

УДК: 616.379-008.64+616.12-008.9

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О.А. ГОРЮШКИНА, Е.М. ВАСИЛЬЕВА

ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н.Бурденк, ул. Депутатская, д.15, Воронеж, 394055, тел.: (473) 236-68-31

Аннотация: в статье изучено состояние системы ПОЛ-АОЗ у больных ИБС и СД 2 типа и влияние антиоксидантной терапии на метаболические факторы. Показано, что своевременная коррекция выявленных нарушений способствует положительной динамике метаболических процессов и на этом фоне снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, ИБС, сахарный диабет, антиоксидантная терапия, сердечно-сосудистые осложнения.

ANTIOXIDANT THERAPY IN THE CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND TYPE II DIABETES

O.A. GORYUSHKINA, E.M. VASILYEVA

Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy

Abstract: the paper describes the study of the state of LP0-AOD system in the patients with coronary artery disease and type 2 diabetes and the effect of antioxidant therapy on metabolic factors. Timely correction of disorders contributed to the positive dynamics of metabolic processes, and on the background of this, reduced frequency of cardiovascular complications.

Key words: LP0-AOD system, coronary artery disease, type II diabetes, antioxidant therapy, cardiovascular complications.

Сахарный диабет (СД), согласно данным ВОЗ, по распространённости и количеству осложнений занимает одно из ведущих мест в мире. В настоящее время более 170 млн. человек во всём мире страдают СД, из них более 10 млн. – это дети и подростки. Число вновь заболевших СД постоянно увеличивается в год на 5-7% и каждые 15 лет удваивается [1,2,5]. СД характеризуется исключительно ранней инвалидизацией и высокой смертностью больных вследствие системного поражения сосудистого русла организма. У больных СД сердечно-сосудистая патология (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт) наблюдается в 2-3 раза чаще, чем среди населения в целом [2,3].

Характерными особенностями клинического течения ИБС при сахарном диабете являются частые безболевые формы, связанные с наличием у больных диабетической автономной нейропатии. Отсутствие адекватной клинической картины приводит к более поздней диагностике, часто уже на стадии тяжёлых осложнений в виде внезапной смерти или недостаточности кровоснабжения [1,3,4,5].

Агрессивное течение клинически манифестированной ИБС у больных с СД заставляет с особым вниманием относиться к возможностям первичной профилактики ИБС, к попыткам предотвратить или задержать её развитие.

В настоящее время можно считать установлен-

ным фактом участие процессов *свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ)* в ишемическом повреждении миокарда. Регуляция процессов ПОЛ в организме осуществляется биоантиоксидантами, реагирующими с перекисными радикалами субстрата, ферментными системами, утилизирующими супероксидные анион-радикалы (супероксиддисмутаза), липопероксиды (глутатионпероксидаза) [1,3,4,6]. Окислительный стресс проявляется нарушением баланса в системе прооксидант-антиоксидант в сторону прооксиданта [4]. Установлено, что в условиях недостаточности эндогенной *антиокислительной системы организма (АОС)* активные формы кислорода (прооксиданты) оказывают прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, способствуя аритмогенной активности миокарда, активизируя прокоагулянтную систему крови, ускоряя деградацию эндотелиального NO, обеспечивающего вазодилатацию [4,5,6].

Определение уровня продуктов окисления оказалось более информативным при установлении взаимосвязи интенсивности оксидативных процессов с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, в частности выраженности стенокардии, аритмии. Кроме того показано, что классические *факторы риска (ФР)* развития сосудистых заболеваний – дислипидемия, АГ, сахарный диабет – запускают процессы перекисного окисления, при-

чем, чем больше ФР выявляется у пациента, тем выраженные протекают процессы окисления [1,3,5].

В связи с этим антиоксидантная коррекция окислительного стресса у больных ИБС представляется весьма перспективным направлением терапии.

Материалы и методы исследования. Обследовано 127 больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, которые были разделены на 2 группы: 60 больных получали в комплексной терапии мексидол и 67 больных, получавших традиционную медикаментозную терапию. Больные были в возрасте от 48 до 76 лет (в среднем $55,5 \pm 1,6$ лет), мужчин – 69 (55,6%) человек, женщин – 58 (44,3%). Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, из них 15 мужчин и 10 женщин, в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст – 29,4 (27,3-31,7) лет).

Диагноз ИБС устанавливали с учётом типичной клинической картины стенокардии, документально подтверждённого перенесённого *инфаркта миокарда* (ИМ), ЭКГ – картины нарушений сердечного ритма, регистрации депрессии сегмента ST, в соответствии с национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов.

