

ВОЗМОЖНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ БРЮШНОЙ АОРТЫ

Анастасия Ильинична Долгушина*, Илья Анатольевич Волчегорский,
Игорь Иосифович Шапошник

Челябинская государственная медицинская академия

Реферат

Цель. Исследование клинико-иммунологической эффективности эмоксипина и мексидола у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты.

Методы. Проведено рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование влияния эмоксипина и мексидола у 93 больных с патологией желудочно-кишечного тракта. Изучена динамика клинических симптомов, липидограммы, уровня липопероксидов (диеновых конъюгатов, кетотриенов и сопряженных триенов), фагоцитарной, лизосомальной активности и кислородзависимого метаболизма нейтрофилов.

Результаты. Введение производных 3-оксипиридина в течение 2 недель привело к снижению содержания продуктов липопероксидации и спонтанной активности восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия. У пациентов, получавших эмоксипин, отмечен наиболее выраженный регресс абдоминальной боли.

Выводы. Включение эмоксипина в стандартную схему терапии больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом брюшной аорты пожилого и старческого возраста способствует нормализации процессов перекисного окисления липидов и функциональной активности нейтрофилов в периферической крови, а также уменьшению интенсивности болевого абдоминального синдрома.

Ключевые слова: 3-оксипиридин, атеросклероз, органы пищеварения, перекисное окисление липидов, нейтрофилы.

POSSIBILITIES OF ANTIOXIDANT THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC DISEASES DIGESTIVE ORGANS AND ABDOMINAL AORTIC ATHEROSCLEROSIS. *A.I. Dolgushina, I.A. Volchegorsky, I.I. Shaposhnik. Chelyabinsk State Medical Academy.* **Aim.** To study the clinical and immunological effectiveness of emoxipin and mexidol in elderly patients with chronic diseases of the digestive system and atherosclerosis in the basin of the abdominal aorta. **Methods.** Conducted was a randomized, placebo-controlled study of the effect of emoxipin and mexidol in 93 patients with the pathology of the gastrointestinal tract. Studied were the dynamics of clinical symptoms, lipid assays, level lipid peroxides (diene conjugates, ketotrienes and conjugated trienes), phagocytic, lysosomal activity and oxygen-dependent metabolism of neutrophils. **Results.** Introduction of 3-oxypyridine derivatives for the duration of 2 weeks led to a decrease in the content of lipid peroxidation products and spontaneous activity of neutrophil reduction of the nitro blue tetrazolium. In patients receiving emoxipin, noted was the most pronounced regression of abdominal pain. **Conclusions.** Inclusion of emoxipin into the standard therapy scheme of patients with chronic digestive diseases and atherosclerosis of the abdominal aorta in elderly contributes to the normalization of lipid peroxidation and functional activity of neutrophils in the peripheral blood, as well as reduces the intensity of abdominal pain. **Key words:** 3-oxypyridine, arteriosclerosis, digestive organs, lipid peroxidation, neutrophils.

Прогрессирование атеросклероза в бассейне брюшной аорты у лиц с хронической патологией органов пищеварения способно оказывать влияние на симптоматику и исходы заболеваний [7, 13]. Заметную роль в патогенезе атеросклероза играет перекисное окисление липидов (ПОЛ) [1, 11]. Одним из источников активных форм кислорода в организме являются клетки иммунной системы (макрофаги, нейтрофилы), активация которых продемонстрирована на различных этапах атерогенеза [12]. В этой связи препараты, обладающие антиоксидантным и антигипоксическим действием, могут положительно воздействовать на течение гастроинтестинальной патологии

у больных с атеросклеротическим поражением брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей.

Целью представленного исследования являлась оценка влияния эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида) и мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) на показатели ПОЛ в соответствии с функциональной активностью нейтрофилов в периферической крови и динамике клинических симптомов у больных с патологией желудочно-кишечного тракта и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты.

