

логов, лаборантов, терапевтов, согласно диагностическим и лечебным алгоритмам.

Таким образом, внедрение разработанной системы оказания травматологической помощи с 1998-2007г.г. по сравнению с уровнем 1995-1997гг. позволило достичь снижения летальности с 4,6% до 2,9% (в 1,6 раза), роста хирургической активности на 24,4%, увеличения количества пролеченных больных на 36%, сокращения среднего койко-дня с 17,9 до 14,1 в специализированных стационарах, сокращения сроков временной нетрудоспособности с 21,1 до 16,6 дней (на 27%).

СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ АНТИОКСИДАНТЫ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Емельянов В.В.^{1,2}, Северина Т.И.^{1,2}, Попкова Е.Н.¹, Мальцева У.Ю.¹, Трельская Н.Ю.¹
МУЗ Городская клиническая больница № 40 г. Екатеринбурга ¹,
ГОУ ВПО УГМА Росздрава ²,
ГОУ ВПО УГТУ-УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина³

Дисбаланс в системе про- и антиоксидантов, приводящий к накоплению в клетках продуктов свободнорадикального окисления (СРО), в современной литературе обозначают как оксидативный стресс (ОС). Составляющими ОС являются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран и липопротеинов крови, СРО белков и ДНК, деструкция гетерополисахаридов межклеточного матрикса [18]. ОС рассматривается как один из ведущих факторов патогенеза сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа и его специфических осложнений. Влияние ОС прослеживается на разных этапах развития СД: секреторной дисфункции и аутоиммунной деструкции β -клеток, инсулинорезистентности периферических тканей, повреждения эндотелиоцитов и нейронов, приводящих к развитию диабетических ангиопатий и нейропатии (ДН) [2, 4, 23, 26].

Исследованию биохимических механизмов ОС при СД посвящено большое количество работ [2, 4, 23, 21, 26]. Считается, что гипергликемия сама по себе способствует усиленной продукции свободных радикалов (СР), так как процесс аутоокисления глюкозы сопровождается одноэлектронным восстановлением молекулы кислорода с образованием супероксидного анион-радикала. Гипергликемия активирует метаболизм глюкозы в инсулиннезависимых тканях по полиоловому пути. При активации ферментов сорбитолдегидрогеназы и альдозоредуктазы возрастают соотношения $NADH/NAD^+$ и $NADP^+/NADPH$. Дефицит $NADPH$ нарушает восстановление таких антиоксидантов, как глутатион и витамин С, и рассматривается как одна из

причин снижения активности NO-синтазы и нарушения функции эндотелия при СД. Дополнительной причиной истощения запасов NADPH служит ингибирование цитозольной NADP⁺-зависимой изоцитратдегидрогеназы при гликозилировании этого фермента. Кроме того, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, субстратом которых являются активные формы кислорода, также ингибируется гликозилированием. Повышенное образование СР зарегистрировано как на начальных этапах реакции гликозилирования (взаимодействие аминокрупп с глюкозой), так и в присутствии конечных продуктов гликозилирования (КПГ).

Вторым патогенетическим фактором оксидативного стресса при СД является гиперлипидемия. На фоне избытка субстрата, у больных СД выявлено накопление продуктов ПОЛ и истощение запасов жирорастворимых антиоксидантов в липопротеинах крови, изменение соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, а также ХС и фосфолипидов в мембранах. Источниками СР в крови больных СД могут быть и фагоцитирующие лейкоциты: показано усиление «дыхательного взрыва» в условиях гипергликемии и гиперлипидемии. Перечисленные изменения способствуют ускорению развития атеросклероза при СД [4, 26].

В инсулиннезависимых клетках (эндотелиоциты, нейроны) при гипергликемии происходит активация катаболизма глюкозы с последующим усилением тканевого дыхания, что сопровождается генерацией активных форм кислорода в дыхательной цепи митохондрий. Этот механизм лежит в основе дисфункции эндотелия и дегенеративных изменений нейронов. К аналогичным последствиям приводит тканевая гипоксия вследствие снижения отдачи кислорода гликозилированным гемоглобином, усугубляющаяся по мере развития ангиопатий.

