

М.Е. Стаценко*, С.В.Туркина

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА МЕКСИКОР® ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Резюме

Проведено открытое проспективное рандомизированное 16-недельное исследование по изучению влияния препарата Мексикор® в составе комбинированной терапии больных с ХСН и СД 2 типа на структурные и функциональные показатели печени. Продемонстрированы гепатопротекторные возможности препарата Мексикор®: достоверное уменьшение выраженности цитолиза, холестаза, индекса стеатоза, способность уменьшать выраженность структурных изменений печени по данным ультразвукового исследования. Отмеченные гепатопротекторные эффекты опосредуются влиянием препарата Мексикор® на процессы перекисного окисления липидов, активность ферментов антиоксидантной защиты, снижением проявления хронического системного воспаления. Использование препарата Мексикор® способствует более выраженному сочетанному гиполипидемическому эффекту, а также уменьшает степень выраженности инсулинорезистентности. Отмеченные гепатопротекторные эффекты препарата Мексикор® улучшают не только метаболические процессы в печени, но и могут значимо менять сердечно-сосудистый риск у этой категории больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, Мексикор®, гепатопротекция.

Abstract

The prospective, randomized, open-label 16-week trial studied Mexicor® (part of complex treatment) effects in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus, on structural and functional parameters of the liver. Hepatoprotective facilities of Mexicor® were demonstrated: a significant decrease in the severity of cytolysis, cholestasis, steatosis index, the ability to reduce severity of structural changes in the liver by ultrasound. These hepatoprotective effects are realized by Mexicor® influencing on lipid peroxidation, activity of antioxidant enzymes, decreasing of chronic systemic inflammation expressions. The use of Mexicor® promotes more evident associated hypoglycemic effect and reduces the severity of insulin resistance. Marked hepatoprotective effects of Mexicor® improves not only metabolic processes in the liver, but also can significantly change the cardiovascular risk in these patients.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, Mexicor®, hepatoprotection.

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ИР — инсулинорезистентность, АТФ — аденозинтрифосфат, ХСВ — хроническое системное воспаление, СЖК — свободные жирные кислоты, ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза, ДК — диеновые конъюгаты, МДА — малоновый диальдегид, ИЛ — интерлейкин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ИА — индекс атерогенности, ТГ — триглицериды, ПТИ — протромбиновый индекс, СОД — супероксиддисмутаза.

ХСН в большинстве стран, включая Россию, относится к числу широко распространённых, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В России распространённость ХСН I–IV функциональных классов в популяции, по данным 2010 г., составила 7% случаев (7,9 млн человек) [6]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что от 15 до 26% больных с недостаточностью кровообращения страдают СД 2 типа и около 12% имеют признаки ХСН, являющейся фактором риска, существенно ухудшающим течение и прогноз ХСН [1, 31]. Особенно

стью развития, формирования и прогрессирования ХСН ишемического генеза у пациентов с СД 2 типа является сочетание у них факторов риска ишемической и неишемической природы: ИР, гипергликемии, избытка СЖК и числа свободных радикалов, ХСВ, что может лежать в основе формирования структурно-функциональных нарушений сердца, даже при отсутствии у них ишемической природы поражения [20, 22].

Известно, что ремоделирование сердца и структурно-функциональные изменения печени при ХСН тесно