Были обследованы 93 пациента, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение Челябинской городской клинической больницы №1. Всем пациентам в соответствии с действующими стандартами

*Автор для переписки: dolgushinaai@yandex.ru

проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, ирригоскопия или фиброколоноскопия, гистологическое исследование биоптатов, полученных при эндоскопии, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей [5, 8]. Организация исследования основывалась на положениях Хельсинкской декларации и была одобрена этическим комитетом Челябинской городской клинической больницы №1 (протокол №11 от 15 ноября 2007). От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения больных в исследование: хронические заболевания органов пищеварения, пожилой и старческий возраст, атеросклероз брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей (чревной, верхней и нижней брыжеечных артерий), подтвержденный с помощью УЗДГ. Критерии исключения: злокачественные новообразования, циррозы печени, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения. Исследование было проспективным, простым «слепым», плацебо-контролируемым и рандомизированным. Путем рандомизации «последовательных номеров» больные были распределены по трем группам (в каждой по 31 пациенту). Пациентам 1-й группы в дополнение к базисному лечению ежедневно внутривенно капельно вводили 200 мл раствора, соответствующего по электролитному составу поляризирующей смеси (5 мл 7,5% KCl, 5 мл 25% MgSO₄, 190 мл 0,9% NaCl). Данное воздействие рассматривалось как активная плацебо-терапия [3, 4]. Больные 2-й группы получали ежедневные внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина (Московский эндокринный завод), разведенного в 200 мл 0,9% NaCl. Больным 3-й группы тем же способом ежедневно вводили 300 мг мексидола (ООО «Фармасофт», Москва). Длительность инфузионной терапии составляла 14 дней.

За день до начала инфузионной терапии, а также по истечении 2 недель у больных проводили интегральную оценку выраженности гастроинтестинальных жалоб с помощью опросника GSRС (русскоязычная версия, разработанная Межнациональным центром исследования качества жизни, г. Санкт-Петербург). Опросник включал 15 пунктов, которые преобразовывались в 5

шкал: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспептический синдром, синдром запоров и шкала суммарного измерения. У всех больных до начала и после лечения исследовали состояние системы ПОЛ, параметры липидограммы и оценивали функциональную активность нейтрофилов. Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой [г] и изопропанольных [и] фазах липидного экстракта [2]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед. и.о.) – E232/E220 (относительное содержание диеновых конъюгатов – ДК) и E228/E220 (уровень кетотриенов и сопряженных триенов – Кд и СТ). О состоянии липидного обмена судили по содержанию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, а также по показателям липопротеинового распределения холестерина: холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и коэффициента атерогенности (КА) [6]. Фагоцитарную функцию нейтрофилов изучали на модели поглощения частиц полистирольного латекса [9]. Параллельно определяли лизосомальную активность нейтрофилов по интенсивности люминесценции лизосом в цитоплазме фагоцитов, окрашенных акридиновым оранжевым [9]. Кислородзависимый метаболизм нейтрофилов исследовали с помощью спонтанного и индуцированного латексом теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ).

Статистический анализ был выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-12.0. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), качественные данные абсолютным числом больных и их процентным содержанием. Исходную сопоставимость сформированных групп оценивали с помощью критерия множественных сравнений Краскелла – Уоллиса. Динамику показателей в каждой группе анализировали с помощью парного критерия Вилкоксона. О достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования судили по U-критерию Манна – Уитни. Результаты терапии считали значимыми только при па-

Сравнение сформированных групп больных хроническими заболеваниями органов пищеварения

Параметры	Активная плацебо-терапия (n=31)	Эмоксипин (n=31)	Мексидол (n=31)	p
Возраст, годы (M±m)	71,9±5,52	73,0±6,51	73,9±7, ±37	0,633
Пол				
муж.	10 (32%)	5 (16%)	8 (26%)	0,337
жен.	21 (68%)	25 (84%)	23 (74%)	
Нозологическая характеристика				
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	15 (47%)	9 (29%)	14 (45%)	0,256
Хронический гастрит	21 (68%)	25 (84%)	19 (61%)	0,084
Язвенная болезнь желудка	6 (19%)	2 (7%)	3 (10%)	0,239
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	8 (26%)	6 (19%)	6 (19%)	0,775
Хронический панкреатит	6 (19%)	7 (23%)	10 (32%)	0,51
Желчнокаменная болезнь	7 (23%)	12 (39%)	13 (42%)	0,121
Хронический бескаменный холецистит	13 (42%)	11 (36%)	9 (29%)	0,542
Атеросклеротическое поражение различных сосудистых бассейнов				
Ишемическая болезнь сердца	24 (77%)	25 (81%)	21 (68%)	0,981
Цереброваскулярная болезнь	22 (71%)	21 (68%)	19 (61%)	0,871
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	4 (13%)	4 (13%)	1 (3%)	0,161

Примечание. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Краскала -Уоллиса.

