

*На правах рукописи*

**ГИРЕЕВА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА**

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМОЦИСТЕИНА, ФУНКЦИИ  
ЭНДОТЕЛИЯ, ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ  
ЛИПИДОВ И ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ  
СТЕНОКАРДИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО  
ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Владикавказ 2010**

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**БУРДУЛИ Николай Михайлович**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук  
**АЧИЛОВ Абдухат Абдурахманович**

доктор медицинских наук, профессор  
**БАСИЕВА Ольга Олеговна**

**Ведущая организация:** Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится 30 марта 2010 г. в \_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.095.01 в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2010 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, д.м.н.

И.Г. Джиев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Сердечно-сосудистые заболевания остаются актуальной проблемой для современного здравоохранения во всем мире. Ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний прочно занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), актуальность которой определяется её ролью в инвалидизации и смертности особенно трудоспособного населения, финансовыми затратами, связанными с лечением и реабилитацией пациентов (Оганов Р.Г., 2002; Миняев В. А., Беленков Ю.Н., 2002, Вишняков Н.И., 2003, Wood D.et al., 1998.).

Наряду с уже известными факторами риска ИБС, такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, ожирение, сахарный диабет в настоящее время все большее внимание уделяется роли гомоцистеина (ГЦ) в увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Boushey C.J et al., 1995; Graham I.M. et. 1997). К настоящему времени установлен целый ряд неблагоприятных эффектов гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которые могут иметь значение в развитии системных сосудистых изменений. Среди них повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции; увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов; стресс эндоплазматического ретикулума, приводящий к нарушению биосинтеза холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ); окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов; усиление тромбогенеза и коагуляции (Баранова Е.И., Большакова О.О., 2004, Белобородова Е.В., Бицадзе В.О., 2006, Cooke J.P., Losordo D.W., Lee A., J. Steinberg D 2002).

В патогенезе ИБС и, в частности, стабильной стенокардии напряжения, выделяют несколько основных звеньев, которые взаимосвязаны и могут усугубить состояние больного. В последние годы одним из патогенетических звеньев развития ИБС признана эндотелиальная дисфункция. Причины возникновения эндотелиальной дисфункции остаются не до конца ясными, однако показано, что она может возникнуть вследствие патологического воздействия на эндотелиальные клетки продуктов ПОЛ, возникающих в больших количествах

при гиперлипидемии. В условиях ишемии миокарда при стабильной стенокардии напряжения усугубляется дисбаланс ПОЛ – АОЗ, заключающийся в увеличении свободнорадикальных процессов на фоне снижения активности АОЗ организма, увеличении выработки NO (Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., 2000, Бокерия Л.А. и др., 2004, Марков Х.М., 2005).

Наряду с этим в развитии ИБС значительная роль принадлежит реологическим нарушениям, в которых особое внимание отводится изменениям функционального состояния тромбоцитов и эритроцитов.

Основным направлением в лечении и реабилитации больных ИБС на сегодняшний день является комбинированная фармакотерапия. Существенные ограничения, нередко неэффективность и высокая частота вызываемых побочных эффектов фармакотерапии обуславливают необходимость поиска новых, в том числе и немедикаментозных методов лечения больных кардиологического профиля.

В клинической практике в лечении широкого круга заболеваний в последнее время все большее применение находит НИЛИ, многогранный эффект которого связывают с его комплексным влиянием на патогенетические механизмы развития заболеваний на различных уровнях (от субклеточного до системного) и возможностью при наличии внутренних резервов естественным путем обеспечивать процесс излечения (Зилов В.Г., 2000, Князева Т.А. с соавт., 2002, Москвин С.В, 2003).

Для рационального использования возможностей лазерной терапии в лечении стабильной стенокардии необходимо иметь четкое представление о механизмах положительного воздействия лазерного облучения на организм. В настоящее время остаются неизученными вопросы влияния лазерной терапии на динамику показателей уровня гомоцистеина, функцию эндотелия, процессы перекисного окисления липидов и гемостаза у больных стабильной стенокардией напряжения.

В связи с этим **целью** нашего исследования было изучение влияния комплексной терапии с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения

на динамику показателей гомоцистеина, функцию эндотелия, перекисного окисления липидов, антиоксидантную систему и гемостаза у больных стабильной стенокардией напряжения.

