

При лечении длительно болеющих больных достигалось прежде всего клиническое улучшение. Прекращение бактериовыделения отмечали достоверно чаще, чем в контрольной группе, и достигалось оно в более короткие сроки (в конце 3-го месяца). Что же касается морфологических изменений по данным рентгенологического исследования, то отличий от контрольной группы не было.

У больных с рецидивами туберкулеза применение циклоферона приводило к клиническому улучшению, как и у длительно болеющих пациентов, однако статистического подтверждения нам получить не удалось ввиду недостаточного количества наблюдаемых больных с рецидивами туберкулеза и ограниченного времени исследования.

При мониторинге нежелательных явлений лекарственного препарата при приеме курсовой дозы (7,5 г) циклоферона побочных эффектов не обнаружено.

Назначение нового препарата на фоне режима стандартной АБТ может способствовать изменению отношения больного к проводимой этиотропной терапии и тем самым сформировать у него положительное отношение к лечению, строгое соблюдение режима, что имеет принципиальное значение. Так, при определении при-

верженности к лечению по авторской методике в начале ИФ ОКЛ приверженность к лечению отсутствовала у 53,6% больных опытной группы, а после назначения циклоферона приверженность к лечению отмечалась у 93,8% больных.

Выводы

1. Использование индукторов интерферона эффективно при проведении интенсивной фазы основного курса лечения впервые выявленных больных, длительно болеющих больных (хроническое течение процесса) и больных с рецидивом туберкулеза легких на фоне применения режимов стандартной антибактериальной терапии. При продолжительности лечения 55 дней и курсовой дозе 7,5 г на фоне интенсивной фазы основного курса лечения отмечалось ускоренное исчезновение симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения (в 76,3% случаев по сравнению с 58,9% в контрольной группе) и увеличение частоты положительной динамики процесса по данным рентгенологического исследования (у 53,6% больных по сравнению с 34,4% в контрольной группе).

2. Использование — циклоферона при лечении туберкулеза безопасно и не дает побочных эффектов.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет

Кафедра фтизиопульмонологии

Коломиец Владислав Михайлович — зав. каф., д-р мед. наук, проф.; e-mail: vladcom@mail.ru

Рублева Наталья Владимировна — ассистент кафедры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романцов М. Г., Коваленко А. Л. Индуктор интерферона — циклоферон. Итоги и перспективы клинического применения. Обзор. С. Петербург; 2007; www.medi.ru
2. Ивлев С. Р. Использование препарата циклоферон в терапии остро прогрессирующих форм туберкулеза легких. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2006; 1: 12—8.
3. Лазаренко Л. Л. Антиоксиданты и иммуностропные препараты в терапии больных туберкулезом легких. Врач. 2005; 9: 66—7.
4. Демидик С. Н., Вольф С. Б., Суханов Д. С. Влияние цикло-

ферона на концентрацию интерферона-гамма и ИЛ4 в крови у пациентов с туберкулезом легких. В кн.: Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом; Материалы Всероссийской науч.-практ. конф., 20—22 окт. 2011. СПб.; 2011.

5. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные экономические показатели за 2008—2010 годы (Статистические материалы). М.; 2011.
6. Филиппова Т. П. Патогенетические направления, аутогенетически направленная коррекция адаптационных реакций организма в лечении больных с вторичными формами туберкулеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.

Поступила 30.11.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.272.4.03:616.127-005.4-06:616.379-008.64

ВОЗМОЖНОСТИ МЕКСИКОРА ПРИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИИ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Проведено открытое проспективное рандомизированное 16-недельное исследование с целью изучения влияния мексикора в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на структурные и функциональные показатели печени. Продемонстрированы возможности мексикора как гепатопротективного средства, уменьшающего частоту развития цитолитического синдрома при использовании в составе комбинированной терапии атерогенной дислипидемии с применением статинов у больных ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП. В группе пациентов, получающих мексикор в составе комбинированной терапии ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП, статистически значимо снизился процент больных с повышенным уровнем гамма-глутамилтранспептидазы. Отмеченный эффект можно расценить как прогностически благоприятный для больных ИБС и СД 2-го типа, так как высокая активность этого фермента рассматривается в настоящее время как предиктор высокого кардиоваскулярного риска. Использование мексикора способствует более выраженному сочетанному гиполлипидемическому эффекту, а также уменьшает выраженность инсулинорезистент-

