

ра (ТИМП-1).

Список использованных источников:

1. Bednarek N., Svedin P., Garnotel R., Favrais G., Loron G., Schwendiman L., Hagberg H., Morville P., Mallard C., Gressens P. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and in human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy// *Pediatr Res.* 2012 Jan;71(1):63-70.
2. Perlman J.M. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues// *Pediatrics*, 1997, 99, 851.
3. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорождённых: Метод. рекомендации. - М.: Рос. ассоц. специалистов перинатальной медицины, 2000. - 40 с.
4. Yan C., Boyd D.D. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression// *J. Cell Physiol.* 211 (2007) 19-26.
5. Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders / Y. Yang, J. W. Hill, G. A. Rosenberg // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* - 2011. - Vol. 99. - P. 241-263.
6. Sunagawa S., Ichiyama T., Honda R., Fukunaga S., Maeba S., Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia// *Brain & Development* 31: 588-593, 2009
7. Matrixdegrading proteases and angiogenesis during development and tumor formation / Z. Werb, T.H. Vu, J.L. Rinkenberger, L.M. Coussens// *APMIS.* - 1999. - Vol. 107. - P. 11-18.
8. Tong W., Zhang L. Fetal hypoxia and programming of matrix metalloproteinases// *Drug Discovery Today* Vol. 17, Numbers 3/4, P. 124-134, 2012.
9. Dejonckheere E, Vandenbroucke R.E., Libert C. Matrix metalloproteinases as drug targets in ischemia/reperfusion injury// *Drug Discov Today.* 2011 Sep; 16(17-18): 762-78.
10. Sandoval K.E., Witt K.A. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke// *Neurobiol Dis* 2008; 32: 200-219.
11. Ries C. Cytokine functions of TIMP-1// *Cell Mol. Life Sci.* - 2013. - Vol. 71. - No. 4. - P. 659-672.
12. Risau W. Mechanisms of angiogenesis// *Nature* 1997. 386:671-674.
13. Rosell A., Cuadrado E., Ortega-Aznar A., Hernandez-Guillamon M., Lo E.H., Montaner J. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke// *Stroke* 2008; 39: 1121-1126.
14. Wang C.X., Shuaib A. Critical role of microvasculature basal lamina in ischemic brain injury// *Prog Neurobiol* 2007; 83: 140-148.

Тышкевич Е.А., Григоричева Е.А., Абдуллаев Р.А.

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И ПАРАМЕТРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Актуальность. Одним из способов высокоэффективного воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на организм является внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). Под действием низкоинтенсивного лазерного излучения повышается проницаемость и деформируемость мембраны эритроцитов; снижается агрегационная способность, повышается уровень аденозинтрифосфата (АТФ), увеличивается кислородтранспортная функция,

в тромбоцитах отмечены изменения структуры мембраны, адгезивных и агрегационных свойств, изменение уровня биологически активных веществ. Отмечено положительное влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на микроциркуляцию, утилизацию кислорода в тканях, снижается содержание продуктов перекисного окисления липидов, изменяются прокоагулянтные, антикоагулянтные и фибринолитические свойства [3, 5, 10, 16]. Для рационального использования возможностей лазерной терапии в лечении гипертонической болезни (ГБ) с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа необходимо иметь четкое представление о конкретных механизмах положительного воздействия лазерного облучения на организм больного ГБ с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Однако в настоящее время практически остаются неизученными вопросы влияния лазерной терапии на функцию эндотелия и состояние сосудистой стенки у больных ГБ с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Цель работы: выявить динамику функции сосудистой стенки и ее связь с динамикой клинического состояния у пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, в ответ на 10-дневный курс ВЛОК.