В соответствии с целью были определены следующие **задачи исследования:**

1. Изучить динамику уровня гомоцистеина у больных стабильной стенокардией напряжения под влиянием НИЛИ.

2. Определить влияние НИЛИ на эндотелиальную функцию у больных стабильной стенокардией напряжения.

3. Установить влияние НИЛИ на перекисное окисление липидов, антиоксидантную систему у больных стабильной стенокардией напряжения.

4. Оценить изменения агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов у больных стабильной стенокардией напряжения под влиянием НИЛИ.

5. Определить влияние НИЛИ на динамику содержания антитромбина III, протеина С у больных стабильной стенокардией напряжения.

**Научная новизна исследования.** Проведено комплексное изучение уровня гомоцистеина, функции эндотелия, перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и некоторых показателей гемостаза у больных стабильной стенокардией, а также изучена их динамика под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения. Раскрыты некоторые патогенетические механизмы положительного действия внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) и обоснована возможность использования внутривенного лазерного облучения крови для коррекции уровня гомоцистеина, эндотелиальной дисфункции и показателей ПОЛ, а также для восстановления функциональных свойств тромбоцитов и эритроцитов. Установлены корреляционные связи между показателями уровня гомоцистеина, функцией сосудистого эндотелия, липидным профилем крови, показателями ПОЛ, агрегационными функциями тромбоцитов и эритроцитов. На достаточном клиническом материале показана эффективность включения внутривенного лазерного облучения крови в комплексное лечение больных стабильной стенокардией.

**Практическая значимость.** Проведенные исследования способствуют дальнейшей детализации представлений о роли гомоцистеина, функции эндотелия сосудов, процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, показателей гемостаза у больных стабильной стенокардией, раскрывают новые данные о влиянии на них НИЛИ. Раскрытие некоторых патогенетических механизмов действия НИЛИ при стабильной стенокардии, позволяет обосновать показания к назначению лазерной терапии; расширяет спектр лечебных средств патогенетической направленности в терапии ИБС; позволяет снизить медикаментозную нагрузку на пациента и улучшить качество лечения и жизни в целом.

**Внедрение результатов работы.** Полученные результаты комплексного лечения больных стабильной стенокардией, с применением низкоинтенсивной лазерной терапии внедрены в работу терапевтического отделения клинической больницы скорой помощи г. Владикавказа. Полученные данные используются в учебном процессе при чтении лекций, проведении практических занятий и семинаров на кафедре терапии с общей врачебной практикой (семейной медициной) факультета последипломного образования ГОУ ВПО «Северо-Осетинской государственной медицинской академии».

#### **Личный вклад автора**

Автором лично проводился подбор и обследование больных, выполнялось определение изучаемых показателей. Лично диссертантом проведено внутривенное лазерное облучение крови 107 больным стабильной стенокардией напряжения. Анализ результатов, включая статистическую обработку данных, выводы и практические рекомендации по результатам работы, сформулированы лично автором.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Наряду с общеизвестными факторами риска (гиперлипидемия, курение, избыточная масса тела, артериальная гипертензия) в развитии стабильной стенокардии напряжения гомоцистеин является важным самостоятельным фактором риска раннего развития и быстрого прогрессирования заболевания.

Включение в комплексную терапию внутривенного лазерного облучения крови способствует снижению уровней атерогенной фракции липопротеидов и гомоцистеина, восстановлению баланса системы ПОЛ - АОЗ.

2. Стабильная стенокардия напряжения сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции со снижением продукции оксида азота эндотелием и повышением активности фактора Виллебранда.

3. Внутривенное лазерное облучение крови способствует восстановлению эндотелиальной функции сосудов у больных стабильной стенокардией напряжения.

4. У больных стабильной стенокардией напряжения преимущественно развиваются явления гиперагрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение активности антисвертывающей системы протеина С и уровня АТ III.

5. Внутривенное лазерное облучение крови в комплексном лечении больных стабильной стенокардией напряжения оказывает корригирующее действие на агрегационные свойства тромбоцитов и эритроцитов, способствует повышению антикоагулянтного потенциала крови.

**Апробация.** Основные положения работы доложены и обсуждены на съезде терапевтов Юга России (г. Ростов-на-Дону 17-18 сентября 2009 года), IV национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2-4 декабря 2009 год), обществе терапевтов (г. Владикавказ, 2009 год).