ности, что имеет патогенетическое значение для больных СД 2-го типа с НАЖБП. Отмеченные эффекты мексикора не только обуславливают улучшение метаболических процессов в печени, но и могут приводить к значимому уменьшению сердечно-сосудистого риска у этой категории больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, мексикор

ADDITIONAL ADVANTAGES OF MEXICOR USED IN COMBINED THERAPY OF CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS OF 2ND TYPE

M.E. Statsenko, S.V. Turkina, M.A. Kosivtseva

Volgograd State Medical University

This open prospective randomized 16-week study of combined therapy of coronary heart disease (CHD) and diabetes mellitus of 2nd type (DM2) with secondary non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) including mexicor was designed to estimate structural and functional liver characteristics. Mexicor was shown to act as a hepatoprotector reducing the frequency of cytolytic syndrome when used together with statins in combined therapy of atherogenic dyslipidemia. It also significantly decreased the number of patients with elevated levels of gamma-glutamyltranspeptidase. These changes suggest favourable prognosis for patients with CHD and DM2 because enhanced activity of this enzyme is believed to be a predictor of high cardiovascular risk. Mexicor promoted combined hypolipidemic effect, reduced the degree of insulin resistance, improved hepatic metabolism, and lowered cardiovascular risks in patients with CHD and DM2.

Key words: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, mexicor

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа встречается в 3—4 раза чаще, чем в общей популяции, что обусловлено рядом причин и прежде всего ранним, агрессивно развивающимся атеросклеротическим процессом. У пациентов с СД 2-го типа в 75% случаев (а при наличии ожирения — в 100%) формируется неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), повышающая риск развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. НАЖБП и гиперлипидемия часто сосуществуют у одного пациента, так как оба эти состояния связаны с наличием метаболического синдрома. При этом сама печень может быть мишенью для нарушений липидного обмена, что предусматривает использование средств, влияющих на уровень липидов в крови, в комплексном лечении лиц, относящихся к категории высокого кардиоваскулярного риска даже при отсутствии симптомов сердечно-сосудистого заболевания [3, 4]. Известно, что одним из базисных средств коррекции нарушений липидного обмена являются статины. Преимущества статинов в первичной и вторичной профилактике заболеваний сердца получены в нескольких рандомизированных исследованиях по снижению смертности от ИБС у больных СД 2-го типа и свидетельствуют об их эффективности. В то же время прием гиполипидемических препаратов вообще и статинов в частности сопряжен с риском развития нежелательных реакций печени [5]. Вопрос о безопасности и целесообразности обязательного применения статинов на фоне НАЖБП до конца не решен. Результаты ряда работ свидетельствуют об усилении гепатотоксичности статинов при их использовании на фоне НАЖБП, что объясняется способностью последних стимулировать экспрессию рецепторов липопротеинов низкой плотности и, следовательно, липогенез. Итогом указанных процессов является прогрессирование жировой инфильтрации печени, развитие статинового гепатита [6, 7]. Имеется и прямо противоположное мнение — о положительном влиянии статинов на течение НАЖБП, что было продемонстрировано в исследовании GREACE (2010) [8], что позволяет рассматривать использование статинов не только как безопасный, но и как патогенетически обоснованный вид терапии у пациентов с НАЖБП [9, 10]. Кроме того, многочисленные данные показали, что статины, как правило, хорошо переносятся больными с хроническими заболеваниями печени, такими как НАЖБП [8, 11, 12]. Некоторые исследователи высказывают мнение об относительной безопасности применения статинов на стадии как стеатоза, так и стеатогепатита с исходным цитолитическим синдромом [13, 14]. Национальной Ассоциацией по безопасности статинов (США)

