

СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Е.Х. Лемешко¹, Л.С. Колесниченко¹, Н.В. Верлан,² Л.П. Губина¹, Г.А. Пенсионерова¹,
М.П. Сергеева¹, Л.М. Станевич¹, Г.Т. Филиппова¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра биоорганической и бионеорганической химии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко;

²Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах,
кафедра клинической фармакологии, зав. — д.м.н., доц. Н.В. Верлан)

Резюме. Представлены изменения уровня глутатиона и активности ферментов его метаболизма у пациентов старшей возрастной группы с хронической ишемией мозга и сахарным диабетом 2 типа, легкой и средней степени тяжести при фармакологической коррекции милдронатом.

Ключевые слова: хроническая церебральная ишемия, сахарный диабет 2 тип, глутатион, ферменты метаболизма глутатиона, милдронат.

GLUTATHIONE SYSTEM AND ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIA OF BRAIN AND DIABETES MELLITUS OF THE SECOND TYPE OF LIGHT AND AVERAGE DEGREE OF SEVERITY

E.H.Lemeshko¹, L.S.Kolesnichenko¹, N.V.Verlan², L.P.Gubina¹, G.A.Pensionerova¹,
M.P.Sergeeva¹, L.M.Stanovich¹, G.T.Phillipova¹

(¹Irkutsk State Medical University, ²Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education)

Summary. Changes in glutathione level and activity of enzymes of its metabolism: glutathioneperoxidase, glutathionetranspherase and glutathionereductase in patients of the senior age group with chronic ischemia of brain and type 2 diabetes mellitus in pharmacological correction with mildronate have been presented.

Key words: chronic cerebral ischemia, diabetes 2 type, glutathione, enzymes of glutathione metabolism, mildronate.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующими диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Основными причинами хронических цереброваскулярных нарушений являются артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет и другие состояния [1, 5, 7].

Сахарный диабет 2 типа является фактором риска развития хронической ишемии мозга распространенность которого в популяции лиц старше 60 лет составляет до 20% и с возрастом увеличивается [8,9]. Существует тесная связь между наличием СД 2 типа и повышенным риском развития острых и хронических расстройств мозгового кровообращения. При СД 2 типа достоверно повышается риск развития инсульта в 2-6 раз [9]. Течение церебральной ишемии у таких больных тяжелое, поскольку нарушения углеводного обмена ассоциированы с более высокой летальностью и инвалидизацией [2,3].

В основе профилактики хронической ишемии мозга и ее осложнений важное место занимает снижение факторов риска ее развития, к которым в первую очередь относятся артериальная гипертензия и дислипидемия. Спектр медикаментозных средств сосудистого и нейропротективного действия обязательных составляющих терапии хронической ишемии мозга обширен, однако до настоящего времени не существует единого подхода к их назначению. [6,2].

С учетом особенностей патогенеза хронической ишемии мозга основными направлениями лекарственной терапии являются: повышение устойчивости клеток мозга к ишемии и гипоксии, антиоксидантная защита мозга, улучшение церебральной микроциркуляции [7, 8].

При сочетании ХИМ и сахарного диабета, когда нарушено равновесие между активностью ПОЛ и

антиоксидантной защитой организма, необходимо применение препаратов с комплексным антиоксидантным и нейрометаболическим действием.

Нейрометаболическая терапия направлена на сохранение жизнеспособности ткани мозга в условиях гипоксии, которая стимулирует неоксидативное использование глюкозы и ее окисление, инсулинзависимое поглощение глюкозы клетками, что особенно ценно в клинике нейродиабетологии для лечения хронической ишемии мозга [2].

Цель работы: оптимизация лечения фармакологической коррекцией милдронатом системы глутатиона у больных старшей возрастной группы страдающих хронической ишемией мозга и сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Проведено обследование 26 больных, из них 9 — с ХИМ и СД 2 типа, легкой степени тяжести, 17 — с ХИМ и СД 2 типа, средней степени тяжести.

Контрольная группа из 37 лиц без признаков церебральной ишемии и нарушений углеводного обмена.