Среди обследованных больных ИБС у 76,4% отмечалась стабильная стенокардия напряжения I-III ФК с преобладанием пациентов с ФК II – 58,3%, инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 12,3% больных, аритмическая форма ИБС – у 11,3% больных.

Диагностика сахарного диабета осуществлялась в соответствии с критериями ВОЗ. Пациенты имели различную длительность СД 2 типа: от впервые выявленного до 30 лет (в среднем 9,5 (8,1-10,2) лет. У 22 больных СД диагностирован впервые, длительность СД от 1 года до 5 лет была у 34 пациента, от 6 до 10 лет – у 32, более 10 лет у 39 человек. Течение диабета было тяжелым у 37,6% пациентов, у 62,4% – средняя степень тяжести СД.

Клинико-лабораторные исследования у больных проводили при поступлении на 1-3 день и на 11-13 день лечения. После выписки больные продолжали получать рекомендованную терапию. Повторные осмотры проводились через 3, 6 месяцев с назначением повторного курса лечения и через 12 месяцев.

Все больные получали стандартную терапию согласно Рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов, которая включала нитраты, β -адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, мочегонные и седативные препараты по показаниям. Пациентам основной группы дополнительно назначали мексидол. В первые 5 дней мексидол вводился внутривенно 200 мг 1 раз в сутки, последующие 7 дней – внутримышечно 2 раза в сутки 200 мг, далее принимался перорально 125 мг 3 раза в день до выписки из стационара и после выписки в течение 3 месяцев.

Всем обследуемым проводили антропометрические измерения, исследование липидного профиля

(общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности), определение содержания фибриногена по стандартным методикам, показателей ПОЛ: окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общей антиоксидантной активности сыворотки (ОАА), супероксиддисмутазы (СОД) методом ИФА с использованием реактивов фирмы Biomedica, Can Ag Diagnostics, Bender MedSystems. Общая окислительная способность (ООС) оценивалась с помощью энзиматического метода для определения пероксидов в биологических жидкостях. Определение содержания гомоцистеина в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы Axis-Shield. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли иммунотурбодиметрическим методом с помощью анализатора VITALAB FlexoE. Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ STATGRAPHICS (версия 6.0). Количественные данные проанализированы средствами модулей «Описательная статистика» и «Непараметрическая статистика». В качестве порогового уровня статистической значимости «р» было принято значение 0,05.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ биохимических показателей липидного, углеводного спектров крови, системы перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы у больных в исследуемых группах не выявил статистически значимых отличий изучаемых параметров. Натощак в плазме крови больных в группах уровень гликемии составил 8,6 (7,9-10,3) ммоль/л и 10,8 (9,7-11,8) ммоль/л. Более выраженными и достоверно значимыми были изменения уровня гликемии через 2 часа после еды – 12,9 (10,8-13,9) ммоль/л и 13,6 (13,0-14,3) ммоль/л соответственно. Уровень гликированного гемоглобина составил 10,5 (9,9-11,8)% и 11,1 (10,7-11,9)% соответственно в группах.

Степень ожирения определяли на основании расчета *индекса массы тела* (ИМТ). Ожирение диагностировали при показателе ИМТ больше 30 кг/м². ИМТ в группах составил 33,8 (28,7-34,5) кг/м² и 32,7 (29,5-34,6) кг/м². ИАО был высоким в группах больных ИБС с СД 2 типа и составлял 0,95 (0,93-0,98) по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения – 0,94 (0,89-1,02).

Среди всех обследованных больных была изучена наследственная предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ИБС, инсульт, артериальная гипертензия (АГ)) и сахарному диабету. Проводился опрос на наличие тех или иных заболеваний у близких родственников обследованных (родители, сестры, братья) и развитие данных заболеваний в возрасте до 60 лет. Выявлено, что среди обследованных наследственную отягощенность по ИБС имело 23 человека (23,7%), по инсульту – 7 человек

(7,2%), по артериальной гипертензии – 47 человек (48,4%), по сахарному диабету – 9 человек (9,2%).

Анализ данных липидного спектра крови выявил наличие в группах дислипидемии в виде повышения концентрации ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л и снижения ХС ЛПВП $\leq 1,2$ ммоль/л для женщин и $\leq 1,0$ ммоль/л для мужчин у пациентов с сопутствующей ИБС (ОХС – 6,85(6,04-7,11) ммоль/л, ТГ – 2,68 (2,18-2,97) ммоль/л, ХСЛПВП – 0,97 (0,80-1,11) ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,21 (3,84-4,55) ммоль/л, ИА – 5,21 (4,87-5,42).