раллельном выявлении однонаправленных, достоверных различий с исходным уровнем в группах антиоксидантной терапии и с конечными показателями в группе «активная плацебо-терапия». Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

Сформированные группы не различались по возрасту, гендерному составу и частоте выявленной патологии желудочно-кишечного тракта (табл. 1), а также по сопутствующей патологии внутренних органов и распространенности атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. Базисная терапия назначалась в соответствии с действующими стандартами и в зависимости от выявленной нозологической формы включала антисекреторные препараты, антациды, спазмолитики или прокинетики, антидиарейные или слабительные средства, желчегонные препараты [6]. С учетом выявленных атеросклеротических изменений всем пациентам были назначены статины. Важно подчеркнуть отсутствие межгрупповых различий в назначении базисной терапии у пациентов, вошедших в исследование ($p = 0,08 - 0,962$). Также группы не различались по выраженности клинических проявлений гастроинтестинальной патологии и изучаемых лабораторных показателей до начала лечения (табл. 2).

Включение эмоксипина и мексидола в схему лечения больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты не повлияло на показатели липидограммы, однако привело к равновыраженному снижению ДК [г] (табл. 2). Показатели фагоцитоза нейтрофилов и их лизосомальной активности достоверно не изменялись ни в одной из групп, при этом у больных, получавших производные 3-оксипиридина, была снижена активность нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте (табл. 2).

Через 14 дней от начала инфузионной терапии у всех больных отмечалось достоверное уменьшение выраженности всех симптомов, за исключением обстипационного синдрома (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют об эффективности базисной терапии, проведенной в соответствии с действующими стандартами [5]. При этом применение только одного из изучаемых лекарственных средств (эмоксипина) вызвало дополнительное клинически значимое уменьшение абдоминальной боли. Мексидол продемонстрировал аналогичную тенденцию, выраженность которой не достигала статистически значимого уровня.

Включение эмоксипина и мексидола в схему терапии больных с хронической патологией органов пищеварения и ате-

Таблица 2

Влияние производных 3-оксипиридина на клиническую симптоматику и лабораторные показатели (M±m)