Апробация диссертации проведена 20 января 2010 года в ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» на совместном заседании кафедр факультетской терапии с ВПТ, эндокринологией и профессиональными болезнями; пропедевтики внутренних болезней с физиотерапией и ВСО; поликлинической терапией с внутренними болезнями педиатрического и стоматологического факультетов и фтизиопульмонологией и кафедры терапии с общей врачебной практикой (семейной медициной) факультета последипломного образования врачей.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 работ.

### **Структура диссертации.**

Диссертация изложена на 149 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 8 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 223 отечественных и 118 зарубежных автора.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Клиническая характеристика больных.** Для решения поставленной цели и задач нами обследовано 107 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, в возрасте от 45 до 74 лет (средний возраст –  $61,1 \pm 4,47$  лет), из них - 49 (45,8%) мужчин и 58 (54,2%) женщин. Длительность заболевания составляла  $5,3 \pm 3,6$  лет. Диагноз ИБС устанавливался в соответствии национальными клиническими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2008г) 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 в соответствии с критериями Канадской ассоциации кардиологов (1976).

Все больные случайным методом были разделены на 2 группы: контрольная группа (33 человека) получала медикаментозную терапию в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов, включающую: нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция, антиагреганты, кардиопротекторы. В основной группе (74 человека) дополнительно к медикаментозной терапии назначался курс внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК). Группу сравнения составили, сопоставимые по возрасту и полу 25 клинически здоровых лиц без признаков



заболевания сердца и сосудов.

**Методы исследования.** Уровень гомоцистеина в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы Axis-Shield, (Норвегия).

Продукцию оксида азота (NO) определяли на основании количественной оценки содержания стабильных метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) нитратов ( $\text{NO}_3^-$ ) и нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ) в плазме крови с помощью раствора ванадия хлорида ( $\text{VCl}_3$ ) колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Интенсивность окраски определяли на иммуноферментном анализаторе Victor2 при длине волны 540 нм.

Активность фактора Виллебранда (ФВ) определяли агглютинационным способом, для исследования использовался реагент, содержащий фиксированные человеческие тромбоциты, ристомицин.

Оценка липидного спектра крови включала определение общего холестерина, ХС ЛПВП и триглицеридов с помощью реактивов фирмы «Ольвекс Диагностикум».

Активность процессов ПОЛ в крови оценивали по уровню содержания малонового диальдегида в эритроцитах (Камышников В.С., 2003).

Активность каталазы в сыворотке крови оценивали по методу М.А.Королюк и соавт. (1988). Определение активности церулоплазмينا (ЦП) проводили модифицированным методом Равенна (Данилова Н.А., 2003).

Агрегационные свойства тромбоцитов и эритроцитов изучались с применением анализатора агрегации тромбоцитов «AP 2110», SOLAR (Беларусь).

Исследование гемокоагуляционных свойств крови (антитромбин III, активность системы протеина C) проводилось по стандартным методикам с применением гемокоагулометра CGL 2110, «SOLAR» (Беларусь).

Курс лазерной терапии проводился в первой половине дня с помощью аппарата лазерной терапии «Матрикс - ВЛОК» (производство фирмы «Матрикс», 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 на протяжении 7 дней, однократное время экспозиции - 20 минут.

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета программ "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 статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использовался t – критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки  $p < 0,05$ . Для оценки статистической зависимости двух рядов наблюдений использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При оценке факторов риска у больных стабильной стенокардией напряжения нами был изучен уровень гомоцистеина. Все пациенты как основной, так и контрольной группы, были разделены на 2 подгруппы: с нормогомоцистеинемией и умеренной ГГЦ. ГГЦ определялась у 68,9% больных основной группы, у 69,7% больных контрольной группы и составила  $15,68 \pm 1,36$  мкмоль/л и  $15,70 \pm 1,15$  мкмоль/л соответственно. У остальных больных в обеих группах уровень гомоцистеина был в пределах установленной нормы здоровых лиц ( $N = 9,36 \pm 1,14$  мкмоль/л). В контрольной группе больных после медикаментозной терапии уровень ГЦ как в подгруппе с нормогомоцистеинемией, так и в подгруппе с ГГЦ остался практически без изменений (соответственно  $8,77 \pm 1,50$  мкмоль/л и  $9,58 \pm 1,15$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ )) и  $15,70 \pm 1,15$  мкмоль/л и  $14,43 \pm 0,99$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ ). В основной группе у лиц с исходной гипергомоцистеинемией после лечения произошло достоверное снижение уровня ГЦ с  $15,68 \pm 1,36$  мкмоль/л до  $11,57 \pm 1,07$  мкмоль/л, ( $p < 0,05$ ), уровень ГЦ в подгруппе с нормогомоцистеинемией достоверно не изменился ( $8,76 \pm 1,13$  мкмоль/л и  $9,37 \pm 1,10$  мкмоль/л).

