

На правах рукописи

Горюшкина Оксана Анатольевна

**КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ПОМОЩЬЮ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО
ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2013

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н.Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Васильева Людмила Валентиновна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Минаков Эдуард Васильевич
ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России, профессор
кафедры госпитальной терапии
и эндокринологии

доктор медицинских наук, профессор
Афанасьев Юрий Иванович
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет», заведующий
кафедрой внутренних болезней №1
медицинского института

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 16 декабря 2013 г. в 13.30 час. на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н.Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н.Бурденко Минздрава России

Автореферат разослан « ____ » ноября 2013г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.В. Будневский

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся ведущей причиной инвалидизации населения во многих странах мира, занимая первое место в структуре заболеваемости и смертности населения (Аронов Д.М., 2001; Оганов Р.Г., 2002; Конопля Е.Н., 2007; Кобалава Ж.Д. и соавт., 2008; Мухин Н.А. и соавт., 2008; Sobol A.V. et al., 2005). Около 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС в России и более трети из них имеют стабильную стенокардию, что увеличивает риск смерти от острых коронарных синдромов в 2 раза (Оганов Р.Г., 2002; Мазур Н.А., 2003; Сыркин А.Л., 2005; Арутюнов Г.П., 2008; Warren C., 2002).

Характерными особенностями клинического течения ИБС при сахарном диабете (СД) являются частые безболевые формы, связанные с наличием у больных диабетической автономной нейропатии. Отсутствие адекватной клинической картины приводит к более поздней диагностике, часто уже на стадии тяжёлых осложнений в виде внезапной смерти или недостаточности кровоснабжения (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2002; Бондарь И.А., 2007). Агрессивное течение клинически манифестированной ИБС у больных с СД заставляет с особым вниманием относиться к возможностям первичной профилактики ИБС, к попыткам предотвратить или задержать её развитие.

В настоящее время можно считать установленным фактом участие процессов свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ) в ишемическом повреждении миокарда. Регуляция процессов ПОЛ в организме осуществляется биоантиоксидантами, реагирующими с перекисными радикалами субстрата, ферментными системами, утилизирующими супероксидные анион-радикалы (супероксиддисмутаза), липопероксиды (глутатионпероксидаза) (В.З.Ланкин и соавт., 2005; Белая О.Л., 2007; Bauersachs J., Schafer A., 2004). Окислительный стресс проявляется нарушением баланса в системе прооксидант-антиоксидант в сторону прооксиданта (Мазур Н. А., Зверева И.В., 2009). Установлено, что в условиях недостаточности эндогенной антиокислительной системы организма (АОС) активные формы кислорода (прооксиданты) оказывают прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, способствуя аритмогенной активности миокарда, активизируя прокоагулянтную систему крови, ускоряя деграцию эндотелиального NO, обеспечивающего вазодилатацию (Викторов И.В., 2000; Агеев Ф.Т., 2003; Абакумов М.М., 2005).

Определение уровня продуктов окисления оказалось более информативным при установлении взаимосвязи интенсивности окислительных процессов с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, в частности выраженности стенокардии, аритмии.

Кроме того показано, что классические факторы риска (ФР) развития сосудистых заболеваний — дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет — запускают процессы перекисного окисления, причем, чем больше ФР выявляется у пациента, тем выраженнее протекают процессы окисления (Воробьева Е.Н., 2006).

С оксидативным стрессом связано и повреждающее действие гомоцистеина, как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений (Дедов И.И., 2003; Баранова Е.И., 2004; Котельников М.В., 2004; Verhoef P., et al., 2009). Согласно гомоцистеиновой теории атеросклероза холестерин и липопротеины низкой плотности участвуют в атерогенезе как переносчики гомоцистеина в форме ЛПНП-гомоцистеин-агрегатов (Люсов В.А., 2007; Vollset S.E., 2001; Dinesh K., 2004).

В связи с этим антиоксидантная коррекция окислительного стресса у больных ИБС представляется весьма перспективным направлением терапии. Обоснованным является назначение при ИБС с СД 2 типа препарата мексидол, обладающего антиоксидантным, противовоспалительным действием (Воронина Т.А., 2005).

Среди немедикаментозных методов лечения перспективным представляется лазеротерапия, проводимая с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), доказанными эффектами которого являются обезболивающий, антиоксидантный, адаптирующий и улучшающий микроциркуляцию (Никитин А.В., Васильева Л.В., 2000; Кару Т.И., 2001; Амиров Н. Б., 2004; Козлов В И, 2004; Капустина Г.М. и др., 1996; Малявин А.Г., 2003).

Цель работы — повышение эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа путём коррекции оксидативного стресса с помощью применения в комплексной терапии низкоинтенсивного лазерного излучения и препарата мексидол.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения и состояние основных показателей липидного, углеводного обменов, системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ), гомоцистеина, фибриногена у больных ИБС с СД 2 типа.
2. Оценить динамику клинико-функциональных, биохимических признаков, показателей системы ПОЛ-АОЗ при применении комбинированной терапии с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения и препарата мексидол в сравнении с изолированным назначением лазеротерапии (ЛТ) и препарата мексидол в комплексном лечении больных ИБС с СД 2 типа.
3. Определить возможность снижения дозы нитропрепаратов и β -блокаторов на фоне применения комбинированной терапии.

4. Исследовать динамику качества жизни и проследить катанамнестические результаты лечения больных ИБС с СД 2 типа.

Научная новизна

Проведено комплексное изучение показателей углеводного, липидного обмена, гомоцистеина, фибриногена и показателей системы ПОЛ-АОЗ у больных ИБС с СД 2 типа.

Дано патогенетическое обоснование и показана высокая клиническая эффективность комбинированной терапии в комплексном лечении больных ИБС с СД 2 типа с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения и препарата мексидол.

Доказано, что коррекция оксидативного стресса и нарушений липидного спектра с помощью применения НИЛИ и мексидола является одним из патогенетических механизмов снижения темпов прогрессирования заболевания, уменьшения количества обострений и осложнений в ближайшем и отдалённом периодах.

Показана возможность уменьшения дозы принимаемых нитропрепаратов, β -блокаторов и улучшения качества жизни больных ИБС с СД 2 типа, получавших повторные курсы комбинированной терапии с применением НИЛИ и мексидола.

Практическая значимость

Доказано, что патогенетическое действие комбинированной терапии связано с нормализующим влиянием на липидный спектр крови, обезболивающим, седативным, дезинтоксикационным и улучшающим местное кровообращение эффектами низкоинтенсивного лазерного излучения и антиоксидантным и антигипоксическим действием препарата мексидол, что способствует повышению клинической эффективности лечения больных ИБС с СД 2 и предупреждению осложнений заболевания.

Простота выполнения, хорошая переносимость процедур лазеротерапии, отсутствие побочных эффектов и осложнений при применении лазеротерапии и мексидола делают предлагаемый метод доступным для широкого внедрения в практическое здравоохранение.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных ИБС с СД 2 типа имеются выраженные признаки дислипидемии, гипергомоцистеинемии и оксидативного стресса, что оказывает негативное влияние на особенности клинического течения заболевания и качество жизни больных.
2. Применение комбинированной терапии с использованием НИЛИ и препарата мексидол является патогенетическим методом, оказывающим нормализующее влияние на дисбаланс в системе липидного обмена, гомоцистеина, фибриногена и системы ПОЛ-АОЗ.
3. Включение комбинированной терапии с применением НИЛИ и мексидола в комплексное лечение больных ИБС с СД 2 типа приводит к уменьшению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в

ближайшем и отдалённых периодах наблюдения и улучшению качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в работу кардиологического отделения БУЗ ГКБ №20 г. Воронежа. Полученные данные используются в учебном процессе кафедры терапии ИДПО ВГМА им. Н.Н.Бурденко.