Показатели	Активная плацебо-терапия (n=31)	Эмоксипин (n=31)	Мексидол (n=31)
Абдоминальная боль	<u>10,2±2,75</u> 8,16±2,48*	<u>10,3±3,08</u> 5,77±2,51#	<u>9,41±3,47</u> 7,94±2,42
Рефлюкс-синдром	<u>9,74±6,19</u> 7,39±5,48*	<u>10,7±6,43</u> 6,32±2,36	<u>9,75±6,47</u> 6,90±4,66
Диарейный синдром	<u>6,81±5,785</u> 4,74±3,67*	<u>10,0±7,61</u> 7,23±5,62	<u>6,31±5,42</u> 4,77±4,04
Диспептический синдром	<u>15,6±7,40</u> 12,5±7,24*	<u>18,0±6,96</u> 12,4±4,80	<u>16,1±8,01</u> 11,0±5,61
Обстипационный синдром	<u>12,2±7,42</u> 11,0±7,19	<u>12,7±7,50</u> 12,3±7,17	<u>13,9±7,32</u> 12,2±6,98
Шкала суммарного измерения	<u>54,0±13,9</u> 43,9±13,9*	<u>61,7±14,6</u> 43,4±11,6	<u>54,6±15,1</u> 43,1±14,8
Показатели липидограммы			
ОХС, ммоль/л	<u>5,44±1,20</u> 5,47±1,25	<u>5,60±1,27</u> 5,66±1,42	<u>5,09±1,22</u> 5,37±1,22
ТГ, ммоль/л	<u>1,89±1,40</u> 1,39±0,82	<u>1,31±0,68</u> 1,61±0,09	<u>1,29±0,74</u> 1,31±0,53
ХС ЛПВП, ммоль/л	<u>1,00±0,28</u> 1,25±0,18	<u>1,39±0,90</u> 1,27±0,14	<u>1,29±0,74</u> 1,28±0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	<u>3,51±1,14</u> 3,59±1,24	<u>3,57±1,32</u> 3,80±1,32	<u>3,56±0,1</u> 3,53±1,16
ХС ЛПОНП, ммоль/л	<u>0,90±0,71</u> 0,63±0,19	<u>0,75±0,86</u> 0,74±1,99	<u>1,06±1,00</u> 0,57±0,21
КА, отн. ед.	<u>4,11±1,79</u> 3,44±1,05	<u>3,35±1,29</u> 3,68±1,99	<u>3,06±1,26</u> 3,36±0,42
Показатели липопероксидации			
ДК [г], ед.и.о.	<u>0,71±0,15</u> 0,80±0,21	<u>0,68±0,13</u> 0,38±0,15#	<u>0,75±0,21</u> 0,39±0,12#
КД и СТ [г], ед.и.о.	<u>0,15±0,20</u> 0,18±0,10	<u>0,18±0,08</u> 0,10±0,10	<u>0,19±0,28</u> 0,12±0,09
ДК [и], ед.и.о.	<u>0,57±0,14</u> 0,45±0,31	<u>0,58±0,19</u> 0,54±0,43	<u>0,54±0,04</u> 0,49±0,10
КД и СТ [и], ед.и.о.	<u>0,37±0,14</u> 0,37±0,18	<u>0,34±0,19</u> 0,30±0,23	<u>0,36±0,1</u> 0,33±0,15

Примечание. В числителе – данные до лечения, в знаменателе – после лечения.

* p<0,05 – достоверные различия от исходного уровня; # p<0,05 – достоверные различия с исходными показателями в группах терапии эмоксипином и мексидолом и с конечными показателями в группе «активная плацебо-терапия».

росклерозом брюшной аорты приводит к равновыраженному снижению содержания липопероксидов и влияет на кислородзависимый метаболизм нейтрофилов, уменьшая их активность в спонтанном НСТ-тесте. Способность производных 3-оксипиридина предупреждать активацию механизмов свободно-радикального окисления, влиять на биологические свойства мембран иммунокомпетентных клеток, по-видимому, обуславливает наблюдаемые сдвиги показателей системы врожденного иммунитета под действием этих препаратов [10]. Антиоксидантная эффективность

эмоксипина сопровождается достоверным уменьшением выраженности абдоминальной боли у больных с патологией органов пищеварения и атеросклерозом брюшной аорты. Его антиалгические эффекты ранее были продемонстрированы в лечении нейропатических осложнений сахарного диабета [3] и дорсалгий после хирургического лечения остеохондроза поясничного отдела позвоночника [4].

На основании проведенного исследования однозначен вывод о целесообразности использования производного 3-оксипиридина эмоксипина в схеме лечения

больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом брюшной артерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белая О.Л., Артамошина Н.Е., Калмыкова В.И. и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных ишемической болезнью сердца//Клин. мед. — 2009. — №5. — С. 21 — 24.
2. Волчегорский И.А., Хребтова А.Ю. Влияние психологических особенностей личности на уровень продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и ее антиокислительную активность// Росс. физиол. ж. — 2004. — №3 (90). — С. 339 — 344.
3. Волчегорский И.А., Местер Н.В., Зотова О.Г. Препараты диабетической энцефалопатии// Ж. неврол. и психиатр. — 2006. — №9. — С. 12 — 16.
4. И.А. Волчегорский, Местер К.М. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику болевого синдрома и аффективных нарушений после удаления грыж межпозвонковых дисков// Эксп. клин. фармакол. — 2010. — №1 (73). — С. 33 — 39.
5. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: на-

циональное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2008. — 704 с.

