Джанашия П.Х. и соавт., 2000). Нельзя исключить, что проявления «утомляемости» в определенной степени сдерживают развитие атерогенных дислипидемий при СД. В связи с этим следует отметить, что липидемические показатели больных с ДЭ практически не отличались от соответствующих показателей больных без данного синдрома. Единственное исключение составлял индекс атерогенности, значения которых у больных с ДЭ ($n = 41$) значимо превышали соответствующие показатели ($3,79 \pm 0,2$ мМоль/л) у больных без ДЭ ($n = 52$; $3,15 \pm 0,14$ мМоль/л; $P = 0,018$). В результате корреляционного анализа было установлено, что концентрация циркулирующего α -ТК прямо коррелировала с суммарным показателем ОДБ ($r_s = 0,332$; $P = 0,001$), что соответствует аналогичной корреляции для ОХС и согласуется с данными о транспорте токоферола в составе фракций атерогенных липопротеидов (Надиров Н.К., 1991). Отдельные категории продуктов ПОЛ тоже коррелировали с симптомами депрессии. Это касается соответствий между «нарушением социальных связей» и уровнем гептан-растворимых ДК ($r_s = 0,218$; $P = 0,036$), «нерешительностью» и содержанием изопропанол-растворимых ДК ($r_s = 0,220$; $P = 0,034$), «утомляемостью» и показателем изопропанол-растворимых КД и СТ ($r_s = 0,235$; $P = 0,023$). В целом, результаты корреляционного анализа продемонстрировали усиление депрессивной «девитализации» (Смулевич А.Б., 2003) по мере прогрессирования нарушений углеводного и липидного обмена при СД. Вместе с тем нельзя исключить, что отдельные проявления «позитивной аффективности» (Смулевич А.Б., 2003) вносят свой вклад в психогенное усугубление метаболических расстройств у больных СД.

Анализ исходного состояния больных, включенных в исследование, продемонстрировал отсутствие значимых межгрупповых различий по показателям памяти, внимания и интеллекта ($P = 0,059 - 0,995$) (табл.4). «Активная плацебо-терапия» не оказала никакого влияния на состояние когнитивной сферы у больных СД. Через 14 дней после начала терапии у больных, получавших производные 3-оксипиридина, была установлена выраженная позитивная динамика когнитивных функций. Прежде всего, это проявилось значимым улучшением показателей ТПЦ под действием эмоксипина и мексидола (табл. 4). Влияние эмоксипина и мексидола на показатели внимания оказалось значительно менее выраженным. Через 2 недели с момента начала терапии оба производных 3-оксипиридина вызвали достоверное улучшение распределения внимания лишь на 3-й минуте пробы Бурдона (табл. 4). Скорость выполнения пробы, коэффициент точности и концентрация внимания не претерпели значимой динамики.

Помимо улучшения показателей памяти и внимания эмоксипин и мексидол вызвали заметное увеличение интеллектуальных возможностей больных. Это проявилось достоверным увеличением IQ под действием обоих ЛС (табл. 4). Позитивные сдвиги степени интеллектуального развития были выявлены только у больных группы «эмоксипин». Положительная динамика параметров интеллекта под действием производных 3-оксипиридина заслуживает особого внимания, поскольку исходные величины IQ и степени интеллектуального развития (табл. 4) соответствует уровню «хорошей нормы» (Кошелева М., 2002). Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности эмоксипина и мексидола в коррекции когнитивного дефицита у больных СД.

Поскольку легкие когнитивные нарушения могут быть связаны с наличием аффективных расстройств (Смулевич А.Б., 2003; Дамулин И.В., 2004), мы посчитали целесообразным оценить влияние эмоксипина и мексидола на аффективный статус больных, включенных в исследование. 15

Таблица 4

Влияние производных 3-оксипиридина на динамику показателей когнитивных функций у больных СД (M±m)

