



Корочкин Иван Михайлович

- 1960-1963 — аспирант кафедры
- 1963-1968 — ассистент кафедры
- 1968-1974 — доцент кафедры
- настоящая должность — заведующий кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета, заслуженный врач РФ, лауреат государственной премии СССР, академик лазерной академии

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНВАЗИВНОЙ ГЕЛИЙ-НЕОНОВОЙ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОМБИНАЦИИ С ТРЕНТАЛОМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Корочкин И.М., Облокулов И.У., Федулаев Ю.Н.

Российский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии педиатрического факультета (зав. — проф. И.М. Корочкин), Москва

Резюме

Несмотря на большое количество лекарственных средств для лечения ХСН, рациональная фармакотерапия не всегда осуществляется правильно, особенно при применении комбинации лекарственных средств. Проведена оценка влияния комбинированной терапии гелий-неоновым лазером и ингибитором ФНО- α (тренталом) на динамику показателей провоспалительных цитокинов, острофазных белков, гемодинамику и клинические проявления у больных с ХСН. В исследование включено 75 больных в возрасте от 49 до 71 лет с ХСН НК II-III ст. Оценка эффективности комбинированной фармакотерапии включала изучение динамики провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкина-6), острофазных белков (СРБ, фибриногена, ЛДГ), морфофункциональных параметров сердца и клинических проявлений заболевания. Фармакотерапия больных ХСН НК II-III ст. должна быть комбинированной. Наиболее эффективной является комбинация стандартной терапии с применением низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного излучения методом внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) и трентала: ФНО- α , ИЛ-6 снизились на 64,8% и 30,7% ($p < 0,001$) соответственно, уровень фибриногена, СРБ, ЛДГ снизились достоверно. ФВ увеличилась на 13%, степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка — на 14,1%. При анализе диастолической функции левого желудочка: пиковая скорость раннего наполнения ЛЖ (ПСРН) увеличилась на 13,8%. Пиковая скорость позднего наполнения ЛЖ (ПСПН) снизилась на 9,8%. Модуль упругости (МУ) и коэффициент жесткости (КЖ) ЛЖ снизились на 12% и 15,7% соответственно.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, провоспалительные цитокины, острофазные белки, гелий-неоновый лазер, трентал.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — наиболее частое осложнение всех органических болезней сердца. Она отмечается не менее чем у 1-2% взрослого населения, у 10-25% лиц старше 75 лет. По результатам Фремингемского исследования, частота впервые установленного диагноза ХСН составила 2,5-2,7 на 1000 всех обращений в год, а число больных ХСН составило 2% от всех госпитализированных в стационары.

В последние годы, в дополнение к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической и нейрогуморальной концепциям прогрессирования ХСН, получила развитие теория иммунной активации [7]. В настоящее время иммунная теория патогенеза ХСН привлекает все большее число сторонников [2]. Хорошо известно, что иммунная система организма отвечает не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любые стрессовые воздействия, которые способствуют возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности, в том числе — на ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию [1].

К иммунологическим маркерам, клиническое значение которых в последние годы является предметом наиболее интенсивных исследований в кардиологии, относятся белки острой фазы воспаления, показатели активации иммунитета (провоспалительные цитокины). В настоящее время в патогенезе ХСН достаточно подробно изучена роль фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 и С реактивного белка (СРБ) [2,3]. Mann et al. показали, что цитокины ФНО- α , ИЛ-6 играют важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови, развитии гиперлипидемии, нарушении регулирования сосудистого тонуса, развитии острых коронарных синдромов, формировании эндотелиальной дисфункции. Кроме того, повышенный уровень ФНО- α способствует развитию сердечной кахексии или синдрома растраты (потери) у пациентов с терминальной стадией ХСН, характеризующегося потерей массы тела и анорексией [4].