Установлено, что в развитии ОС при СД и метаболическом синдроме может принимать участие не только гипергликемия, но и гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия активирует симпатно-адреналовую систему и вызванное катехоламинами образование СР. В свою очередь, инсулинорезистентность тканей усугубляется в условиях ОС.

Исследование концентраций продуктов СРО у больных СД свидетельствует о максимальной выраженности ОС в фазе декомпенсации заболевания, особенно при развитии кетоацидоза. Тем не менее, достижение нормогликемии не всегда приводит к спонтанной нормализации активности СРО [2, 4].

Свободнорадикальные механизмы задействованы и в патогенезе ДН, вызывая демиелинизацию аксонов, нарушение аксонального транспорта и микроангиопатию *vasa nervorum* [2, 25]. Кроме того, усиление высвобождения интерлейкина-1 β в комплексе с нарушением синтеза фактора роста нервов (NGF) нарушает функцию пери-

ферических нервов и вызывает гипералгезию.

В свете вышеперечисленных данных получает убедительное обоснование антиоксидантная терапия СД и его осложнений. Среди внушительного списка природных и синтетических антиоксидантов, применяющихся при СД, особые позиции занимают препараты α -липоевой кислоты (ЛК). Причиной этого является её многоплановое метаболическое действие и доказанная способность влиять на течение ДН [2, 12, 19, 20]. α -ЛК (тиоктовая, тиоктиковая, тиокаприловая, липоновая, липонковая, 1,2-дитиолан-3-пентановая кислота; витамин N) является природным соединением. Биологической активностью обладает R(+)-стереоизомер ЛК, в лечебных целях чаще применяют синтетический рацемат. Традиционно ЛК рассматривают как витаминоподобное вещество и незаменимый для животных фактор питания. Имеются единичные сообщения о возможности эндогенного синтеза ЛК в печени млекопитающих. Биологическая роль ЛК, прежде всего, определяется участием в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот (α -кетоглутарата, пирувата и продуктов реакций трансаминирования валина, лейцина, изолейцина) и в полиферментной системе декарбоксилирования глицина в качестве кофермента [20, 28]. Наибольшая активность ЛК-зависимых ферментов сосредоточена в митохондриях клеток, где и отмечается максимальная ее концентрация. Транспорт ЛК в матрикс митохондрий осуществляется, подобно другим жирным кислотам, карнитиновым челночным механизмом. Благодаря нормализующему действию на ключевые этапы энергетического обмена, ЛК выступает в качестве корректора энергодефицита и гиперлактацидемии при СД. Участие в синтезе коэнзима А обуславливает липотропное действие ЛК и нормализует процессы окисления жирных кислот.

В клетках ЛК способна подвергаться ферментативному восстановлению с образованием дигидролипоевой кислоты (ДЛК). Наличие бокового заместителя в α -положении дитиолонового цикла и двух атомов серы создает дополнительное напряжение в цикле, что способствует разрыву дисульфидной связи и образованию ДЛК (рис. 1).

Окислительно-восстановительная пара ЛК-ДЛК принимает активное участие в реакциях тиол-дисульфидного обмена, влияет на состояние тиоловых групп белков. Этим, возможно, объясняется стимулирующая роль ЛК по отношению к действию инсулина, в механизме которого имеет значение взаимодействие гормона с SH-группами инсулинового рецептора. В механизме повышения чувствительности тканей к инсулину под влиянием ЛК может иметь значение прямое стимулирующее действие на транслокацию глюкозных транспортеров (ГЛЮТ-4) в плазматическую мембрану и другие пострецепторные этапы действия гормона [2, 20].

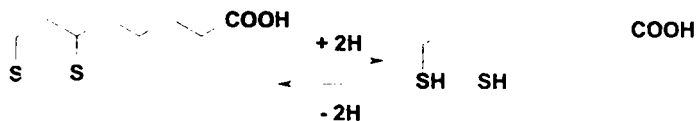


Рис. 1 Окислительно-восстановительная пара ЛК – ДЛК.