Нами изучена также динамика уровня липидного профиля крови у больных стабильной стенокардией (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика уровня липидного профиля крови у больных стабильной стенокардией до и после лечения**

Изучаемые показатели	Группа здоровых	Основная группа		Контрольная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС	4,67±0,17 ммоль/л	5,61±0,17 <sup>##</sup>	3,96±0,22 <sup>***</sup>	5,48±0,26 <sup>##</sup>	4,95±0,24
ХС ЛПНП	2,94±0,23 ммоль/л	3,73±0,19 <sup>#</sup>	2,17±0,22 <sup>***</sup>	3,69±0,17 <sup>##</sup>	3,23±0,26
ХС ЛПВП	1,2±0,04 ммоль/л	1,00±0,05 <sup>##</sup>	1,17±0,05 <sup>*</sup>	0,97±0,08 <sup>##</sup>	1,04±0,03
ТГ	1,62±0,16 ммоль/л	1,93±0,12	1,36±0,05 <sup>***</sup>	1,80±0,28	1,50±0,08
ИА	2,89±0,21	4,61±0,25 <sup>##</sup>	2,38±0,22 <sup>***</sup>	4,48±0,62 <sup>##</sup>	3,76±0,39

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  - различия до и после лечения;  
# -  $p < 0,01$ ; ## -  $p < 0,001$ . - различия с группой здоровых.

Показатели липидного обмена до лечения в обеих группах больных превышали показатели у здоровых лиц. У пациентов основной группы после проведенного лечения все показатели, характеризующие липидный спектр, достоверно снизились по сравнению с исходным уровнем. Уровень ОХС снизился с  $5,61 \pm 0,17$  ммоль/л до  $3,96 \pm 0,22$  ммоль/л, ( $p < 0,001$ ). ХС ЛПНП составил до лечения –  $3,73 \pm 0,19$  ммоль/л, после лечения –  $2,17 \pm 0,22$  ммоль/л, ( $p < 0,001$ ); ТГ до лечения –  $1,93 \pm 0,12$  ммоль/л, после лечения –  $1,36 \pm 0,05$  ммоль/л, ( $p < 0,001$ ). ХС ЛПВП повысился незначительно с  $1,0 \pm 0,05$  ммоль/л до  $1,17 \pm 0,05$  ммоль/л, ( $p < 0,05$ ) и приблизился к показателям группы здоровых. ИА составил  $4,61 \pm 0,25$  и  $2,38 \pm 0,22$ , ( $p < 0,001$ ) до и после лечения соответственно. У больных контрольной группы, несмотря на тенденцию к улучшению показателей липидного профиля, достоверных изменений не произошло. Уровень ХС ЛПВП до лечения -  $0,97 \pm 0,08$

мкмоль/л, после лечения недостоверно повысился до  $1,04 \pm 0,03$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ ), уровень ОХС снизился с  $5,48 \pm 0,26$  мкмоль/л до  $4,95 \pm 0,24$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ ); ХС ЛПНП – с  $3,69 \pm 0,17$  мкмоль/л до  $3,23 \pm 0,26$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ ); ТГ – с  $1,80 \pm 0,28$  мкмоль/л до  $1,50 \pm 0,08$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ ). ИА снизился с  $4,48 \pm 0,62$  до  $3,76 \pm 0,39$ , ( $p > 0,05$ ).