Показатели	Активная плацебо-терапия – «поляризующая смесь» 200 мл (n=31)		Эмоксипин 150 мг в/в (n=31)		Мексидол 300 мг в/в (n=31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
оперативная память (тест повторения цифр)						
Прямой порядок воспроизведения	27,77±1,20	28,16±1,18	28,90±1,03	32,48±0,82*	30,52±1,18	33,81±1,04*
Обратный порядок воспроизведения	18,65±0,88	18,74± 0,83	19,29±0,91	23,35±0,58*	21,35±1,14	24,29±0,81*
Суммарный показатель	46,42±1,94	46,90± 1,89	48,19±1,73	55,84±1,24*	50,90±1,81	58,10±1,71*
внимание (корректирующая проба Бурдона)						
Скорость	2,54±0,15	2,66±0,137	2,49±0,14	2,64±0,12	2,08±0,10	2,52±0,12
Распределение внимания на 1-й минуте	69,18±10,48	89,00±12,55	54,00±8,28	93,82±11,17	53,31±7,66	81,95±7,82
Распределение внимания на 2-й минуте	74,30±9,99	92,73±11,75	54,73±5,79	103,79±10,88	73,47±7,12	107,65±8,31
Распределение внимания на 3-й минуте	67,09±9,07	73,70±9,38	47,86±4,67	109,27±9,35*	53,09±4,48	110,13±8,34*
Распределение внимания на 4-й минуте	59,30±8,18	80,25±11,47	61,35±8,20	77,13±8,68	59,29±7,98	70,66±7,32
Распределение внимания на 5-й минуте	64,15±10,36	73,25±9,30	58,10±7,41	77,64±9,09	60,96±7,59	76,97±9,22
Концентрация внимания	69,13±4,18	73,12±4,28	64,99±3,94	80,65±2,43	68,79±3,17	81,72±2,29
Коэффициент точности выполнения	0,974±0,003	0,977±0,003	0,973±0,003	0,985±0,002	0,975±0,002	0,985±0,002
интеллект (тест Равенна)						
IQ	109,41±3,38	112,08±3,31	113,29±2,52	122,80±2,17*	118,27±3,86	125,30±3,64*
Степень интеллектуального развития	2,42±0,15	2,19±0,14	2,26±0,15	1,71±1,22*	2,16±0,14	1,84±0,13

Примечания к табл.4:

1. в верхней строке таблицы представлены дозы изученных лекарственных средств, которые вводили один раз в сутки на протяжении 14 дней; эмоксипин и мексидол разводили в изотоническом растворе NaCl до конечного объема 200 мл и вводили внутривенно капельно
2. показатели ТПЦ выражены в баллах, величины IQ представлены в стандартных единицах, степень интеллектуального развития – в условных единицах

3. группы не отличались по исходным величинам изученных показателей $P = 0,059 - 0,995$; критерий Краскелла-Уоллиса
4. * - обозначение показателей, одновременно отличающихся от исходных величин в соответствующей группе ($P < 0,05$; парный 16-критерий Вилкоксона) и от конечных показателей группы «активная плацебо-терапия» ($P < 0,05$; χ^2 - критерий Манна-Уитни)

Через 2 недели после начала лечения в группе «активная плацебо-терапия» не удалось выявить значимой динамики числа больных с проявлениями депрессии (суммарный балл ОДБ ≥ 11 баллам; табл. 5). Лишь у 3-х больных этой группы в динамике терапии было отмечено снижение исходного балла ОДБ в 2 раза и более. Совершенно иная динамика рассматриваемых показателей была отмечена в группе больных, получавших производные 3-оксипиридина (табл. 5). Четырнадцатидневное применение эмоксипина привело более чем к 4-кратному уменьшению числа больных с клиническими значимыми проявлениями депрессии. Аналогичная динамика была отмечена у больных, получавших мексидол, где число больных с проявлениями депрессии снизилось почти в 3 раза.