сделан вывод об отсутствии взаимосвязи бессимптомного повышения уровня трансаминаз при использовании начальных и средних доз статинов и возможности применения статинов у пациентов с хроническими заболеваниями печени [15]. Таким образом, проблема целесообразности и безопасности использования статинов у больных ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП до настоящего времени не решена. Это диктует необходимость не только контроля за функциональными показателями печени, но и включение в состав комбинированной терапии у этой категории больных препаратов, улучшающих метаболические процессы в гепатоцитах, что не только способствует профилактике гепатотоксичности липидснижающей терапии, но и, возможно, будет способствовать усилению плейотропных и липидснижающих эффектов статинов. В патогенезе повреждения гепатоцитов значительную роль играет тканевая гипоксия, приводящая к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ с активацией свободнорадикальных процессов [16—18]. В связи с этим включение в комбинированную терапию у пациентов ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП препаратов, содержащих митохондриальные субстраты — янтарную кислоту (сукцинат), перспективно с позиции дополнительного влияния на течение ишемических процессов как в кардиомиоцитах, так и гепатоцитах. Субстраты энергетического метаболизма, или субстратные антигипоксанты, — лекарственные средства, действие которых имеет неспецифический характер: они снижают уровень активных метаболитов кислорода, повышая клиническую эффективность терапии [19, 20]. Таким образом, изучение гепатопротекторных свойств этилметилгидроксипиридина сукцината (роль которого в метаболических реакциях организма в связи с присутствием в составе препарата не только антигипоксанта — янтарной кислоты, но и антиоксиданта — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина) представляется актуальным и весьма своевременным при его использовании в составе комбинированной терапии ИБС у больных СД 2-го типа с НАЖБП. Интерес к выбору этого препарата не случаен: в эксперименте продемонстрировано, что при внутривенном введении в суточной дозе 10 мг/кг мексикор оказывает выраженное антиоксидантное и антигипоксическое действие в условиях длительной ишемии печени и временного экстракорпорального портокавального шунтирования при коррекции ишемического повреждения печени, уменьшает степень структурно-функциональных изменений в органе [21].

Цель исследования — оценить влияние мексикора в составе комбинированной терапии у больных ИБС и СД 2-го типа на показатели функционального состояния печени.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование с целью изучения влияния мексикора в составе комбинированной терапии у больных ИБС и СД 2-го типа на функциональное состояние печени. В исследовании было включено 60 пациентов в возрасте 45—65 лет, имевших стенокардию напряжения I—II функционального класса (ФК) и хронической сердечной недостаточности I—II ФК по классификации ОССН (2002). Все включенные в исследование пациенты имели клинические и ультразвуковые признаки неалкогольного стеатоза печени [22]. Пациентов, имеющих зависимость от алкоголя (прием алкоголя более 30 г в сутки), в исследование не включали. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом.

После проведенной рандомизации на группы пациентам 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) назначали мексикор (ЗАО «ЭкоФарм-Инвест, Россия») в дозе 0,4 г/сут перорально. Продолжительность исследования составила 16 нед. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии. Средние дозы препаратов базисной терапии ИБС и СД 2-го типа в группах достоверно не различались; исходная характеристика групп представлена в табл. 1.

У всех пациентов проводили физикальное обследование, включающее оценку общего состояния, офисное измерение артериального давления на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, антропометрию. Оценку ФК стенокардии проводили согласно рекомендациям ВНОК [23]. Для верификации ФК хронической сердечной недостаточности были использованы критерии ОССН (2002) и тест с 6-минутной ходьбой. Оценку структурного состояния печени проводили ультразвуковым методом на ультразвуковом сканере My Lab-90 (ESAOTE, Италия) с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала для выявления жировой дистрофии по ультразвуковой шкале E. Yilmaz [22] с выделением следующих ультразвуковых классов: IA, IB, IC, II, III.

Для оценки функционального состояния печени исследовали активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), отношение АСТ/АЛТ, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровень общего белка и альбумина, общего билирубина, показатель тимоловой пробы и протромбиновый индекс (ПТИ) в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе LIASYS-2 (AMS, Италия). Кроме того, рассчитывали индекс стеатоза печени по J.-H. Lee и соавт. [24].