*Контакты. E-mail: mestatsenko@rambler.ru. Телефон: (8442) 97-31-48

взаимосвязаны, взаимообусловлены и проявляются вне зависимости от этиологии, возраста и пола пациентов [5, 28, 29]. Выделяют гемодинамические и ишемические механизмы повреждения печени при ХСН, что сопровождается формированием ишемического гепатита, застойной гепатопатии, а на продвинутых стадиях ХСН — кардиального фиброза и цирроза печени [40]. Печень является самостоятельным органом-мишенью и при СД 2 типа. По данным эпидемиологических исследований, НАЖБП при СД 2 типа развивается в 70–90% случаев [15, 17, 23]. Патогенетической основой развития НАЖБП у пациентов с СД 2 типа является феномен ИР. Важными патогенетическими звеньями служат нарушения метаболизма глюкозы и липидов в жировой ткани. Печень выступает в роли центра формирования ИР. Основной патологический феномен — увеличение утилизации СЖК как альтернативы глюкозе, приводит, с одной стороны, к компенсаторной гиперинсулинемии, а с другой — к каскаду реакций, ведущих к интенсификации синтеза атерогенных фракций липопротеидов. Следует отметить, что печень не только пассивный орган-мишень при ХСН и СД 2 типа, но и активный участник дезадаптивного ремоделирования: при её поражении происходит дальнейшее нарастание риска сердечно-сосудистых осложнений, а функциональное состояние печени оказывает значимое влияние на прогноз и исход ХСН [40, 13, 14, 30]. Кроме того, необходимо учитывать, что нарушения биотрансформации лекарственных препаратов у пациентов с поражением печени, осуществляемой системой цитохромов Р-450, может повлечь развитие гепатотоксичности ряда лекарственных средств и изменения фармакокинетики и фармакодинамики применяемых в лечении ХСН и СД 2 типа препаратов. Таким образом, контроль над функциональным состоянием печени должен являться неотъемлемым компонентом в наблюдении больного с ХСН и СД 2 типа, с одной стороны. С другой стороны, использование препаратов «гепатопротекторного» действия в комплексном лечении этой категории пациентов позволит снизить риск развития ожидаемых неблагоприятных последствий приёма ряда базисных препаратов, в частности статинов.

В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени, программа комплексной терапии такой патологии включает этиотропную терапию, а также адекватную фармакологическую коррекцию мультифакториальных и одновременных звеньев патогенеза заболевания [7]. В качестве средств, влияющих на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к воздействию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенераторных процессов в печени используются лекарственные препараты, оказывающие избирательное или преимущественное действие на печень — гепатопротекторы. Учитывая, что в патогенезе повреждения гепатоцитов значительную роль играет тканевая гипоксия, приводящая к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ с активацией свободнорадикальных процессов [7, 16], включение

в комбинированную терапию пациентов с ХСН и СД 2 типа препаратов, содержащих митохондриальные субстраты — янтарную кислоту (сукцинат), перспективно как с позиции дополнительного влияния на течение ишемических процессов в кардиомиоците, так и гепатоците.

Особый интерес представляет препарат из группы производных 3-оксипиридина Мексикор® (ООО «ЭкоФарм-Инвест», Россия), для которого характерно сочетание двух фармакологических свойств — антигипоксического и антиоксидантного. В качестве антигипоксанта препарат Мексикор® активирует сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что уменьшает кислородоёмкий процесс окисления жирных кислот (продукция того же количества АТФ при меньшем потреблении O_2). Способность прямо повышать энергосинтезирующую функцию митохондрий путём увеличения доставки и потребления сукцината ишемизированными клетками, участвовать в реализации феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, а также активации митохондриальной дыхательной цепи, ведущих, в итоге, к быстрому ресинтезу АТФ, реализуются в эффективности препарата Мексикор® как миокардиального цитопротектора. Показана эффективность и безопасность дополнительного применения препарата Мексикор® при лечении ХСН [8, 9], ИБС [3], стабильной стенокардии [4]. Вместе с тем, Мексикор® обладает выраженной антиоксидантной активностью, что позволяет при его использовании уменьшить клинические проявления оксидативного стресса. Однако данных о возможности применения препарата Мексикор® у пациентов с ХСН и СД 2 типа с точки зрения воздействия на функциональное состояние печени в доступной литературе мы не встретили.

Цель нашего исследования состояла в оценке гепатопротекторных возможностей препарата Мексикор® при его использовании в комбинированной терапии больных с ХСН и СД 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное рандомизированное 16-недельное исследование влияния препарата Мексикор® в составе комбинированной терапии у больных с ИБС и СД 2 типа на структурно-функциональное состояние печени. В исследование были включены 60 пациентов в возрасте 45–65 лет, с ХСН I–II функциональных классов по классификации ОССН (2002) и СД 2 типа с целевым уровнем гликированного гемоглобина $< 7,5\%$ [2]. Все больные исходно имели уровень общего холестерина $> 5,0$ ммоль/л и ТГ $> 1,7$ ммоль/л, индекс НОМА $> 2,7$, индекс массы тела > 25 кг/м². Включённые в исследование пациенты имели клинико-ультразвуковые признаки неалкогольного стеатоза печени [21]. Пациенты, имеющие зависимость от алкоголя (приём алкоголя более 30 г в сутки), в исследование не включались. Протокол ис-

следования был одобрен Региональным этическим комитетом.