Таблица 5

Анализ частоты депрессии и тимоаналептического эффекта у больных СД, получавших производные 3-оксипиридина

Показатели	Активная плацебо-терапия – «поляризующая смесь» 200 мл (n=31)		Эмоксипин 150 мг в/в (n=31)		Мексидол 300 мг в/в (n=31)	
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Частота депрессии в группе до лечения	64,5	20	70,9	22	64,5	20
Частота депрессии в группе после лечения	48,4	15	16,1	5*	22,6	7*
Частота развития тимоаналептического эффекта	9,7	3	58,1	18 ⁺	67,7	21 ⁺

Примечания к табл. 5:

1. примечание соответствует 1 пункту примечаний табл. 4
2. критерием наличия депрессии являлась величина суммарного балла ОДБ ≥ 11 (Rubin R.R. et al., 2005)
3. группы не отличались по исходной частоте встречаемости больных с депрессией ($P = 0,826$; критерий χ^2 Пирсона)
4. критерием развития тимоаналептического эффекта являлось не менее чем двукратное снижение суммарного балла ОДБ от исходного уровня (Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю., 2002)
5. * - однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии ($P < 0,05$; критерий χ^2 Мак-Немара) и с конечными показателями группы «активная плацебо-терапия» ($P < 0,05$; точный критерий Фишера)
6. + - (только для частот тимоаналептического эффекта) – различия с группой «активная плацебо-терапия» достоверны ($P < 0,05$; точный критерий Фишера)

Отдельного внимания заслуживает сопоставительный межгрупповой анализ частоты случаев, в которых терапия привела к снижению суммарного балла ОДБ в 2 и более раза по сравнению с исходной величиной. Этот общепринятый критерий (Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю., 2002), клинически значимого антидепрессивного эффекта, встречается в 6 раз чаще у больных, получавших эмоксипин и в 7 раз чаще у больных, получавших мексидол, по сравнению с аналогичным показателем группы «активная плацебо-терапия» (табл. 5). Полученные результаты наглядно иллюстрируют

наличие тимоаналептического эффекта изучаемых производных 3-оксипиридина у больных с СД-ассоциированной депрессией.

Заслуживает внимания детальный анализ влияния производных 3-оксипиридина на выраженность симптомов и жалоб, на 17 наиболее характерных для клинической картины депрессии (табл. 6). Применение эмоксипина и мексидола привело к двукратному снижению интегрального показателя ОДБ, среднее значение которого переместились из диапазона «легкой депрессии» (11-16 баллов) в границы «нормы» (< 11 баллов) (Rubin R.R. et al., 2005). При этом «активная плацебо-терапия» не оказала никакого влияния ни на суммарный показатель ОДБ, ни на одну из его составляющих.

Невзирая на равную выраженность суммарного тимоаналептического эффекта, эмоксипин и мексидол оказывали различное влияние на структуру депрессивной симптоматики. Двухнедельное применение эмоксипина привело к достоверной коррекции «настроения», снижению «отвращения к самому себе», уменьшению «чувства вины», «раздражительности» и «утомляемости». Четырнадцатидневное применение мексидола вызвало положительную динамику только 3-х симптомов «утраты работоспособности», «нарушения сна» и «утомляемости». При этом конечный уровень «чувства вины» у больных, получавших эмоксипин, был достоверно ниже соответствующего показателя после лечения мексидолом ($P = 0,002$). Некоторое преимущество эмоксипина по влиянию на динамику симптомов депрессии иллюстрируется также характером его действия на интенсивность эмоционально окрашенных жалоб относительно физического самочувствия больных СД (табл. 6). В отличие от мексидола, который не влиял на параметры Гиссенского опросника, эмоксипин значимо снижал балльные оценки по шкалам «желудочные жалобы» и «истощение». Важно добавить, что конечный показатель «истощения» после лечения эмоксипином оказался достоверно ниже аналогичной величины у больных, получавших мексидол ($P = 0,007$). Различия подобного рода между эмоксипином и мексидолом были продемонстрированы ранее в процессе изучения их влияния на сократительную функцию миокарда левого желудочка у больных СД (Волчегорский И.А. и соавт., 2005; Чашина Е.Н., 2005). Не исключено, что позитивное влияние эмоксипина на выраженность эмоционально окрашенных жалоб может быть связано с его более выраженным корригирующим действием на нарушения функционального состояния внутренних органов при СД.