Изучали метаболические показатели, отражающие состояние углеводного (уровень глюкозы в крови натощак, базальный уровень инсулина с расчетом индексов НОМА и QUICKI) и показатели липидного обмена (общий холестерин и его фракции, триглицериды, индекс атерогенности). Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Таблица 1. Исходная характеристика групп больных ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП, включенных в исследование

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Число больных	30	30
Средний возраст больных, годы	60,9 \pm 6,7	60,3 \pm 8,1
Мужчины/женщины	11/19	13/17
Число пациентов с ГБ/без ГБ	30/0	30/0
Число больных с инфарктом миокарда в анамнезе	2	4
ФК хронической сердечной недостаточности	1,7 \pm 0,46	1,66 \pm 0,47
ИМТ, кг/м ²	33,85 \pm 4,97	32,07 \pm 3,84
Число пациентов с метаболическим синдромом	30	30
Число пациентов с СД 2-го типа	30	30
Средняя доза, мг/сут:		
бисопролола	7,3 \pm 2,5	7,6 \pm 2,4
эналаприла	17,2 \pm 4,5	16,9 \pm 4,8
симвастатина	20	20
ацетилсалициловой кислоты	75	75
гликлазида	53 \pm 14,4	54 \pm 15,3
метформина	782,3 \pm 173,8	788,5 \pm 156,3

Примечание. Показатели приведены в виде $M \pm m$ и в виде абсолютного количества.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании 100% больных ИБС и СД 2-го типа имели ультразвуковые признаки стеатоза печени: диффузную гиперэхогенную эхоструктуру (яркая печень), усиление эхоструктуры печени по сравнению с почками, нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание (ослабление) сигнала [25], увеличение ультразвуковых размеров (табл. 2). По данным ультразвуковой картины в 23,4% случаев присутствовал класс IA, в 63,3% — IB и в 10% — класс IC, в 3,3% — класс II изменений по шкале E. Yilmaz [22]. По окончании 16-недельной терапии мексикором в составе комбинированной терапии ИБС у больных СД 2-го типа отмечено уменьшение размера печени как в основной, так и в контрольной группе. Изменения имели статистически незначимый характер в обеих группах. Включение мексикора в состав комбинированной терапии ИБС у больных СД 2-го типа с НАЖБП сопровождалось статистически достоверным уменьшением количества больных с более высоким ультразвуковым классом структурных изменений со стороны печени — IB, IC и II (76,6%) за счет увеличения количества пациентов с классом IA (73,3%). Следует отметить, что изменения в структуре печени не коррелировали с уменьшением массы тела у пациентов основной группы за период 16-недельного наблюдения за больными: индекс массы тела (ИМТ) 33,85 \pm 4,88 кг/м² против 32,54 \pm 3,5 кг/м² ($p = 0,25$). В контрольной группе показатели ультразвукового класса по шкале E. Yilmaz [22] практически не изменились.

Ингибирование синтеза в гепатоцитах транспортной формы холестерина статинами может сопровождаться и уменьшением содержания его в мембране гепатоцитов, их микровязкости, увеличением проницаемости плазматической мембраны клеток. Это формирует синдром цитолиза — истечение в межклеточную среду и кровь содержимого цитозоля, что может сопровождаться повышением уровня АЛТ и АСТ крови в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы [26]. Анало-

Таблица 2. Влияние комбинированной терапии с включением мексикора на ультразвуковые размеры печени (в мм) у больных ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП ($M \pm m$)

Доля печени	Основная группа			Контрольная группа		
	до лечения	через 16 нед	Δ , %	до лечения	через 16 нед	Δ , %
Правая	157,33 \pm 15,3	154,03 \pm 17,6	-2,09	158,8 \pm 10,37	158,3 \pm 10,86	-0,3
Левая	60,87 \pm 14,46	57,33 \pm 14,45	-5,18	54,4 \pm 13,85	53,6 \pm 13,38	-1,83
Хвостатая	23,93 \pm 3,48	24,26 \pm 4,28	1,37	23,53 \pm 3,77	23,4 \pm 3,58	-0,5

гичный эффект наблюдается в отношении ЩФ, ГГТП и билирубина.