Апробация диссертационной работы

Основные положения диссертации представлены: на научно-практической конференции «Алмазовские чтения 2011», С.-Петербург, (2011г.), на международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии», Харьков (2011г.), совместном заседании кафедр терапии ИДПО и пропедевтики внутренних болезней ВГМА им. Н.Н. Бурденко (2013г.).

Личный вклад автора. Автором лично проведены: сбор анамнеза, анализ данных, полученных при клинико-инструментальном и лабораторном обследовании, разработка и заполнение формализованных карт, динамическое наблюдение больных ИБС с СД 2, анализ и интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, выполнены статистическая обработка и анализ результатов исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4-х глав, включающих обзор литературы, характеристику материалов, методов исследования и лечения, собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, и также библиографического указателя. Диссертация проиллюстрирована 23 таблицами, 11 рисунками. Указатель литературы содержит 120 отечественных и 85 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом для выполнения данного исследования послужили результаты обследования 132 больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа средней и тяжёлой степени тяжести, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении МУЗ «Петропавловская ЦРБ» в период с 2009 по 2010 годы.

Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) устанавливали, согласно Международной классификации Болезней 10 пересмотра (МКБ-10), подготовленной ВОЗ (Женева) и в соответствии с национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2006) на

основании типичных данных клиники (характера и локализации болей, частоты приступов, иррадиации, продолжительности и связи их с физической нагрузкой, времени возникновения, реакции на нитроглицерин), наличия факторов риска, исследования липидного спектра крови, данных ЭКГ. Функциональный класс оценивался в соответствии с критериями Канадской ассоциации кардиологов. Учитывалась также ЭКГ-картина нарушений сердечного ритма, наличие документально подтверждённого перенесённого инфаркта миокарда, регистрация депрессии сегмента ST на 1 мм и более в двух смежных отведениях при суточном мониторинге ЭКГ в отведениях. Диагноз сахарного диабета (СД) устанавливали, согласно МКБ-10. Среди больных было 58 мужчин и 74 женщины, средний возраст которых составил $56,3 \pm 4,61$ лет. Исследование было рандомизированным, открытым, проспективным. Пациенты были ознакомлены со структурой проводимого исследования, с целями, задачами, а также информированы о проведении необходимых диагностических и лечебных процедур. У каждого больного было получено информированное письменное согласие.

Критерии включения: стабильная стенокардия напряжения I-III функционального класса, перенесённый инфаркт миокарда (ИМ), аритмическая форма ИБС, сахарный диабет 2 типа средней и тяжёлой степени тяжести, добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: отказ больного от динамического наблюдения, лечения и обследования, сахарный диабет 1 типа, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда давностью менее 30 дней, декомпенсированная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, острые коронарные синдромы, онкологические заболевания, фотодерматозы.

Дизайн исследования состоял из 3-х этапов:

1 этап – изучение клинико-функциональных особенностей течения ИБС в сочетании с СД 2 типа.

2 этап – анализ состояния системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) на фоне углеводного, липидного обменов, содержания гомоцистеина и фибриногена.

3 этап – сравнительный анализ влияния комбинированной терапии с применением лазеротерапии и препарата мексидол на особенности течения, динамику биохимических показателей и качество жизни больных ИБС с СД 2 типа в ближайшем и отдалённом периодах.

Антропометрические данные оценивали по измерению роста, определению массы тела, индекса массы тела (ИМТ), индекса талия-бедро (ИТБ), на основе которых определяли тип распределения жировой клетчатки.

Оценка углеводного обмена включала определение содержания глюкозы глюкозооксидационным методом на биохимическом анализаторе «Screen master plus» с учётом диагностических критериев сахарного диабета

и нарушений углеводного обмена (ВОЗ), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), индекса инсулинорезистентности (НОМА – IR) по формуле D. Matthews et al. (1985).

Среди показателей липидного обмена определяли общий холестерин (ОХ) на аппаратном анализаторе PS 300 с использованием тест системы «Диакон–ДС», холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) спектрофотометрическим ферментативным методом с использованием полимера и детергента фирмы «Гален», холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) по формуле W. Friedewald (1972), триглицериды (ТГ) спектрофотометрическим методом на анализаторе Flexor E, коэффициент атерогенности (КА) по формуле А.Н. Климова (1977).

Фибриноген (Ф) определяли на оптикомеханическом коагулометре АПГ-2 (Россия) с использованием реактивов фирмы РЕНАМ (Россия). Уровень гомоцистеина (Г) в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов Axis-Shield (Норвегия).

Общую окислительную способность (ООС) крови, содержание малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД) проводили в НИИ ЭБМ ВГМА им.Н.Н.Бурденко.

Электрокардиографическое исследование осуществлялось с помощью аппарата «Мас 1200». Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводилось на аппарате «Кардиотехника 04-8» (Россия) в течение 24 часов, оценивался индекс ишемии миокарда (Мкв*мин). Проводилась двухмерная эхокардиография (ЭХО-КГ) и импульсная эходоплеркардиография на аппарате VIVID-3 по стандартному протоколу с расчётом фракции выброса, линейных и объёмных показателей левого желудочка. Всем пациентам проводился тест с 6-ти минутной ходьбой (6-ШМТ) согласно стандартного протокола. Для оценки качества жизни (КЖ) использовался «Краткий вопросник оценки статуса здоровья» (официальная русскоязычная версия 36-Item MOS Short-Form Health Survey (MOS SF-36)).

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ STATGRAPHICS (версия 6.0). Количественные переменные представлены в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% и 75% - интерквартильный размах в виде 25% и 75% процентилей. Использовали одномерный и многомерный дисперсионный анализ. Сравнение количественных показателей проводили с помощью U-теста Mann-Whitney (для независимых групп). Для анализа корреляций между изучаемыми признаками применяли непараметрический критерий Spearman. Статистически значимы различия были при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные, 132 человека, были разделены на 4 группы:
1 группа – 33 больных ИБС с СД 2 типа, которые в комплексном лечении получали комбинированную терапию, включавшую лазеротерапию (ЛТ) и препарат мексидол (М) по предлагаемым методикам;

2 группа – 33 больных ИБС с СД 2 типа, которые в комплексном лечении получали лазеротерапию по предлагаемой методике;

3 группа – 33 больных ИБС с СД 2 типа, которые в комплексном лечении получали препарат мексидол по предлагаемой методике;

4 группа – 33 больных ИБС с СД 2 типа, получавшие медикаментозную терапию (МТ), согласно современным рекомендациям.

Также была выделена группа практически здоровых лиц – 20 человек для установления нормальных значений исследуемых показателей, с отсутствием в анамнезе хронических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нормальным артериальным давлением (АД), без нарушений липидного обмена, 12 женщин и 8 мужчин в возрасте от 21 до 38 лет.

Группы больных были однородны и сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести, длительности заболевания.

Обследование больных по предлагаемому плану проводилось на 1-3 и 13-14 день пребывания в стационаре и через 6 и 12 месяцев при изучении отдалённых результатов.

Медикаментозную терапию получали все 132 пациента. Лечение стабильной стенокардии проводилось согласно Рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2006) и включало β -блокаторы, пролонгированные нитраты, антагонисты кальция, дезагреганты, ингибиторы АПФ, статины. Лечение СД включало стандартную диету, приём пероральных сахароснижающих препаратов (производные сульфанилмочевины, бигуаниды), у 40,2% (53 больных) инсулина пролонгированного действия в комбинированной (21 больных, 39,6%) и монотерапии (32 больных, 60,4%).