Заслуживают внимания антиоксидантные свойства ЛК и ДЛК, реализующиеся как через непосредственное связывание СР кислорода и хелатирование ионов металлов переменной валентности, так и через участие в тиол-дисульфидном обмене и нормализацию функции митохондрий при СД. Хорошая растворимость ЛК в водной и липидной фазе клеток делают ее универсальным антиоксидантом. Действие ЛК на процессы СРО не ограничивается ингибированием ПОЛ, а проявляется также в снижении повреждения ДНК и белков активными формами кислорода [2, 19, 20]. Следует отметить, что в литературе отсутствует четкое разграничение антиоксидантных свойств ЛК и ДЛК, и, по-видимому, существенная часть внутриклеточных эффектов принадлежит именно второму соединению.

Наличие функционального синергизма антиоксидантного действия пары ЛК – ДЛК и витаминов Е и С, глутатиона, убихинона позволило предложить схему их взаимодействия в рамках единой антиоксидантной системы (рис. 2). Доказана способность экзогенной ЛК существенно увеличивать внутриклеточный резерв восстановленного глутатиона, как за счет замещения его в окислительно-восстановительных реакциях, так и за счет пополнения фонда цистеина для синтеза пептида de novo [19, 29]. Однако в небольшом числе работ обсуждается возможность прооксидантного действия ЛК, зависящего от условий применения. Подобная концентрационная инверсия антиоксидантного действия в прооксидантное характерна и для многих других природных соединений.

Ряд физиологических эффектов ЛК, возможно, не только опосредованы ее метаболическими функциями, но и свидетельствуют о самостоятельном сигнальном действии. К таковым можно отнести регуляцию процессов клеточной пролиферации и апоптоза, ингибирование секреции ряда провоспалительных цитокинов, что имеет значение в коррекции дисфункции эндотелия и нормализации синтеза оксида азота у больных СД. Получены данные, свидетельствующие о возможном влиянии ЛК на процессы гликозилирования белков, реализующегося как на стадии образования продуктов Амадори, так и при дальнейших превращениях КПГ. Показано, что ЛК снижает активацию транскрипционного фактора NF-κB, наблюдающуюся при взаи-

модействии КПГ с рецептором RAGE [2, 19, 28].

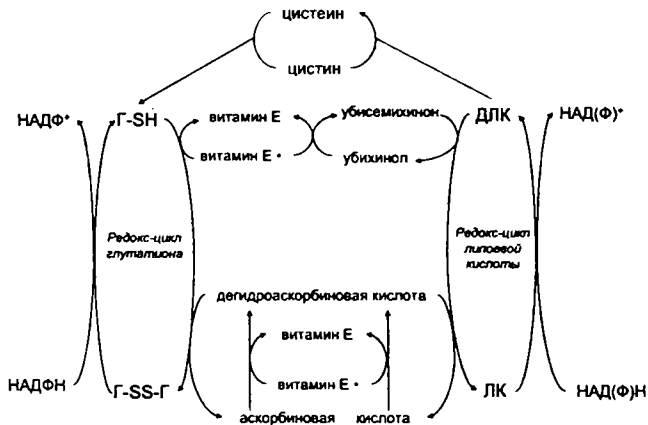


Рис.2 Участие ЛК и ДЛК в антиоксидантной системе клетки (по С.К. Sen, L. Pack-
 et [29] с изменениями).

Г-SH – глутатион восстановленный, Г-SS-Г – глутатион окисленный, витамин Е – феноксидный радикал α-токоферола, НАД(Ф)⁺ и НАД(Ф)Н – окисленные и восстановленные формы никотинамидных коферментов.

Указанные метаболические свойства ЛК обуславливают ее гепато- и нейропротекторное действие. Следует отметить, что фармакологические эффекты ЛК дозозависимы: нейропротекторное действие достигается при назначении лишь высоких доз препарата (300–600 мг/сут.), существенно превышающих профилактические (1–2мг/сут.). В эксперименте выявлена чрезвычайно низкая острая и хроническая токсичность ЛК, поэтому дозы до 60мг/кг в сутки следует считать безопасными. Высокодозированные препараты ЛК успешно применяются в терапии ДН, превосходя по клинической эффективности все другие средства. Препараты ЛК – единственные из числа средств антиоксидантной терапии, клиническая эффективность которых убедительно доказана многоцентровыми исследованиями с участием больших