Проблема лечения ХСН продолжается оставаться актуальной в современной кардиологии и является одной из ведущих медико-биологических и социальных проблем здравоохранения во всех странах мира. Важно подчеркнуть, что любой длительно текущий хронический процесс с его весьма сложными и многофакторными звеньями патогенеза требует столь же многопрофильного подхода к совокупной терапии. Недостаточная эффективность терапевтических методов лечения послужила основой для разработки и клинического внедрения ряда немедикаментозных методов лечения данной категории больных (в частности, лазерной терапии) [5]. В многочисленных предыдущих исследованиях в области применения ге-

лий-неоновой лазеротерапии в клинике внутренних болезней, проведенных профессором И.М. Корочкиным (1989), показано уменьшение белков острой фазы крови и кардиоспецифических ферментов при инфаркте миокарда, уменьшение перинфарктной зоны, улучшение обменных процессов в миокарде, диуретический эффект, снижение активации симпатoadrenalовой системы, улучшение показателей центральной и периферической гемодинамики, что послужило поводом для включения в традиционные методы лечения гелий-неонового лазера.

В ранних работах И.М. Корочкина показано значительное увеличение уровня катехоламинов (КА) при застойной недостаточности, по мере прогрессирования, в 2,5 раза, особенно при отеке легких [7]. Доказана прямая корреляционная зависимость уровня провоспалительных цитокинов и содержания КА при прогрессировании сердечной недостаточности [6].

Интересным представляется факт, что применение трентала у пациентов с ХСН улучшает сократительную функцию левого желудочка и прогноз больных, что, вероятно, можно объяснить ингибирующим влиянием препарата на ФНО- α [4].

Цель данного исследования — изучение динамики показателей провоспалительных цитокинов на фоне комбинированной терапии гелий-неоновым лазером и ингибитором ФНО- α (пентоксифиллином) у больных с ХСН.

Материал и методы

Обследовано 75 больных хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 49 до 71 лет: женщин — 43, мужчин — 32. Тяжесть ХСН оценивалась по классификации Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко (1935г). В исследование не включали больных с острыми формами ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), клапанными пороками сердца, инфекционными заболеваниями сердца, аутоиммунной, эндокринной патологией, а также почечной недостаточностью. У всех пациентов изучены история заболевания, особенности течения болезни.

Все больные были разделены на три группы (табл. 1):

I-й группе больных (25) проводилась стандартная терапия (иАПФ, диуретики, β -адреноблокаторы, а также назначаемые по показаниям сердечные гликозиды);

у II-й группы больных (25) стандартная терапия сочеталась с применением низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного излучения методом внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК). Для лазерной терапии использовался аппарат «АЛОК-1», работающий в следующем режиме: длина волны — 0,63 мкм, мощность импульса — 1,0-1,2 мВт. Время

Таблица 1

Характеристика групп больных

Группы больных	1 группа (n=25)	2 группа (n=25)	3 группа (n=25)
Мужчины	10	10	12
Женщины	15	15	13
Возраст	49-71	49-71	49-71
ПИКС	15	15	16
АГ	17	17	17
Мерцательная аритмия	5	5	7

воздействия на кровь — 12-15 мин, курс терапии — 5 сеансов. Все больные ежедневно получали аевит в дозе 600 мг, начиная с первой процедуры, для профилактики активации перекисного окисления липидов;

III-й группе больных (25) проводилась комбинированная терапия (традиционная терапия + ВЛОК + трентал).

Эффективность различных схем терапии изучалась на основании снижения уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, показателей специфических ферментов и острофазных белков крови (ЛДГ, СРБ, фибриноген), параметров ЭхоКГ в виде систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Показатели систолической функции оценивались фракцией выброса (ФВ) и степенью укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу, показатели диастолической функции оценивались пиковой скоростью раннего наполнения (ПСРН) и пиковой скоростью позднего наполнения (ПСПН) левого желудочка и модулем упругости (МУ) левого желудочка. Коэффициент жесткости ЛЖ определялся соотношением величин потоков медленного и быстрого наполнения.

В сыворотке крови больных уровень ФНО- α , ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-системы и реагенты ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Биохимические и функциональные исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения и сопутствующие заболевания.

Результаты

У всех больных с ХСН показатель ФНО- α колебался от 5,0 пг/л до 13,2 пг/л, содержание ИЛ-6 коле-

балось от 14,6 пг/л до 43,7 пг/л, что значительно превышало таковые у здоровых лиц.