6. Климов А.В., Никуличева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб: Питер Пресс. — 1995. — 200 с.

7. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. — М.: Анахарсис.-2003. — 136 с.

8. Труфанов Г.Е. Ультразвуковая диагностика. Руководство для врачей. Под. ред. Труфанова Г.Е., Рязанова В.В. — СПб: ООО «Издательство Фолиант». — 2009. — 800 с.

9. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. — СПб.: НТФФ «Полисан». — 1988. — 112с.

10. Четет И.В., Четет О.Ю., Кузин В.Б. Фармакологические свойства производных 3-гидроксипиридина — препаратов эмоксипин и мексидол // Нижегородский мед. ж. — 2006. — №8. — С. 153 — 157.

11. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endotelian dysfunction oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P.2673 — 2678.

12. Soehnlein O., Weber C. Myeloid cells in atherosclerosis: initiators and decision shapers. // Semin Immunopathol. — 2009. — Vol. 31. — P.35 — 47.

13. Zeller T., Rastan A., Sixt S. Chronic atherosclerotic mesenteric ischemia // Vasc. Med. — 2010. — Vol. 15(4). — P. 333 — 338.

УДК 616.839-008.6056.7:575.1

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ СИНДРОМА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Диана Джаудатовна Закирова^{1*}, Эдуард Закирзянович Якупов², Нияз Рустемович Хасанов², Елена Викторовна Шебашова³, Анна Викторовна Налбат²

¹Межрегиональный клиничко-диагностический центр, г. Казань, ²Казанский государственный медицинский университет, ³Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн, г. Казань

Реферат

Цель. Изучение генетического полиморфизма и вегетативного гомеостаза у лиц с различными клиническими вариантами вегетативных кризов.

Методы. Обследовано 189 пациентов, подразделенных на группы в зависимости от тяжести и длительности заболевания, клинической феноменологии вегетативных кризов. Изучался полиморфизм генов: 1) G603A гена транспортера глутамата EAAT; 2) rs545098 G/A гена ионотропного рецептора глутамата GLUR 1 (GRIA1); 3) rs9307959 C/T гена ионотропного рецептора глутамата GLUR 2 (GRIA2); 4) G49S гена бета-адренорецептора ADRB1. Вегетативный гомеостаз оценивался по данным спектрального анализа вариабельности ритма сердца с применением активной ортостатической пробы.

Результаты. Выявлена достоверная связь генотипов ADRB1 GG, Glur1 GG, Glur2 CT, Glur2 CC, EAAT AG, EAAT AA, ADRB1 SG с нарушениями вегетативного гомеостаза, влияние генотипов Glur2 и EAAT на тяжесть, длительность заболевания и клинические проявления. В группе с гипервентиляционными вегетативными кризами прослежена связь «неблагоприятного» вегетативного гомеостаза с генотипом ADRB1 GG, GLUR2 CC.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии предрасположенности к вегетативным кризам у лиц с определенным генотипом.

Ключевые слова: вегетативные кризы, адренергическая система, глутаматергическая система, генетический полиморфизм.

CONSTITUTIONAL GENETIC FEATURES OF PEOPLE WITH DIFFERENT CLINICAL VARIANTS OF THE AUTONOMIC DYSFUNCTION SYNDROME. D.D. Zakirova¹, E.Z. Yakupov², N.R. Khasanov², E.V. Shebashova³, A.V. Nalbat². *Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, ²Kazan State Medical University, ³Republican Clinical Hospital of War Veterans, Kazan.* **Aim.** To study the genetic polymorphism and autonomic homeostasis in patients with different clinical variants of autonomic crises. **Methods.** Examined were 189 patients, divided into groups depending on the severity and duration of disease, clinical phenomenology of the autonomic crises. Studied was the polymorphism of genes: 1) G603A glutamate transporter gene EAAT; 2) rs545098 G/A gene of an ionotropic glutamate receptor GLUR 1 (GRIA1); 3) rs9307959 C/T gene of an ionotropic glutamate receptor GLUR 2 (GRIA2); 4) G49S gene of the beta-adrenoceptor

*Автор для переписки: diamay@mail.ru