После проведенной рандомизации на две группы пациентам 1-й (основной) группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии ИБС (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокатор, антиагрегант, статины, доза которого в ходе исследования не изменялась, при необходимости антагонисты кальция, нитраты) назначался препарат Мексикор® (ООО «ЭкоФармИнвест», Россия) в дозе 0,4 г/сут перорально. Продолжительность исследования составила 16 недель. 2-я (контрольная) группа также включала 30 человек. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии. Средние дозировки препаратов базисной терапии в 1-й и 2-й группах достоверно не различались. Исходная характеристика групп больных представлена в *табл. 1*.

Всем пациентам проводилось физикальное обследование, включавшее оценку общего состояния, офисное измерение артериального давления на обеих руках в положении сидя по стандартной методике, антропометрию. Для верификации функционального класса ХСН были использованы критерии ОССН (2002) и тест с 6-минутной ходьбой. Оценка структурного состояния печени проводилась на ультразвуковом сканере My Lab-90 (ESAOTE, Италия) с оценкой эхогенности печёночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала для выявления жировой дистрофии по ультразвуковой шкале Ergün Yılmaz [21] и выделением следующих ультразвуковых классов: IA, IB, IC, II, III. Для оценки функционального состояния печени исследовали активность АЛТ и АСТ, ЩФ и ГГТП, общего белка и альбумина, общего билирубина, тимоловой пробы и протромбинового индекса в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе LIASYS-2 (AMS, Италия). Кроме того, рассчитывали индекс стеатоза печени по Lee Jeong-Hoon et al. (2010) [24].

Состояние антиоксидантной системы оценивали путём определения активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза) в плазме крови и эритро-

цитах пациентов. Активность каталазы в эритроцитах определяли методом М.А. Королюк (1988) и соавт., активность супероксиддисмутазы — методом В.А. Костюк и соавт. (1990). Перекисное окисление липидов оценивали по содержанию ДК и МДА. Уровень ДК определяли модифицированным методом Z. Placet и соавт. (1976), МДА — с помощью тиобарбитуровой кислоты модифицированным методом И.Д. Стальной (1977).

Синдром ХСВ оценивали путём определения уровня С-реактивного белка, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) иммуноферментным методом.

Изучали ряд метаболических показателей, отражающих состояние углеводного (глюкоза крови натощак, базальный уровень инсулина с расчётом НОМА и QUICKI индекса), липидного (общий холестерин и его фракции, ТГ, ИА) обменов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 7 методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты, включённые в исследование, имели ультразвуковые признаки стеатоза печени: диффузная гиперэхогенная эхоструктура, усиление эхоструктуры печени по сравнению с почками, нечёткость сосудистого рисунка, дистальное ослабление сигнала [32], увеличение ультразвуковых размеров печени. По окончании 16-недельной терапии препаратом Мексикор® в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа отмечено уменьшение размеров печени как в 1-й, так и во 2-й группе. Отмеченные изменения носили статистически незначимый характер в обеих группах.

Включение препарата Мексикор® в комбинированную терапию сопровождалось достоверным снижением процента больных с изначально более высоким классом структурных изменений по данным ультразвукового

Таблица 1. Исходная характеристика групп пациентов с ХСН и СД 2 типа, включённых в исследование ($M \pm m$)

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных	30	30
Средний возраст больных, годы	60,9 \pm 6,7	60,3 \pm 8,1
Мужчины/женщины	11/19	13/17
Пациенты с ГБ /без ГБ	30	30
Инфаркт миокарда в анамнезе, кол-во	2	4
Функциональный класс ХСН	1,7 \pm 0,46	1,66 \pm 0,47
Индекс массы тела, кг/м ²	33,85 \pm 4,97	32,07 \pm 3,84
Средняя доза бисопролола, мг/сут	7,3 \pm 2,5	7,6 \pm 2,4
Средняя доза эналаприла, мг/сут	17,2 \pm 4,5	16,9 \pm 4,8
Средняя доза аторвастатина, мг/сут	20	20
Средняя доза ацетилсалициловой кислоты, мг/сут	75	75
Средняя доза гликлазида, мг/сут	53 \pm 14,4	54 \pm 15,3
Средняя доза метформина, мг/сут	782,3 \pm 173,8	788,5 \pm 156,3

исследования: по E. Yilmaz — IV, IC и II (76,6%), за счёт увеличения процента пациентов с IA классом в конце 16-недельной терапии (73,3%). Во 2-й группе показатели класса по шкале E. Yilmaz практически не изменились.