групп больных СД. Наиболее крупные исследования (ALADIN I, II, III, NATHAN I, II, DEKAN, ORPIL, SYDNEY I, II), а также выполненный на основании 4 из них мета-анализ, показали, что внутривенное введение и лечение таблетированными формами препаратов ЛК приводит к исчезновению жалоб (боли, жжения, онемения, парестезий и судорог мышц конечностей), восстановлению поверхностной и глубокой чувствительности, нормализует скорость проведения импульса, по данным электронейромиографии, и вариабельность сердечного ритма, нарушенную при вегетативной форме нейропатии [4, 12, 31].

В эндокринологической клинике ГКБ № 40 препараты ЛК успешно применяются более 10 лет. Контингент больных СД 1 и 2 типа, поступающий в клинику при наличии нейропатии, как правило, получает лечение инфузионными препаратами ЛК по 600мг 10 - 15 раз с рекомендацией последующего амбулаторного приема 600мг/сут. ЛК per os в течение 1-2 мес. Проведенные наблюдения обобщены в ряде публикаций в отечественной и зарубежной печати [14 – 17, 24].

На фоне применения инфузионной формы ЛК у больных СД 1 и 2 типа в большинстве случаев отмечалось значительное субъективное улучшение, объективизированное снижением баллов по шкале нейропатического симптоматического счета (НСС), нейропатического дисфункционального счета (НДС), «Гамбургского опросника боли», а также увеличением скорости распространения возбуждения по нерву и амплитуды М-ответа при проведении стимуляционной электронейромиографии. При хорошей переносимости лечения, в ряде случаев на 1-й – 2-й неделе терапии нейропатические жалобы временно усиливались, что связано, по-видимому, с восстановлением эндоневрального и увеличением кожного кровотока, контролируемого симпатическими нервами [17]. Лечение по описанной методике сопровождалось улучшением метаболического статуса больных, снижением гликемии, требующей нередко коррекции сахароснижающей терапии, а также снижением концентрации холестерина крови.

Изолированное пероральное применение препаратов ЛК без предшествующей инфузионной терапии также изучалось в нашей клинике и, безусловно, может быть рекомендовано для больных с начальными и средней тяжести проявлениями ДН [6]. Следует отметить, что оптимальная длительность курса терапии ЛК дискутируется и варьировала в разных исследованиях от 3 недель до непрерывного приема в течение 2 лет [10]. Нами накоплен положительный опыт применения препарата ЛК быстрого высвобождения, обладающего особой фармакокинетикой и позволяющего достичь высокой плазменной концентрации действующего вещества при пероральном приеме [14]. Рекомендованная производителем и успешно апробированная в нашей

клинике схема лечения позволяет избежать внутривенных инфузий препарата ЛК без ущерба для конечного эффекта терапии.

Отдельная серия исследований была посвящена оценке геропротективного эффекта перорального приема препарата ЛК в дозе 600мг/сут. в течение 4 недель у больных СД 2 типа [5, 8, 9]. Предпосылкой для выполнения такого рода работы послужили данные об увеличении продолжительности жизни животных на фоне введения ЛК в эксперименте, а также известное многоплановое метаболическое действие данного вещества. Установлено, что под влиянием лечения у больных происходит снижение биологического возраста – интегрального показателя функциональных возможностей, характеризующего индивидуальную степень возрастного повреждения организма человека. В ходе предварительных исследований был продемонстрирован вклад отдельных метаболических нарушений – гипергликемии, неферментативного гликозилирования белков и ОС, а также ведущая роль их совокупности в формировании ускоренного старения организма больного СД [7, 9]. Лечение ЛК в примененном нами режиме обладало противогликозилирующим и антиоксидантным эффектом, что позволяет предполагать их в качестве метаболических механизмов геропротективного действия препарата [5, 8, 9].