Больные стабильной стенокардией с гиперхолестеринемией имели достоверно более высокий уровень гомоцистеина в плазме крови  $17,24 \pm 1,17$  мкмоль/л по сравнению с лицами, имевшими нормальный уровень ОХС -  $9,36 \pm 1,14$  мкмоль/л, ( $p < 0,01$ ), что подтверждается также наличием прямой корреляционной связи между уровнем ГЦ и ОХС ( $r = +0,39$ ), ГЦ и ХС ЛПНП ( $r = +0,44$ ).

О состоянии системы ПОЛ – АОЗ мы судили по уровню содержания МДА, каталазы и церулоплазмина. У больных основной группы показатель МДА, составивший до лечения  $33,1 \pm 1,42$  мкмоль/л, после лечения достоверно снизился до  $25,26 \pm 1,35$  мкмоль/л, ( $p < 0,001$ ) в отличие от группы контроля, где снижение с  $34,23 \pm 1,68$  мкмоль/л до  $29,68 \pm 1,71$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ ) было недостоверно.

В основной группе больных отмечено достоверное увеличение содержания до нормальных величин и каталазы, и церулоплазмина. Так, активность каталазы возросла с  $366,3 \pm 27,04$  мкат/л до  $473,4 \pm 27,4$  мкат/л, ( $p < 0,001$ ), а церулоплазмина - с  $2,09 \pm 0,06$  мкмоль/л до  $2,54 \pm 0,08$  мкмоль/л, ( $p < 0,001$ ), в то время как в контрольной группе их уровень возрастает недостоверно и не достигает значения нормы. Так, уровень каталазы в контрольной группе после лечения возрос с  $371,0 \pm 25,11$  мкат/л до  $411,0 \pm 27,82$  мкат/л, ( $p > 0,05$ ), а церулоплазмина – с  $2,06 \pm 0,06$  мкмоль/л до  $2,23 \pm 0,09$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, суммируя полученные нами данные, мы можем констатировать, что включение в комплексную терапию больных стабильной стенокардией ВЛОК сопровождается достоверной нормализацией показателей гомоцистеина, липидного обмена и восстановлением равновесия в системе ПОЛ – АОЗ.

При оценке нитропродуцирующей функции эндотелия у пациентов

стабильной стенокардией до лечения был выявлен различный уровень стабильных метаболитов NO-нитратов и нитритов ( $\text{NO}_x$ ) в плазме крови. У 56,8% больных в основной группе и у 54,5% больных в группе контроля преобладало угнетение синтеза оксида азота (NO). Повышение продукции  $\text{NO}_x$  наблюдалось у 29,7% больных основной и 33,3% контрольной группы. У 13,5% больных основной и 12,2% больных контрольной группы отклонения от нормальных показателей не наблюдалось.

После лечения у больных стабильной стенокардией напряжения наблюдалась различная динамика содержания  $\text{NO}_x$  (нитратов/нитритов) в зависимости от проводимой терапии (табл. 2).

В основной группе с исходно пониженной продукцией  $\text{NO}_x$  после лечения было выявлено достоверное повышение уровня его метаболитов с  $26,18 \pm 0,83$  мкмоль/л до  $36,22 \pm 2,66$  мкмоль/л, ( $p < 0,01$ ), что соответствует показателям нормы. В контрольной группе больных с исходно пониженной продукцией  $\text{NO}_x$  отмечается недостоверное повышение  $\text{NO}_x$  с  $27,23 \pm 1,66$  мкмоль/л до  $30,51 \pm 3,44$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ ), не сопровождающееся достижением показателей нормы.

В основной группе больных с исходно повышенной продукцией  $\text{NO}_x$  после лечения отмечалось достоверное снижение до нормальных показателей уровня  $\text{NO}_x$  до  $34,61 \pm 2,65$  мкмоль/л, ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе с исходно повышенной продукцией  $\text{NO}_x$  после лечения также отмечалось снижение  $\text{NO}_x$  до  $43,2 \pm 1,94$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ ), но оно статистически незначимо и не достигает показателей нормы.

Таблица 2.

