

4. Кокорева С. П. Оптимизация комплексного подхода к оздоровлению детей дошкольного возраста организованных коллективов в условиях крупного промышленного центра: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Воронеж, 2008. – 28 с.

5. Кондюрина Е. Г., Елкина Т. Н., Штейнберг М. В. // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 72–77.

6. Крамарь Л. В., Хлынина Ю. О. // Вестник ВолГМУ. – 2010. – Вып. 2 (34). – С. 9–13.

7. Хлынина Ю. О. Часто болеющие дети: микроэкологическое обоснование подходов к лечению и реабилитации: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Волгоград, 2012. – 25 с.

**М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н. Н. Шилина, Г. П. Дудченко**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов,  
кафедра теоретической биохимии с курсом клинической биохимии

## **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

УДК 616:12-008.46-085.224

В работе приведены результаты нескольких клинических исследований, проводимых в 2008–2014 гг. на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета, посвященных оценке кардио-, нефро-, гепатопротективных эффектов миокардиальных цитопротекторов при их использовании у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и метаболическим синдромом (МС) или СД 2-го типа. Установлены кардио-, нефро-, гепатопротективные эффекты препаратов, положительное влияние мeldonия и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на показатели липидного и углеводного обменов, инсулинорезистентность, проявления хронического системного воспаления, антиоксидантные свойства.

*Ключевые слова:* мeldonий, 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, органопротективные, метаболические эффекты.

**М. Е. Statsenko, S. V. Turkina, N. N. Shilina, G. P. Dudchenko**

## **POTENTIAL OF MYOCARDIAL CYTOPROTECTORS USED IN COMBINED THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN IN PATIENTS WITH DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM**

The article presented the results of a number of clinical studies conducted in 2008–2014 by the department of internal diseases of the faculties of pediatrics and dentistry. The studies aimed to assess cardio-, nephro- and hepatoprotective effects of myocardial cytoprotectors used in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome or diabetes mellitus type 2. We revealed cardio-, nephro-, and hepatoprotective effects of the drugs under study, a positive effect of meldonium and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the indicators of lipid and carbohydrate metabolism, insulin resistance, manifestations of chronic systemic inflammation as well as their antioxidant properties.

*Keywords:* meldonium, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, organ-protective metabolic effects.

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), что, безусловно, связано с использованием 7 классов основных лекарственных средств (ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов к ангиотензину II,  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов рецепторов к альдостерону, диуретиков, сердечных гликозидов, этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот), более половины из которых относятся к нейрогормональным модуляторам. Однако, несмотря на это, применение этих препаратов гемодинамического

и нейрогормонального действия, обеспечивающих оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой, может быть ограничено не только условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, но и присутствием «метаболического ремоделирования миокарда» [13], опосредованного часто встречающимися сопутствующими заболеваниями: сахарным диабетом (СД) 2-го типа, ожирением, метаболическим

синдромом (МС). Сочетание ХСН с СД, МС снижает качество жизни и драматически ухудшает прогноз выживаемости пациентов с ХСН [8, 12]. Отягощающее воздействие СД и МС на развитие и прогноз ХСН обусловлено рядом взаимосвязанных механизмов, прежде всего группой факторов сердечно-сосудистого риска, входящих в синдром инсулинорезистентности (ИР): дислипидемией, артериальной гипертензией, ожирением и воспалением. Все эти факторы способствуют формированию ИР-кардиомиопатии [14], которая характеризуется склонностью к высокой сердечно-сосудистой летальности [9], аритмогенностью [11], высокой частотой встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка [10].

Использование миокардиальных цитопротекторов (МЦ) представляется интересным и оправданным. МЦ не только оптимизируют процессы образования и расхода энергии, корригируют функции дыхательной цепи, но и способствуют нормализации баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственно влияя на кардиомиоциты, что повышает их выживаемость в условиях ишемии, препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда». Таким образом, по направленности своего действия метаболические средства принципиально отличаются от препаратов гемодинамической и нейрогормональной коррекции [1].