Известно, что с оксидативным стрессом связано и повреждающее действие гомоцистеина, как одного из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Согласно гомоцистеиновой теории атеросклероза холестерин и липопротеиды низкой плотности участвуют в атерогенезе как переносчики гомоцистеина в форме ЛПНП-гомоцистеин-агрегатов.

Умеренная гипергомоцистеинемия определялась у 72,3% больных ИБС с СД 2 и составила $22,43 \pm 3,21$ мкмоль/л, у остальных больных уровень гомоцистеина был в пределах нормы и составил $12,23 \pm 1,34$ мкмоль/л.

Достоверно более высокий уровень гомоцистеина в плазме крови имели больные с гиперхолестеринемией (ОХС – $6,32 \pm 0,73$ ммоль/л), где он составил $19,4 \pm 2,24$ мкмоль/л ($p < 0,05$), по сравнению с больными, имевшими нормальный уровень холестерина. Полученные данные подтвердили результаты корреляционного анализа – отмечена прямая корреляционная связь между уровнем ГЦ и ОХС ($r = +0,41$), ГЦ и ХС ЛПНП ($r = +0,39$).

Анализ показателей ПОЛ показал наличие достоверного повышения у больных ишемической болезнью сердца с СД 2 типа окисленных ЛПНП ($< 0,001$), общей оксидативной способности ($< 0,05$), общей антиоксидантной активности ($< 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Установлена прямая корреляционная связь содержания гомоцистеина и общей оксидативной способности ($r = +0,51$), гомоцистеина и окисленных ЛПНП ($r = +0,43$).

После курса терапии, проведенного в стационаре, наблюдалась динамика показателей системы ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) в виде снижения ООС крови на 11,3% ($< 0,05$), окисленных ЛПНП на 21% ($< 0,05$), и усиления активности супероксиддисмутазы на 17,4% ($< 0,05$). Более значимые изменения отмечены через 3 месяца: снижения ООС крови на 31,1% ($< 0,05$), окисленных ЛПНП на 41% ($< 0,001$), и усиления активности супероксиддисмутазы на 29,5% ($< 0,05$). Анализ отдаленных результатов, с учётом получения 47 пациентами повторного курса терапии, показал сохранение и положительную динамику роста активности супероксиддисмутазы ещё на 12,3% ($< 0,05$).

На фоне нормализации дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ наблюдались улучшения углеводных нарушений в виде снижения уровня глюкозы на 35,4%,

HbA1c на 12,1% по сравнению с периодом до лечения и в отличие от больных, не получавших в комплексной терапии курсы мексидола.

Изучение отдаленных результатов включало определение частоты неблагоприятных исходов заболевания в группах (острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильной стенокардии (НС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), случаев хирургической реваскуляризации миокарда (РВМ), числа госпитализаций по поводу ИБС и СД, внезапной сердечно-сосудистой смерти (ССС).

Анализ показал, что в группе больных ИБС с СД 2, получавших в комплексной терапии курсы мексидола, частота острого инфаркта миокарда была ниже в 3,1 раза, нестабильной стенокардии – в 1,5 раза, госпитализаций – в 2,7 раза.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре больных 1-й группы составила $13 \pm 2,4$ койко-дня, тогда как в сравниваемой группе – $15,3 \pm 1,2$ койко-дня ($< 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования показали усиление процессов перекисидации липидов и развитие оксидативного стресса на фоне гипергликемии и гипергомоцистеинемии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Своевременная коррекция выявленных нарушений с помощью повторных курсов препарата «Мексидол» на фоне стандартного медикаментозного лечения способствовала положительной динамике метаболических процессов и на этом фоне снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Беляя, О.Л. Антиоксидантная система защиты и коррекция метаболических нарушений при стабильных формах ишемической болезни сердца: автореф. дис.... д-ра мед. Наук / О.Л.Беляя.– М., 2007.– 49 с.
2. Дедов, И.И. Сахарный диабет / И.И.Дедов, М.В. Шестакова.– М.: Универсум Паблишинг, 2003.– 455 с.
3. Жестовских, С.С. Современное состояние проблем профилактики и лечения сахарного диабета / С.С. Жестовских // Тер.Архив.– 2007.– Т.79.– №10.– С.46–50
4. Зверева, И.В. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа / И.В. Зверева, В.С. Лукьянчиков // Рус.мед.журнал.– 2009.– Т.17.– №10.– С. 717–719.
5. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете / В.З.Ланкин [и др.]// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.– 2005.– Т.140.– №7.– С. 48–51.
6. Bauersachs, J. Endothelial dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches / J. Bauersachs, A. Schafer // Current vascular pharma-