

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Белов В.В., Харламова У.В.

Челябинская государственная медицинская академия

Резюме

Обследовано 100 мужчин с НС. Пациенты рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, сердечно-сосудистому анамнезу и лечению. В группе вмешательства (n=49) проводили НИЛИ, в группе сравнения (n=51) – плацебо-вмешательство. Исследование показателей СРО, нитроксидэргической системы, липидограммы проводили на 2-е и 9-е сутки. ТФН оценивали на 16–18-е сутки с помощью велоэргометрии (ВЭМ).

Под действием НИЛИ у больных НС показано достоверное снижение атерогенных показателей липидного обмена, нормализация содержания ТБК-продуктов, повышение уровня нитритов. Лазерная терапия больных НС сопровождалась достоверным повышением переносимости физической нагрузки у больных II и III классов тяжести НС.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, свободно-радикальное окисление, нитроксидэргическая система, ВЭМ, низкоинтенсивное лазерное излучение.

Совершенствование методов лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца (ИБС) продолжает оставаться одним из актуальных аспектов кардиологии в связи с непрерывным нарастанием заболеваемости, высокими показателями инвалидизации и смертности больных [9]. К настоящему времени модифицированным (прежде всего окисленным) липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) приписывается ключевая роль на всех этапах атерогенеза. Одним из факторов, способствующих повышенному образованию окисленных ЛПНП (оЛПНП), является супероксиданион, образующийся в избытке на фоне угнетения антиоксидантной системы (АОС) у больных нестабильной стенокардией (НС) [8]. Супероксиданион взаимодействует с оксидом азота (NO) с образованием пероксинитрита, стимулирующего воспалительные процессы в сосудах, перекисное окисление липидов (ПОЛ), ослабляющее механизмы защиты от других свободных радикалов, что способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в патогенезе НС [4]. Вместе с тем, результаты изучения процессов свободно-радикального окисления (СРО) и системы L-аргинин-оксид азота в их взаимодействии у больных НС немногочисленны и противоречивы [4,8]. Значительный положительный опыт использования низкоинтенсивного лазерного излучения крови (НИЛИ) открывает возможности применения его у больных ИБС. Воздействие НИЛИ сопровождается рядом терапевтических эффектов: анальгезирующим, антиаритмическим, гипотензивным, что связывают с улучшением функции эндотелия, реологических свойств крови, микроциркуляции, активацией антиоксидантной системы, повышением резистентности организма [12]. Вместе с тем, несмотря на широкое использование НИЛИ в кли-

нике, преобладает эмпирический подход в обосновании указанного метода лечения. Многие механизмы действия и пути реализации лечебного действия НИЛИ до сих пор остаются нераскрытыми, обсуждаются возможные первичные акцепторы энергии гелий-неонового лазерного излучения – молекулы ферментов антиоксидантной защиты, восстановленный гемоглобин, ферменты дыхательной цепи, циклические нуклеотиды, NO – синтетазы [2,10,12]. Оценка влияния НИЛИ на показатели СРО, нитроксидэргической системы, толерантности к физической нагрузке (ТФН) у больных НС неоднозначна. Комплексная оценка обоих звеньев единой системы, функционирующей на основе производства активных кислородных метаболитов, ТФН у больных НС при НИЛИ практически отсутствует.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния НИЛИ на показатели нитроксидэргической системы, процессов СРО, ТФН у больных НС в зависимости от класса НС по С.Намм и E. Braunwald, 2000.

Материал и методы

Под наблюдением находились пациенты, поступившие в кардиологическое отделение ГKB № 8 г. Челябинска в период с 2004–2005годы. Критерии включения в исследование: клинические признаки нестабильной стенокардии, возраст 40–65 лет, мужской пол, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: лабораторные, инструментальные признаки инфаркта миокарда на момент поступления, аритмии на момент поступления (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, пароксизмальные тахикардии, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада II и большей степени, ЖЭС III и большей градации по Лауну),

Таблица 1

Динамика показателей липидограммы, нитроксидазгической системы, СРО ($M \pm m$)