Дополнительным преимуществом цитопротективной терапии является способность повышать энергосберегающую или энергосинтезирующую функцию не только кардиомиоцитов, но и любой клетки, оказывая одновременное положительное воздействие на несколько органов и систем (сердце, мозг, сетчатка глаза, почки, печень, мышечная система), что сопровождается улучшением функционального состояния органов-мишеней, что было продемонстрировано нами в ранее проведенных исследованиях [3]. Универсальность такого действия объясняется общностью метаболических процессов в различных тканях человеческого организма и широким спектром метаболических эффектов этих препаратов: антиоксидантным, антигипоксическим, снижением содержания лактата в клетке, восстановлением электрического потенциала клеточных мембран, поддержанием метаболизма на минимальном эффективном уровне в условиях хронической гипоксии (переключение на  $O_2$ -экономный путь окисления глюкозы вместо  $\beta$ -окисления жирных кислот, активация резервного сукцинат-дегидрогеназного окисления в цикле трикарбонных кислот). Миокардиальные цитопротекторы способствуют потенцированию действия сердечно-сосудистых средств (коронаролитиков за счет защиты NO и эндотелия от действия свободных радикалов;

антиаритмиков за счет повышения электрической стабильности миокарда, тромболитиков и антиагрегантов за счет улучшения местной реологии).

В качестве кардиальной цитопротективной терапии у больных с ХСН ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена, безусловно, прежде всего, показаны средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК): р-FOX-ингибиторы (мельдоний, триметазидин) и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (ЭМОПС). ЭМОПС (мексидол, мексикор) – синтетический антиоксидант из группы 3-оксиридинов, в химическом отношении представляющий собой соль, образованную янтарной кислотой и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридином. В ходе проводимых нами многолетних исследований, продемонстрированы значимые *кардиопротективные эффекты* обоих препаратов при их назначении в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД и МС [2, 4, 6]. При их 16-недельном использовании (мельдоний назначался в суточной дозе 1000 мг, мексикор – 400 мг) установлен значимый антиангинальный эффект обоих препаратов, а также повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение качества жизни пациентов по результатам Миннесотского и Сиэтлского опросников [2, 4, 6]. Отмеченные положительные эффекты опосредованы тем, что, несмотря на различия локализации их фармакологического эффекта, препараты из группы МЦ, к которым относятся мельдоний (подавление транспорта и окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии) и ЭМОПС (прямая стимуляция окисления глюкозы и улучшение транспорта энергетического субстрата в митохондрии), уменьшают потребность ишемизированного миокарда в кислороде. Обращает на себя внимание способность обоих препаратов замедлять прогрессирование сердечной недостаточности. В группе ХСН и СД 2-го типа отмечено статистически значимое снижение ФК тяжести ХСН, более выраженное как в группе приема мельдония ( $\Delta$ , %  $-19$  vs  $-14$  % в группе контроля), так и ЭМОПС ( $\Delta$ , %  $-18,5$  vs  $-11,2$  % в группе контроля).

Ремоделирование сердца формируется в раннем периоде после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и может носить различный характер, ишемическое ремоделирование в этот период – это динамический, обратимый процесс. Безусловно, основным методом его профилактики является своевременная реперфузия миокарда, однако понимание сущности нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцитов при инфаркте миокарда, описание новых адаптационных ишемических синдромов (оглушенность, гибернация миокарда) определяет целесообразность назначения МЦ как

можно в более раннем периоде от начала ИМ. В одном из клинических исследований нами была продемонстрирована возможность мельдония, при его использовании в составе комбинированной терапии больных в раннем постинфарктном периоде (3–4 неделя после перенесенного инфаркта миокарда) на толерантность к физической нагрузке. Так, по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), в группе пациентов, получающих мельдоний, отмечено возрастание этого показателя на 22,4 % vs 17,9 % в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Положительное влияние мельдония уже в течение 10–14 дней дополнительно к базисной терапии на течение ХСН в раннем постинфарктном периоде подтверждено уменьшением уровня NT-proBNP у пациентов, получающих мельдоний, на 16,6 % [с  $(494,9 \pm 209,5)$  до  $(412,4 \pm 131,4)$  фмоль/мл,  $p < 0,05$ ], тогда как в группе пациентов, принимающих только препараты базисной терапии, уровень NT-proBNP уменьшился на –4,8 % [с  $(486,3 \pm 238,8)$  до  $(462,6 \pm 206,3)$  фмоль/мл,  $p < 0,05$ ]. В этом же исследовании применение мельдония в составе комбинированной терапии больных с ХСН в ходе 10–14-дневного парентерального использования сопровождалось выраженным антиангинальным эффектом, достоверным урежением приступов стенокардии (на 78,7 % в основной vs 20,3 % в контрольной группе) и уменьшением потребности в нитроглицерине до  $1,2 \pm 0,12$  vs  $1,83 \pm 0,19$  раз применений нитроспрея в неделю в основной группе vs в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