Под влиянием препарата Мексикор® в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с СД 2 типа наблюдалась благоприятная динамика показателей, отражающих функциональное состояние печени (табл. 2). Исходно повышение активности АСТ и АЛТ выше нормальных значений (но не более трёхкратного превышения нормы) отмечалось в 20% случаев в 1-й группе и в 23,3% — во 2-й группе.

Через 16 недель терапии препаратом Мексикор® в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа ни у одного пациента в 1-й группе более не регистрировалась гиперферментемия, тогда как во 2-й группе в 10% случаев сохранилось повышение уровня активности АСТ. Разница между группами статистически значима. Кроме того, отмечено достоверное снижение активности АСТ и АЛТ в группе пациентов, дополнительно принимающих Мексикор® ($\Delta, \% = -39,06$ и $\Delta, \% = -26,93$ соответственно vs $\Delta, \% = -4,1$ и $\Delta, \% = -0,98$ во 2-й группе). Отмечено снижение активности как ЩФ, так и ГГТП у пациентов, получающих комбинированную терапию с включением препарата Мексикор®. Активность ЩФ снизилась на 22,7% в 1-й vs 0,34% во 2-й группе ($p < 0,05$), а ГГТП на 41,86% vs 6,94 в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в группе пациентов, получающих Мексикор® в составе комбинированной терапии ХСН и СД 2 типа, статистически значимо уменьшился процент больных с гиперферментемией ГГТП (с 26,7 до 0%), тогда как во 2-й группе повышение ГГТП выше 54 ед/л у мужчин и более 35 ед/л у женщин сохранилось у 20% пациентов. Обращает на себя внимание достоверное увеличение ПТИ в 1-й группе ($\Delta, \% = 7,54$ vs $\Delta, \% = -1,04$ в 1-й и 2-й группах соответственно, $p < 0,05$).

Лабораторные показатели синдрома печёночно-клеточной недостаточности (содержание общего белка и альбумина в крови), а также синдрома мезенхимального

воспаления (тимоловая проба) под влиянием терапии статистически значимых изменений не претерпели.

Индекс стеатоза печени в 1-й группе статистически значимо уменьшился на 9,43%, тогда как во 2-й группе увеличился на 2,46%, что может быть связано со снижением показателей активности АЛТ и АСТ, при неизменном в ходе исследования индексе массы тела как в 1-й, так и во 2-й группе.

Отмеченное в ходе проводимого исследования положительное влияние препарата Мексикор® на функциональные показатели, характеризующие синдром цитолиза и холестаза, по-видимому, опосредуется антиоксидантным эффектом препарата. Исходно в обеих группах отмечена значительная интенсификация процессов перекисного окисления липидов: увеличение содержания как первичных (ДК), так и конечных продуктов перекисаации (МДА), коррелирующая с выраженностью синдрома цитолиза. Выявлена положительная корреляционная связь между активностью АЛТ и уровнем ДК ($r = -0,36$, $p < 0,05$), АЛТ и индексом стеатоза ($r = -0,53$, $p < 0,05$).