Завершая обсуждение результатов влияния производных 3-оксипиридина на динамику показателей Гиссенского опросника, следует отметить положительный эффект базисной терапии в отношении оценок по шкалам «истощение», «ревматический фактор» и «давление жалоб». Балльные оценки по этим шкалам значимо снизились относительно исходных величин в группе «активная плацебо-терапия». Полученные данные свидетельствуют о том, что адекватная патогенетическая терапия СД способствует субъективному улучшению физического самочувствия больных, но никак не сказывается при этом на показателях депрессивной симптоматики (табл. 6) и сопутствующего мнестического дефицита (табл. 4).

Невзирая на особенности влияния эмоксипина и мексидола на частные проявления депрессии и интенсивность эмоционально окрашенных жалоб, тимоаналептическую активность этих производных 3-оксипиридина при СД следует признать равновыраженной. Данный вывод связан не только с одинаковым снижением общего балла ОДБ, но и с равновыраженным нарастанием ИУЖ через 14 дней от начала курсового лечения эмоксипином и мексидолом (табл. 6). Общеизвестный вклад депрессивных расстройств в снижении психологической составляющей КЖ (Смулевич А.Б., 2003) позволяет рассматривать увеличение ИУЖ после курсового

применения производных 3-оксипиридина как закономерное следствие их тимоаналептического действия.

Развитие поздних осложнений СД в первую очередь обусловлено нарушениями углеводного и липидного обмена (Балаболкин М.И. и соавт., 1999; Аметов А.С., 2003; Анциферов М.Б., Староверова Д.Н., 2018; Дедов И.И., Балаболкин М.И., 2004;

Таблица 6

Влияние эмоксипина и мексидола на аффективный статус у больных СД (M±m)

Показатели	Активная плацебо-терапия – «поляризующая смесь» 200 мл (n=31)		Эмоксипин 150 мг в/в (n=31)		Мексидол 300 мг в/в (n=31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
симптомы депрессии (опросник Бека)						
«Настроение»	0,61±0,13	0,61±0,11	0,68±0,12	0,23±0,08*	0,48±0,10	0,35±0,09
«Пессимизм»	0,68±0,16	0,61±0,15	0,71±0,14	0,42±0,12	0,61±0,14	0,32±0,12
«Чувство несостоятельности»	0,90±0,17	0,84±0,15	1,00±0,19	0,52±0,15	0,90±0,16	0,48±0,15
«Неудовлетворен- ность»	0,58±0,12	0,61±0,15	0,71±0,12	0,42±0,09	0,77±0,10	0,42±0,09
«Чувство вины»	0,94±0,20	0,90±0,19	0,48±0,16	0,03±0,03*	0,77±0,18	0,61±0,17
«Ощущение, что буду наказан»	0,58±0,13	0,45±0,12	0,52±0,16	0,19±0,09	0,71±0,17	0,26±0,11
«Отвращение к самому себе»	0,39±0,09	0,39±0,09	0,23±0,09	0,10±0,05*	0,48±0,10	0,23±0,09
«Идеи самообвинения»	1,13±0,23	0,94±0,21	0,97±0,19	0,52±0,15	0,97±0,18	0,39±0,14
«Суицидальные мысли»	0,32±0,12	0,23±0,10	0,23±0,12	0,06±0,05	0,32±0,12	0,16±0,09
«Слезливость»	0,55±0,19	0,81±0,22	0,94±0,25	0,39±0,17	0,71±0,20	0,42±0,18
«Раздражительность»	0,87±0,18	0,55±0,13	0,90±0,20	0,29±0,15*	0,84±0,19	0,39±0,15
«Нарушение социальных связей»	0,42±0,11	0,48±0,11	0,23±0,08	0,13±0,06	0,29±0,10	0,19±0,07
«Нерешительность»	0,61±0,11	0,55±0,10	0,68±0,13	0,48±0,13	0,90±0,14	0,39±0,12
«Образ тела»	0,65±0,15	0,42±0,11	0,65±0,16	0,29±0,11	0,71±0,16	0,29±0,11
«Утрата работоспособности»	0,55±0,09	0,74±0,10	0,87±0,12	0,58±0,11	0,90±0,12	0,45±0,09*
«Нарушение сна»	0,71±0,17	0,81±0,18	0,87±0,18	0,45±0,15	1,10±0,20	0,26±0,09*
«Утомляемость»	0,90±0,12	0,90±0,13	0,97±0,10	0,52±0,10*	1,03±0,11	0,52±0,10*
«Утрата аппетита»	0,35±0,10	0,35±0,10	0,52±0,15	0,19±0,07	0,52±0,13	0,26±0,10
«Потеря веса»	1,29±0,25	0,90±0,22	1,03±0,23	0,45±0,13	0,61±0,20	0,32±0,16
«Охваченность телесными ощущениями»	0,97±0,21	0,77±0,17	0,65±0,14	0,45±0,13	0,48±0,15	0,26±0,09
«Утрата либидо»	0,84±0,20	0,81±0,18	0,84±0,18	0,52±0,15	0,90±0,18	0,48±0,12
Суммарный показатель	14,84±1,73	13,68±1,88	14,58±1,53	7,13±1,02*	15,06±1,52	7,00±0,88*
эмоционально окрашенные жалобы (шкалы Гиссенского опросника) и качество жизни						
«Истощение»	6,87±0,93	4,87±0,78 +	8,35±1,06	2,71±0,58*	7,97±0,73	5,00±0,66
«Желудочные жалобы»	3,00±0,68	2,06±0,48	2,61±0,58	0,77±0,21*	2,77±0,54	2,00±0,60
«Ревматический фактор»	8,55±0,88	5,84±1,03 +	10,81±0,89	3,90±0,53	10,29±0,95	5,48±0,80
«Сердечные жалобы»	3,55±0,77	3,00±0,75	3,74±0,65	2,00±0,62	5,13±0,69	1,87±0,41
«Давление жалоб»	22,00±3,00	15,80±2,70 +	25,50±2,60	9,42±1,44	26,20±2,50	14,40±1,99
Индекс удовлетворенности жизнью	23,90±1,31	23,23±1,34	20,97±1,30	27,65±1,26*	20,23±1,29	27,39±1,24*