16-недельный дополнительный прием МЦ пациентами с ХСН и МС, СД типа сопровождался их положительным влиянием на показатели геометрии левого желудочка. В группе мельдония (пациенты с ХСН и МС) произошло достоверное уменьшение суммарного количества больных с неблагоприятными типами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) – концентрической гипертрофией (КГ) ЛЖ и эксцентрической гипертрофией (ЭГ) ЛЖ. При назначении мельдония по сравнению с группой базисной терапии ХСН отмечен рост числа больных с нормальной геометрией левого желудочка (НГ ЛЖ) ( $\Delta$ , % 25,1 vs 5,6 % в группе контроля,  $p < 0,05$ ). При назначении ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС частота встречаемости НГ ЛЖ увеличилась на 7,4 % vs 5,6 % в группе базисной терапии ( $p > 0,05$ ). Более значимый эффект мельдония на показатели ремоделирования левого желудочка у пациентов с ХСН и МС, по нашему мнению, опосредован статистически значимым снижением уровня ТГ после 16-недельной терапии мельдонием, что сопровождалось появлением достоверной корреляции уровня триглицеридов крови и ИММЛЖ ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ) у этой категории пациентов.

Прием мельдония и ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС

и СД 2-го типа сопровождался положительным влиянием препаратов на показатели диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Так, в группе больных с МС, дополнительно принимавших и мельдоний, и ЭМОПС отмечено достоверное увеличение доли пациентов с I стадией ДД за счет снижения количества больных со II и III стадиями по окончании 16-недельной терапии ( $p < 0,05$ ) [7].

Возможности цитопротективной терапии мельдонием и ЭМОПС не ограничиваются только выраженным кардиопротективным эффектом. В ходе нескольких клинических исследований нами отмечен *нефропротективный потенциал препаратов*, что, прежде всего, ассоциировалось с нормализующим влиянием на фильтрационную функцию почек, во всех проводимых исследованиях. Установлено достоверное увеличение СКФ и снижение процента больных с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группах больных с ХСН и МС или СД 2-го типа, принимающих мельдоний и ЭМОС в составе комбинированной терапии. Нейропротективное действие мельдония у пациентов с ХСН и МС, по данным проведенных исследований, может быть опосредовано влиянием препарата на уровень общего холестерина, что ассоциировалось с увеличением СКФ ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ) и снижением степени выраженности микроальбуминурии – МАУ ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, выявлена достоверная прямая связь между уровнем триглицеридов (ТГ) крови после проведенного 16-недельного лечения с включением в состав базисной терапии мельдония и МАУ ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ), а также умеренная обратная связь уровня ТГ и СКФ ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$ ).

Отмеченное нами *метаболически позитивное влияние* обоих препаратов не ограничивались показателями липидного обмена (гиполипидемическое действие ЭМОПС проявляется более значимым снижением уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, мельдония – триглицеридов). Установлен благоприятный эффект как мельдония, так и ЭМОПС при их использовании в составе 16-недельной терапии ХСН у пациентов с нарушениями углеводного обмена на показатели углеводного обмена и инсулинорезистентность [5, 7]. Кроме того, в качестве антиоксидантов оба препарата снижали уровень продуктов перекисного окисления липидов: диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также оказывали значимое положительное влияние на активность таких антиоксидантных ферментов, как каталаза и супероксиддисмутаза. Во всех исследованиях отмечено статистически значимое снижение содержания С-реактивного белка, а также маркеров хронического системного воспаления. Полученные нами результаты представлены в табл. 1, 2.