В первой группе больных, где проводилось стандартное лечение, достоверного снижения ФНО- α не наблюдалось, а уровень ИЛ-6 снизился на 13,2%.

При анализе показателей провоспалительных цитокинов во второй группе больных, которым проводилось стандартное лечение в комплексе с ВЛОК, отмечено достоверное снижение ФНО- α на 54,5% и ИЛ-6 — на 54,1%. Наибольшее снижение ФНО- α (на 64,8%) наблюдалось в третьей группе больных, показатель ИЛ-6 снизился на 30,7% (табл. 2).

Показатели острофазных белков крови — фибриноген, ЛДГ — в 1-й группе снизились, по сравнению с исходными показателями, соответственно на 13,8%, 19,9%; во 2-й группе — на 19,2% и 16%, а в 3-й группе — на 44,3%, 29,8% соответственно. Уровень СРБ в 1-й группе снизился с 24,5 до 10,51 мг/л, во 2-й группе — с 28,4 до 11,30 мг/л; наилучший результат получен в 3-й группе — с 24,5 до 5,10 мг/л ($p < 0,001$) (табл. 3).

Показатели систолической функции левого желудочка ФВ в 1-й группе увеличились — на 7,5%, во 2-й группе — на 8,7%, наилучший результат был в 3-й группе, где ФВ увеличилась на 13%; степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка увеличилась в 1-й группе на 10,3%, во 2-й группе — на 13,8%, в 3-й группе — на 14,1% (табл. 4).

При анализе диастолической функции левого желудочка ПСРН в 1-й группе увеличилась на 5,6%, во 2-й группе — на 9,1%, в 3-й группе — на 13,8%. ПСПН снизилась в 1-й группе на 2,8%, во 2-й группе — на 5,2% и в 3-й группе — на 9,8%. Модуль упругости (МУ) ЛЖ в 1-й группе снизился на 4,9%, во 2-й и 3-й группе — достоверно на 7,2% и 12% соответственно. Коэффициент жесткости ЛЖ в 1-й группе снизился

Таблица 2

Динамика ФНО, ИЛ-6 на фоне проводимой терапии ($M \pm m$)

Группа показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФНО (пг/мл)	8,76 $\pm$ 0,42	7,83 $\pm$ 0,40	8,53 $\pm$ 0,50	5,52 $\pm$ 0,38***	8,90 $\pm$ 1,10	5,40 $\pm$ 0,60***
ИЛ-6 (пг/мл)	29,17 $\pm$ 1,50	25,75 $\pm$ 1,24**	30,76 $\pm$ 1,99	19,95 $\pm$ 1,14***	31,40 $\pm$ 2,80	24,01 $\pm$ 1,90***

Примечания: n-количество обследованных больных; p- уровень значимости; *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$.

Таблица 3

Динамика ЛДГ, фибриногена, СРБ (М±m)

Группа	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЛДГ (Ед/л)	401,3±22,1	366,6±19,5*	421,1±20,4	363,0±18,9**	422,6±21,9	325,4±17,0***
Фибриноген (г/л)	3,20±0,20	2,81±0,19*	3,10±0,22	2,60±0,16**	3,32±0,23	2,30±0,11***
СРБ (мг/л)	24,5±5,90	10,51±4,5*	28,4±5,70	11,30±4,02***	24,5±5,50	5,10±2,71***

Примечания: *-p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001.

Таблица 4

Динамика показателей систолической функции ЛЖ (М±m)

Группа	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФВ, %	54,1±1,20	58,2±1,60*	53,9±1,10	58,6±1,20**	54,2±1,30	61,3±1,20***
%ΔS	29,1±0,81	32,1±0,90**	28,9±0,80	32,9±0,90***	29,0±0,80	33,1±0,90***

Примечания: *-p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001.