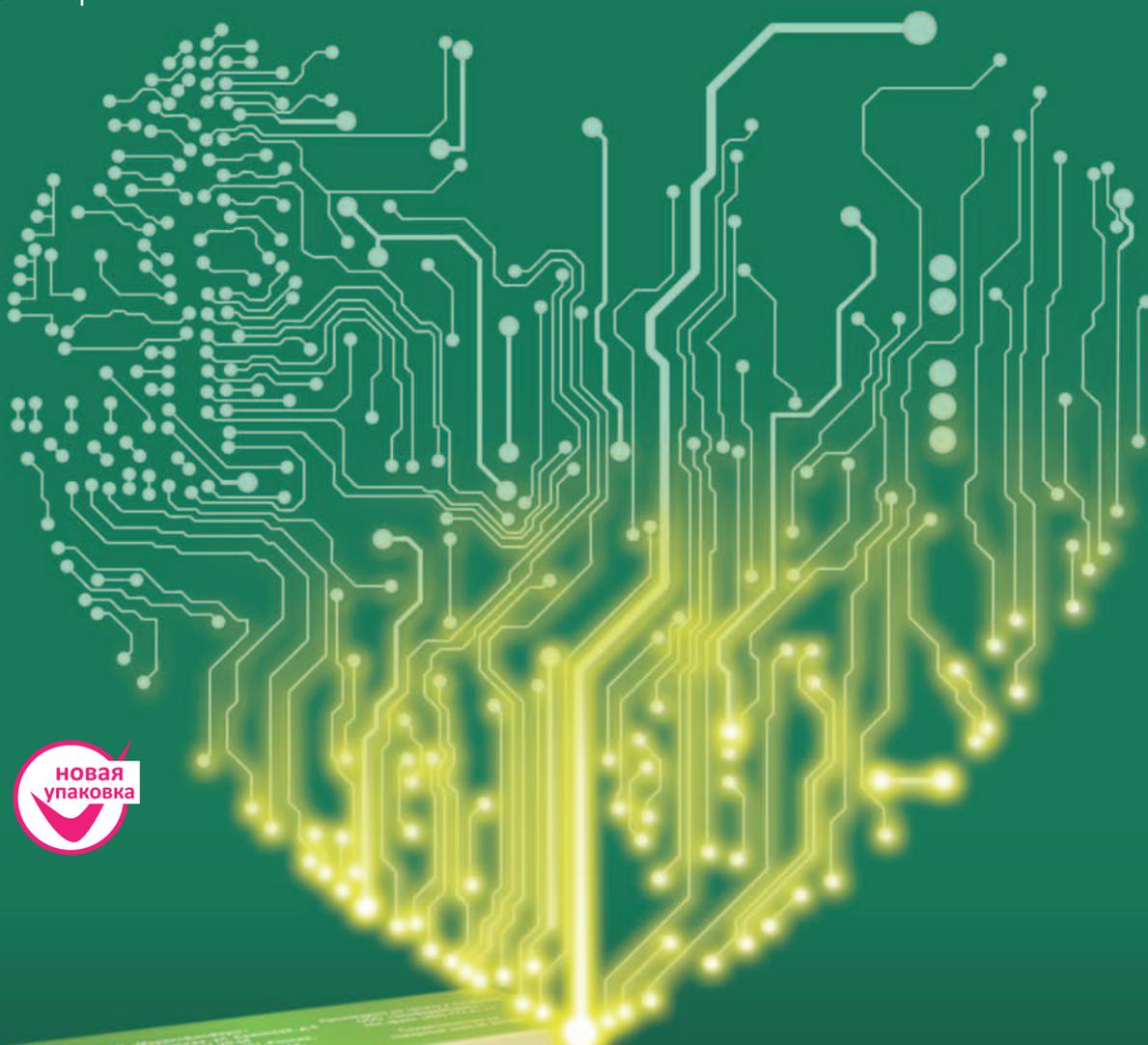
Включение препарата Мексикор® в состав комбинированной терапии больных ХСН и СД 2 типа сопровождалось уменьшением содержания ДК на 29,3%, ($p < 0,05$), МДА на 33,2% ($p < 0,05$), тогда как изменения этих показателей во 2-й группе соответственно составили $\Delta, \% = -9,8$ и $\Delta, \% = -6,0$ соответственно ($p > 0,05$). В проведённом исследовании на фоне 16-недельной терапии препаратом Мексикор® в составе комбинированной терапии больных ХСН и СД 2 типа было отмечено положительное влияние препарата на показатели активности ферментов антиоксидантной защиты.

Активность исходно значимо сниженной СОД эритроцитов в 1-й группе в ходе 16-недельной терапии препаратом Мексикор® возросла на 20,6%, ($p < 0,05$), а во 2-й группе лишь на 3,8% ($p > 0,05$). Отмечено достоверное повышение активности каталазы эритроцитов в 1-й и 2-й группах на 17,3% vs 12,3% соответственно. Разница между группами статистически незначима. Для многих ферментов, в том числе для супероксиддисмутазы и каталазы, характерна перекрёстная регуляция ак-