Показатели	Группа вмешательства (n=49)		Группа сравнения (n=51)		Группа контроля (n=28)	p
	2 сутки	9 сутки	2 сутки	9 сутки		
ОХС, ммоль/л	5,41±0,21*	4,90±0,21**	5,51±0,26*	5,92±0,29	5,01±0,03	p3<0,001
ТГ, ммоль/л	2,10±0,19*	1,61±0,12**	1,91±0,11*	1,81±0,15	1,27±0,06	p3>0,05
ХсЛПВП, ммоль/л	1,10±0,02	1,21±0,03	1,17±0,02	1,15±0,02	1,17±0,04	p3>0,05
ХсЛПНП, ммоль/л	3,41±0,21*	2,88±0,20**	3,71±0,25*	4,10±0,26	3,70±0,22	p3<0,05
ТБК, нМ/мл	4,17±0,13*	3,57±0,11**	3,83±0,11*	4,13±0,17	3,56±0,13	p3<0,05
NO ₂ , ммоль/л	17,6±1,85	25,13±2,13**	13,7±1,50	22,23±1,17**	15,82±2,41	p3>0,05
NO ₃ , ммоль/л	8,16±0,52*	12,31±0,63**	9,56±0,55*	9,53±0,49	12,00±6,99	p3<0,05

Примечание: * - различия показателей достоверны у больных обеих групп на 2-е сут и в контроле (p<0,05), ** - различия показателей достоверны внутри групп на 2-е и 9-е сут (p<0,05), p - достоверность различий между группами вмешательства и сравнения на 9-е сутки

хроническая сердечная недостаточность IIА стадии и выше, онкозаболевания, острые инфекции, анемия, геморрагические диатезы, внутрисосудистый гемолиз, психические заболевания. В исследование были включены 100 мужчин (средний возраст — 54±1,0 лет) с ИВ (n=11), IIВ (n=64), IIIВ (n=25) классами тяжести ИС по С.Намм и Е.Браунвальд, 2000.

Все больные были сопоставимы по возрасту, полу, сердечно-сосудистому анамнезу и получали стандартную терапию в соответствии с Российскими рекомендациями, 2004 г. Методом сплошной выборки с помощью генератора случайных чисел пациенты были рандомизированы на 2 группы. В группе вмешательства (n=49) проводили внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК), в группе сравнения (n=51) — плацебо-вмешательство. Эффект плацебо обеспечивался введением плацебо-световода в кубитальную вену, без подключения генератора лазерного излучения. В группу здорового контроля включили 28 практически здоровых мужчин сопоставимого возраста. Сроки начала проведения курса лазеротерапии — 2 сут. с момента госпитализации, длительность курса — 7 ежедневных процедур; экспозиция излучения — 30 мин. на 1 процедуру. Для ВЛОК использовали аппарат АЛОК-1 (длина волны 630 нм, мощность излучения на выходе световода 1 мВт). Биохимические исследования у пациентов

обследуемых групп проводились на 2-е и 9-е сутки. Концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП), ТБК-продуктов (ТБК) определяли в соответствии с рекомендациями И.А. Волчегорского, Э.Н. Коробейниковой [11]. Исследование концентрации метаболитов оксида азота — нитритов (NO₂), нитратов (NO₃) сыворотки крови — осуществляли по методу Емченко Н.Л. и соавт. [5]. ТФН оценивалась с помощью велоэргометрической пробы (ВЭМ) по протоколу Брюса на 16–18-е сутки от начала госпитализации.

Результаты обрабатывались с помощью пакета программ “Statistica” 6,0. При анализе материала рассчитывались средние величины (M), стандартная ошибка среднего (m). Проверка нормальности распределения показателей осуществлялась по критерию ХИ-квадрат и статистической гипотезе равенства нулю асимметрии и эксцесса. Анализ проводился на основе допущения, что все пациенты получали лечение (intention-to-treat analyses). Парные сравнения средних проводились по критерию Стьюдента, множественные — с помощью дисперсионного анализа. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Таблица 2

Показатели нагрузочного теста ($M \pm m$)

Показатели	Группа вмешательства (n=49)	Группа сравнения (n=51)	Группа контроля (n=28)	p
Мощность, Вт	88,01±77,50*	64,82±62,50*	138,21±45,01	p<0,05
Общее время непрерывной нагрузки, мин	5,45±3,87*	3,44±4,25*	8,52±4,06	p<0,05
Двойное произведение	206,95±111,25*	174,87±113,3*	257,31±2,07	p<0,05

Примечание: * — различия показателей достоверны у больных обеих групп и в контроле (p<0,05), p — достоверность различий между группами вмешательства и сравнения.