66 больных из двух выделенных групп в комплексном лечении получали лазеротерапию путём надвенозного лазерного облучения крови в области локтевых сосудов, с помощью лазерного полупроводникового аппарата «Матрикс-ВЛОК» (Россия), генерирующего излучение с длиной волны 0,63 мкм и излучающей головки КЛ-ВЛОК-405, с мощностью на конце световода 2,5мВт, время облучения 30 минут, в течение 11 дней и повтором курса через 6 месяцев.

33 больных в комплексном лечении получали препарат мексидол (НПК «Фармасофт»): 5 дней по 100 мг внутривенно капельно в 100-200 мл 0,9% физ. раствора и 7 дней по 100 мг внутримышечно 1 раз в сутки с последующим приёмом по 1 таблетке (0,125 мг) 3 раза в сутки в течение 2-х месяцев и повтором приёма таблетированной формы через 6 месяцев в течение 8 недель.

Среди обследованных больных ИБС у 20 больных (15,2%) отмечалась стабильная стенокардия напряжения I ФК, у 64 больных (48,5%) - II ФК, у 48 больных (36,4%) – III ФК. У 103 больных (78,0%) ИБС сочеталась с гипертонической болезнью I-II ст. Инфаркт миокарда перенес 31 больной (23,5%), компенсированная хроническая сердечная недостаточность выявлена у 132 (100%) больных, различные формы нарушений сердечного

ритма зарегистрированы у 24,2% (32 больных) в виде желудочковой экстрасистолии, мерцательной аритмии.

Длительность ишемической болезни сердца колебалась от 5 до 23 лет.

Продолжительность сахарного диабета у обследуемых пациентов была различной: впервые выявленный отмечен у 8,3% (11 больных), до 15 лет – у 54,5% (72 больных), до 25 лет – у 37,1% (49 больных). В среднем длительность заболевания была 11,4 года.

Тест с 6-ти минутной ходьбой показал снижение толерантности к физической нагрузке (194,3 (180,3: 204,8) м. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру выявило наличие индекса ишемии – 1280,3 (1174,6;1318,7)Мкв*мин).

Анализ табакокурения показал, что среди больных 39,4% (52 человека) курили, из них 29 больных имели стаж курения свыше 5 лет. ИКЧ составил $107,3 \pm 7,4$. Степень нарушений углеводного обмена оценивали по содержанию глюкозы крови натощак, уровню гликированного гемоглобина. Результаты показали, что уровень гликемии натощак в группах больных был достоверно выше, чем у здоровых и составил 9,71 (7,94;11,08) мМоль/л ($p=0,00016$). Также достоверно выше оказался уровень гликированного гемоглобина по сравнению со здоровыми и составил 11,0 (10,7;11,8) % ($p=0,0001$).

Среди всех обследованных больных была изучена наследственная предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ИБС, инсульт, артериальная гипертензия) и сахарному диабету. Проводился опрос на наличие тех или иных заболеваний у близких родственников обследованных (родители, сестры, братья) и развитие данных заболеваний в возрасте до 60 лет. Выявлено, что среди 132 обследованных наследственную отягощенность по ИБС имело 24,2% больных (32 человек), по инсульту – 8,3% (11 больных), по артериальной гипертензии – 46,2% (61 больных), по сахарному диабету – 14,4% (19 больных).

Антропометрические исследования показали, что большинство больных – 84 человека (63,6%) имели висцеральный тип ожирения (ОТ – 118 (109;128), ОТ/ОБ 1,07 (1,04;1,12), ИМТ > 25,0).

Сопутствующие заболевания имелись у 54,5% больных (72 человека). Все они были в стадии ремиссии и не могли оказать влияния на изучаемые показатели. У больных отмечены хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, остеохондроз различных отделов позвоночника, деформирующий остеоартроз. Общая клиническая характеристика больных представлена в таблице №1.

У всех больных изучены особенности метаболических расстройств и выявлены достоверно значимые изменения липидного профиля, содержания гомоцистеина, фибриногена и системы ПОЛ-АОЗ. Анализ данных липидного спектра крови выявил наличие дислипидемии в виде повышения концентрации ХС ЛПНП $\geq 4,0$ мМоль/л и снижения ХС ЛПВП $\leq 1,2$ мМоль/л для женщин и $\leq 1,0$ мМоль/л для мужчин, повышения ОХ до

6,85 (6,04;7,11) мМоль/л, ТГ – 2,68 (2,18;2,97) мМоль/л, ИА – 5,21 (4,87;5,42). Отмечена достоверное повышение уровня фибриногена до 4,6 (3,8;5,4) г/л ($p < 0,05$) и гомоцистеина – до 31,4 (26,8;34,5) мкМоль/л ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми. О выраженности процессов ПОЛ свидетельствовало увеличение содержания малонового диальдегида (МДА) в 3,4 раза по сравнению со здоровыми и общей окислительной способности крови (ООС) в 1,6 раза по сравнению со здоровыми. Система антиоксидантной защиты оценивалась по активности супероксиддисмутазы (СОД), концентрация которой у больных ИБС с СД 2 была ниже в 2,1 раза, что свидетельствовало об угнетении антиоксидантной активности у больных в группах.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Показатель	Больные ИБС с СД 2 типа, n=132	Здоровые n=20
Возраст, лет	56,3 (52,3;57,8)	26,4 (22,8;32,3)
Пол, м/ж	58/74	8/12
Курение, n/%	52/39,4	4/20,0
ИМТ, кг/м ²	32,5(29,4;36,2)*	22,4 (21,3;24,2)
Отягощённая наследственность, n/%	94/71,2	-
Глюкоза крови натощак, мМоль/л	9,71 (7,94;11,08)*	4,4 (4,3;5,4)
HbA _{1c} , %	11,0 (10,7; 11,8)*	6,3 (5,7;6,8)
ИРИ, мМе/мл	15,63 (13,14;17,21)*	6,5 (6,2;7,1)
НОМА-IR	7,24 (6,12;8,03)*	1,51 (1,38;1,75)

*-достоверность отличий в сравниваемых группах ($p < 0,05$)

Большинство обследованных больных - 118 человек (89,4%) жаловались при поступлении на боли в прекардиальной области с иррадиацией, чаще в левую руку (96 больных, 72,7%), шею (21 больной, 16,0%), нижнюю челюсть (15 больных, 11,4%). В большинстве случаев, приступы стенокардии были спровоцированы физической нагрузкой (в 53% случаев), эмоциональной нагрузкой (32,0%) и уменьшались в покое. Эквивалентом боли отмечена жалоба на дискомфорт в грудной клетке, чувство сдавления или жжения (14 больных, 10,6%). Боли у больных сопровождались одышкой (74 больных, 56,1%), сердцебиениями (68 больных, 51,5%), у 14 больных (10,6%) отмечены обморочные состояния и практически у всех больных (123 человека, 93,2%) – тревога и чувство страха. Кроме того, больные жаловались на перебои в работе сердца (43 больных, 35,6%), периодические отёки на ногах (75 больных, 56,8%), слабость (84 больных, 63,6%), плохой сон (58 больных, 44,0%), чувство жажды (49 больных, 37,1%). На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии

левого желудочка, сглаженность или инверсия зубца Т, признаки аритмии (экстрасистолии, тахикардии, мерцательной аритмии). По результатам суточного мониторинга были выявлены эпизоды болевой и безболевой ишемии со снижением сегмента ST – 5,3 (5,1;5,43), средняя продолжительность которых составила 76,4 (75,83;77,14) мин. Количество эпизодов болевой ишемии с длительным (более 10 минут) снижением сегмента ST составило 3,41 (3,28;3,64), безболевой ишемии – 2,5(2,38;2,62). Индекс ишемии составил – 1280,3 (1174,6;1318,7)Мкв*мин). Тест с 6-ти минутной ходьбой показал снижение толерантности к физической нагрузке (194,3 (180,3: 204,8) м. При проведении ЭХО-КГ до начала лечения у больных выявлены значительные изменения показателей размеров, напряжения и сокращения миокарда ЛЖ. У больных отмечено достоверное снижение фракции выброса (ФВ), среднее значение которой составило 52,74 (51,23; 53,12)% ($p < 0,05$) и снижение ударного индекса до 41,90 (40,28;42,33) мл/м² ($p < 0,05$). Снижение выброса практически не отражалось на минутном объёме, вследствие компенсаторного учащения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и показатель составил 4,68 (4,48;4,74)л/мин ($p < 0,001$). Отмечено уменьшение фракции укорочения ЛЖ до 26,48 (24,12;28,54)% и скорости ЛЖ до 0,81 (0,80;0,82) окр/с, вследствие увеличения конечного диастолического объёма при неадекватном возрастании конечного систолического объёма.