Таблица 5

Динамика показателей диастолической функции ЛЖ (М±m)

Группа	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ПСРН, см х сек	58,1±1,20	61,4±1,40*	57,8±1,20	63,1±1,40**	57,2±1,19	65,1±1,21***
ПСРН, см х сек	54,7±1,20	53,2±1,30	54,1±1,31	51,3±1,19*	55,4±1,29	50,0±1,17***
МУ, ед	4,10±0,19	3,90±0,18	4,20±0,19	3,90±0,16*	4,20±0,21	3,70±0,14*
Козф. жесткости ЛЖ	3,20±0,24	3,01±0,28	3,30±0,23	2,90±0,21	3,20±0,24	2,70±0,17*

Примечания: *-p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001.

на 5,95%, во 2-й группе — на 12,2% и в 3-й группе — на 15,7% (табл. 5).

Клинические проявления ХСН (отеки нижних конечностей, одышка при нагрузке, сердцебиение) быстрее регрессировали у больных 3-й группы, срок пребывания которых в стационаре сократился в среднем на 4 дня по сравнению с первой группой. В 3-й группе больных, получавших комбинированную терапию, отмечено увеличение суточной мочи на третьи сутки после начала терапии на 450-730 мл, что составило в среднем 1550-1700 мл/сутки, тогда как в 1-й группе суточное количество мочи составило, в среднем, 1250 мл/сутки.

При анализе электролитного баланса крови во всех группах больных отмечено уменьшение концентрации натрия в плазме крови и увеличение экскреции его с мочой. Концентрация калия в плазме крови, напротив, несколько увеличилась, а экскреция с мочой уменьшилась, но эти изменения были недостоверны.

Во всех группах больных до и после лечения измерялась масса тела. В 1-й группе средний вес тела до лечения составлял 91,5±3,5 кг, после лечения вес тела уменьшился на 5% и составил 88±2,5 кг; во 2-й группе средний вес тела до лечения был 92,5±2,0 кг, после лечения уменьшился на 7% и составил 86±1,8 кг. Максимальное снижение массы тела наблюдалось у больных 3-й группы — с 93±2,7 кг до 85,5±2,0 кг, что составило 9%.

Результаты исследования показали, что включение в терапию больных с ХСН инвазивного метода лазеротерапии и трентала приводит к потенцированию противовоспалительного эффекта, что характеризуется снижением уровня провоспалительных цитокинов, улучшением показателей центральной гемодинамики и уменьшением сроков госпитализации в сравнении с больными, получавшими стандартную терапию.

Выводы

1. Проведенное исследование показало преимущество комбинированной терапии ХСН с применением низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного облучения крови по сравнению со стандартным лечением.

2. На фоне комбинированной терапии с ВЛОК у больных ИБС с явлениями сердечной недостаточности при улучшении клинического состояния выявлено достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов, что привело к уменьшению времени компенсации сердечной недостаточности.

3. Наблюдаемая после ВЛОК перестройка в системе общей гемодинамики, в результате которой уменьшается пред- и постнагрузка на сердце, вероятно, обеспечивает более экономичный режим работы сердечной мышцы и снижает потребность миокарда в кислороде.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Марев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности; возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология.-2001.-№5.-С.100-104.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности // Украинск. мед. ж.-1999.-№6(14).-С.51-58.
3. Ситникова М.Ю., Хмельницкая К.А. и др. Влияние ингибиторов АПФ на цитокиновую активацию и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // Гедон Рихтер в СНГ.-2001.-№4(8).-С.62-64.
4. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность- 2002-№2 (12).-С.87-91.
5. Корочкин И.М. Применение низкоэнергетических лазеров в клинике внутренних болезней // Российский медицинский журнал-1997-№5-С.4-10.
6. Поскребышева А.С., Гриневич В.В., Смурова Ю.В., Шостак Н.А., Акмаев Э.Г. Нейроиммунноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Успехи физиологических наук-2003-том 3, №3-С-3-20.
7. Корочкин И.М., Оганов Р.Г., Виноградова И.В., Матвеева И.В. Содержание катехоламинов в плазме крови и экскреция их с мочой у больных с застойной недостаточностью кровообращения // Кардиология.- 1972- №11-С-45-50.
8. Bachetti T., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation // Eur. Heart J.-1998.-V.19.-P.681-682.