

УДК 615.849.19:616.018.74-616.1

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ
НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ

Н.М.БУРДУЛИ, Е.Ю.ГИРЕЕВА*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости и смертности, являясь одной из главных причин постоянной или длительной утраты трудоспособности. Процент инвалидизации от ишемической болезни сердца приблизился к 40% среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, причем значительную часть инвалидов составляют лица трудоспособного возраста. В настоящее время отмечается большой интерес к изучению нарушений функции эндотелия при разных формах ишемической болезни сердца и ее осложнениях. Накопленные сведения о роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений привело к формированию концепции об эндотелии, как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих к сердечно-сосудистым заболеваниям [1]. Барьерная роль эндотелия сосудов как активного органа определяет его главную роль в организме человека – поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация и вазоконстрикция); анатомического строения сосудов (синтез и ингибирование факторов пролиферации); гомеостаза (факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов). Факторы риска ИБС: гиперхолестеринемия, гипергомоцистемия, артериальная гипертензия, курение – сопровождаются нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации как в коронарном, так и в периферическом кровотоке. Среди множества биоактивных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота – NO [2].

При стабильной стенокардии способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы, в том числе NO, снижается. Одновременно усиливается образование сосудосуживающих факторов и формируется дисфункция эндотелия [9]. На сегодняшний день концепция эндотелиальной дисфункции считается одним из универсальных механизмов патогенеза ИБС [4,5,7]. Недостаточная продукция или ускоренный распад NO приводят к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нарушением функции эндотелия. К их числу относятся стенокардия, атеросклероз, артериальная гипертензия. Лечение таких патологических состояний требует устранения дисфункции эндотелия и компенсации недостаточной продукции эндотелиального оксида азота. В клинической практике используют ряд лекарственных веществ, чаще всего нитровазодилаторов, L-аргинина, которые с этой задачей справляются. Вместе с тем фармакологические препараты коррекции дефицита оксида азота имеют свои отрицательные стороны. Длительное введение доноров NO может привести к ингибированию его эндогенного синтеза в эндотелии по механизму отрицательной обратной связи [6]. Поэтому особый интерес представляет поиск нефармакологических методов стимуляции эндогенной продукции оксида азота и, соответственно, устранению дисфункции эндотелия.

Одним из немедикаментозных методов лечения является низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). Несмотря на широкое использование НИЛИ в кардиологии, до сих пор преобладает эмпирический подход в обосновании указанного метода лечения. Многие механизмы действия и пути реализации НИЛИ до сих пор остаются нераскрытыми.

Цель исследования – изучение влияния НИЛИ на показатели нитрооксидэргической системы, характеризующих функцию эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы исследования. Обследовано на базе КБ скорой помощи г. Владикавказа 107 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в возрасте от 45 до 74 лет, из них: 49 мужчин, 58 женщин, средний возраст 61,1±4,47. Длительность заболевания составляла 5,3±3,6 лет. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц с благоприятным в отношении атеросклероза семейным анамнезом и отсутствием факторов риска. Все больные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании, включающее клиническое, лабораторное обследование, диагностические пробы, мето-

ды изучения функции эндотелия, липидного профиля, реологических свойств крови, продуктов ПОЛ и ферментов антиоксидантной защиты. Исследование прошло экспертную оценку и одобрено этическим комитетом ГОУ ВПО СОГМА Росздрава.

Отбор больных проводился случайным методом с исключением больных с тяжелой сопутствующей патологией. В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, перенесшие инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев до начала исследования; страдающие экстрасистолией высоких градаций (IV-V ФК по Lown-Wolf); пароксизмами желудочковой тахикардии; с установленным искусственным водителем ритма; с выраженной недостаточностью кровообращения III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; с острыми воспалительными заболеваниями; в течение последнего года принимавшие антигиперлипидемические средства; с заболеваниями, которые могли явиться причиной вторичных гиперлипидемий (гипотиреоз, сахарный диабет); с диспротеинемией; с хроническими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени, почек в стадии обострения; с патологией кроветворных органов; со злокачественными новообразованиями.