Таблица 3

Средние значения показателей нагрузочного теста в зависимости от класса НС по С.Hamm и E.Braunwald, 2000 ($M \pm m$)

Класс НС	Показатели	Группа вмешательства	Группа сравнения	p
I	Мощность, Вт	82,5±24,2 (n=4)	77,5±12,8 (n=7)	p>0,05
	Общее время непрерывной нагрузки, мин	6,68±1,4	4,24±0,8	p>0,05
	Двойное произведение	169,0±16,3	189,7±18,1	p>0,05
II	Мощность, Вт	88,6±6,6 (n=34)	65,1±6,7 (n=30)	p<0,05
	Общее время непрерывной нагрузки, мин	5,4±0,3	3,48±0,3	p<0,001
	Двойное произведение	213,5±10,3	179,1±8,9	p<0,05
III	Мощность, Вт	88,2±7,2 (n=11)	56,1±9,6 (n=14)	p<0,05
	Общее время непрерывной нагрузки, мин	5,1±0,4	2,84±0,5	p<0,05
	Двойное произведение	205,9±16,5	157,0±14,4	p<0,05

Примечание: p - достоверность различий между группами вмешательства и сравнения.

Результаты и обсуждение

Показатели липидограммы, нитрооксидэргической системы, СРО у пациентов обследованных групп представлены в табл. 1.

По результатам проведенного исследования выявлено, что у всех обследованных больных до начала лечения концентрации ОХС, ТГ, ХсЛПНП были достоверно выше указанных показателей в группе контроля. На 9-е сутки в группе сравнения уровни вышеуказанных показателей достоверно не отличались от таковых на 2-е сутки, в то время как в группе вмешательства отмечено достоверное снижение уровней ОХС, ТГ, ХсЛПНП в сравнении с результатами исследования концентраций липидов до начала лечения. Статистически значимых отличий концентраций ХсЛПВП в группах не выявлено. При изучении показателей системы СРО в обеих группах до начала лечения отмечено достоверное увеличение уровня ТБК в сравнении с группой здорового контроля. На 9-е сутки в группе сравнения концентрации ТБК достоверно не отличались от таковых на 2-е сутки. В группе вмешательства выявлено достоверное снижение уровня ТБК на 9-е сутки. При оценке показателей конечных метаболитов оксида азота выявлено отсутствие статистически значимой разницы концентраций нитратов в группах. Концентрации нитритов до начала лечения в обеих группах оказались ниже, чем в группе контроля. На 9-е сутки отмечено недостоверное повышение уровня нитритов в группе вмешательства.

Результаты исследования показателей нагрузочного теста у обследованных групп больных представлены в табл. 2. Показатели пробы с физической нагрузкой в обеих группах оказались ниже, чем в группе здорового контроля. Отмечено, что в группе вмешательства общее время непрерывной нагрузки, мощность нагрузки, двойное произведение достоверно выше, чем в группе сравнения.

В табл. 3 приведены результаты ВЭМ у больных НС в зависимости от класса НС по С.Hamm и E. Braunwald, 2000. Как следует из таблицы, у пациентов II и III классов НС в группах вмешательства общее время непрерывной нагрузки, мощность нагрузки, двойное произведение достоверно выше, чем в группе сравнения. Статистически значимых отличий показателей нагрузочного теста у больных I класса НС в указанных группах не выявлено. Данный факт, по мнению ряда авторов, может быть обусловлен тем, что действие квантовой энергии проявляется в большей мере у пациентов с более тяжелым течением заболевания [3].

Случаев ухудшения течения НС на фоне лазеротерапии зафиксировано не было. Выявленное снижение атерогенных показателей липидного обмена под действием НИЛИ, по мнению ряда авторов, может быть обусловлено улучшением функционирования липид-транспортной системы, возможным устранением блокады рецепторного транспорта ЛПНП, быстрым удалением оЛПНП макрофагами, активированными НИЛИ [7,12]. После курса НИЛИ нами выявлено снижение интенсивности окислительного стресса. Вместе с тем, ранее нами было показано, что НИЛИ у больных инфарктом миокарда не оказывает влияния на показатели системы ПОЛ-АОС, что может быть обусловлено разной степенью отклонения исходных показателей ПОЛ-АОС от нормальных значений при различных формах ИБС [1]. Уменьшение содержания ЛПНП, наряду с уменьшением активности СРО, снижает способность ЛПНП окисляться и оказывать повреждающее действие на эндотелий, препятствует разрушению оксида азота (NO), деградации его до пероксинитрита [6]. Вместе с тем, увеличение концентрации метаболитов оксида азота может быть обусловлено распадом нитрозильных комплексов гемоглобина при лазерном облучении с высво-