При исследовании качества жизни были получены достоверно более низкие показатели по сравнению со здоровыми лицами по 7 шкалам опросника SF-36.

В соответствии с поставленными целью и задачами в комплексное лечение 1 группы больных было включено применение курса лазеротерапии и мексидола по предлагаемой схеме. Для сравнения и определения эффективности проводимой терапии вторая группа получала в комплексном лечении курс лазеротерапии, третья группа – курс мексидола, четвёртая – только стандартную медикаментозную терапию.

Изучив динамику клинических признаков заболевания установили, что быстрее нормализация основных клинико-функциональных признаков наблюдалась в группе больных, у которых в комплексное лечение была включена комбинированная терапия с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения и препарата мексидол по предлагаемым схемам. У пациентов, получавших комбинированную терапию по сравнению со сравниваемыми группами достоверно раньше уменьшились приступы загрудинных болей, одышка, слабость, прекращались сердцебиения, нормализовался сон ($p < 0,05$). При объективном исследовании установлено в этой группе, что раньше нормализовалась частота сердечных сокращений, артериальное давление ($P1-3 < 0,05$). Достоверные изменения в динамике клинических признаков отмечены также в группе больных, получавших лазеротерапию в комплексном лечении, где по сравнению с группой больных, получавших мексидол и медикаментозную терапию, достоверно

раньше уменьшалась одышка, прекращались сердцебиения ($P_{4,5} < 0,05$), снизилось артериальное давление ($P_4 < 0,05$). Продолжительность госпитализации больных в группе, получавших комбинированную терапию составила 12,8 (11,4; 14,3) дня, что оказалось на 1,5 дня меньше, чем при применении только ЛТ, на 1,9 дня меньше, чем при применении только мексидола в комплексном лечении и на 3,6 дня меньше, чем при применении стандартной медикаментозной терапии.

Изучив характеристику загрудинных болей оказалось, что под влиянием комбинированной терапии с применением лазеротерапии и мексидола у больных продолжительность приступов составила $2,13 \pm 0,03$ мин., уменьшившись на 8,77 мин., тогда как в сравниваемых группах уменьшение было менее выраженным и составило 4,53 мин, 3,35 мин., 3,42 мин. соответственно. При этом, у 27,3% (36 больных) уменьшилось их количество, у 68,2% (90 больных) приступы прекратились к концу курса лечения. Из 72 больных (54,5%), у которых отмечены ночные приступы болей, к окончанию курса лечения они сохранялись только у 42 больных (32,0%): 12 больных (9,0%) из которых получали комбинированную терапию, 20 больных (15,2%) получали лазеротерапию, 26 больных (20,0%) – мексидол и 30 больных (22,7%) – медикаментозную терапию. Установлено, что на фоне комбинированной терапии интенсивность болевого синдрома уменьшилась с 2,4 до 0,7 балла к концу курса лечения ($p < 0,05^*$). Менее значительное, но достоверное снижение отмечено при применении лазеротерапии – с 2,5 до 1,0 балла ($p < 0,05^*$), недостоверное снижение отмечено в группе больных, получавших мексидол – с 2,4 до 1,5 балла и медикаментозную терапию – с 2,6 до 1,3 балла ($p > 0,1$) (рис. 1).

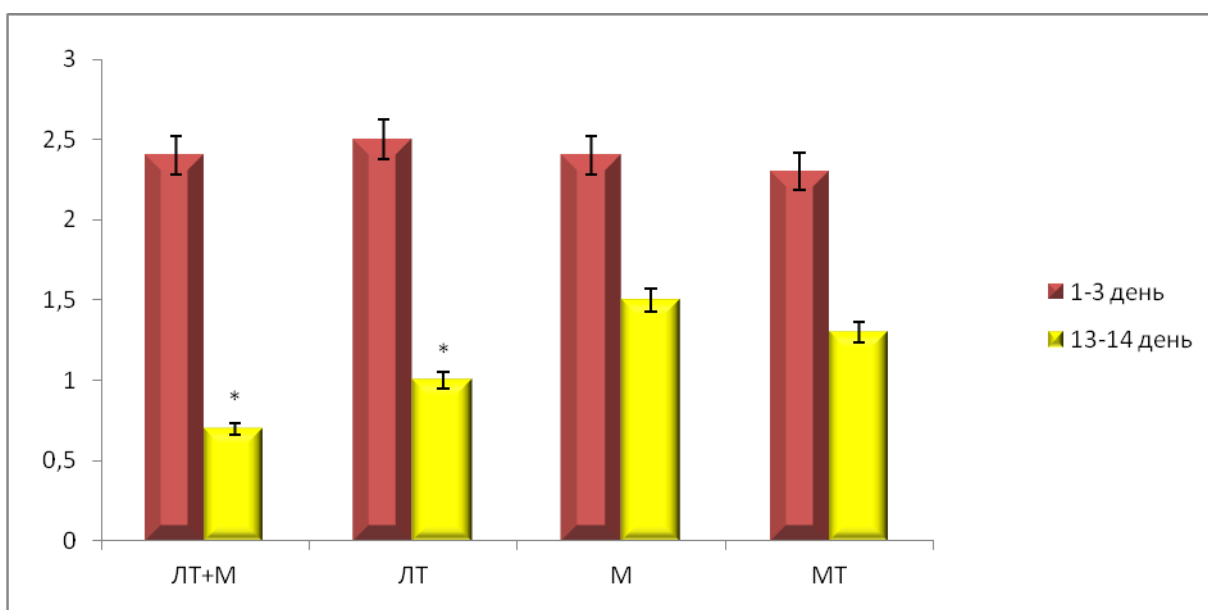


Рис.1 Динамика интенсивности болевого синдрома в группах

Количество приступов загрудинных болей в 1-3 день наблюдения было 9,1 (8,3;9,8), 9,2 (8,6;9,7), 9,0 (8,1;10,2), 8,8 (8,1;9,7) соответственно в группах. К 13-14 дню наблюдения на фоне различных видов терапии количество приступов болей уменьшилось более значительно и достоверно под влиянием комбинированной терапии с применением лазеротерапии и приёма препарата мексидол: до 4,6 (4,0;5,3) ($p<0,05^*$), что оказалось достоверно меньше, чем при применении лазеротерапии на 2,0, мексидола – на 1,9, медикаментозной терапии – на 2,2 (рис. 2).