При выполнении клинического раздела работы анализировался анамнез заболевания, медицинская документация, подтверждающая ХИМ и СД 2 типа, данные объективного статуса, результаты общеклинического

Таблица 1

Показатели уровня глутатиона у больных хронической ишемией мозга, сахарным диабетом 2 типа, легкой степени тяжести и сахарным диабетом 2 типа, средней степени тяжести до и после фармакологической коррекции милдронатом

Показатель	Группа клинического сравнения (n=37)	Больные 1 подгруппы до лечения (n=9)	Больные 1 подгруппы после лечения (n=9)	Больные 2 подгруппы до лечения (n=17)	Больные 2 подгруппы после лечения (n=17)
Глутатион эритроцитов (ммоль/л)	2,27±0,20	1,56±0,17*	2,03±0,32	1,40±0,16*	2,11±0,15 ^a
Глутатион плазмы (мкмоль/л)	21,7±3,20	40,0±9,0*	40,0±2,0*	40±6,0*	50±7,0*

Примечание: * — p<0,05- значимость различий по отношению к контролю,
a — p<0,05- значимость различий между группами.

Таблица 2

Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом 2 типа, легкой степени тяжести и сахарным диабетом 2 типа, средней степени тяжести до и после лечения милдронатом

Фермент	Объект	Активность ферментов			
		Контроль (n=37)	Больные 1 подгруппы до лечения (n=9)	Больные 1 подгруппы после лечения (n=9)	Больные 2 подгруппы до лечения (n=17)
ГПО	Эритроциты	23,7±2,23	18,74±1,82	19,88±2,20	15,68±1,15*
	Плазма	2,50±0,22	2,24±0,19	2,43±0,25	2,13±0,16
ГТ	Эритроциты	4,00±0,28	3,78±0,59	2,22±0,34* ^a	2,57±0,24*
	Плазма	1,09±0,01	0,96±0,15	1,43±0,30	1,30±0,19
ГР	Эритроциты	2,50±0,20	2,52±0,15	1,76±0,14* ^a	2,19±0,11
	Плазма	0,36±0,02	0,42±0,05	0,54±0,08	0,58±0,06* ^a

Примечание: * — p<0,05 - значимость различий по отношению к контролю, ^a — p<0,05 - значимость различий между группами.

минимума (анализы крови, мочи, биохимические показатели крови, ЭКГ, УЗИ внутренних органов). По показаниям проводилась консультация узких специалистов (невролог, эндокринолог, офтальмолог). Больные с ХИМ и СД 2 типа, легкой степени (без сахароснижающих препаратов) получали стандартную базисную терапию гипотензивными препаратами. Больные с ХИМ и СД 2 типа, средней степени тяжести помимо базисной терапии получали лечение сахароснижающими препаратами из группы производных сульфонилмочевины и/или бигуаниды. Больные находились в стадии компенсации сахарного диабета (HbA1c<6,5 %).

Всем больным было назначено лечение милдронатом. Препарат назначался в капсулах по 500 мг/сутки, в течение 21 дня. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000). У каждого больного получено информированное согласие на участие в исследовании. В ходе исследования оценивалась динамика показателей уровня глутатиона и ферментов его метаболизма на фоне проводимой фармакотерапии милдронатом.

Концентрацию глутатиона (GSH) определяли по реакции с 5';5-ди-тиобис-2-нитробензоатом, активность глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионтрансферазы (ГТ) — стандартными спектрофотометрическими методами. Забор крови производился дважды: при поступлении больных в стационар (до начала лечения) и при выписке из стационара (после курса терапии). Концентрацию GSH выражали в мкмоль/л в плазме и в ммоль/л в эритроцитах, активность ферментов — в нмоль/мин на 1 мг белка.

Полученные результаты статистически обработаны с использованием критерии F, t Стьюдента и t Велча. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Концентрация глутатиона была изучена у 37 человек контрольной группы. В результате проведенного исследования установлено, что в группе клиническо-

го сравнения концентрация глутатиона в эритроцитах и плазме соответствует данным литературы. Концентрация восстановленного GSH в эритроцитах была значительно выше, чем в плазме (в 105 раз). Различие в показателях содержания GSH в эритроцитах и в плазме свидетельствует о том, что глутатион относится к внутриклеточным компонентам антиоксидантной защиты клеток с высокой функциональной активностью. Концентрация глутатиона в плазме может отражать процесс цитолиза, протекающий в тканях при различных патологических состояниях в условиях тканевой гипоксии и окислительного стресса.