**Влияние терапии 2-этил-6 метил-3 гидроксипиридина сукцината  
в составе комбинированной терапии у больных с ХСН и МС или СД 2-го типа  
в ходе 16-недельной терапии на метаболические показатели**

| Показатель   | Группа 1 (ХСН + МС)   |                 |                    |                          |                  |       | Группа 2 (ХСН + СД 2 типа) |                        |                     |                          |            |        |
|--|-----------------------|-----------------|--------------------|--------------------------|------------------|-------|----------------------------|------------------------|---------------------|--------------------------|------------|--------|
|  | Основная группа, n=40 |                 |                    | Контрольная группа, n=30 |                  |       | Основная группа, n=30      |                        |                     | Контрольная группа, n=30 |            |        |
|  | Исходно               | 16 нед.         | Δ, %               | Исходно                  | 16 нед.          | Δ, %  | Исходно                    | 16 нед.                | Δ, %                | Исходно                  | 16 нед.    | Δ, %   |
| <b>Липидный обмен</b>                                    |                       |                 |                    |                          |                  |       |                            |                        |                     |                          |            |        |
| ОХС, ммоль/л   | 5,3±0,9               | 4,8±0,6         | -9,4               | 5,3±0,8                  | 5,0±0,7          | -5,7  | 5,5±1,22                   | 5,24±1,05              | 0,95                | 5,33±0,9                 | 5,37±0,65  | 0,75   |
| ТГ, ммоль/л  | 1,6±0,5               | 1,2±0,4         | -25*               | 1,6±0,4                  | 1,5±0,3          | -6,3  | 2,24±1,06                  | 1,66±0,52 <sup>#</sup> | -25,9 <sup>#</sup>  | 1,54±0,3                 | 1,57±0,25  | 1,94   |
| ХС ЛПНП,<br>ммоль/л                                      | 3,08±0,7              | 2,5±0,5         | -19*               | 3,07±0,9                 | 2,9±0,8          | -5,5  | 3,08±0,75                  | 2,9±0,96               | -5,84 <sup>#</sup>  | 2,68±0,59                | 2,75±0,51  | 2,61   |
| ХС ЛПВП,<br>ммоль/л                                      | 1,05±0,2              | 1,2±0,3         | 14,3               | 1,04±0,2                 | 1,1±0,2          | 5,8   | 1,14±0,24                  | 1,19±0,25              | 4,39                | 1,14±0,17                | 1,09±0,15  | -4,39  |
| ИА, у. е.  | 4,4±1,2               | 3,1±0,6         | -29,5              | 4,3±1,1                  | 3,5±0,6          | -18,6 | 3,87±1,37                  | 3,56±0,97              | -8,01 <sup>#</sup>  | 3,7±0,61                 | 3,97±0,59  | 7,29   |
| <b>Углеводный обмен</b>                                  |                       |                 |                    |                          |                  |       |                            |                        |                     |                          |            |        |
| Глюкоза крови,<br>ммоль/л                                | 5,36±2,5              | 5,10±1,9        | -4,9               | 5,37±0,4                 | 5,32±0,3         | -0,9  |                            | 5,59±0,56              | -3,62               | 5,96±0,62                | 5,91±0,51  | -0,83  |
| ГТТ, ммоль/л   | 7,45±0,6              | 7,31±0,7        | -1,9               | 7,46±0,9                 | 7,43±0,6         | -0,4  | -                          | -                      | -                   | -                        | -          | -      |
| Hb1c, %  | -                     | -               | -                  | -                        | -                | -     | 7,04±1,8                   | 6,1±1,43*              | -13,4               | 6,77±0,64                | 6,88±0,55  | 1,62   |
| <b>Синдром инсулинорезистентности</b>                    |                       |                 |                    |                          |                  |       |                            |                        |                     |                          |            |        |
| БИ, мкЕД/мл  | 14,8±2,9              | 13,6±3,2        | -8,1*              | 14,7±3,2                 | 14,6±2,1         | -0,7  | 18,9±7,3                   | 16,4±4,3*              | -15,2 <sup>#</sup>  | 18,6±7,6                 | 18,8±8,4   | 1,06   |
| Индекс Нома,<br>у. е.                                    | 3,54±0,8              | 3,17±0,8        | -10,5*             | 3,55±0,6                 | 3,49±0,6         | -1,7  | 5,26 ±0,7                  | 3,82±0,6               | -27,4 <sup>#</sup>  | 5,13±0,8                 | 4,75±0,9   | -7,4   |
| <b>Синдром окислительного стресса</b>                    |                       |                 |                    |                          |                  |       |                            |                        |                     |                          |            |        |
| ДК, 233 нм,<br>ед. А/мл                                  | 0,58±0,18             | 0,41±0,13*      | -29,3 <sup>#</sup> | 0,51±0,1                 | 0,46±0,11        | 9,4   | 0,58±0,03                  | 0,41±0,02*             | -29,3 <sup>#</sup>  | 0,51±0,02                | 0,46±0,02  | -9,8   |
| МДА, 452 нм,<br>кмоль/мл                                 | 6,23±0,89             | 4,16±1,07*      | -33,2 <sup>#</sup> | 6,15±1,15                | 5,78±1,53        | -6,0  | 6,23±0,14                  | 4,16±0,17*             | -33,2 <sup>#</sup>  | 6,15±0,21                | 5,78±0,28  | -6,0   |
| КТ Ег,<br>мкмоль/Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /м<br>л м | 535,9±<br>58,1        | 628,3±<br>58,1* | 17,3               | 529,4±<br>59,1           | 594,3±<br>47,12* | 12,3  | 535,9±9,2                  | 628,3±8,4*             | 17,3                | 529,4±<br>10,8           | 594,3±8,6* | 12,3   |
| СОД Ег,<br>у.е./мкл                                      | 13,6±1,58             | 16,4±2,14*      | 20,6 <sup>#</sup>  | 13,2±2,9                 | 13,7±2,3         | 3,8   | 13,6±0,25                  | 16,4±0,34*             | 20,6 <sup>#</sup>   | 13,2±0,53                | 13,7±0,41  | 3,8    |
| <b>Синдром хронического системного воспаления</b>        |                       |                 |                    |                          |                  |       |                            |                        |                     |                          |            |        |
| СРБ, мг/л  | 21,0±0,7              | 9,2±0,5         | -56,2*             | 20,4±0,6                 | 16,0±0,8         | -21,6 | 22,4±4,5                   | 10,7±6,3*              | -52,2 <sup>#</sup>  | 21,8±6,9                 | 17,4±8,5   | -20,2  |
| ИЛ-1, пг/мл  | -                     | -               | -                  | -                        | -                | -     | 14,9±3,7                   | 7,97±4,4 <sup>#</sup>  | -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±4,9                | 10,1±3,52  | -19,7  |
| ФНО-α, пг/мл   | -                     | -               | -                  | -                        | -                | -     | 22,15±10,7                 | 14,9±3,73 <sup>#</sup> | -32,73 <sup>#</sup> | 20,29±9,1                | 18,03±5,1  | -11,14 |