Таблица 2. Влияние комбинированной терапии с включением препарата Мексикор® на функциональное состояние печени у пациентов с ХСН и СД 2 типа ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	Исходно	Через 16 недель	$\Delta, \%$	исходно	Через 16 недель	$\Delta, \%$
Билирубин общий, мкмоль/л	13,8 ± 4,21	12,7 ± 4,37	-8,05#	13,6 ± 5,4	15,4 ± 4,9	13,7
Активность ГГТП, ед/л	33,8 ± 18,4	19,7 ± 8,1*#	-41,9	28,6 ± 11,4	26,8 ± 9,12	-6,9
Активность ЩФ, ед/л	2,2 ± 0,8	1,7 ± 0,36*#	-22,27	2,9 ± 0,7	2,89 ± 0,63	-0,34
АЛТ, ед/л	31,1 ± 5,3	18,92 ± 8,3*#	-39,06#	27,5 ± 11,54	26,4 ± 18,9	-4,1
АСТ, ед/л	29,7 ± 11,9	21,67 ± 4,94*#	-26,93	20,9 ± 8,4	20,45 ± 6,3	-0,98
Тимоловая проба, ед	1,7 ± 0,98	1,79 ± 0,54	3,47	1,72 ± 0,35	1,91 ± 0,5	11,04
Общий белок, г/л	70,6 ± 6,94	70,86 ± 7,8	0,35	66,9 ± 4,54	65,3 ± 5,12	-2,39
Альбумин, г/л	43,3 ± 7,7	45,16 ± 8,06	4,25	34,8 ± 5,96	35,13 ± 4,88	0,95
ПТИ, %	84,0 ± 9,31	90,3 ± 4,3*#	7,54	83,13 ± 10,88	82,26 ± 9,92	-1,04
Индекс стеатоза, ед	47,4 ± 8,95	42,9 ± 5,74*#	-9,43#	40,6 ± 5,07	41,28 ± 5,44	2,46

Примечание. * — достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$); # — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).



НОВАЯ
упаковка



Заряд энергии для каждой клеточки

- Эффективное лечение и профилактика:
 - острого коронарного синдрома;
 - хронической формы ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности;
 - нарушений кровоснабжения головного мозга (ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, легкие и умеренные когнитивные расстройства).
- Ускорение и оптимизация течения реабилитационного периода при цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии.
- Повышение эффективности гипотензивной терапии.
- Уменьшение токсических эффектов этанола (комплексная терапия абстинентного алкогольного синдрома).
- Повышение адаптации и эмоционального статуса больных.
- Улучшение качества жизни.

Таблица 3. Динамика показателей углеводного и липидного обмена, ИР, ХСВ на фоне включения препарата Мексикор® в комбинированную терапию ИБС у больных с СД 2 типа ($M \pm m$)

Параметр	1-я группа			2-я группа		
	Исходно	16 недель	$\Delta, \%$	Исходно	16 недель	$\Delta, \%$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,8 ± 0,5	5,59 ± 0,56	-3,62	5,96 ± 0,62	5,91 ± 0,51	-0,83
НbA1c, %	7,04 ± 1,8	6,1 ± 1,43* [†]	-13,35	6,77 ± 0,64	6,88 ± 0,55	1,62
Индекс Нома	5,8 ± 1,7	4,9 ± 0,8* [†]	-15,5	4,89 ± 1,61	4,32 ± 1,0	-11,6
Индекс Quicky	1,38 ± 0,54	1,78 ± 0,98	28,98* [†]	1,44 ± 0,57	1,43 ± 0,28	-0,69
Холестерин, ммоль/л	5,5 ± 1,22	5,24 ± 1,05	0,95	5,33 ± 0,9	5,37 ± 0,65	0,75
ТГ, ммоль/л	2,24 ± 1,06	1,66 ± 0,52* [†]	-25,89* [†]	1,54 ± 0,3	1,57 ± 0,25	1,94
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,08 ± 0,75	2,9 ± 0,96	-5,84* [†]	2,68 ± 0,59	2,75 ± 0,51	2,61
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 ± 0,24	1,19 ± 0,25	4,39	1,14 ± 0,17	1,09 ± 0,15	-4,39
ИА	3,87 ± 1,37	3,56 ± 0,97	-8,01* [†]	3,7 ± 0,61	3,97 ± 0,59	7,29
СРБ, мг/л	22,4 ± 4,5	10,7 ± 6,3* [†]	-52,2* [†]	21,8 ± 6,9	17,4 ± 8,5	-20,2
ИЛ-1β, пг/мл	14,9 ± 3,7	7,97 ± 4,4* [†]	-46,5	15,28 ± 5,8	13,3 ± 4,3	-12,95
ИЛ-6, пг/мл	11,02 ± 7,7	7,1 ± 3,86	-35,57	12,59 ± 4,99	10,1 ± 3,52	-19,7
ФНО-α, пг/мл	22,15 ± 10,7	14,9 ± 3,73* [†]	-32,73* [†]	20,29 ± 9,1	18,03 ± 5,1	-11,14
ДК, ед. А/мл	0,58 ± 0,03	0,41 ± 0,02* [†]	-29,3* [†]	0,51 ± 0,02	0,46 ± 0,02	-9,8
МДА нм, мкмоль/л	6,23 ± 0,14	4,16 ± 0,17* [†]	-33,2#	6,15 ± 0,21	5,78 ± 0,28	-6,0
Каталаза эритроцитов, мкмоль H ₂ O ₂ /мл мин	535,9 ± 9,2	628,3 ± 8,4* [†]	17,3	529,4 ± 10,8	594,3 ± 8,6* [†]	12,3
СОД эритроцитов, у.е./мкл эритроцитов	13,6 ± 0,25	16,4 ± 0,34* [†]	20,6* [†]	13,2 ± 0,53	13,7 ± 0,41	3,8