Примечания к табл. 6:

1. примечание соответствует 1 пункту примечаний табл. 4
2. показатели депрессивной симптоматики, Гиссенского опросника и индекс удовлетворенности жизнью выражены в баллах
3. группы не отличались по исходным величинам 19-ти показателей $P = 0,059 - 0,987$; критерий Краскелла-Уоллиса

Продолжение примечаний к табл. 6

4. + - обозначение достоверности отличий от исходных показателей в группе «активная плацебо-терапия» ($P < 0,05$; парный критерий Вилкоксона)
5. * - обозначение показателей, одновременно отличающихся от исходных величин в соответствующей группе ($P < 0,05$; парный критерий Вилкоксона) и от конечных показателей группы «активная плацебо-терапия» ($P < 0,05$; U - критерий Манна-Уитни)

Renard C., Van Obberghen E., 2006; Rolo A.P., Palmeira C.M., 2006). Эта закономерность ярко проявляется в отношении как центральных, так и периферических диабетических нейропатий. Исходя из этого, мы посчитали целесообразным исследовать влияние эмоксипина и мексидола на выраженность метаболических расстройств в динамике базисной терапии СД.

Через 14 дней после начала лечения у больных группы «активная плацебо-терапия» было отмечено значимое уменьшение гликемии на 10.30, 12.30 и 20.30 по сравнению с исходными значениями (табл. 7). Одновременно наблюдалось снижение

Таблица 7

Показатели углеводного обмена у больных СД в динамике терапии производными 3-оксипиридина ($M \pm m$)