Диагноз ИБС устанавливался в соответствии национальными клиническими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2008) на основании типичных клинических проявлений стенокардии (характер и локализация болей, частота приступов, иррадиация, продолжительность, связь с физической нагрузкой, время возникновения, реакция на нитроглицерин); наличия факторов риска; исследования липидов крови, данных инструментального обследования – ЭКГ в покое (депрессия сегмента ST, патология конечной части желудочного комплекса). Функциональный класс стенокардии определяли по критериям Канадской ассоциации кардиологов (1976).

Все больные проходили два основных этапа клинико-диагностического исследования. Первый – общеклиническое обследование, включающее проведение общего анализа крови, мочи, определение липидограммы, ЭКГ. Второй этап включал определение уровня стабильных метаболитов оксида азота и фактора Виллебранда в плазме крови. Все больные были обследованы в динамике лечения – до назначения курса терапии и после ее завершения. Больные были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести и длительности основного заболевания и случайным методом были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Больные контрольной группы получали только медикаментозную терапию в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК РФ 2008, включающую: нитраты, β-адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция, антиагреганты, кардиопротекторы. Пациенты основной группы наряду с медикаментозной терапией получали ВЛОК.

Биохимические исследования у пациентов обследуемых групп проводили на 2 и 14 сутки. Уровень метаболитов NO (т.е. суммарную концентрацию нитратов и нитритов NOx) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Интенсивность окраски определяли с помощью иммуноферментного анализатора Victor2 фирмы Perkin Elmer, измеряя оптическую плотность образцов в стандартном 96 – луночном планшете, при длине волны 540 нм. Для построения калибровочной кривой использовали 1 М раствор NaNO₂ в воде. Количество нитрит – иона рассчитывали в мкмольях по калибровочной кривой, построенной со стандартным раствором NaNO₂. Для измерения концентрации нитрита плазму инкубировали с реактивом Грисса без добавления VC13, а концентрацию нитратов рассчитывали, вычитая из уровня суммарных метаболитов содержание нитритов. Для оценки степени нарушений эндотелиальной функции определяли активность фактора Виллебранда на агрегометре фирмы «SOLAR», Беларусь [8].

Курс лазерной терапии проводился в первой половине дня с помощью аппарата лазерной терапии «Матрикс-ВЛОК» (производство фирмы «Техника», Россия) с длиной волны 0,63 мкм, мощностью излучения на выходе из магистрального световода 1,5-2,0 мВ, непрерывный режим излучения. Курс ВЛОК состоял из ежедневных процедур 7-8 дней, время экспозиции 20 минут.

Полученные результаты обрабатывали по программам «STATISTICA 6.0». Статистическая обработка полученных при исследовании данных проводилась по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m). Для оценки

* Северо-Осетинская ГМА, каф. терапии факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов

статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использовался t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты. При поступлении в стационарное отделение у пациентов со стабильной стенокардией напряжения уровень стабильных метаболитов NO_x – нитратов и нитритов был различным. Повышение продукции NO_x наблюдалось у 29,7% (22) больных основной и 33,3% (11) контрольной группы. У 14% больных основной и 10% больных контрольной группы отклонения от нормальных показателей не наблюдалось. Наиболее многочисленной оказалась группа со сниженной продукцией NO_x , которая отмечалась у 56,8% (42) больных основной и 54,5% (18) контрольной группы. Полученные нами данные полностью согласуются с литературными данными [2,3]. Таким образом, у обследованных нами больных стабильной стенокардией напряжения, исходно до лечения, выявлены 3 типа ответа систем генерации NO: а) повышение синтеза NO; б) понижение синтеза NO; в) отсутствие изменений.

Показатели нитрооксидрической системы у пациентов обследованных групп представлены в табл.