Материал и методы. Проведено закрытое когортное контролируемое перспективное исследование 120 пациентов с АГ I-II стадии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в возрасте 50-59 лет (средний возраст $54,3 \pm 4,1$ года), 50 мужчин (40%) и 70 женщин (60%), давших согласие на включение в исследование. После включения пациентов в исследования и получения данных предварительных инструментальных методов обследования был проведен курс ВЛОК с последующим инструментальным контролем через неделю и через месяц по завершению курса. Клинический контроль включал опрос пациентов с заполнением анкеты до и после проведения ВЛОК. Тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) проводился в коридоре длиной в 30 м, разделенном на интервалы в 1 м. После окончания теста отмечали пройденное расстояние в метрах. Проба с реактивной гиперемией плечевой артерии определялась на ультразвуковом сканнере «LOGIQ 5-XP» с линейным датчиком с частотой 10 МГц в В-режиме. Диаметр плечевой артерии (d) измерялся между наружной и внутренней стенками в включением слоя интима-медиа. Оклюзия создавалась путем наложения манжетки на плечо и нагнетания давления в ней на 20 мм выше систолического давления в течение 5 минут. После быстрого снятия манжеты проводилась серия повторных измерений с вычислением Δd - прироста диаметра плечевой артерии в % на 1 минуте после пробы. Прирост диаметра артерии ($\Delta d, \%$) свыше 10% совпадал с общепринятой нормой и был принят за показатель нормального прироста диаметра. Для определения локальной жесткости общей сонной артерии (ОСА) в продольном сечении производилось измерение систолического (Ds) и диастолического (Dd) диаметров ОСА в М-режиме (среднее по 3 сердечным циклам), по данным которого рассчитывали показатели локальной жесткости: растяжимость артерии (мм рт. ст.-1), модули эластичности Петерсона (мм рт. ст.) и Юнга

(мм рт. ст./см), индекс жесткости.

ВЛОК проводилось аппаратом «Матрикс-ВЛОК» (непрерывный тип излучения, полупроводниковый тип лазера) по следующему протоколу.

1. Длина волны излучения 0,63 мкм.
2. Мощность излучения на конце световода 2 мВт.
3. Время воздействия 20 мин за сеанс.
4. ВЛОК проводили ежедневно; на курс 10 сеансов.

Обработка и анализ данных выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ для статистического анализа SPSS 16.0, Microsoft Excel 2007. Вычисляли показатели описательной статистики: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ).

Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Достоверность различий оценивалась с использованием критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проведен методом Спирмена.

Результаты. В табл. 1 показана динамика уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) уровней артериального давления (АД) и клинических симптомов в обследуемой группе.

Таблица 1

Показатели АД и частота субъективно значимых симптомов у пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом, после проведения ВЛОК

Показатели	ГБ+СД, n=120 (1)	Показатели через 7 дней (2)	Показатели через 30 дней (3)	p
1. САД, мм рт. ст.	144,7±12,2	132±9.4	130,4±8,7	*#
2. ДАД, мм рт.ст.	94,1±6.5	90.1±8.3	90.1±7.9	*#
3.Наличие одышки	45 (37%)	32 (26%)	37 (30%)	
4. Наличие боли в левой половине грудной клетки	19 (15%)	16 (13%)	17 (14%)	
5. Наличие общей слабости	56 (46%)	39 (32%)	33 (27%)	
6. Наличие сердцебиения	57 (46%)	55 (45%)	54 (45%)	
7. Наличие головной боли	98 (81%)	45 (37%)	56 (45%)	*#
8. Результаты теста с 6-минутной ходьбой, метры	285,2±42,6	390,5±19.4	340±22.7	*#

Примечания: здесь и далее * - $p < 0.05$ между (1) и (2); # - $p < 0.05$ между (1) и (3); & - $p < 0.05$ между (2) и (3)

Субъективно состояние пациентов после курса лазеротерапии менялось мало. Основными жалобами до проведения курса ВЛОК были одышка (более чем у половины пациентов), общая слабость (46%), сердцебиение (46%). Частота их практически не менялась после курса ВЛОК. Выявлено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке (в среднем на 100 метров за 6 минут) мало сопровождающееся улучшением клинической симптоматики, что не соответствует концепции «эффекта плацебо». Отмечено достоверное снижение (в два раза) пациентов с головной болью после курса лазеротерапии, что, возможно, связано со стабилизацией артериального давления и с механизмом воздействия ВЛОК на сосудистую стенку.

Отсутствие явного положительного клинического эффекта еще не озна-

чает отсутствие эффективности ВЛОК, поскольку объективные критерии улучшения состояния - а именно, снижение артериального давления и увеличение толерантности к нагрузке - получены были.

Параметры эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии после курса ВЛОК у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом представлены в табл. 2.

Таблица 2

Морфофункциональное состояние сосудистой стенки в исследуемых группах

Показатели	АГ + СД, n=120 (1)	Показатели через 7 дней (2)	Показатели че- рез 30 дней (3)	p
Δd, %	18,4±3,02	26.5±3.1	28.4±3.2	*#
t, мин.	5,2±2,1	3.7±1.4	3.9±2.1	*#

Вазоактивная способность эндотелия сосудистой стенки менялась в положительную сторону, с увеличением диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией и уменьшением времени ее восстановления до исходного диаметра, сохраняющиеся в течение месяца. Достоверно уменьшалась частота обнаруженных дисфункций эндотелия на основании пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии, с 77% до 50% к 7 дню и 46% через 30 дней после прекращения терапии. Стойкость эффекта ВЛОК подтверждаются через 30 дней после окончания курса, когда изменение диаметра плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией соответствовали показателям, полученным на 7 день (28.4±3.2% и 26.5±3.1% соответственно).

Локальная жесткость сосудистой стенки общей сонной артерии после проведения курса ВЛОК определялась у пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом, на основании расчётов модулей эластичности Петерсона и Юнга, растяжимости и индекса жесткости по данным ультразвукового исследования сонных артерий. Результаты исследования локальной жесткости артерий представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели локальной жесткости стенки общей сонной артерии у пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом, и их динамика после ВНОК

Показатели	АГ+СД, n=120	Показатели че- рез 7 дней (2)	Показатели че- рез 30 дней (3)	p
Растяжимость, мм рт. ст. ⁻¹	0,0019±0,0014	0,0030±0,0011	0,0032±0.0012	*#
Модуль эластичности Петерсона, мм рт. ст.	710±47	550±45	553±44	*#
Модуль эластичности Юнга, мм рт. ст./см	5137±451	3345±219	3214±245	*#
Индекс жесткости	5,2±2,1	3,9±2.6	3.8±2.7	*#

Аналогично показателям дисфункции эндотелия, получена достоверная положительная динамика всех определяемых показателей локальной жесткости сосудистой стенки, сохраняющаяся в течение месяца после окончания курса.

Был проведен корреляционный анализ по Симпсону показателей клини-

ческого улучшения и снижения уровня артериального давления - и прироста представленных инструментальных параметров.

Коэффициенты корреляции динамики уровня артериального давления и инструментальных показателей представлены в табл. 4.

Таблица 4

Корреляционные связи гемодинамических параметров артериальной гипертензии и показателей сердечно-сосудистого ремоделирования, $p < 0.05$

показатели	САД	ДАД	ПАД	СрАД
$\Delta d\%$	0.34	0.37	0.14	0.22
t	-0.38	-0.34	-0.20	-0.11
растяжимость	0.21	0.26	0.22	0.15
модуль Петерсона	-0.22	-0.24	-0.12	-0.19
модуль Юнга	0.21	0.22	0.17	0.14
индекс жесткости	-0.22	-0.21	-0.19	-0.14

Из табл. 4 видно, что снижение артериального давления в систолу и диастолу ассоциировано с повышением вазодилатационной способности эндотелия. Показатели жесткости сосудистой стенки общей сонной артерии с гемодинамическим эффектом ВЛОК ассоциированы не были. При анализе прироста пройденной дистанции по результатам теста с шестиминутной ходьбой, получены следующие коэффициенты корреляции (табл. 5).

Таблица 5

Корреляционные связи динамики гемодинамических параметров артериальной гипертензии и показателей сердечно-сосудистого ремоделирования, $p < 0.05$

Показатели	тест с 6 минутной ходьбой
$\Delta d\%$	0.29*
растяжимость	0.12
модуль Петерсона	-0.20
модуль Юнга	0.16
индекс жесткости	-0.05

Получена достоверная связь средней силы между повышением толерантности к физической нагрузке и динамикой показателей вазоактивной функции эндотелия. Таким образом, увеличение толерантности к физической нагрузке и снижение артериального давления ассоциировано с улучшением функционального состояния артериальной стенки по результатам пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии.

Обсуждение. Основные цели лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями являются руководством к действию для любого практикующего врача. Врачи должны стремиться к увеличению продолжительности жизни, предотвращению фатальных и фатальных осложнений - и повышение качества жизни пациентов. Если при реализации второй задачи врач может ориентироваться на данные, полученные от пациента, то для оценки влияния терапии на продолжительность жизни требуются объективные критерии. Чаще всего в качестве таких ориентиров используется выраженность модифицируемых факторов риска. Однако индивидуальный профиль сердечно-

сосудистых рисков может зависеть от целого ряда генетических и внешних факторов. В связи с этим более перспективным выглядит динамическая оценка поражения органов-мишеней, в частности состояния сосудистой стенки [2, 4, 11, 13-15]. Механизмы действия ВЛОК достаточно хорошо изучены на клеточном и суборганном уровне. Под действием низкоинтенсивного лазерного излучения (НМЛЮ) повышается проницаемость и деформируемость мембраны эритроцитов; снижается агрегационная способность, повышается уровень АТФ, увеличивается кислородтранспортная функция, в тромбоцитах отмечены изменения структуры мембраны, адгезивных и агрегационных свойств, изменение уровня биологически активных веществ. Отмечено положительное влияние НИЛИ на микроциркуляцию, утилизацию кислорода в тканях, снижается содержание продуктов перекисного окисления липидов, изменяются прокоагулянтные, антикоагулянтные и фибринолитические свойства [1, 6-10]. Механизм НМЛЮ предполагает его целенаправленное воздействие на функциональную способность эндотелия, занимающую ключевую позицию в механизмах развития сосудистых нарушений при артериальной гипертензии, атеросклерозе и сахарном диабете [4, 12].

Полученная в результате исследования положительная динамика функции эндотелия и жесткости сосудистой стенки позволяют рассматривать показатели состояния сосудистой стенки в качестве динамических, целенаправленно меняющихся при определенных воздействиях и соответствующих динамике уровня артериального давления и толерантности к физической нагрузке. Этот эффект не соответствует малой эффективности ВЛОК в точки зрения регресса клинической симптоматики и вряд ли может быть объяснен эффектом «плацебо». Определение ответа сосудистой стенки в процессе проведения ВЛОК позволяет выделить группу пациентов с положительным ответом на НИЛИ и объективизировать его в рамках персонализации терапии.

Таким образом, основным типом реагирования сосудов при гипертонической болезни, ассоциированной с сахарным диабетом, на ВЛОК, является улучшение показателей вазоактивной функции эндотелия и жесткости сосудистой стенки. Основные клинические эффекты ВЛОК - увеличение толерантности к физической нагрузке и снижение артериального давления - ассоциированы с улучшением способности артериальной стенки к релаксации.

Список использованных источников

1. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на «основные биологические процессы и гомеостаз больных / М.Я. Авруцкий, Д.Г. Катковский, Л.В. Мусихин, Т.Ю. Гусейнов // Анестезиология и реанимация. 1991. - №5. С. 74-78.
 2. Агеев Ф.Т., Орлова Я.А., Кузьмина А.Е. и др. Динамическая оценка артериальной жесткости как метод определения эффективности терапии у мужчин с ишемической болезнью сердца. Метод. пособие для врачей. М., 2013, 29 с.
 3. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Синтез оксида азота в эндотелии сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа // Клиническая медицина. - 2005. - №8. - С. 62-68.
 4. Бастриков О.Ю., Григоричева Е.А., Белов В.В. Артериальная жесткость во взаимосвязи с кардиоваскулярными факторами риска у больных артериальной гипертензией (клинико-популяционное исследование) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2014. - Т. 13. № 3 (51). - С. 17-22.
-

5. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. - 2001. - №3. - С. 19-30.

6. Коррекция лазерным излучением нарушений микроциркуляции больных ИБС с гиперхолестеринемией / А.П. Васильев, М.А. Секисова, Н.Н. Стрельцова, Ю.Н. Сенаторов // Клиническая медицина. -2005.-№2.- С. 33-37.

7. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения при- гипертонической болезни / И.А. Велижанина, Л.И. Гапон, М.С. Шабалина, Н.Н. Камалова//Клиническая медицина. -2001. - №1. - С. 41-44.

8. Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. М., Тверь: Триада, 2006. - 144 с.

9. Кару Т.И. Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии // Лазерная медицина. - 2001.- Т. 5, вып. 1. - С.7-15.

10. Леонтьева Н.В. Влияние непрямого гелий-неонового лазерного облучения крови на сосуды микроциркуляторного русла // Лазерная медицина. - 2005. - Т. 9, Вып.1. - С. 31 - 37.

11. Мельников И.Ю., Григоричева Е.А., Яшина Л.М. Сравнительная оценка локальной жесткости артерий у пациентов с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2011. - Т. 10. № 2. - С. 53-57.

12. Furchgott R.F., Zawadzski J.V. The obligatoryrole of endotnelial cells in the relazation of arterial smooth muscle by acetylcholine// Nature. - 1980. - Т. 288. - P. 373-376.

13. Laurent S., Beaussier H., Collin C., Boutouyrie P. Повреждение крупных артерий при гипертензии // Артериальная гипертензия. - 2010. - Т. 16, №. - С 115 - 125).

14. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. European Network for Non-invasive Investiga- tion of Large Arteries Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur. Heart J. - 2006. - Т. 27(21). - P. 2588-2605.

15. Luscher T.F., Vanhoutte P.M. The endothelium: modulator of cardiovascular function. - Boca Raton, FL: CRC Press, 1990. - 450 p.

16. Vane J.R., Anggard E.E., Batting R.M. Regulatory functions of the vascular endotne- lium // New England Journal of Medicine. - 1990. - Т. 323. - P. 27-36.