Примечание: \* достоверность различий с показателями до лечения, где  $p < 0,05$ ;

<sup>#</sup> по сравнению с контрольной группой, где  $p < 0,05$ ;

ГТТ – глюкоза крови через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы;

БИ – базальный инсулин;

ДК – диеновые конъюгаты;

МА – малоновый диальдегид;

КТ – каталаза;

СОД – супероксиддисмутаза;

СРБ – С-реактивный протеин;

ИЛ-1 – интерлейкин-1;

ИЛ-6 – интерлейкин-6;

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α.

Таблица 2

**Влияние терапии мельдонием в составе комбинированного лечения больных с ХСН и МС или СД 2-го типа в ходе 16-недельной терапии на метаболические показатели**

| Показатель  | Группа 3 (ХСН + МС)   |             |                    |                          |            |       | Группа 4 (ХСН + СД 2 типа) |                         |                    |                          |             |       |
|---|-----------------------|-------------|--------------------|--------------------------|------------|-------|----------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------|-------------|-------|
|   | Основная группа, n=30 |             |                    | Контрольная группа, n=30 |            |       | Основная группа, n=30      |                         |                    | Контрольная группа, n=30 |             |       |
|   | Исходно               | 16 нед.     | Δ, %               | Исходно                  | 16 нед.    | Δ, %  | Исходно                    | 16 нед.                 | Δ, %               | Исходно                  | 16 нед.     | Δ, %  |
| <b>Липидный обмен</b>                               |                       |             |                    |                          |            |       |                            |                         |                    |                          |             |       |
| ОХС, ммоль/л  | 5,4±0,8               | 5,0±0,7     | -7,4               | 5,3±0,8                  | 5,0±0,7    | -5,7  | 6,0±0,34                   | 5,5±0,37                | -8,3               | 6,2±0,21                 | 5,9±0,19    | -4,8  |
| ТГ, ммоль/л   | 1,7±0,5               | 1,43±0,4*   | -15,9 <sup>#</sup> | 1,6±0,4                  | 1,5±0,3    | -6,3  | 2,6±0,21                   | 1,9±0,28** <sup>#</sup> | -26,9              | 2,6±0,16                 | 2,4±0,22    | -7,7  |
| ХС ЛПНП, ммоль/л                                    | 3,04±0,6              | 2,8±0,9     | -7,9               | 3,07±0,9                 | 2,9±0,8    | -5,5  | 3,87±0,24                  | 3,55±0,35               | -8,3               | 3,99±0,17                | 3,69±0,5    | -7,5  |
| ХС ЛПВП, ммоль/л                                    | 1,0±0,2               | 1,08±0,1*   | 8,0 <sup>#</sup>   | 1,04±0,2                 | 1,1±0,2    | 5,8   | 0,95±0,25                  | 1,09±0,16               | 14,7               | 0,94±0,12                | 1,03±0,16   | 9,6   |
| ИА, у. е.   | 4,3±1,0               | 3,3±0,8     | -23,3              | 4,3±1,1                  | 3,5±0,6    | -18,6 | 5,3±0,2                    | 4,0±0,5*                | -24,5              | 5,35±0,3                 | 4,3±0,4*    | -19,6 |
| <b>Углеводный обмен</b>                             |                       |             |                    |                          |            |       |                            |                         |                    |                          |             |       |
| Глюкоза крови, ммоль/л                              | 5,48±0,5              | 5,17±0,3    | -5,7               | 5,37±0,4                 | 5,32±0,3   | -0,9  | 6,2±0,4                    | 5,9±0,3                 | -4,8               | 6,0±0,2                  | 5,8±0,1     | -3,3  |
| ГТТ, ммоль/л  | 7,47±0,7              | 7,36±0,4    | -1,5               | 7,46±0,9                 | 7,43±0,6   | -0,4  | -                          | -                       | -                  | -                        | -           | -     |