Активность основных ферментов метаболизма глутатиона в эритроцитах у лиц группы клинического сравнения была значительно выше показателей активности в плазме крови.

При анализе данных установлена закономерность изменения активности ферментов как в эритроцитах, так и в плазме крови: активность ГПО преобладала над активностью ГТ и еще в большей степени над ГР.

У больных ХИМ и СД 2 типа, легкой степени тяжести установлено, что исходный уровень концентрации глутатиона в эритроцитах был на 31 % ниже показателя группы сравнения и на 38 % у больных с сахарным диабетом средней степени тяжести. В плазме исходный уровень восстановленного глутатиона был значимо выше показателей группы сравнения (p<0,05) в обеих подгруппах.

При изучении активности ферментов метаболизма глутатиона у больных 1 подгруппы изменений не установлено, а во 2 подгруппе выявлено снижение активности ГПО на 34 % и ГТ на 36% в эритроцитах, повышение активности ГР в плазме на 61 % (p<0,05).

После терапии милдронатом концентрация GSH в эритроцитах достигла показателя группы сравнения в обеих подгруппах, в плазме изменений не выявлено.

Установлено, что у больных 1 подгруппы произошло снижение активности ГТ и ГР в эритроцитах на 44 % и 30% соответственно. Во 2 подгруппе нормализовалась активность ГПО и ГТ в эритроцитах, тогда как в плазме обнаружено более выраженное увеличение активности ГР на 142 %.

Фармакологическая коррекция милдронатом приводит к нормализации концентрации GSH в эритроцитах, но не в плазме.

Таким образом, при оценке состояния системы глутатиона у больных с диабетом средней степени тяжести до лечения выявлено, что антиоксидантная активность при данной степени тяжести болезни характеризуется еще более выраженной дестабилизацией системы GSH, чем при СД 2 типа, легкой степени. Использование милдроната 500 мг в сутки приводит к оптимизации состояния системы глутатиона, что позволяет предполагать наличие у препарата антиоксидантного действия и нейропротекторной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесниченко Л.С., Куллинский В.И., Шпрах В.В. и др. Система глутатиона эритроцитов и плазмы крови при инсультах и дисциркуляторной энцефалопатии // Биомедицинская химия. — 2007. — Т.53, №4. — С.454-460.
2. Котов С.В., Исакова Е.В., Рябцева А.А., Лобов М.А., Рудакова И.Г. Комплексная терапия хронической ишемии мозга / Под ред. В.Я. Неретина.- М., 2001. — С.5-32.
3. Крылова В.Ю., Насонова Т.И., Турчина Н.С. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения. // Международный неврологический журнал. — 2007. — №3 (13). — С. 23-26.
4. Куллинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатион-пероксидазы // Биохимия. — 2009. — Т.55. №3. — С.225-240.
5. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др.

Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.
6. Скворцова В.И., Стаковская Л.В., Гудкова В.В. и др. Хроническая ишемия мозга. // Consilium medicum. — 2006. — Т. 10. №3. — С. 24-27.

7. Скоромец А.А., Мельникова Е.В., Голикова Р.В. Рациональный подход к сосудистой терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения// Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — №1. — С.29-31.

8. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной эн-

цефалопатии // Клиническая геронтология. — 2005. — Т. 11. №9. — С. 38-39. 85-92.

9. Ho J.E., Paultre F., Mosca L. Is Diabetes Mellitus a Cardiovascular Disease Risk Equivalent for Fatal Stroke in Women? Data From the Women's Pooling Project // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 2812.

10. Megherbi S.-E., Milan C., Minier D., et al. For the European BIOMED Study of Stroke Care Group Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke Data From the European BIOMED Stroke Project // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 688-697.