бождением NO, стимуляцией индуцибельной NO-синтетазы [2,10]. Мы полагаем, что повышение ТФН, в известной мере, связано с улучшением функции эндотелия, снижением интенсивности окислительного стресса. В свою очередь, нормализация показателей СРО, нитрооксидэргической системы приводит, по мнению ряда авторов, к устранению дефицита поступления в клетки полиеновых жирных кислот вследствие уменьшения блокирования их транспорта. Компенсация дефицита полиеновых жирных кислот приводит к оптимизации физико-химических свойств клеточной мембраны с последующим восстановлением адекватного энергообеспечения кардиомиоцита, оптимизации простаглицлин-тромбоксанового обмена, торможению адгезии и агрегации тромбоцитов, улучшению микроциркуляции, расширению коронарных сосудов и увеличению коронарного кровотока, значительному увеличению амплитуды и скорости сокращения сердца, эффективной плотности капилляров, следствием чего является повышение ТФН [7,8,12]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии лазеротерапии на толерантность к физической

нагрузке у больных II и III классов тяжести нестабильной стенокардии, что определяет целесообразность использования НИЛИ у данной категории больных.

Выводы

1. У больных нестабильной стенокардией под действием внутривенной лазеротерапии показано достоверное снижение атерогенных показателей липидного обмена: ОХС, ХСЛПНП, ТГ.
2. Установлено повышение уровня концентрации нитритов после курса внутривенной лазеротерапии.
3. Выявлена нормализация содержания ТБК-продуктов под влиянием ВЛОК у больных нестабильной стенокардией.
4. После курса НИЛИ у больных II и III классов тяжести нестабильной стенокардии отмечено существенное увеличение толерантности к физической нагрузке.
5. Включение в комплексное лечение больных нестабильной стенокардией лазеротерапии эффективно, безопасно и значительно оптимизирует лечение указанного заболевания.

Литература

1. Белов В.В., Волчегорский И.А., Лозовая Л.П. Динамика клинико-функциональных и биохимических показателей у больных инфарктом миокарда при лазеротерапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 3, Ч.2. — с. 63–66.
2. Бриль Г.Е., Бриль А.Г. Гуанилатциклаза и NO-синтетаза — возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения // Лазерная медицина. — 1997. — Т.1, № 2. — с.39–42.
3. Васильев А.П. Влияние мембраностабилизирующей магнито-лазерной терапии на кардиодинамику у больных ишемической болезнью сердца // Тер. Архив. — 2003. — № 12. — с. 19–23.
4. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения // Кардиология. — 1996. — № 11. — с. 4–16.
5. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма // Клини. лаб. Диагностика. — 1994. — № 6. — с. 19–20.
6. Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. — 2002. — № 4. — с. 58–67.
7. Карякина И.Ю., Эмануэль В.Л. Последствия нарушений транспорта липопротеинов (атеросклероз, метаболический синдром — новый взгляд клинической химии) // СПб. — «СПбГМУ», 2001. — 47с.
8. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. — 2000. — № 7. — с. 48–61.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — № 3. — с. 4–8.
10. Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., К.Д.Казаринов Оксид азота, гемоглобин и лазерное излучение // Вестник РАМН. — 2000. — № 4. — с.48–51.
11. Показатели липидного обмена в сыворотке крови практически здорового населения, проживающего в Южно-Уральском регионе в условиях адаптации к климатическим и техногенным воздействиям. Методические рекомендации. Челябинск. 2002. — 48с.
12. Попов К.В. О механизмах реализации клинических эффектов низкоинтенсивной лазерной терапии при ишемической болезни сердца // Бюллетень СО РАМН. — 2005. — Т.117, № 3. — с. 21–25.

Abstract

In total, 100 men with unstable angina (UA) were randomized into two groups, comparable by age, cardiovascular anamnesis and treatment. The intervention group (n=49) received low-intensity laser radiation (LDLR) therapy, the control group (n=51) — placebo intervention. Parameters of free-radical oxidation, nitroxidergic system, and lipid profile were assessed at Days 2 and 9. Physical stress tolerance (PST) was assessed at Days 16–18, by veloergometry.

In UA patients, LILR was associated with substantial decrease in atherogenic lipid profile parameters, normalization of TBA-active product levels, nitrite concentration increase, as well as significant PST improvement in patients with Class II-II UA.

Keywords: Unstable angina, free-radical oxidation, nitroxidergic system, veloergometry, low-intensity laser radiation.

Поступила 22/01-2008