Показатели	Активная плацебо-терапия – «поляризующая смесь» 200 мл (n=31)		Эмоксипин 150 мг в/в (n=31)		Мексидол 300 мг в/в (n=31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
HbA _{1c} (%)	7,00±0,29	6,83±0,33	7,07±0,25	6,73±0,21	6,73±0,23	6,63±0,21
Гликемия на 7.00 (мМоль/л)	8,17±0,70	7,18±0,44	8,39±0,63	7,72±0,48	8,12±0,56	7,48±0,52
Гликемия на 10.30 (мМоль/л)	9,26±0,73	7,33±0,42 +	9,25±0,55	7,93±0,51	9,56±0,63	7,81±0,54
Гликемия на 12.30 (мМоль/л)	7,62±0,63	6,21±0,49 +	8,03±0,76	5,93±0,49	9,66±2,45	6,60±0,47
Гликемия на 15.30 (мМоль/л)	7,56±0,75	6,63±0,58	6,37±0,56	5,96±0,46	6,77±0,60	6,95±0,39
Гликемия на 17.30 (мМоль/л)	7,85±0,72	7,08±0,54	6,88±0,56	7,37±0,55	8,06±0,66	7,48±0,52
Гликемия на 20.30 (мМоль/л)	7,81±0,64	6,36±0,43 +	7,07±0,43	7,25±0,57	7,25±0,58	6,83±0,56
Гликемия на 23.00 (мМоль/л)	8,43±0,69	7,68±0,46	8,13±0,50	7,66±0,52	7,87±0,56	7,42±0,53
Гликемия на 3.00 (мМоль/л)	7,01±0,56	6,93±0,57	7,57±0,53	6,94±0,52	6,74±0,56	6,97±0,54
Гликемия на 7.00 (мМоль/л) #	7,87±0,69	6,95±0,37	8,01±0,06	7,48±0,47	7,07±0,59	7,31±0,49

Примечания к табл. 7:

1. примечание соответствует 1 пункту примечаний табл. 4
2. # - обозначение точки, замыкающей регистрацию суточного профиля гликемии
3. группы не отличались по исходным величинам изученных показателей $P = 0,461 - 0,991$; критерий Краскелла-Уоллиса
4. + - обозначение достоверности отличий от исходных показателей в группе «активная плацебо-терапия» ($P < 0,05$; парный критерий Вилкоксона)

концентрации ОХС и холестерина всех липопротеидных фракций, кроме ХС-ЛПОНП (табл. 8). Улучшение углеводного и липидного обмена в процессе «активной плацебо-терапии» отражало эффективность базисного лечения СД.

Несмотря на улучшение параметров метаболической компенсации СД, базисная терапия не оказала никакого влияния на состояние системы «ПОЛ-АОЗ» (табл. 9). Включение эмоксипина и мексидола в 20-ю комплексную терапию СД не оказало

Таблица 8

Показатели липидограммы у больных СД в динамике терапии производными 3-оксипиридина (M±m)

Показатели	Активная плацебо-терапия – «поляризующая смесь» 200 мл (n=31)		Эмоксипин 150 мг в/в (n=31)		Мексидол 300 мг в/в (n=31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХС (мМоль/л)	6,05±0,23	5,26±0,21 +	5,66±0,26	5,41±0,20	6,55±0,28	5,38±0,25
ТГ (мМоль/л)	1,65±0,26	1,82±0,26	1,40±0,14	1,53±0,19	1,91±0,23	1,76±0,13
ХС-ЛПВП (мМоль/л)	1,41±0,05	1,22±0,05 +	1,44±0,09	1,39±0,08	1,46±0,07	1,23±0,06
ХС-ЛПНП (мМоль/л)	3,93±0,18	3,23±0,16 +	3,61±0,21	3,36±0,17	4,16±0,20	3,42±0,20
ХС-ЛПОНП (мМоль/л)	0,63±0,07	0,68±0,05	0,61±0,06	0,66±0,08	0,77±0,08	0,75±0,06
Индекс атерогенности (отн.ед.)	3,40±0,16	3,42±0,18	3,19±0,24	3,12±0,21	3,70±0,23	3,55±0,19

Примечания к табл. 8:

1. примечание соответствует 1 пункту примечаний табл. 4
2. группы не отличались по исходным величинам изученных показателей $P = 0,103 - 0,806$; критерий Краскелла-Уоллиса
3. + - обозначение достоверности отличий от исходных показателей в группе «активная плацебо-терапия» ($P < 0,05$; парный критерий Вилкоксона)