При лабораторной оценке применения мексикора в составе комбинированной терапии ИБС у больных СД 2-го типа с НАЖБП получены результаты, свидетельствующие о благоприятной динамике показателей, отражающих функциональное состояние печени (табл. 3). Исходную активность АСТ и АЛТ выше нормальных значений (но не более чем в 3 раза) отмечали у 20% больных в основной и 23,3% больных контрольной группы. Через 16 нед терапии мексикором в составе комбинированной терапии ИБС у больных СД 2-го типа с НАЖБП показатели печеночных проб пришли к нормальным значениям, тогда как в контрольной группе у 10% больных сохранилось повышение активности АСТ.

Разница между группами статистически значима. Отмечено статистически достоверное снижение активности АСТ и АЛТ в группе больных, принимающих мексикор (на 39,06 и 26,93% соответственно против 4,1 и 0,98% в контрольной группе). Выявлено увеличение отношения АСТ/АЛТ до $1,26 \pm 0,38$ в группе комбинированной терапии с включением мексикора у больных ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП при $0,93 \pm 0,43$ в контрольной группе ($p < 0,05$). Увеличение отношения АСТ/АЛТ, отмеченное в ходе лечения, принципиально важно для больных с НАЖБП, так как, по данным J. Haukeland и соавт. [27], уменьшение отношения АСТ/АЛТ до 1 и менее служит неблагоприятным прогностическим признаком дальнейшего прогрессирования фиброза у этой категории пациентов.

Таблица 3. Влияние комбинированной терапии с включением мексикора на функциональное состояние печени и показатели углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентность у больных ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	до лечения	через 16 нед	Δ , %	до лечения	через 16 нед	Δ , %
Билирубин общий, ммоль/л	13,78 \pm 4,21	12,67 \pm 4,37	-8,05	13,58 \pm 5,39	15,44 \pm 4,9	13,7
Активность, Ед/л:						
ГГТП	33,83 \pm 18,4	19,67 \pm 8,1**	-41,86	28,6 \pm 11,4	26,8 \pm 9,12	-6,94
ЩФ	2,2 \pm 0,81	1,71 \pm 0,36**	-22,27	2,9 \pm 0,7	2,89 \pm 0,63	-0,34
АЛТ	31,05 \pm 5,3	18,92 \pm 8,3**	-39,06	27,54 \pm 11,54	26,41 \pm 18,87	-4,1
АСТ	29,66 \pm 11,9	21,67 \pm 4,94**	-26,93	20,94 \pm 8,4	20,45 \pm 6,3	0,98
Отношение АСТ/АЛТ	1,04 \pm 0,5	1,26 \pm 0,38**	31,04	0,9 \pm 0,47	0,93 \pm 0,43	3,33
Тимоловая проба, ед.	1,73 \pm 0,98	1,79 \pm 0,54	3,47	1,72 \pm 0,35	1,91 \pm 0,5	11,04
Общий белок, г/л	70,61 \pm 6,94	70,86 \pm 7,77	0,35	66,93 \pm 4,54	65,33 \pm 5,12	-2,39
Альбумин, г/л	43,32 \pm 7,7	45,16 \pm 8,06	4,25	34,8 \pm 5,96	35,13 \pm 4,88	0,95
ПТИ, %	84,0 \pm 9,31	90,33 \pm 4,3**	7,54	83,13 \pm 10,88	82,26 \pm 9,92	-1,04
Индекс стеатоза, ед.	47,38 \pm 8,95	42,91 \pm 5,74**	-9,43	40,61 \pm 5,07	41,28 \pm 5,44	2,46
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,8 \pm 0,5	5,59 \pm 0,56	-3,62	5,96 \pm 0,62	5,91 \pm 0,51	-0,83
Гликированный гемоглобин, %	7,04 \pm 1,8	6,1 \pm 1,43**	-13,35	6,77 \pm 0,64	6,88 \pm 0,55	1,62
Индекс НОМА	5,8 \pm 1,7	4,9 \pm 0,8**	-15,5	4,89 \pm 1,61	4,32 \pm 1,0	-11,6
Индекс QUICKI	1,38 \pm 0,54	1,78 \pm 0,98**	28,98	1,44 \pm 0,57	1,43 \pm 0,28	-0,69
Холестерин, ммоль/л	5,5 \pm 1,22	5,24 \pm 1,05	0,95	5,33 \pm 0,9	5,37 \pm 0,65	0,75
Триглицериды, ммоль/л	2,24 \pm 1,06	1,66 \pm 0,52**	-25,89	1,54 \pm 0,3	1,57 \pm 0,25	1,94
Холестерин липопротеинов, ммоль/л:						
низкой плотности	3,08 \pm 0,75	2,9 \pm 0,96	-5,84#	2,68 \pm 0,59	2,75 \pm 0,51	2,61
высокой плотности	1,14 \pm 0,24	1,19 \pm 0,25	4,39	1,14 \pm 0,17	1,09 \pm 0,15	-4,39
Индекс атерогенности	3,87 \pm 1,37	3,56 \pm 0,97	-8,01#	3,7 \pm 0,61	3,97 \pm 0,59	7,29