Другим серусодержащим антиоксидантом, применение которого при СД получает все большее признание, является таурин. Таурин представляет собой низкомолекулярное соединение (2-аминоэтансульфоновую кислоту), синтезируемое эндогенно из условно заменимой аминокислоты *L*-цистеина, а также поступающего с животной пищей. Метаболический путь синтеза таурина и дальнейшие его ферментативные превращения хорошо изучены (рис. 3) [30]. Долгое время основной ролью таурина считали синтез с его участием парных желчных кислот, главным образом – таурохолевой. Конъюгированные желчные кислоты обладают большей поверхностной активностью, по сравнению с неконоjugированными, а следовательно способствуют лучшему эмульгированию липидов в кишечнике и более надежно защищают от камнеобразования в желчных путях. Несмотря на то, что печень обладает наибольшими запасами таурина, это вещество было обнаружено и в других органах, что дало основание предполагать у него более общие метаболические функции, нежели только участие в пищеварении. На сегодняшний день физиологическими эффектами таурина считают регуляцию ионного транспорта, осмотического давления и как следствие – объема клеток. Универсальна защитная роль таурина при развитии ОС: это соединение обладает антиоксидантным действием и способностью блокировать реакции неферментативного гликозилирования белков. В лейкоцитах таурин ограничивает

негативные последствия избыточной продукции CP при «дыхательном взрыве», обладая избирательной способностью неферментативно связывать гипохлорит-анион и ингибировать миелопероксидазу [3, 18, 28, 30]. Образующийся в результате хлораминовый комплекс таурина обладает малой реакционной способностью, но может спонтанно конденсироваться в тауролидин [30] (рис. 3).

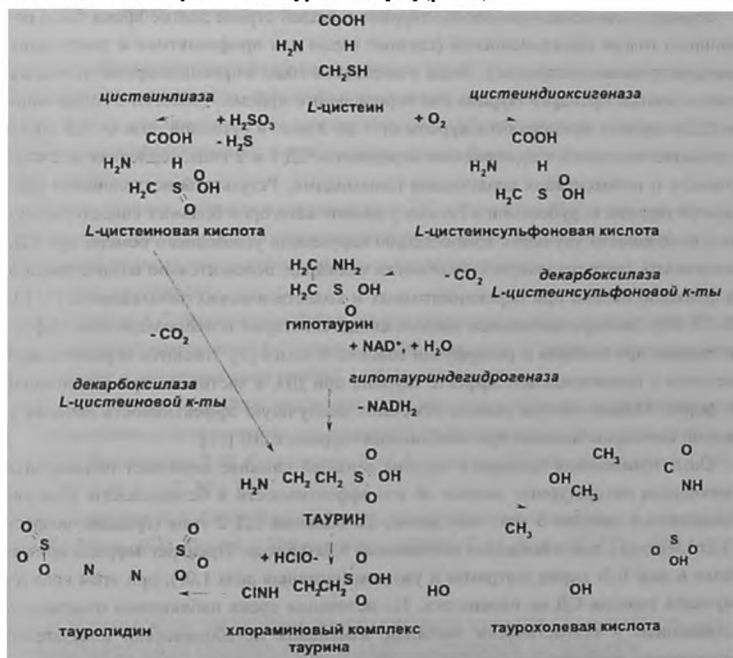


Рис. 3 Биосинтез, метаболизм и антиоксидантное действие таурина (по К. Szymański [30] с изменениями).

Сходным действием обладает таурин и в эндотелии, увеличивая активность антиоксидантных ферментов и синтез оксида азота. Обсуждается роль таурина в качестве антагониста гомоцистеина – признанного фактора риска дисфункции эндотелия и связанных с ней тромбозов. Наконец, в нормализации функции эндотелия под

действием таурина может иметь значение его способность снижать биологическое действие мощнейшего вазоконстриктора - ангиотензина II [13, 30].

Отмечена способность таурина усиливать действие инсулина, возможно, как на рецепторном, так и на пострецепторном этапах. Все вышеперечисленное делает таурин весьма перспективным антиоксидантом именно при СД [1, 13, 22, 27, 30].