Примечание. * — достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$); # — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

тивности [26]. Кроме того, согласно данным литературы, такого типа разнонаправленное изменение активности обсуждаемых ферментов антиоксидантной защиты характерно для гипоксии [41]. Существует мнение о том, что восстановление пероксида водорода может служить дополнительным источником молекулярного кислорода [41, 42]. Каталаза, выполняя антиоксидантную функцию, компенсаторно повышает коэффициент полезного использования экзогенного кислорода в энергетических целях вследствие частичного возвращения в метаболические цепи окислительного фосфорилирования того молекулярного кислорода, который восстанавливается в организме по одноэлектронному пути.

Важную роль в формировании синдромов цитолиза и холестаза играют иммунновоспалительные реакции с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов. В проведенном исследовании исходно отмечено статистически значимое увеличение содержания всех определяемых провоспалительных цитокинов (СРБ, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), наиболее значимые изменения претерпели СРБ и ФНО-α, коррелируя с активностью АЛТ ($r = 0,36$, $p < 0,05$; $r = 0,32$, $p < 0,05$ соответственно) (табл. 3). По окончании 16-недельного приёма препарата Мексикор® в составе комбинированной терапии больных ХСН и СД 2 типа отмечено достоверное снижение содержания ИЛ-1β и ФНО-α на 46,5 и 32,73% соответственно vs 12,95 и 11,4% в контрольной группе. Содержание ИЛ-6 в обеих группах статистически значимых изменений не претерпело.

Выявлено благоприятное влияние препарата Мексикор® в составе комбинированной терапии больных ХСН и СД 2 типа на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен (табл. 3). К 16-й неделе исследования гликозилированный гемоглобин у пациентов, получающих Мексикор®

в составе комбинированной терапии, снизился на 13,35% ($p < 0,05$) по сравнению с таковым во 2-й группе ($\Delta, \% = -0,83$, $p > 0,05$). Различия между группами статистически значимы. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о значимом снижении степени выраженности ИР в 1-й группе больных, применяющих препарат Мексикор® в составе комбинированной терапии. Индекс Нома в 1-й группе снизился на 15,5% vs 11,6% во 2-й группе ($p < 0,05$), а индекс QUICKI повысился в 1-й группе на 28,98% ($p = 0,05$) vs $\Delta, \% = -0,69\%$ во 2-й (различия между группами статистически значимо).

Положительное влияние препарата Мексикор® в составе комбинированного лечения ХСН у больных с СД 2 типа в течение 16 недель на липидный профиль, прежде всего, выражалось в достоверном снижении уровня ТГ крови у пациентов 1-й группы на 25,89% ($p < 0,05$), что коррелировало с изменениями УЗ класса по Ylmaz ($r = -0,45$, $p < 9,05$). Кроме того, в 1-й группе отмечено уменьшение процента больных с гипертриглицеридемией более чем в 2 раза — с 56,7 до 26,7%. Во 2-й группе уровень ТГ возрос на 1,94% ($p > 0,05$), что может иметь негативное значение для пациентов с ХСН и СД 2 типа не только в связи с ролью избыточного количества ТГ в формировании НАЖБП [19], но и стеатоза кардиомиоцитов [18], прогноза фатальных и нефатальных осложнений ИБС [25].

Отмечено статистически значимое снижение ХС ЛПНП в группе пациентов, принимающих Мексикор® в составе комбинированной терапии ИБС ($\Delta, \% -5,84$ vs 2,61% в контрольной, $p < 0,05$). Этот гиполлипидемический эффект может быть опосредован отмеченным выше снижением степени выраженности ИР, определяющей развитие атерогенной дислипидемии у пациентов с СД 2 типа [27]. Изменение других показателей липидного

спектра (ИА, ХС ЛПВП) было статистически незначимо как в 1-й, так и во 2-й группе.