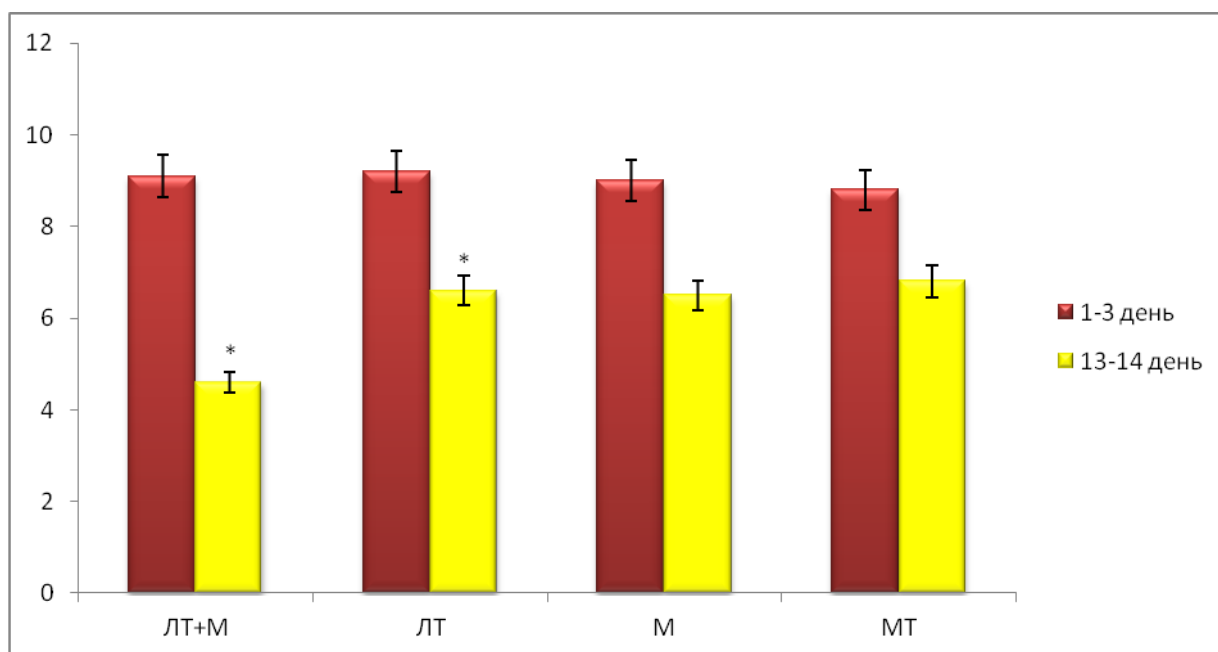


Рис. 2 Динамика среднего количества приступов загрудинных болей в группах

Все больные в исследуемых группах на момент отбора в исследование систематически использовали нитроглицерин. В связи с этим, одним из критериев эффективности лечения нами была выбрана возможность снижения потребности в нитроглицерине под влиянием разных видов терапии. Потребность в нитроглицерине достоверно уменьшилась к концу исследования во всех группах: до 4,3 (4,0;4,9) в группе больных, принимавших комбинированную терапию ($p=0,0002^*$), до 6,5 (6,1;7,0) – в группе больных, получавших лазеротерапию ($p=0,0000^*$), до 6,7 (6,5; 7,1) – в группе получавших мексидол ($p=0,0025^*$) и до 7,0 (6,7;7,7) – принимавших стандартную медикаментозную терапию ($p=0,0000^*$)(рис. 3).

Кроме снижения дозы нитропрепаратов нами изучена возможность снижения дозы β -блокаторов. Объём принимаемых β -блокаторов к концу курса лечения с применением лазеротерапии и мексидола уменьшился на 38,7%, а в сравниваемых группах на 21,7%, 18,8%, 19,0% соответственно.

Применение комбинированной терапии способствовало достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке на 126,8 (122,3;134,7)м

($P_{1,2,3} < 0,05^*$). К окончанию курса лечения в данной группе достоверно уменьшился также интегральный показатель индекса ишемии миокарда на 42,3% ($p < 0,05$). На фоне процедур лазеротерапии он также достоверно уменьшился на 23,7% ($p < 0,05^*$), в остальных группах снижение было менее значимым и недостоверным – на 14,8% и 16,7% соответственно ($p > 0,1$).

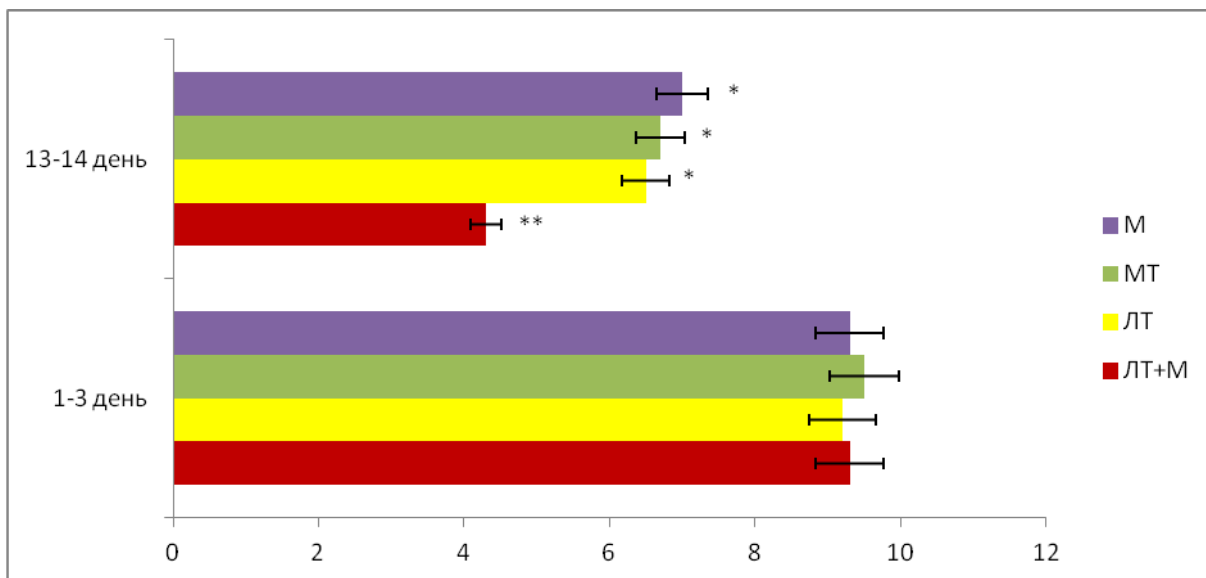


Рис. 3 Динамика приёма нитроглицерина в группах

Результаты ЭХО ГК- исследования показали положительную достоверную динамику скорости левого желудочка (1,11окр/с, $p < 0,001^*$), конечного диастолического и систолического объёмов левого желудочка (116,3мл, $p < 0,05^*$ и 45,18 мл, $p < 0,05^*$), более значимое увеличение ударного выброса ЛЖ – до 67,28 (67,11;67,44)мл ($p < 0,05^*$), фракции выброса ЛЖ – до 59,14 (58,87;59,68)% ($p < 0,05^*$), возрастание ударного индекса ЛЖ до 46,83 (46,24;47,11)мл/м² ($p < 0,05^*$). Величины рассматриваемых показателей в сравниваемых группах также претерпели изменения к концу курса лечения и были достоверны, но менее значимы.

Для определения эффективности проводимой терапии у больных ИБС с СД 2 типа, изучали динамику показателей липидного обмена. под влиянием комбинированной терапии с применением НИЛИ и мексидола на 14 день обследования наблюдалось достоверное снижение концентрации ХС ЛПНП на 21,0%, общего холестерина на 18,4%, триглицеридов – на 20,4%, КА – на 19,8% ($p < 0,05^*$) и достоверное повышение уровня ХС ЛПВП на 17,4% ($p < 0,05^*$) (рис. 4).