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

Обнаружено снижение активности как ЩФ, так и ГГТП у больных ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП, получающих комбинированную терапию с включением мексикора. Активность ЩФ снизилась на 22,7% в основной группе и на 0,34% в контрольной группе ($p < 0,05$), а ГГТП — на 41,86% в основной и на 6,94% в контрольной группе ($p < 0,05$). Кроме того, в группе пациентов, получавших мексикор в составе комбинированной терапии ИБС и СД 2-го типа статистически значимо уменьшилось количество больных с повышенной активностью ГГТП (с 26,7 до 0%), тогда как в контрольной группе повышение активности ГГТП более 54 ЕД/л у мужчин и более 35 ЕД/л у женщин сохранилось у 20% пациентов. Отмеченный эффект можно расценить как прогностически благоприятный признак для больных ИБС и СД 2-го типа, так как высокая активность ГГТП рассматривается в настоящее время как предиктор высокого кардиоваскулярного риска [28].

Лабораторные показатели печеночно-клеточной недостаточности (содержание общего белка и альбумина в крови), а также синдрома мезенхимального воспаления (тимоловая проба) статистически значимых изменений не претерпели.

ПТИ может служить ранним лабораторным маркером дебюта фиброза или цирроза печени при ее хронических поражениях разной этиологии, а его снижение является прогностически неблагоприятным признаком [29]. В проведенном исследовании выявлено статистически значимое увеличение ПТИ в основной группе на 7,54% против 1,04% в контрольной группе ($p < 0,05$).

Индекс стеатоза печени в основной группе больных статистически значимо уменьшился на 9,43%, тогда как в контрольной группе он увеличился на 2,46%, что может быть связано со снижением активности АЛТ и АСТ при неизменном в ходе исследования ИМТ как в основной, так и в контрольной группе. Отмеченное положительное влияние мексикора на показатели функционального состояния печени объясняется присутствием в составе препарата сукцината, что, по данным экспериментальных исследований, определяет его антиоксидантное, антигипоксическое, мембраностабилизирующее действие при хроническом поражении печени разного генеза [30].

Выявлено благоприятное влияние мексикора в составе комбинированной терапии у больных ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен (см. табл. 3). К 16-й неделе исследования уровень гликированного гемоглобина у пациентов, получавших мексикор в составе комбинированной терапии ИБС, снизился на 13,35% ($p < 0,05$) по сравнению с показателем в контрольной группе на 0,83%, $p > 0,05$). Различия между группами статистически значимы.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о значимом уменьшении выраженности инсулинорезистентности у больных, принимающих мексикор в составе комбинированной терапии ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП. Индекс НОМА в основной группе пациентов снизился на 15,5% против 11,6% в контрольной группе ($p < 0,05$), что, с одной стороны, можно объяснить присущими мексикору свойствами антигипок-