| Hb1c, %   | -                     | -           | -                  | -                        | -          | -     | 7,4±1,7                    | 6,5±1,4** <sup>#</sup>  | -12,1              | 7,1±1,4                  | 6,9±1,5     | -2,8  |
| <b>Синдром инсулинорезистентности</b>               |                       |             |                    |                          |            |       |                            |                         |                    |                          |             |       |
| БИ, мкЕД/мл   | 14,5±2,1              | 12,8±3,0    | -11,7 <sup>#</sup> | 14,7±3,2                 | 14,6±2,1   | -0,7  | 18,07±3,12                 | 16,05±1,52*             | -11,2              | 18,2±3,74                | 17,0±3,19   | -6,6  |
| Индекс Нома, у. е.                                  | 3,61±0,5              | 3,15±0,9    | -12,7 <sup>#</sup> | 3,55±0,6                 | 3,49±0,6   | -1,7  | 5,5±0,96                   | 5,36±1,4                | -2,54              | 4,89±1,6                 | 4,32±1,0    | -11,6 |
| <b>Синдром окислительного стресса</b>               |                       |             |                    |                          |            |       |                            |                         |                    |                          |             |       |
| ДК, 233 нм, ед. А/мл                                | 0,37±0,27             | 0,31±0,16*  | -16,2              | 0,35±0,16                | 0,33±0,1   | -5,7  | 0,664±0,1                  | 0,39±0,05               | -41,3              | 0,59±0,07                | 0,47±0,05   | -20,3 |
| МДА, 452 нм, мкмоль/мл                              | 6,04±1,6              | 4,6±1,15*   | -23,8 <sup>#</sup> | 5,9±1,7                  | 5,7±1,6    | -3,4  | 5,8±0,18                   | 4,6±0,21**              | -20,7 <sup>#</sup> | 6,9±0,31                 | 6,3±0,30    | -8,7  |
| КТ Ег, мкмоль/Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мл мин | 605,7±46,6            | 664,5±35,6* | 9,7                | 583,9±44,3               | 600,1±40,5 | 2,77  | 498,2±13,4                 | 590,2±18,1              | 18,5               | 546,5±11,6               | 596,4±8,37* | 9,14  |
| СОД Ег, у. е./мкл                                   | 16,31±2,3             | 17,3±2,58*  | 6,1 <sup>#</sup>   | 16,4±4,2                 | 16,7±4,5   | 1,8   | 14,84±0,59                 | 17,85±0,7*              | 20,3               | 16,7±0,84                | 16,07±0,82  | -3,52 |
| <b>Синдром хронического системного воспаления</b>   |                       |             |                    |                          |            |       |                            |                         |                    |                          |             |       |
| СРБ, мг/л   | 20,7±1,3              | 10,3±0,8*   | -50,2 <sup>#</sup> | 20,4±0,5                 | 16,0±0,7   | -21,6 | 21,4±4,5                   | 12,7±6,3*               | -40,7              | 21,8±6,9                 | 17,4±8,5    | -20,2 |
| ИЛ-1, пг/мл   | -                     | -           | -                  | -                        | -          | -     | 17,8±4,7                   | 8,9±5,5** <sup>#</sup>  | -50                | 15,28±5,8                | 13,3±4,3    | -12,9 |
| ИЛ-6, пг/мл   | -                     | -           | -                  | -                        | -          | -     | 14,8±9,7                   | 11,1±6,9**              | -25                | 12,59±4,99               | 10,1±3,52   | -19,7 |
| ФНО-α, пг/мл  | -                     | -           | -                  | -                        | -          | -     | 21,9±12,7                  | 15,2±6,8** <sup>#</sup> | -30,5              | 20,29±9,1                | 18,03±5,1   | -11,1 |