В сравниваемых группах также наблюдались достоверные сдвиги в ослаблении атерогенности крови: так при применении лазеротерапии к концу курса лечения наблюдалось достоверное снижение содержания ХС ЛПНП на 12,4%, ОХ на 9,3%, КА на 10,4% ($p < 0,05^*$). При приёме мексидола в комплексном лечении отмечено достоверное снижение содержания ХС ЛПНП на 13,8% и КА на 11,2% ($p < 0,05^*$). На фоне приёме медикаментозной

терапии отмечено достоверное снижение концентрации ХС ЛПНП на 9,3%, ОХ на 6,8% ($p < 0,05^*$).

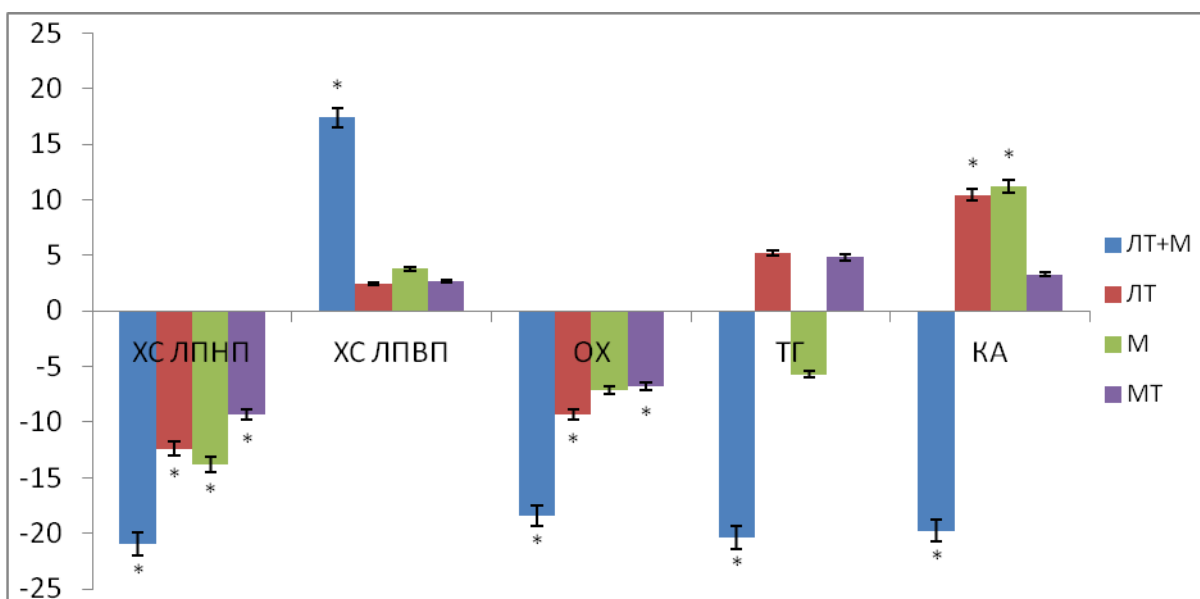


Рис. 4. Динамика уровня показателей липидного спектра в группах

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном гиполипидемическом действии предлагаемой терапии, прежде всего, низкоинтенсивного лазерного излучения, что приводит к устранению гиперхолестеринемии и липидного дисбаланса в целом. Действие НИЛИ усиливается применением курса лечения с помощью препарата мексидол, способствуя нормализации липидного профиля у больных ИБС с СД 2 типа.

Учитывая, что гипергомоцистеинемия признана самостоятельным фактором риска атеросклероза и ИБС, мы изучили динамику содержания гомоцистеина под влиянием различных видов терапии. Установлено, что под влиянием медикаментозной терапии не произошло достоверных изменений содержания гомоцистеина ($p > 0,1$). При применении только лазеротерапии в комплексном лечении наблюдалось достоверное снижение концентрации гомоцистеина с 31,2 (28,3;33,4) мкмоль/л до 24,8 (22,1;26,4) мкмоль/л ($p < 0,05^*$). При применении мексидола на фоне медикаментозной терапии снижение было также достоверным: с 30,8 (27,4; 32,8) мкмоль/л до 22,1 (20,4; 24,3) мкмоль/л ($p < 0,05^*$). При использовании комбинации ЛТ и мексидола снижение концентрации гомоцистеина было достоверным и значимым с 31,4(26,8; 34,%) мкмоль/л до 15,7 (14,8;16,4) мкмоль/л ($p < 0,001^*$) (рис. 5).

Изучая взаимосвязи нарушений липидного спектра и гомоцистеина установили, что больные ИБС с СД 2 с гиперхолестеринемией имеют достоверно более высокий уровень гомоцистеина – 28,6 (26,4;30,1) мкмоль/л, что подтверждается наличием прямой корреляционной связи

между уровнем Гц и содержанием ОХ ($r=+0,44$), Гц и ХС ЛПНП ($r=+0,41$) и обратной корреляционной связи между Гц и ХС ЛПВП ($r= -0,45$).

Изменилось и содержание фибриногена: достоверно под влиянием комбинированной терапии наблюдалось снижение на 13,8% ($p<0,05^*$) и под влиянием изолированного применения лазеротерапии в комплексном лечении – на 14,2% ($p<0,05^*$). В остальных группах снижение было недостоверным и незначительным ($p>0,1$).

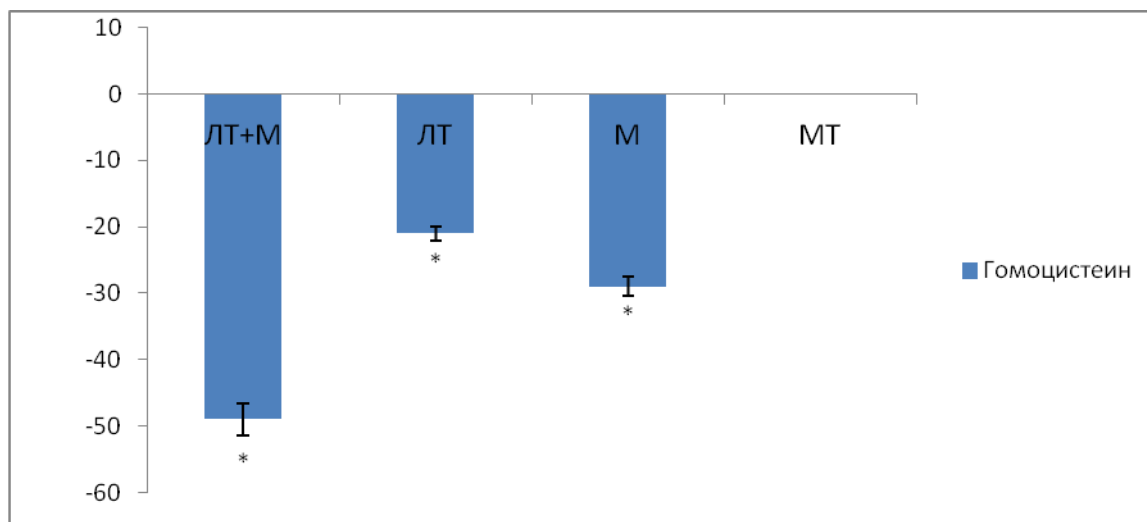


Рис. 5. Динамика уровня гомоцистеина в группах

Положительный эффект комбинированной терапии в целом, в также лазеротерапии в комплексном лечении, выявлен при анализе влияния её на показатели углеводного обмена. Отмечено достоверное снижение уровня глюкозы на 39,7% и 30,4% , HbA1c на 12,3% и 8,4%, индекса НОМА-IR на 48,4% и 34,7% соответственно в группах больных, получавших комбинированную терапию и лазеротерапию, в отличие от больных, получавших только стандартную терапию и препарат мексидол в комплексном лечении ($P2-5<0,05^*$), где не отмечено статистически достоверной динамики указанных показателей ($p>0,1$).