Информация об авторах: 664047, Иркутск, ул. Трудовая, 66 , кв. 285. e-mail: elenlemeshko@ya.ru,

Лемешко Елена Халимовна — аспирант,

Колесниченко Лариса Станиславовна — заведующая кафедрой, д.м.н., профессор,

Верлан Надежда Вадимовна — заведующая кафедрой, д.м.н., доцент,

Губина Любовь Петровна — к.м.н., доцент; Пенсионерова Галина Александровна — к.х.н., старший преподаватель; Сергеева Мария Петровна-ассистент кафедры; Станевич Любовь Михайловна — к.х.н., доцент; Филиппова Галина Трофимовна — к.ф.н., доцент.

© БОЛДАНОВ А.Б., СОКОЛЬНИКОВА И.В., ХОХЛОВ В.П. — 2010

ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ВЫСОКОГО АКУШЕРСКОГО РИСКА С НЕОСЛОЖНЕННЫМ И ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

А.Б. Болданов¹, И.В. Сокольникова¹, В.П. Хохлов²

(¹Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. И.В. Ушаков;

²Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н. проф. В.В. Шпрах, кафедра функциональной и ультразвуковой диагностики, зав. — д.м.н. В.П. Хохлов)

Резюме. У беременных высокого акушерского риска с неосложненным течением беременности перестройка внутрисердечной гемодинамики не вызывает нарушения функции расслабления миокарда. Беременность высокого акушерского риска с осложненным течением беременности характеризуется снижением объемных гемодинамических параметров, нарушением диастолической функции миокарда и прогрессирующим возрастанием общего периферического сопротивления.

Ключевые слова: внутрисердечная и центральная гемодинамика, диастолическая дисфункция, общее периферическое сопротивление

INDICES OF INTRACARDIAC AND CENTRAL HEMODYNAMICS IN PREGNANT WOMEN OF HIGH OBSTETRICAL RISK WITH UNCOMPLICATED AND COMPLICATED COURSE OF PREGNANCY

I.V. Sokol'nikova¹, A.B. Boldanov¹, V.P. Khokhlov²

(¹Irkutsk Regional Clinical-Advisory Diagnostic Center, ²Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education)

Summary. In pregnant women of high obstetrical risk with uncomplicated course of pregnancy changes in intracardiac hemodynamics do not cause disturbances of function of myocardial relaxation. Pregnancy of high obstetrical risk with complicated course is characterized by decrease of volumetric hemodynamic parameters, disturbance of diastolic myocardial function and progressing increase in general peripheral resistance.

Key words: intracardial and central hemodynamics, diastolic dysfunction, general peripheral resistance.

Традиционный подход к оценке состояния беременной основан на определении факторов риска для выявления и диагностики возможных осложнений: угрозы прерывания беременности, гестоза, проявлений соматической патологии [1,2,4].

Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений беременности является гестоз. Он занимает ведущее место в современном акушерстве в связи с его широкой распространностью, составляющей от 10 до 38%, отличается сложностью патогенеза и нерешенностью лечебно-профилактических мероприятий [5-8]. За последние годы отмечается рост тяжелых форм гестоза, являющихся причиной увеличения перинатальных потерь и высоких показателей материнской смертности [6,8].

Клинически гестоз характеризуется синдромом полиорганной недостаточности, развивающейся в результате беременности или обострившейся в связи с беременностью [6]. По мнению В.Н. Серова, С.А. Маркина и др. (2002), гестоз представляет собой синдром, обусловленный отсутствием адаптационных возможностей организма матери адекватно обеспечивать потребности развивающегося плода [6].

Нарушение адаптационно-компенсаторных механизмов приводит к развитию осложнений беременности. Несмотря на большую практическую значимость проблемы гестоза, в его этиологии, патогенезе еще много неясного. Отличаются несогласованностью сведения о характере изменений центральной и регионарной гемодинамики у беременных с гестозом [9,10,12].

Неоднозначны данные о функциональном состоянии миокарда ЛЖ и его диастолической функции у беременных с различными вариантами течения беременности [11,13]. Представляется важным выяснить особенности состояния внутрисердечной и центральной гемодинамики во всех сроках гестации у беременных высокого акушерского риска.

Материалы и методы

С целью изучения показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики у беременных с высоким акушерским и перинатальным риском (ВАР) обследовано 57 женщин в I-II триместрах, 30 женщин в III триместре с неосложненной беременностью и 27 женщин в III триместре с осложненной беременностью.