санта и антиоксиданта; а с другой стороны, отмечена статистически значимая корреляционная зависимость между снижением уровня базального инсулина в конце 16-недельного лечения с включением мексикора в комбинированную терапию и индексом НОМА ($r = 0,96$, $p < 0,0001$). Индекс QUIСКИ повысился в основной группе на 28,98% ($p = 0,05$) и на 0,69% в контрольной группе, коррелируя со снижением уровня глюкозы ($r = -0,46$, $p = 0,036$), базального инсулина ($r = -0,57$, $p = 0,002$). Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований по влиянию мексикора на показатели углеводного обмена при его использовании у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом [31].

Положительное влияние мексикора в составе комбинированного лечения больных ИБС и СД 2-го типа с НАЖБП в течение 16 нед на липидный профиль прежде всего выражалось в снижении уровня триглицеридов. Отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов крови у больных основной группы на 25,89% ($p < 0,05$), коррелирующие с изменениями ультразвукового класса по Е. Yimaz [29] ($r = -0,45$, $p < 0,05$), а также уменьшение количества больных с гипертриглицеридемией более чем в 2 раза — с 56,7 до 26,7%. В контрольной группе уровень триглицеридов повысился на 1,94%, что является важным негативным признаком у больных ИБС и СД 2-го типа в связи с ролью не только избыточного количества триглицеридов в формировании НАЖБП [32], но и стеатоза кардиомиоцитов [33], прогноза фатальных и нефатальных осложнений ИБС [34]. Отмечено статистически значимое снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, принимающих мексикор в составе комбинированной терапии ИБС (на 5,84 при 2,61% в контрольной группе; $p < 0,05$). Отмеченный гиполлипидемический эффект может быть опосредован отмеченным выше уменьшением выраженности инсулинорезистентности, определяющей развитие атерогенной дислипидемии у больных СД 2-го типа [35]. Изменение других показателей липидного спектра (индекса атерогенности, уровня холестерина липопротеинов высокой плотности) было статистически незначимо как в основной, так и в контрольной группе. Полученные результаты согласуются с данными Т. Е. Ефимовой [36] и Е. Д. Евтеревой и М. Е. Стаценко [37], отметивших липидснижающий эффект мексикора у больных сахарным диабетом 2-го типа или с метаболическим синдромом.

Таким образом, при лечении атерогенной дислипидемии с применением статинов у больных ИБС и СД 2-го типа со вторичной НАЖБП в качестве аддитивной терапии целесообразно назначение мексикора, обладающего гепатопротекторными и липидснижающими свойствами. Использование мексикора совместно со статинами уменьшает частоту развития цитолитического синдрома, способствует более выраженному сочетанному гиполлипидемическому эффекту, а также уменьшает выраженность инсулинорезистентности, что имеет принципиальное значение для пациентов с НАЖБП. Отмеченные эффекты мексикора не только улучшают метаболические процессы в печени, но и могут значимо уменьшать сердечно-сосудистый риск у этой категории больных.

Сведения об авторах:

Волгоградский государственный медицинский университет

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Стаценко Михаил Евгеньевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; e-mail: mestatsenko@rambler.ru

Туркина Светлана Владимировна — канд. мед. наук, доц. кафедры.

Косивцова Марина Александровна — клинический ординатор кафедры.