В условиях имеющего место окислительного стресса при ИБС с СД 2 типа, ХС ЛПНП и ОХ являются прооксидантами, способными переокисляться и переокислять такие метаболиты, как белки, жирные кислоты и пр. У исследуемых нами больных ИБС имела место интенсификация перекисного окисления липидов и повышение уровня гомоцистеина, аутоокисление которого, как известно, вызывает образование в плазме крови свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на мембраны клеток и усиливающих атерогенез (Gupta A.,1997).

Исходно повышенный уровень МДА и ООС крови снизился под влиянием различных видов терапии к 13-14 дню исследования. При применении комбинированной терапии концентрация МДА снизилась на

27,0% до 25,12 (23,87;26,20) мкмоль/л, практически достигнув показателей здоровых лиц ($p < 0,001^*$) по сравнению с группой, принимавших стандартную медикаментозную терапию, где снижение было незначительным и недостоверным – на 12%, с 33,71 (32,8;34,12) мкмоль/л до 29,7 (29,1;30,73) ($p > 0,1$). Достоверным было снижение МДА под влиянием приёма мексидола в комплексной терапии – на 17,0%, с 32,84 (32,12;33,47) до 27,38 (27,12;28,14) и только лазеротерапии – на 19,0%, с 33,41 (32,76;34,01) до 27,18 (26,68;28,07) ($p < 0,05^*$).

Показатель ООС крови достоверно снизился на 17,0% под влиянием комбинированной терапии, на 14,0% под влиянием лазеротерапии, на 19,0% при приёме мексидола и на 7% под влиянием медикаментозной терапии ($p < 0,05^*$).

Антиоксидантная защита оценивалась по активности супероксиддисмутазы (СОД), содержание которой до лечения во всех группах было снижено. Достоверное увеличение к концу курса лечения наблюдалось в группе больных, получавших комбинированную терапию – на 37%, где оно достигло предельно допустимых значений ($p < 0,05^*$), что оказалось выше, чем в группе больных, получавших МТ на 15% ($P < 0,05$), где прирост составил 0,9 нг/мл ($p > 0,1$). Значений здоровых лиц достигло содержание СОД в группе больных, получавших только курс мексидола в комплексном лечении, увеличившись на 27% ($p < 0,05^*$). На фоне курса лазеротерапии в комплексном лечении достоверный прирост составил 20%, но значений здоровых лиц содержание СОД не достигло ($p < 0,05^*$) (рис. 6).

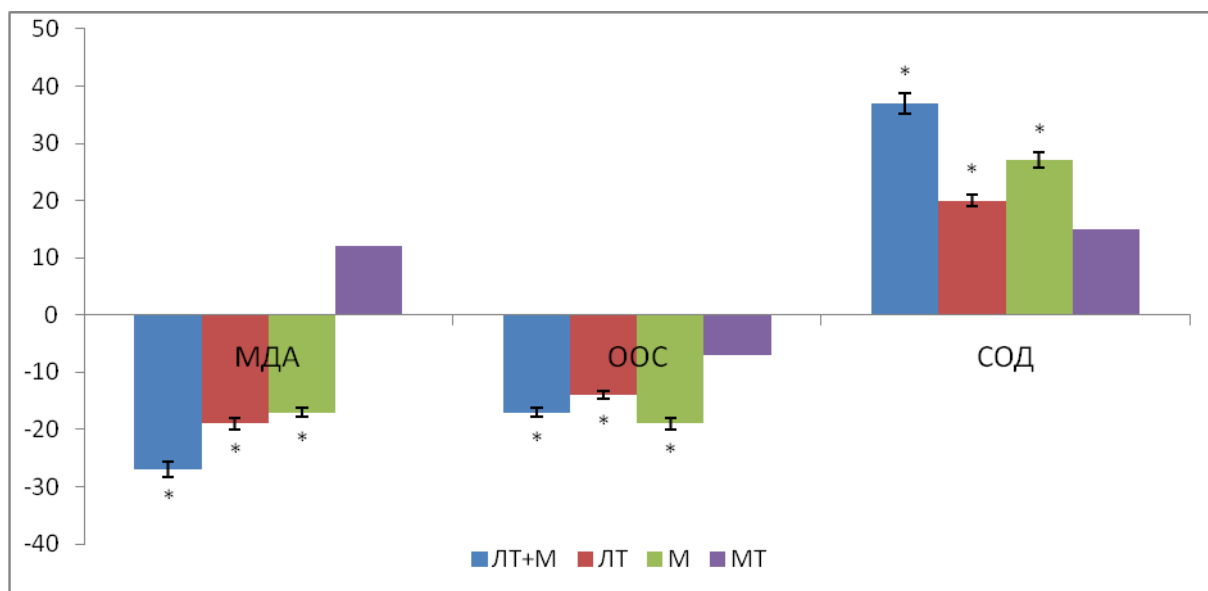


Рис. 6 Динамика уровня показателей системы ПОЛ-АОЗ в группах на фоне различных видов лечения

Оценив средние показатели качества жизни больных ИБС с СД 2 типа в группах, получавших различные виды терапии, по опроснику SF-36

установили более раннее достоверное повышение показателей шкал физического функционирования (PF), ролевого физического функционирования (RF), общего здоровья (GH), социального функционирования (SF), психического здоровья (MH) и уменьшение шкалы интенсивности боли (BP) в группе больных, получавших комбинированную терапию.

Таким образом, доказано, что применение в комплексном лечении больных ИБС с СД 2 типа комбинированной терапии, включающей курс лазеротерапии и мексидола, способствует восстановлению баланса в системе ПОЛ-АОЗ, в первую очередь, за счёт выраженного влияния низкоинтенсивного лазерного излучения и антиокислительного действия мексидола на показатель антирадикальной защиты – супероксиддисмудазу, о чём свидетельствует динамика её содержания у больных, получавших эти виды лечения, по сравнению с больными, получавшими стандартную медикаментозную терапию. Также показана способность предложенной комбинированной терапии инактивировать продукты ПОЛ, что объясняется дезинтоксикационным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим действием низкоинтенсивного лазерного излучения и антиоксидантным, антигипоксическим действием препарата мексидол.

Для выявления взаимосвязи между изучаемыми показателями липидного, углеводного обмена, гомоцистеина, фибриногена и показателей системы ПОЛ-АОЗ с клинико-функциональными признаками заболевания у больных ИБС с СД 2 типа был проведён корреляционный анализ. Выявлены корреляционные связи различной степени выраженности. Прямая положительная корреляционная связь отмечена между содержанием МДА и продолжительностью болевого приступа ($r=+0,32$), среднесуточным количеством приступов ($r=+0,28$), содержанием общего холестерина ($r=+0,39$), ХС ЛПНП ($r=+0,45$), ТГ ($r=+0,42$), глюкозы ($r=+0,42$), ИМТ ($r=+0,44$), гомоцистеином ($r=+0,47$) и отрицательная связь отмечена между МДА и ХС ЛПВП ($r= - 0,40$). Отрицательная корреляционная связь отмечена между содержанием СОД и среднесуточным количеством приступов болей ($r=-0,39$), среднесуточным количеством таблеток нитроглицерина ($r= -0,42$), ХС ЛПНП ($r= -0,50$), ТГ ($r= -0,44$), HbA1c ($r= -0,42$).