Динамика содержания NO_x (нитратов/нитритов) у больных стабильной стенокардией в процессе лечения

Группа	Повышенное содержание		Нормальное содержание		Сниженное содержание	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Здоровые	NO_x (35,2±2,7 мкмоль/л)					
Основная группа	45,99±1,98 ^{***}	34,61±2,65**	35,79±0,65	35,25±2,94	26,18±0,83	36,22±2,66**
Контроль	50,07±2,67 ^{***}	43,2±1,94	35,69±1,12	34,83±0,26	27,23±1,66	30,51±3,44
Здоровые	NO_x (7,4±1,5 мкмоль/л)					
Основная группа	11,93±0,42 ^{***}	8,8±0,5 ^{***}	6,79±0,19	8,81±0,67 ^{**}	5,05±0,43	8,69±1,28**
Контроль	11,71±1,06 ^{***}	11,36±0,71	6,29±0,21	7,2±1,30	5,29±0,54	5,84±1,43
Здоровые	$\text{NO}_x = \text{NO}_2 + \text{NO}$ (27,8±4,2 мкмоль/л)					
Основная группа	34,06±2,31 [*]	25,81±2,57 [*]	29,0±0,52	26,44±2,64	21,13±0,85	27,53±2,47 ^{**}
Контроль	38,36±2,32 [*]	31,84±2,53	29,4±1,34	27,63±2,48	21,94±1,54	24,67±1,48

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – различия до и после лечения в пределах одной группы.
^{*} $p < 0,05$; ^{**} $p < 0,01$; ^{***} $p < 0,001$ – различия с группой здоровых

Под действием лечения произошли изменения. У больных в основной группе с исходно пониженной продукцией NO_x после лечения было выявлено достоверное повышение уровня его метаболитов, который достиг показателей здоровых лиц. Так, уровень NO_x увеличился с $26,18 \pm 0,83$ мкмоль/л до $36,22 \pm 2,66$ мкмоль/л ($p < 0,01$); нитратов с $21,13 \pm 0,85$ мкмоль/л до $27,53 \pm 2,47$ мкмоль/л ($p < 0,01$); нитритов с $5,05 \pm 0,43$ мкмоль/л до $8,69 \pm 1,28$ мкмоль/л ($p < 0,01$). В контрольной группе больных с исходно пониженной продукцией NO_x отмечено повышение аналогичных показателей, но оно было недостоверно и не сопровождалось достижением показателей нормы. Так, уровень NO_x повысился с $27,23 \pm 1,66$ мкмоль/л до $30,51 \pm 3,44$ мкмоль/л ($p > 0,05$), нитратов с $21,94 \pm 1,54$ мкмоль/л до $24,67 \pm 1,48$ мкмоль/л ($p > 0,05$), нитритов $5,29 \pm 0,54$ мкмоль/л до $5,84 \pm 1,43$ мкмоль/л ($p > 0,05$).

Система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями. Однако увеличение продукции NO может стать не менее опасным повреждающим фактором, чем дефицит NO. Избыток NO увеличивает проницаемость сосудов, оказывает прямое кардиотоксическое действие, приводит к стойкой генерализованной вазодилатации [6]. В основной группе больных с исходно повышенным содержанием NO_x после лечения отмечалось достоверное снижение до нормальных показателей NO_x с $45,99 \pm 1,98$ мкмоль/л до $34,61 \pm 2,65$ мкмоль/л ($p < 0,01$), нитратов с $34,06 \pm 2,31$ мкмоль/л до $25,81 \pm 2,57$ мкмоль/л ($p < 0,001$) и нитритов с $11,93 \pm 0,42$ мкмоль/л до $8,8 \pm 0,5$ мкмоль/л ($p < 0,001$). В группе больных, получавших только медикаментозную терапию, также отмечалось снижение NO_x с $50,07 \pm 2,67$ мкмоль/л до $43,2 \pm 1,94$ мкмоль/л ($p > 0,05$), нитратов с $38,36 \pm 2,32$ мкмоль/л до $31,84 \pm 2,53$ мкмоль/л ($p > 0,05$) и нитритов с $11,71 \pm 1,06$ мкмоль/л до $11,36 \pm 0,71$ мкмоль/л ($p > 0,05$), но оно статистически незначимо и не достигает показателей нормы. При исходно нормальном уровне стабильных метаболитов после лечения в обеих группах достоверных изменений не произошло. Уровень NO_x в основной группе составил $35,25 \pm 2,94$ мкмоль/л ($p > 0,05$) и $34,83 \pm 0,26$ мкмоль/л ($p > 0,05$), оставаясь в пределах нормы. Уровень нитритов повысился до $26,44 \pm 2,64$ мкмоль/л ($p > 0,05$) в основной группе и $27,63 \pm 2,48$ мкмоль/л ($p > 0,05$) в контроле, а нитритов – снизился, показатели составили $8,81 \pm 0,67$ мкмоль/л и $7,2 \pm 1,3$ мкмоль/л ($p > 0,05$) соответственно.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что традиционная медикаментозная терапия больных стабильной стенокардией не сопровождается достоверным улучшением содержания в плазме крови стабильных метаболитов NO, в то время как у больных, получавших дополнительно к медикаментозной лазерную терапию, нами отмечено достоверное улучшение результатов как при исходно повышенном содержании, так при исходно сниженном содержании NO_x . После проведенного лечения в большей степени возросло число больных с нормальным содержанием NO_x , в основной группе, в отличие от больных получающих только медикаментозную терапию, где увеличения нормального содержания в плазме крови NO_x произошло у меньшего числа пациентов. В основной группе после комбинированного лечения количество пациентов с нормальным содержанием NO_x составило 57 человек (77%), повышенный уровень сохранился у 6 (8,1%), сниженный у 11 (14,9 %). В контрольной же группе нормальное содержание наблюдалось у 11 пациентов (33,3%), повышенное у 8 (24,2 %), сниженное у 14 человек (42,4 %).

Одним из методов оценки нарушения эндотелиальной функции является определение содержания фактора Виллебранда (ФВ), который участвует в процессах первичного и вторичного гемостаза. ФВ играет роль адгезивного белка, обеспечивающего прикрепление тромбоцитов к субэндотелиальному слою при повреждении эндотелиального пласта.

Уровень ФВ до лечения был повышен по сравнению с контрольными показателями ($106,2 \pm 8,43\%$), как в основной, так и в контрольной группах. После лечения нами выявлено достоверное снижение содержания ФВ, которое, не достигло уровня нормальных показателей. В основной группе уровень ФВ у больных достоверно снизился в процессе лечения с $172,9 \pm 5,83\%$ до $135,7 \pm 5,22\%$, ($p < 0,001$). В группе контроля снижение ФВ до лечения и $153,3 \pm 5,9\%$ после лечения ($p > 0,05$), несмотря на то, что в основной группе после лечения уровень ФВ не достиг показателей нормы. В основной группе больных степень снижения ФВ была выше, чем в контроле.

Заключение. Включение в лечение больных стабильной стенокардии ВЛОК, улучшает NO-продуцирующую функцию эндотелия, особенно при исходно низком содержании метаболитов NO. Компенсация дефицита NO и снижение избыточного содержания NO при использовании ВЛОК говорит о способности лазерного излучения улучшить функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных стабильной стенокардией.

Литература

1. Агеев Ф.Т. // Сердечная недостаточность. 2003. №1. С. 22.
2. Бувальцев В.И. // Межд. мед. ж. 2001. № 3. С. 19–30.
3. Драккина О.М., Иващенко В.Т. // Тер. архив. 2005. №11. С. 62.
4. Задионченко В.С. и др. // Рос. кардиол. Ж. 2005. №1. С. 80.
5. Затеищников Д.А. и др. // Кардиол. 2000. №6. С. 14–17.
6. Манухина Е.Б. и др. // Вест. РАМН. 2000. № 4. С. 16–21.
7. Маянская С.Д., Кузнецов А.Д. // Рос. кардиол. ж. 2001. №2. С. 76–84.
8. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. // Клини. лаб. диагностика. 2005. №6. С. 15–18.
9. Небиериц Д.В. // Consilium medicum. 2005. № 1. С. 31–38.

УДК 615.835: 615.277.3

ПРИМЕНЕНИЕ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ АЭРОИОНОВ КИСЛОРОДА ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.В. ЗОРЬКИНА, П.И. СКОПИН*

Ключевые слова: аэроионотерапия, химиотерапия

Известный русский ученый Александр Леонидович Чижевский считал, что развитие опухолевых образований может быть обусловлено систематическим аэроионным дефицитом, который постоянно испытывает человек. Это ведет к нарушению эндоген-

* Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68, телефон 24-48-88