никакого влияния на конечные показатели гликемии (табл. 7), липидемии (табл. 8) и АОЗ, но привело к равновыраженному уменьшению содержания вторичных (КД и СТ) гептан-растворимых продуктов ПОЛ в крови больных (табл. 9). Этот факт лишь частично согласуется с данными литературы (Волчегорский И.А. и соавт., 2004; Чашина Е.Н., 2005), отмечающими снижение уровня гептанофильных КД и СТ под влиянием эмоксипина и отсутствие такого действия у мексидола. Вполне возможно, что отмеченное несоответствие обусловлено различными критериями отбора больных. В отличие от данного исследования, где большая часть больных страдала СД 1 (табл. 3), в работе И.А. Волчегорского и соавт. (2004; 2005) у большинства больных был выявлен СД 2. Кроме того, больные, включенные в цитируемое исследование, характеризовались значительно более низким исходным содержанием циркулирующих продуктов ПОЛ на фоне более высоких показателей АОЗ (α -ТК, ЦП). Не исключено, что совокупность перечисленных факторов может оказать влияние на выраженность антиоксидантного действия мексидола в периферической крови.

Антиоксидантная активность эмоксипина и мексидола традиционно считается основой их терапевтического действия при различных заболеваниях. Вместе с тем, нельзя исключить, что антиоксидантный эффект данных препаратов отчасти является следствием их антидепрессивного действия (табл. 5). Такая возможность иллюстрируется выраженным влиянием эмоционально-волевых качеств личности на состояние системы «ПОЛ-АОЗ» (Волчегорский И.А., Хребтова А.Ю., 2004). Вполне вероятно, что снижение психо-эмоционального напряжения у больных СД (табл. 6),

получавших производные 3-оксипиридина, вносит определенный вклад в ограничение липопероксидации и уменьшение уровня продуктов ПОЛ в крови (табл. 9). Следует подчеркнуть, что снижение уровня циркулирующих гептан-растворимых КД и СТ под действием эмоксипина и мексидола оказалось равновыраженным, также как уменьшение суммарного показателя ОДБ (табл. 6). Результаты 21 гаты исследования влияния производных 3-оксипиридина на метаболический статус больных СД свидетельствуют об их высокой способности корригировать оксидативный стресс при отсутствии клинически значимого влияния на показатели гликемии и липидемии.

Таблица 9

Показатели системы «ПОЛ-АОЗ» у больных СД в динамике терапии производными 3-оксипиридина (M±m)

Показатели	Активная плацебо-терапия – «поляризирующая смесь» 200 мл (n=31)		Эмоксипин 150 мг в/в (n=31)		Мексидол 300 мг в/в (n=31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ДК _[г] (е.и.о.)	1,24±0,07	1,27±0,06	1,28±0,08	1,19±0,08	1,23±0,07	1,26±0,07
КД и СТ _[г] (е.и.о.)	0,41±0,04	0,38±0,03	0,42±0,04	0,26±0,03*	0,41±0,03	0,26±0,03*
ДК _[и] (е.и.о.)	0,71±0,04	0,73±0,07	0,82±0,05	0,63±0,04	0,81±0,05	0,67±0,05
КД и СТ _[и] (е.и.о.)	0,43±0,04	0,49±0,05	0,52±0,05	0,39±0,04	0,53±0,04	0,41±0,04
α-ТК (мкМоль/л)	6,81±0,76	7,96±1,03	9,56±1,66	6,85±0,88	8,15±1,26	7,91±1,61
ЦП (мг/л)	244,8±9,25	242,2±9,76	259,4±11,40	241,8±12,45	252,9±13,00	237,0±7,51

Примечания к табл. 9:

1. примечание соответствует 1 пункту примечаний табл. 4
2. ДК – диеновые конъюгаты (первичные продукты ПОЛ), ДК и СТ – кетодиены и сопряженные триены (вторичные продукты ПОЛ); буквенные индексы [г] и [и] обозначают продукты ПОЛ, извлекаемые соответственно гептановой и изопропанольной фазами липидного экстракта. α-ТК – концентрация токоферола в сыворотке крови, ЦП – концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови
3. группы не отличались по исходным величинам изученных показателей $P = 0,116 - 0,936$; критерий Краскелла-Уоллиса
4. * - обозначение показателей, одновременно отличающихся от исходных величин в соответствующей группе ($P < 0,05$; парный критерий Вилкоксона) и от конечных показателей группы «активная плацебо-терапия» ($P < 0,05$; U - критерий Манна-Уитни)