Отдалённые результаты лечения были оценены через 6 месяцев у 96 больных, которые получили повторный курс ЛТ и курс мексидола, и через 12 месяцев у 82 больных. Через 6 месяцев у пациентов отмечена положительная динамика показателей липидного спектра во всех группах, видимо связанная с приёмом липидснижающей терапии в составе стандартной медикаментозной терапии. Но при применении ЛТ и мексидола отмечена более выраженная положительная динамика ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, КА ($p<0,05^*$). Исследуемые показатели системы ПОЛ-АОЗ после выписки из стационара были стабильны до повторного курса комбинированной терапии. Положительная динамика содержания

фибриногена и гомоцистеина отмечена через 6 месяцев в группе больных, получавших комбинированную терапию и ЛТ в комплексном лечении, где они снизились на 26,3% и 20,0% соответственно в группах ($p < 0,05^*$). Уровень глюкозы и HbA1c также достоверно сохранялся на уровне выписки из стационара в группе больных, получавших комбинированную терапию ($p < 0,05^*$). Стабильное содержание показателей удалось сохранить через 12 месяцев в группе больных, получивших повторный курс комбинированной терапии. Оценивая эффективность проводимой комбинированной терапии в течение 12 месяцев учитывали частоту различных осложнений в сравниваемых группах (случаи острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), хирургической реваскуляризации миокарда, внезапной сердечной смерти), частоту госпитализаций в течение года по поводу ИБС и СД. Анализ показал, что в группе больных ИБС с СД 2 типа, получавших комбинированную терапию, частота острого инфаркта миокарда была ниже в 3,1 раза, нестабильной стенокардии в 1,5 раза, случаев ОНМК и сердечной смерти не было, хирургическая реваскуляризация была показана 3 больным. 32,6% (8 больных) были госпитализированы повторно в течение 6 месяцев, тогда как в сравниваемых группах их было 40,3% (9 больных), 53,8% (13 больных), 68,4% (18 больных) соответственно в группах и госпитализировались они во все периоды наблюдения.

Таким образом, проведённые исследования показали усиление процессов перекисидации липидов и развитие оксидативного стресса на фоне гипергликемии, гиперфибриногенемии и гипергомоцистеинемии, что оказывает негативное влияние на клинико-функциональные особенности течения ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Применение комбинированной терапии с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения и препарата мексидол, вследствие взаимно усиливающегося антиоксидантного, антигипоксического, дезинтоксикационного эффекта, способствует коррекции метаболических нарушений, нормализации сдвигов липидного спектра крови и показателей системы ПОЛ-АОЗ на фоне положительной динамики основных клинических признаков заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Выявленные дислипидемия, гипергомоцистеинемия, гиперфибриногенемия и дисбаланс в системе перекисного окисления липидов антиоксидантной защиты у больных ИБС с СД 2 типа оказывают существенное влияние на течение заболевания, ухудшая клинико-функциональные признаки и прогноз.
2. Включение в комплексное лечение больных ИБС с СД 2 типа комбинированной терапии с применением низкоинтенсивного лазерного излучения и препарата мексидол является патогенетически обоснованным и позволяет добиться коррекции нарушений в липидном спектре и системе ПОЛ-АОЗ за счёт антиоксидантного и антигипоксического действия

мексидола и дезинтоксикационного, улучшающего местное кровообращение действия НИЛИ, что приводит к улучшению основных клинико-функциональных признаков заболевания.

3. Использование лазеротерапии и мексидола в комплексном лечении больных ИБС с СД приводит к уменьшению частоты и прекращению приступов стенокардии у 68,2% больных, продолжительности приступов в 2,13 раза и снижению интенсивности болевого синдрома на 29%.

4. Применение комбинированной терапии в комплексном лечении больных ИБС с СД 2 типа способствует снижению дозы принимаемых нитропрепаратов на 46,2% и β -блокаторов на 38,7% и улучшению качества жизни.

5. Отдалённые результаты динамического наблюдения за больными, получавшими в комплексном лечении комбинированную терапию с применением НИЛИ и мексидола свидетельствуют о более длительно сохраняющейся ремиссии заболевания и снижении частоты осложнений: острого инфаркта миокарда в 3,1 раза, нестабильной стенокардии – 1,5 в раза, уменьшении числа госпитализаций – в 2,1 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексное лечение больных ИБС с СД 2 типа необходимо включать комбинированную терапию с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения путём надвенного лазерного облучения крови с помощью лазерного полупроводникового аппарата «Матрикс-ВЛОК» (Россия), генерирующего излучение с длиной волны 0,63 мкм и излучающей головки КЛ-ВЛОК-405, с мощностью на конце световода 2,5 мВт, время облучения 30 минут, в течение 11 дней и повтором курса через 6 месяцев и препарата мексидол (НПК «Фармасофт»): 5 дней по 100 мг внутривенно капельно в 100-200 мл 0,9% физ. раствора и 7 дней по 100 мг внутримышечно 1 раз в сутки с последующим приёмом по 1 таблетке (0,125 мг) 3 раза в сутки в течение 2-х месяцев и повтором приёма таблетированной формы через 6 месяцев в течение 8 недель.

2. Предлагаемый метод является патогенетически обоснованным за счёт выраженного обезболивающего, седативного, дезинтоксикационного, улучшающего местное кровообращение действия НИЛИ и антигипоксического и антиоксидантного действия мексидола, взаимноусиливающее действие которых способствует нормализации нарушений липопротеидного спектра, показателей системы ПОЛ-АОЗ, содержания гомоцистеина и фибриногена и на этом фоне повышению терапевтической эффективности лечения больных ИБС с СД 2 типа.

3. Предлагаемая комбинированная методика безопасна, технически доступна, лишена побочных реакций и осложнений и может проводиться и для лечения в стационарных и поликлинических условиях и с профилактической целью.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Демакова О.А. Прогностическое значение метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / О.А. Демакова, Е.М. Васильева // Вестник новых медицинских технологий. –Тула, 2011. – Т.18, № 2. – С.248 – 250.
2. Васильева Л.В. Роль метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа/ Е.М. Васильева, О.А.Демакова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Москва, 2011. – Т. 10, №2. . – С.300-303.
3. Васильева Л.В. Коррекция нарушений липидного и углеводного обмена у больных с метаболическим синдром / Л.В. Васильева, Д.И. Лахин, О.А. Горюшкина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т.19, № 2. – С.253-254.
- 4.Горюшкина О.А. Антиоксидантная терапия в коррекции оксидативного стресса у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа/ О.А.Горюшкина, Е.М. Васильева // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2013. – Т.20, № 2.– С.156-158.

Статьи и материалы конференций:

- 5.Особенности ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа с ишемической болезнью сердца/ Л.В. Васильева, Е.В. Гостева, Е.М. Васильева, О.А. Демакова // Тезисы Всероссийской научно-практ.конф. с международным участием. –Санкт- Петербург, 2011. – С.57.
6. Демакова О.А. Окислительный стресс при ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа / О. А. Демакова, Е.М. Васильева // Алмазовские чтения 2011: тезисы Всероссийской научно-практ.конф. с международным участием. –Санкт- Петербург, 2011. – С.62.
7. Васильева Л.В. Определение взаимосвязей между генетическими характеристиками и хроническим обструктивным бронхитом в сочетании с ишемической болезнью сердца / Л.В. Васильева, О.А. Демакова, Е.Ю. Сулова // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы 35 Международной научно-практической конференции. – Харьков, 2011. – С.23-24.
8. Горюшкина О.А. Значение дислипидемии и гипергомоцистеинемии в развитии метаболических нарушений у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа / О.А.Горюшкина, Е.М.Васильева // ИДПО-30 лет: материалы научно-практ. деятельности сотрудников института дополнительного профессионального образования. – Воронеж, 2012.- С.288-290.