Примечание: \* достоверность различий с показателями до лечения, где  $p < 0,05$ ;

<sup>#</sup> по сравнению с контрольной группой, где  $p < 0,05$ ;

ГТТ-глюкоза крови через 2 часа после нагрузка 75 г глюкозы;

БИ – базальный инсулин;

ДК – диеновые конъюгаты;

МА – малоновый диальдегид;

КТ – каталаза;

СОД – супероксиддисмутаза;

СРБ – С-реактивный протеин;

ИЛ-1 – интерлейкин-1;

ИЛ-6 – интерлейкин-6;

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α.

Интересными, с нашей точки зрения, являются отмеченные нами *гепатопротекторные возможности* ЭМОПС, что, безусловно, принципиально важно для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и дислипидемией, так как использование цитопротекторов в сочетании со статинами позволит уменьшить частоту возможного лекарственного поражения печени при проведении липидснижающей терапии. Установлено статистически значимое влияние ЭМОПС на показатели ферментов цитолиза (отмечено достоверное снижение активности АЛТ и АСТ в группе пациентов, дополнительно принимающих ЭМОПС ( $\Delta$ , %  $-16,8$  и  $\Delta$ , %  $-14,1$  соответственно vs  $1,56$  и  $20,1$  % в группе базисной терапии,  $p < 0,05$ ) и исчезновение пациентов с гиперферментемией АСТ и АЛТ; холестаза (активность гаммаглутамилтранспептидазы снизилась на  $41,86$  % ( $p < 0,05$ ), кроме того, статистически значимо снижался индекс стеатоза печени).

Таким образом, включение в комплексное лечение пациентов с ХСН и МС и ХСН и СД 2  $1000$  мг/сут. мельдония или  $400$  мг в сутки 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината можно считать патогенетически целесообразным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин В. П. // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 21–28.

2. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Спорова О. Е. и др. // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. – № 7. – С. 39–42.

3. Стаценко М. Е., Полетаева Л. В., Туркина С. В. и др. // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86. – № 9. – С. 67–71.

4. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Туркина С. В. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 69–75.

5. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 45–51.

6. Стаценко М. Е., Евстерева Е. В., Туркина С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 28–33.

7. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 52–60.

8. Boden G. // Curr. Opin. Endocrinol. Diab. – 2001. – Vol. 8. – P. 235–239.

9. Empena J. P., Ducimetiere P., Balkau B., et al. // EHJ. – 2007. – Vol. 28 (9). – P. 1149–1154.

10. Leichman J. G., Aguilar D., King T. M., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 84 (2). – P. 336–341.

11. Park S. K., Schwartz J., Weisskopf M., et al. // Environ. Health. Perspect. – 2006. – Vol. 114 (11). – P. 1718–1724.

12. Roberts W., Clark L., Witte K. // Diab. Vascul. Dis. Res. – 2009. – Vol. 6 (3). – P. 153–163.

13. Van Bilsen M., Smeets P. J., Gilde A. J., et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. 218–226.

14. Wittles M., Fowler B. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 93–102.