1. **Драпкина О. М., Гацולהва Д. С., Ивашкин В. Т.** Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Российские медицинские вести. 2010; 2: 72—8.
2. **Targher G., Bertolini L., Poli F. et al.** Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2005; 54: 3541—6.
3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом ВНОК и Национальным научным обществом «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация». Кардиоваскулярная профилактика. 2011; 10 (6, прил. 2): 1—64.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 4 (96, прил. 1): 1—32.
5. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно — сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. М.; 2011.
6. **Звенигородская Л. А., Лазебник Л. Б., Черкашова Е. А., Ефремов Л. И.** Статиновый гепатит. Трудный пациент. 2009; 7 (4—5): 44—9.
7. **Trebicka J., Hennenberg M., Laleman W. et al.** Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rhokinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology*. 2007; 46: 242—53.
8. **Athyros V. G., Tziomalos K., Gossios T. D. et al.** Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010; 376: 1916—22.
9. **Onofrei M. D., Butler K. L., Fuke D. C., Miller H. B.** Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (4): 522—9.
10. **Pfeffer M. A., Keech A., Sacks F. M. et al.** Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials. *Circulation*. 2002; 105: 2341—6.
11. **Argo C. K., Loria P., Caldwell S. H., Lonardo A.** Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*. 2008; 48: 662—9.
12. **Lewis J. H., Mortensen M. E., Zweig S. et al.** Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology*. 2007; 46: 1453—63.
13. **Аронов Д. М.** Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология. 2004; 10: 85—94.
14. **Del Puppo M., Galli-Kienle M., Crosignani A. et al.** Cholesterol metabolism in primary biliary cirrhosis during simvastatin and UDCA administration. *J. Lipid. Res.* 2001; 42: 437—41.
15. **McKenney J. M., Davidson M. H., Jacobson M. A., Guyton J. R.** Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety/Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (8A): 89—94.
16. **Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленни С. Н.** Структурно-функциональные изменения печени при хронических гепатитах и циррозе. Гепатопротекторы. М.; 2010: 17—22.
17. **Хазанов В. А.** Фармакологическая регуляция энергетического обмена. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009; 4: 61—4.
18. **Bhogal R. H., Curbishley S. M., Weston C. J.** R Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation. *Liver Transplant*. 2010; 16: 1303—13.
19. **Кожока Т. Г.** Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М.; 2007.
20. **Сологуб Т. В., Романцов М. Г., Токин И. И.** Использование метадоксина в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С. Клиницист. 2010; 1: 74—8.
21. **Безин А. И., Перьков А. А.** Антиоксидантная терапия при коррекции ишемического поражения печени (экспериментальное исследование). Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010; 1: 9—18.
22. **Yilmaz E.** The diagnostic role of ultrasonography in liver steatosis. *Turk. J. Gastroenterol.* 1999; 2: 96—100.
23. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение стабильной стенокардии». Кардиоваскулярная профилактика 2008; 7 (6): 1—37.
24. **Lee Jeong-Hoon, Kim Donghe, Kim Hwa Jung, LeeChang-Hoon et al.** Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42 (7): 503—8.
25. **Sanyal A. J.** AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1705—25.
26. **Dujovne C. A.** Side effects of statins: hepatitis versus ‘transaminitis’: myositis versus ‘CPKitis’. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 1411—3.
27. **Haukeland J. W., Schreiner L. T., Lorgen I. et al.** AST/ALT ratio provides prognostic information independently of Child-Pugh class, gender and age in non-alcoholic cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43 (10): 1241—8.
28. **Turgut O., Tandogan I.** Gamma-glutamyltransferase to determine cardiovascular risk: shifting the paradigm forward. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011; 18 (3): 177—81.
29. **Oberti F., Valsesia E., Pilette C. et al.** Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997; 113: 1609—16.
30. **Суханов Д. С., Петров А. Ю., Романцов М. Г., Бизенкова М. Н. и др.** Фармакологическая активность сукцинатсодержащих препаратов при хроническом поражении печени различными инициирующими агентами. Фундаментальные исследования. 2011; 5: 159—68.
31. **Стаценко М. Е., Туркина С. В., Спорова О. Е. и др.** Новые возможности мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал. 2010; 6: 28—33.
32. **Day C. P.** Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005; 129: 375—8.
33. **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.
34. **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—83.
35. **Miccoli R., Bianchi C., Penno G., Del Prato.** Insulin resistance and lipid disorders. *Future Lipidology*. 2008; 3 (6): 651—64.
36. **Ефимова Т. Е.** Применение мексикора в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа с сосудистыми поражениями нижних конечностей. Поликлиника. 2007; 2: 34—7.
37. **Евтерева Е. Д., Стаценко М. Е.** Применение мексикора в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (6, прил. 1: Российский нац. конгресс кардиологов 5—7 окт. 2010 г.: Материалы конгресса): 108.

Поступила 17.01.13