Фармакологическое применение таурина в нашей стране долгое время было ограничено только офтальмологией (глазные капли для профилактики и замедления прогрессирования катаракты). Лишь в последние годы в арсенале врачей появился лекарственный препарат таурина для перорального приема. Таблетки с содержанием 0,25г таурина применяются курсом от 1 до 3 мес. в суточной дозе от 0,5 до 3г. В качестве показаний к применению определены СД 1 и 2 типа, сердечная недостаточность и интоксикация сердечными гликозидами. Результаты исследования препаратов таурина за рубежом и в России у данной категории больных свидетельствуют о способности улучшать компенсацию нарушений углеводного обмена при СД, увеличивать сократительную способность миокарда, положительно воздействовать на функцию печени при паренхиматозных и холестатических заболеваниях [1, 13, 22, 27, 30]. Экспериментальные данные свидетельствуют о нейрозащитном эффекте таурина при ишемии и реперфузии головного мозга [3]. Имеются ограниченные сведения о положительном эффекте таурина при ДН, в частности при автономной ее форме. Однако авторы работы отмечают наилучшую эффективность лечения у данной категории больных при комбинации таурина и ЛК [11].

Опыт применения препарата таурина в нашей клинике позволяет подтвердить имеющиеся литературные данные об его эффективности и безопасности. Под наблюдением в течение 3 мес. находились 20 больных СД 2 типа (средний возраст $53,2 \pm 1,0$ года) с длительностью заболевания $5,3 \pm 0,5$ года. Препарат таурина применялся в дозе 0,5г перед завтраком и ужином (суточная доза 1,0г), при этом сопутствующая терапия СД не изменялась. По истечении срока наблюдения отмечались выраженные и статистически значимые изменения метаболических показателей углеводного, липидного и пуринового обмена. Так, гликемия натощак снизилась с $8,2 \pm 1,5$ до $6,4 \pm 1,0$, постпрандиальная гликемия – с $11,0 \pm 2,0$ до $8,4 \pm 0,9$ ммоль/л, концентрации гликозилированного гемоглобина – с $8,1 \pm 1,5$ до $7,3 \pm 1,3\%$. Показатели липидного спектра плазмы по окончании лечения приблизились к терапевтическим целям: концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов снизились с $6,0 \pm 1,6$, $3,4 \pm 0,96$ и $2,5 \pm 0,88$ до $5,3 \pm 1,3$, $3,0 \pm 0,99$, $2,2 \pm 0,82$ ммоль/л, соответственно. Характерен гипоурикемический эффект препарата: концентрация мо-

чевой кислоты снизилась с 270 ± 70 до 240 ± 60 мкмоль/л. Также проведенная терапия способствовала купированию имевшего место синдрома цитолиза гепатоцитов как проявления жирового гепатоза, что проявилось в снижении (с 55–135 до 26–84 МЕ/л) или полной нормализации исходно повышенных активностей АСТ и АЛТ в плазме. У большинства больных терапия препаратом таурина способствовала снижению АД – систолического, в среднем, на 11,5%, диастолического – на 4,5% от исходных величин.

Дальнейшее развитие применения таурина при СД видится нам не только в расширении круга пациентов, использующих данный препарат, но и в получении неопровержимых доказательств его терапевтической эффективности в многоцентровых клинических исследованиях, подобно тому, как это было сделано в отношении препаратов ЛК.

Таким образом, детальное изучение роли ОС в патогенезе СД и его осложнений создало базу для применения серусодержащих антиоксидантов – ЛК и таурина в эффективной терапии этого социально значимого заболевания.

Список литературы:

1. Аметов А.С. Применение Дибикора при сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистой патологии / А.С. Аметов, И.И. Кочергина // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2007. – № 2. – С. 40 – 42.
2. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α – липоевой кислоты / М.И. Балаболкин, В.М. Креминская, Е.М. Клебанова // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 3. – С. 22 – 33.
3. Болдырев А.А. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге / А.А. Болдырев, М.Л. Куклей // Нейрохимия. – 1996. – Т. 13, № 4. – С. 271 – 278.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРЕННОЙ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ МАКРОЛИДАМИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ.

Жаров Н.Н.^{1*}, Бельтюков Е.К.², Смоленская О.Г.²

¹ФГУЗ ЦМСЧ-31 ФМБА России, ²ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

Введение. Пневмония относится к числу наиболее распространенных заболеваний органов дыхания: в среднем в России регистрируется 3,9 случая на 1000 населения в год. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, внебольничная пневмония (ВП) остается одной из актуальных проблем