Выводы

Таким образом, способность препарата Мексикор® оказывать достоверное влияние на ИР, выраженность проявлений оксидативного стресса и маркёров ХСВ, липидснижающее действие при его использовании в комбинированной терапии ХСН и СД 2 типа обуславливает его гепатопротекторные возможности у пациентов с НАЖБП. Отмеченные эффекты препарата Мексикор® улучшают не только метаболические процессы в печени, но и могут значимо снижать сердечно-сосудистый риск у пациентов этой категории больных.



Список литературы

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность. 2004. № 5(1). С. 4–7.
2. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5 выпуск. Сахарный диабет. 2011. 3 (прил).
3. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. и др. Эффективность цитопротектора Мексикора в неотложной кардиологии // Терапевтический архив. 2004. № 4. С. 60–65.
4. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Метаболический цитопротектор Мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения // Агрокурорт. 2005. № 2. С. 13–20.
5. Кинзерская М.Л. Клинико-функциональные взаимосвязи ремоделирования миокарда со структурно-функциональными характеристиками печени и печеночного кровотока при хронической сердечной недостаточности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2008.
6. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2010. Том 11. № 1 (57). С. 3–62.
7. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. М., 2010.
8. Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Спорова О.Е. Новые возможности Мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал. 2010. № 6. С. 28–33.
9. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Дудченко Г.П. Возможности сочетанной с Мексикором терапии больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Российский кардиологический журнал. 2011. № 6. С. 52–60.
10. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2005. № 1. С. 28–32.
11. Сторожук П.Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток // Вестник интенсивной терапии. 2003. № 3. С. 8–13.
12. Январева И.Н., Павлова Л.П., Баранова Т.И., Баскакова Г.Н. Системно-динамический подход к исследованию адаптационного потенциала человека. СПб: СПбГУ, 2001. С. 105–154.
13. Allen L.A., Felker G. Michael, Pocock Stuart, McMurray et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program // European Journal of Heart Failure. 2009; 11:170–177.
14. Batin P., Wickens M., Mcintegart D. et al. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure // Eur Heart J. 1995; 16(11):1613–1618.
15. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // Hepatology. 2005; 42:44–52.
16. Bhogal R.H., Curbishley S.M., Weston C.J. Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation // Liver Transpl. 2010; 6:1303–1313.
17. Browning J.D., L. S. Szczepaniak, R. Dobbins et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology/ 2004; 40(6):1387–1395.
18. Chiu H.C., Kovacs A., Blanton R.M. et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy // Circ. Res. 2005; 96:225–33.
19. Day C.P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis // Gastroenterology. 2005; 129:375–378.
20. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M. et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. Circulation 2000; 101:2271–2276.
21. Ergün Y. The diagnostic role of ultrasonography in liver steatosis // The Turkish Journal of Gastroenterology. 1999; 2:96–100
22. Ingelsson E., Ärnlöv J., Sundström J. et al. Novel metabolic risk factors for heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46: 2054–2060.
23. Gupta P., Amarapurkar D., Agal S. et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2004; 19(8):854–858.
24. Lee Jeong-Hoon, Kim Donghe, Kim Hwa Jung et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease // Digestive and Liver Disease. 2010; 42(7): 503–508.
25. Eberly L.E., Stamler J., Neaton J.D. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease // Arch. Intern. Med. 2003; 163(9):1077–1083.
26. Marklund S.L. Properties of extracellular superoxide dismutase from human lung // Biochem. J. 1984; 220:269–272.
27. Miccoli R., Bianchi C., Penno Giuseppe, Del Prato S. Insulin resistance and lipid disorders // Future Lipidology. 2008; 3(6):651–664.
28. Møller S., Dümcke C.W., Krag A. The heart and the liver // Expert Rev. Gastroenterol Hepatol. 2009; 3(1):51–64.
29. Naschitz J.E., Slobodin G., Lewis R.J. et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart // Am. Heart J. 2000; 140(1):111–120.
30. Rijzewijk Luuk J., Jonker Jacqueline T., van der Meer Rutger W. et al. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes // Am. Coll. Cardiol. 2010; 56:225–233.
31. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from The American Heart Association. Circulation. 2011; 123:18–209.
32. Sanyal A.J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2002; 123:1705–25.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы выражают благодарность компании ООО «ЭкоФармИнвест» (Россия).