Динамика содержания NO<sub>x</sub> (нитратов/нитритов) у больных стабильной стенокардией в процессе лечения

Группа обследованных	Повышенное содержание		Нормальное содержание		Сниженное содержание	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Здоровые	<b>NO<sub>x</sub> (35,2±2,7 мкмоль/л)</b>					
основная группа	45,99±1,98 <sup>##</sup>	34,61±2,65 **	35,79±0,65	35,25±2,94	26,18±0,83	36,22±2,66**
контрольная группа	50,07±2,67 <sup>###</sup>	43,2±1,94	35,69±1,12	34,83±0,26	27,23± 1,66	30,51±3,44
Здоровые	<b>NO<sub>2</sub> (7,4±1,5 мкмоль/л)</b>					
основная группа	11,93±0,42 <sup>##</sup>	8,8±0,5 ***	6,79±0,19	8,81±0,67 **	5,05±0,43	8,69±1,28**
контрольная группа	11,71±1,06 <sup>##</sup>	11,36±0,71	6,29±0,21	7,2±1,3	5,29±0,54	5,84±1,43
Здоровые	<b>NO<sub>3</sub> =NO<sub>x</sub> – NO<sub>2</sub> (27,8±4,2 мкмоль/л)</b>					
основная группа	34,06±2,31 <sup>#</sup>	25,81±2,57*	29,0±0,52	26,44±2,64	21,13±0,85	27,53±2,47 **
контрольная группа	38,36±2,32 <sup>#</sup>	31,84±2,53	29,4±1,34	27,63±2,48	21,94±1,54	24,67±1,48

Примечание: \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 – различия до и после лечения в пределах одной группы.

<sup>#</sup>p < 0,05; <sup>##</sup>p < 0,01; <sup>###</sup>p < 0,001 – различия с группой здоровых.

Для оценки функции эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения нами также оценивался такой маркер дисфункции эндотелия, как фактор Виллебранда (ФВ). Уровень ФВ до лечения был повышен по сравнению с показателями группы здоровых лиц ( $106,2 \pm 8,43\%$ ) как в основной, так и в контрольной группах. В процессе лечения у больных контрольной группы, несмотря на тенденцию к снижению уровня ФВ, достоверных изменений не произошло, его уровень снизился с  $169,9 \pm 5,38\%$  до  $153,3 \pm 5,9\%$ , ( $p > 0,05$ ). Включение в комплексную терапию больных стабильной стенокардией напряжения лазерной терапии сопровождалось достоверным снижением уровня ФВ с  $172,9 \pm 5,83\%$  до  $135,7 \pm 5,22\%$ , ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, включение в лечение больных стабильной стенокардией лазерной терапии сопровождается достоверной нормализацией уровня оксида азота независимо от его исходного уровня и снижением уровня фактора Виллебранда, что свидетельствует о способности лазерного излучения улучшать функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных стабильной стенокардией.

При анализе показателей агрегационной функции тромбоцитов до лечения у большинства больных, как в основной, так и в контрольной группе отмечалось повышение агрегационной способности тромбоцитов у  $66,2\%$  и  $63,6\%$  соответственно. В значительно меньшем проценте случаев выявлялось снижение агрегационной функции ( $24,3\%$  в основной группе и  $27,3\%$  в группе контроля) и нормальные показатели агрегации форменных элементов крови ( $9,5\%$  и  $9,1\%$  соответственно).

После лечения динамика показателей агрегационной способности тромбоцитов была различной в зависимости от проводимой терапии (табл. 3).

В основной группе у больных с исходной гиперагрегацией тромбоцитов отмечалось достоверное снижение до нормальных величин СтА, которая составила  $61,23 \pm 1,52\%$ , ( $p < 0,001$ ), скорости агрегации до  $20,31 \pm 1,49\%/мин$ , ( $p < 0,001$ ), а также удлинение ВА до  $8,43 \pm 0,04$  мин, ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе, несмотря на положительную динамику в виде снижения СтА и СКА

Таблица 3.

**Сравнительная характеристика агрегационных свойств тромбоцитов у больных стабильной стенокардией напряжения до и после лечения**

Показатель, норма	группа	Тип агрегации					
		нормоагрегация		гиперагрегация		гипоагрегация	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Степень агрегации (61,3±2,1%)	основная	60,98±1,86	61,68±1,42	82,59±1,24 <sup>###</sup>	61,23±1,52 <sup>***</sup>	27,88±1,46 <sup>###</sup>	58,18±1,21 <sup>***</sup>
	контрольная	60,55± 1,35	61,50± 1,40	79,53±1,36 <sup>###</sup>	73,87±2,16	26,98 ±1,34 <sup>###</sup>	40,22± 1,54 <sup>***</sup>
Скорость агрегации 18,7±1,8%/мин	основная	18,28±2,44	18,54±1,80	33,69±1,19 <sup>###</sup>	20,31±1,49 <sup>***</sup>	13,92±1,29 <sup>#</sup>	18,82±1,27 <sup>**</sup>
	контрольная	19,00 ±4,00	20,25±3,15	33,05±1,84 <sup>###</sup>	26,89 ±1,99	11,55± 1,98 <sup>##</sup>	15,50± 1,39
Время агрегации 8,4±0,07мин	основная	8,52±0,02	8,41±0,07	7,38±0,04 <sup>###</sup>	8,43±0,04 <sup>***</sup>	9,30±0,05 <sup>###</sup>	7,96±0,06 <sup>***</sup>
	контрольная	8,49± 0,04	8,50 ± 0,03	7,62±0,07 <sup>###</sup>	8,00 ±0,19	9,09±0,09 <sup>###</sup>	8,84± 0,08

Примечание: \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 – различия до и после лечения в пределах одной группы.

<sup>#</sup>p < 0,05; <sup>##</sup>p < 0,01; <sup>###</sup>p < 0,001 – различия с группой здоровых.



( $73,87 \pm 2,16\%$  ( $p > 0,05$ ) и  $26,89 \pm 1,99\%$ /мин, ( $p > 0,05$ ) соответственно), удлинения ВА (до  $8,8 \pm 0,19$ , ( $p > 0,05$ ), данные показатели не достигают аналогичных показателей у здоровых лиц и имеют недостоверный характер.

У больных основной группы с исходной гипоагрегацией тромбоцитов на фоне комплексной терапии с применением ВЛОК произошли достоверные изменения по всем показателям агрегации. СтА составила  $58,18 \pm 1,21\%$ , ( $p < 0,001$ ), СкА достоверно увеличилась до  $18,82 \pm 1,27\%$ /мин, ( $p < 0,01$ ), достигнув показателей здоровых лиц, ВА уменьшилось до  $7,96 \pm 0,06$  мин, ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе СтА достоверно повысилась до  $40,22 \pm 1,54\%$ , ( $p < 0,001$ ), СкА составила  $15,50 \pm 1,39\%$ /мин, ( $p > 0,05$ ), ВА снизилось до  $8,84 \pm 0,08$  мин, ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, под влиянием ВЛОК происходит достоверная нормализация показателей агрегации тромбоцитов (особенно в группе больных с исходной гиперагрегацией), тогда как традиционная медикаментозная терапия не сопровождается нормализацией агрегации тромбоцитов.

Важная роль в возникновении патологии периферического кровотока принадлежит способности эритроцитов к агрегации. У большинства пациентов имела место гиперагрегация эритроцитов, которая была выявлена у  $54,1\%$  больных основной и  $51,5\%$  больных контрольной группы. Гипоагрегация эритроцитов была зарегистрирована у  $35,1\%$  и  $36,4\%$  пациентов в основной контрольной группах соответственно. Нормоагрегация эритроцитов встречалась у  $10,8\%$  основной и у  $12,1\%$  пациентов контрольной группы.

Как в основной, так и в контрольной группе больных с исходной гиперагрегацией эритроцитов отмечается достоверное повышение показателей СтА, СкА и укорочение ВА эритроцитов. Так, СтА эритроцитов ( $N=46,3 \pm 2,4\%$ ) составила  $65,87 \pm 1,01\%$ , ( $p < 0,05$ ) и  $63,22 \pm 1,33\%$  в основной и контрольной группах больных соответственно. СкА эритроцитов в обеих группах больных была достоверно выше показателя здоровых лиц ( $17,8 \pm 1,3\%$ /мин) и составила  $22,70 \pm 1,54\%$ /мин и  $23,93 \pm 1,07\%$ /мин в основной и контрольной группе соответственно. ВА эритроцитов больных стабильной стенокардией в основной

группе составляло  $8,14 \pm 0,19$  мин, в контрольной группе -  $8,17 \pm 0,25$  мин, что было достоверно меньше показателя здоровых лиц, где время агрегации составляло  $8,7 \pm 0,4$  мин.