В целом, результаты проведенного исследования и ранее полученные данные (Волчегорский И.А. и соавт., 2004, 2005; Чащина Е.Н., 2005) свидетельствуют о целесообразности включения производных 3-оксипиридина в схему комплексного лечения поздних осложнений СД. Подобное расширение существующих стандартов терапии позволит рассчитывать на эффективное преодоление соматогенных депрессивных расстройств у больных СД с сопутствующей коррекцией оксидативного стресса, улучшением когнитивных функций и повышением КЖ.

Выводы

1. Длительное течение сахарного диабета сопровождается развитием депрессивной симптоматики, выраженность которой нарастает по мере усугубления нарушений

- углеводного обмена, развития атерогенных дислипидемических расстройств и накопления липопероксидов в крови.
2. Развитие соматогенных аффективных нарушений у больных сахарным диабетом сопровождается снижением их мнестических возможностей, ухудшением внимания, увеличением интенсивности эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия и снижение 22 ества жизни.
 3. Включение производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) в схему лечения больных сахарным диабетом приводит к эффективной коррекции соматогенных депрессивных расстройств.
 4. Снижение проявлений депрессии коморбидной сахарному диабету под действием эмоксипина и мексидола сопровождается улучшением показателей оперативной памяти, распределения внимания, невербального интеллекта и качества жизни.
 5. Позитивное влияние производных 3-оксипиридина на аффективный статус и когнитивные функции больных сахарным диабетом связано со снижением содержания вторичных гептан-растворимых продуктов перекисного окисления липидов в крови и не сопровождается клинически значимыми изменениями показателей гликемии и липидемии.

Практические рекомендации

Включение производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) в схему комплексной терапии сахарного диабета является эффективным и метаболически безопасным подходом к преодолению депрессивных расстройств у больных с сопутствующим улучшением их когнитивных функций и качества жизни.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Волчегорский И.А. Влияние мексидола на структуру депрессивной симптоматики и качество жизни у больных сахарным диабетом / И.А. Волчегорский, Н.В. Местер // XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сборник материалов конгресса (тезисы докладов). – Москва, 2006. – С.622.
2. Волчегорский И.А. Предикторы диабетической энцефалопатии /И.А. Волчегорский, Н.В. Местер, О.Г. Зотова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т.106, №9. – С.12-16.
3. Волчегорский И.А. Влияние производных 3-оксипиридина на проявления депрессии и когнитивные функции у больных сахарным диабетом / И.А. Волчегорский, Н.В. Местер // Биомедицина. – 2006. – №3. – С.98-100.
4. Волчегорский И.А. Влияние антиоксидантов группы 3-оксипиридина на депрессию у больных сахарным диабетом / И.А. Волчегорский, Н.В. Местер // Клиническая медицина. – 2007. – №2. – С.40-45.
5. Волчегорский И.А. Влияние производных 3-оксипиридина на аффективный статус больных сахарным диабетом / И.А. Волчегорский, Н.В. Местер // Межрегиональная научно-практическая конференция: «Актуальные проблемы внутренних болезней: традиционные и психосоматические подходы»: Материалы конференции. – Челябинск, 2007. – С.158-160.
6. Volchegorskii I.A. 3-hydroxypyridine derivates – efficient drugs for treatment of neuropathic complication in diabetes mellitus / I.A. Volchegorskii, E.N. Chashchina, N.V. Mester // International scientific conference on pharmacology «Fundamental pharmacology and pharmacy-clinical practice»: Materials of conference. – Perm, 2006. – С. 31-32.

**Местер
Наталия Владимировна**

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА
НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И АФФЕКТИВНЫЙ СТАТУС
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук