

Взаимосвязь переносимости физической нагрузки с показателями свободно-радикального окисления и нитроксидагической системы у больных нестабильной стенокардией при лазерном облучении крови

В.В. Белов, У.В. Харламова

Государственная медицинская академия. Челябинск, Россия

Physical stress tolerance, free radical peroxidation and nitroxidergic system in patients with unstable angina undergoing laser blood radiation

V.V. Belov, U.V. Kharlamova

State Medical Academy. Chelyabinsk, Russia

Цель. Изучить влияние низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на показатели нитроксидагической системы, процессы свободнорадикального окисления (СРО), толерантность к физической нагрузке (ТФН) у больных нестабильной стенокардией (НС) в зависимости от статуса сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. Обследованы 100 мужчин (средний возраст $53 \pm 1,0$ лет) с НС. Пациенты рандомизированы в 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, сердечно-сосудистому анамнезу и лечению. В группе вмешательства ($n=49$) использовали НИЛИ, в группе сравнения ($n=51$) – плацебо. В группу контроля включили 28 практически здоровых мужчин сопоставимого возраста. Начало курса НИЛИ – 2 сутки с момента госпитализации, курс – 7 процедур. Показателей СРО, нитроксидагической системы, липидограммы исследовали на 2 и 9 сутки. ТФН оценивали на 9 сутки и через 3 месяца с помощью теста с 6-минутной ходьбой.

Результаты. Под действием НИЛИ у больных НС произошло достоверное снижение атерогенных показателей липидного обмена, нормализация содержания ТБК-продуктов, повышение уровня нитритов. Лазерная терапия больных НС сопровождалась достоверным повышением ТФН в изученных группах независимо от статуса ССЗ в анамнезе.

Заключение. Включение в комплексное лечение больных НС лазеротерапии эффективно, безопасно, существенно оптимизирует лечение НС, что определяет целесообразность ее использования при указанной форме ИБС.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, свободнорадикальное окисление, нитроксидагическая система, толерантность к физической нагрузке, низкоинтенсивное лазерное излучение.

Aim. To investigate low-energy laser radiation (LELR) effects on parameters of nitroxidergic system and free radical peroxidation (FRP), as well as on physical stress tolerability (PST), in patients with unstable angina (UA) and various cardiovascular disease (CVD) status.

Material and methods. The study included 100 men with UA (mean age $53 \pm 1,0$ years). The patients were randomized into two groups, comparable by age, gender, cardiovascular anamnesis, and treatment received. The intervention group ($n=49$) was administered LELR, the comparison group ($n=51$) – placebo intervention. The control group included 28 healthy men of the same age. LELR course started at Day 2 after hospitalization, and included 7 sessions. FRP and nitroxidergic system parameters, together with lipid profile, were assessed at Days 2 and 9. PST was assessed in 6-minute walk test (WT) at Day 9 and 3 months later.

Results. In UA patients, LELR was associated with significant decrease in atherogenic lipid profile parameters, TBA product level normalization, and increase in nitrite levels. Laser therapy was also associated with significant improvement of PST, regardless of CVD status in anamnesis.

Conclusion. Adding laser therapy to complex treatment of UA patients could be recommended as an effective, safe, and UA treatment-optimizing intervention.

©Коллектив авторов, 2006

e-mail – MD-Belov@mail.ru

Тел.: 8(351) 772- 80-22

Key words: Unstable angina, free radical peroxidation, nitroxidergic system, physical stress tolerance, low-energy laser radiation.

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 [12]. В настоящее время модифицированным (прежде всего окисленным) липопротеинам низкой плотности (ЛНП) приписывается ключевая роль на всех этапах атерогенеза. Одним из факторов, способствующих повышенному образованию окисленных ЛНП (оЛНП), является супероксиданион, образующийся в избытке на фоне угнетения антиокислительной системы (АОС) у больных нестабильной стенокардией (НС) [8]. Супероксиданион взаимодействует с оксидом азота (NO), образуя пероксинитрит, стимулирующий воспалительные процессы в сосудах, перекисное окисление липидов (ПОЛ), ослабляющий механизмы защиты от других свободных радикалов, что способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции (ЭД), играющей важную роль в патогенезе НС [3]. Результаты изучения процессов свободнорадикального окисления (СРО) и системы L-аргинин-NO в их взаимодействии у больных НС немногочисленны и противоречивы [8,10]. Значительный положительный опыт использования низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) открывает возможности применения его у больных ИБС. Воздействие НИЛИ на кровь сопровождается рядом терапевтических эффектов: анальгезирующим, антиаритмическим, антигипертензивным, что связывают с улучшением функции эндотелия, реологических свойств крови, микроциркуляции (МЦ), активацией АОС, повышением резистентности организма [15]. Несмотря на широкое использование НИЛИ в клинике, 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 антиокислительной защиты, восстановленный гемоглобин, ферменты дыхательной цепи, циклические нуклеотиды, NO-синтазы [2,7,13]. Оценка влияния НИЛИ на показатели СРО, нитрооксидэргической системы, толерантности к физической нагрузке (ТФН) у больных НС неоднозначна. Комплексный анализ 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 кровь на показатели нитрооксидэргической системы, процессов СРО, ТФН у

больных НС в зависимости от статуса сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы

Источниковая популяция — пациенты, поступившие в кардиологическое отделение ГКБ № 8 г.Челябинска в период 2004–2005 гг. Критерии включения в исследование: клинические признаки НС, возраст 40–65 лет, мужской пол, информированное согласие на участие в исследовании; критерии исключения: лабораторные, инструментальные признаки инфаркта миокарда на момент поступления, аритмии (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, пароксизмальные тахикардии, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада II и большей степени, желудочковая экстрасистолия III и большей градации по Lown B 1971) на момент поступления, хроническая сердечная недостаточность IIА стадии и выше, онкозаболевания, острые инфекции, анемия, геморрагические диатезы, внутрисосудистый гемолиз, психические заболевания [11]. В исследовании участвовали 100 мужчин (средний возраст $54 \pm 1,0$ лет) с НС. Все больные были сопоставимы по возрасту, полу, сердечно-сосудистому анамнезу и получали стандартную терапию [9]. Методом сплошной выборки с помощью генератора случайных чисел пациенты рандомизированы в 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 курса лазеротерапии — 2 суток с момента госпитализации; длительность курса — 7 ежедневных процедур; экспозиция излучения — 30 минут 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 проводили на 2 и 9 сутки. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), продуктов, дающих позитивную реакцию с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-позитивных продуктов) определяли в соответствии с методическими рекомендациями [14].

Для исследования концентрации метаболитов NO — нитритов (NO_2), нитратов (NO_3) сыворотки крови использовали известный метод [4].

ТФН оценивали с помощью теста с 6-минутной ходьбой (6-мх) на 9 сутки и через 3 месяца после выписки из стационара.

Результаты обрабатывали, используя пакет программ “Statistica” 6,0. При анализе материала рассчитывались средние величины (М), стандартная ошибка среднего (m). Оценка нормальности распределения показателей осуществлялась по критерию χ^2 и проверкой статистической гипотезы равенства нулю асимметрии и эксцесса. Анализ проводили на основе допущения, что все пациенты получали лечение (intention-to-treat analyses). Для пар-

Таблица 1

Динамика показателей липидограммы, нитроксидэргической системы, СРО (М±м)

Показатели	Группа вмешательства (n=49)		Группа сравнения (n=51)		Группа контроля (n=28)	p ₃
	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	p ₃ <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	p ₃ >0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,10±0,02	1,21±0,03	1,17±0,02	1,15±0,02	1,17±0,04	p ₃ >0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,41±0,21*	2,88±0,20**	3,71±0,25*	4,10±0,26	3,70±0,22	p ₃ <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	p ₃ <0,05
NO ₃ , ммоль/л	17,6±1,85	25,13±2,13**	13,7±1,50	22,23±1,17**	15,82±2,41	p ₃ >0,05
NO ₂ , ммоль/л	8,16±0,52*	12,31±0,63**	9,56±0,55*	9,53±0,49	12,00±6,99	p ₃ <0,05

Примечание: * - различия показателей достоверны у больных обеих групп на 2 сутки и в контроле (p<0,05); ** - различия показателей достоверны внутри групп на 2 и 9 сутки (p<0,05); p₃ - достоверность различий между группами вмешательства и сравнения на 9 сутки.

ных сравнений средних применяли критерии Стьюдента, множественных — дисперсионный анализ. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Показатели липидограммы, нитроксидэргической системы, СРО у пациентов обследованных групп представлены в таблице 1.

По результатам исследования выявлено, что у всех обследованных больных до начала лечения концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛНП были достоверно выше таковых в группе контроля. На 9 сутки в группе сравнения уровни вышеуказанных параметров достоверно не отличались от таковых на 2 сутки, в то время как в группе вмешательства отмечено достоверное снижение содержания ОХС, ТГ, ХС ЛНП, в сравнении с результатами исследования концентраций липидов до начала лечения. Статистически значимых отличий концентраций ХС ЛВП 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 сутки в группе сравнения концентрации ТБК достоверно не отличались от таковых на 2 сутки. В группе вмешательства произошло достоверное снижение уровня ТБК на 9 сутки. При оценке показателей конечных метаболитов NO статистически значимая разница концентраций нитратов в группах отсутствовала. Концентрации нитритов до начала лечения в обеих группах оказались ниже, чем в группе контроля. На 9 сутки наблюдали достоверное повышение содержания нитри-

тов в группе вмешательства. Достоверные изменения концентрации нитритов в группе сравнения на 9 сутки отсутствовали.

По данным 6-мх на 9 сутки результаты в группах достоверно не различались — 340±5,6м и 328±6,1м (p>0,05); через 3 месяца показатели 6-мх оказались достоверно выше по сравнению с данными на 9 сутки независимо от лазеротерапии — 455±6,9м и 390±5,8м (p<0,05). Прирост показателей 6-мх через 3 месяца в группе вмешательства достоверно выше, чем в группе сравнения (p<0,05). На ТФН оказали влияние, как фактор времени, так и НИЛО. В таблице 2 представлены результаты 6-мх у больных НС в зависимости от статуса ССЗ на момент госпитализации.

Средние величины ТФН в группах с лазеротерапией достоверно выше показателей ТФН у больных НС без лазеротерапии независимо от статуса ССЗ в анамнезе.

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 связано с улучшением функционирования липид-транспортной системы, возможным устранением блокады рецепторного транспорта ЛНП, быстрым удалением оЛНП макрофагами, активированными НИЛИ [6,7].

После курса НИЛИ произошло снижение интенсивности окислительного стресса. Ранее в работах было показано, что НИЛИ не оказывает влияния на показатели системы ПОЛ-АОС, что может быть обусловлено разной степенью отклонения ис-

Таблица 2

Средние значения ТФН у больных НС в зависимости от статуса ССЗ в анамнезе и лазеротерапии (М±м)

Статус ССЗ в анамнезе	Группа вмешательства (n=49)		Группа сравнения (n=49)		p
	9 сутки (м/6-мин)	3 месяца (м/6-мин)	9 сутки (м/6-мин)	3 месяца (м/6-мин)	
ИБС+ГБ	342,8±4,4 (n=37)	435,6±9,7* (n=36)	338,3±7,2 (n=36)	377,1±8,0* (n=34)	p<0,001
ИБС	345,8±12,9 (n=7)	435,7±25,9* (n=6)	322,0±7,4 (n=5)	326,0±14,4 (n=5)	p<0,05
ГБ	352,5±9,7 (n=3)	460,2±13,4* (n=3)	335,0±15,0 (n=7)	385,0±5,0 (n=6)	p<0,05
Без ИБС и ГБ	340,7±18,6 (n=2)	490,0±17,4 (n=2)	333,9±6,8 (n=3)	370,0±10,2 (n=3)	

Примечание: * - различия показателей достоверны внутри групп на 9 сутки и через 3 месяца (p<0,05); p - достоверность различий между группами вмешательства и сравнения через 3 месяца; ГБ — гипертоническая болезнь.

ходных показателей ПОЛ-АОС от нормальных значений при различных формах ИБС [1]. Уменьшение содержания ЛНП, наряду со снижением активности СРО, сокращает способность ЛНП окисляться и оказывать повреждающее действие на эндотелий, препятствует разрушению NO, деградации его до пероксинитрита [5]. Увеличение концентрации метаболитов NO может быть обусловлено распадом нитрозильных комплексов гемоглобина при лазерном облучении с высвобождением NO, стимуляцией индуцибельной NO-синтазы [2,13]. Повышение ТФН, в известной мере, связано с улучшением функции эндотелия, снижением интенсивности окислительного стресса. В свою очередь, нормализация показателей СРО, нитроксидазгической системы приводит к устранению дефицита поступления в клетки полиеновых жирных кислот (ЖК) вследствие уменьшения блокирования их транспорта. Компенсация дефицита полиеновых ЖК приводит к оптимизации физико-химических свойств клеточной мембраны с последующим восстановлением адекватного энергообеспечения кардиомиоцита, оптимизации простагландин-тромбоксанового обмена, торможению адгезии и агрегации тромбоцитов, улучшению МЦ, расширению коронарных сосудов и увеличению коронарного кровотока, значительному повышению амплитуды и скорости сокращения сердца,

эффективной плотности капилляров, следствием чего является рост ТФН [6,8,15]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о положительном влиянии лазеротерапии на ТФН у больных НС, которое проявилось во всех изученных группах с указанным заболеванием независимо от статуса ССЗ в анамнезе, что определяет целесообразность использования НИЛИ при указанной форме обострения ИБС.

Выводы

У больных НС под действием внутривенной лазеротерапии показано достоверное снижение атерогенных показателей липидного обмена: ОХС, ХС ЛНП, ТГ.

Установлено увеличение концентрации нитритов после курса внутривенной лазеротерапии.

Происходит нормализация содержания ТБК-продуктов под влиянием ВЛОК у больных НС.

После курса НИЛИ у больных НС доказан достоверный прирост показателей 6-мх. Увеличение ТФН после курса лазеротерапии у больных НС проявляется в течение 3 месяцев и не зависит от сердечно-сосудистого анамнеза.

Включение в комплексное лечение больных НС лазеротерапии эффективно, безопасно, существенно 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. Кардиоваск тер профил 2004; 3(часть 2): 63-6.
2. Бриль Г.Е., Бриль А.Г. Гуанилатциклаза и NO-синтаза — возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения. Лазер мед 1997; 1(2): 39-42.
3. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения. Кардиология 1996; 11: 4-16.
4. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. Клин лаб диагн 1994; 6: 19-20.
5. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология 2002; 4: 58-67.
6. Карягина И.Ю., Эмануэль В.Л. Последствия нарушений транспорта липопротеинов (атеросклероз, метаболический синдром — новый взгляд клинической химии). Сантк-Петербург «СПбГМУ» 2001; 47 с.
7. Клебанов Г.И., Крейнина М.В., Поланова Е.А. К вопросу о механизме лечебного действия низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения. Бюлл экспер биол мед 2002; 131(3): 286-9.
8. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48-61.
9. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Москва 2004; 24 с.
10. Марков Х.М. L-аргинин — оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов. Кардиология 2005; 6: 87-95.
11. Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. Москва НПЛЦ «Техника» 2003; 32 с.
12. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
13. Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., К.Д.Казаринов Оксид азота, гемоглобин и лазерное излучение. Вестник РАМН 2000; 4: 48-51.
14. 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; 48 с.
15. Попов К.В. О механизмах реализации клинических эффектов низкоинтенсивной лазерной терапии при ишемической болезни сердца. Бюлл СО РАМН 2005; 117(3): 21-5.

Поступила 10/07-2006
Принята к печати 14/11-2006