После проведенного лечения у пациентов основной группы с исходной гиперагрегацией изменения агрегационных свойств эритроцитов были достоверны и носили нормализующий характер. СтА и СКА эритроцитов после лечения снизились до  $48,07 \pm 1,17\%$ , ( $p < 0,001$ ) и  $17,53 \pm 1,54$  %/мин, ( $p < 0,05$ ) соответственно. Одновременно возросло ВА до  $8,72 \pm 0,15$ , ( $p < 0,05$ ), достигнув показателей нормы. В контрольной группе больных отмечается недостоверное снижение СтА до  $57,84 \pm 1,19\%$ , ( $p > 0,05$ ) и СКА до  $17,4 \pm 2,04$  %/мин, ( $p > 0,05$ ), а исходно укороченное ВА не достоверно увеличилось до  $8,58 \pm 0,27$  мин, ( $p > 0,05$ ).

Исходно при гипоагрегации эритроцитов, как в основной, так и в контрольной группе имеет место снижение степени и скорости агрегации, а также увеличение времени агрегации по сравнению с аналогичными показателями здоровых. Так, СтА исходно составляла  $29,23 \pm 1,50\%$  в основной группе и  $28,82 \pm 2,20\%$  в контрольной группе ( $N = 46,3 \pm 2,4\%$ ). СКА составила до лечения  $12,86 \pm 1,01\%$ /мин и  $12,90 \pm 2,12\%$ /мин соответственно ( $N = 17,8 \pm 1,3\%$ /мин). ВА в обеих группах было удлинено по сравнению с показателями здоровых лиц ( $N = 8,7 \pm 0,4$  мин) и составило в основной группе  $9,44 \pm 0,14$  мин и  $9,43 \pm 0,1$  мин в группе контроля.

После проведенного лечения в основной группе больных с исходной гипоагрегацией эритроцитов СтА повысилась до  $46,84 \pm 1,42\%$ , ( $p < 0,001$ ), СКА эритроцитов также увеличилась и составила  $17,08 \pm 1,31$  %/мин, ( $p < 0,05$ ). Имела место достоверная нормализация исходно повышенного ВА, которое составило после лечения  $8,84 \pm 0,16$  мин, ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе больных достоверных изменений степени, времени и скорости агрегации выявлено не было, хотя все показатели имели тенденцию к нормализации. СтА эритроцитов увеличилась до  $37,12 \pm 2,96\%$ , ( $p > 0,05$ ), СКА увеличилась до  $14,20 \pm 1,87\%$ /мин, ( $p > 0,05$ ), ВА составило  $9,08 \pm 0,18$  мин, ( $p > 0,05$ ).

В случаях с изначально нормальной агрегацией эритроцитов ухудшение показателей агрегации в процессе лазерной терапии не отмечалось.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о нормализующем влиянии лазерной терапии у больных стабильной стенокардией при нарушении функциональной активности эритроцитов и оказывает положительное влияние на агрегационную активность эритроцитов.

При оценке антикоагуляционной активности крови нами оценивался уровень антитромбина III и система протеина С. В обеих группах больных, по сравнению с группой здоровых лиц, нами отмечалось достоверное снижение уровня АТ III ( $N=102,3\pm 5,8\%$ ) и активности системы протеина С (НО,  $N=1,07\pm 0,05$ ), что отражает истощение запасов антикоагулянтов в организме и повышает степень тромбогенного риска. Так, уровень АТ III в основной и контрольной группе составил  $77,65\pm 4,39\%$ , ( $p<0,01$ ) и  $77,12\pm 4,6\%$ , ( $p<0,01$ ) соответственно. НО составило  $0,75\pm 0,02$ , ( $p<0,001$ ) в основной группе и  $0,76\pm 0,03$ , ( $p<0,001$ ) в группе контроля.

После проведенного лечения активность физиологических антикоагулянтов по сравнению с исходными значениями достоверно повысилась только в основной группе. Уровень АТ III после лечения в основной группе достоверно вырос и составил  $101,2\pm 5,4\%$ , ( $p<0,01$ ).

В контрольной группе отмечается статистически недостоверное возрастание уровня АТ III, которое не достигает нормальных значений –  $91,69\pm 4,97\%$ , ( $p>0,05$ ).

Активность системы протеина С в основной группе после лечения также достоверно возросла, при этом НО составило  $0,99\pm 0,02$ , ( $p<0,001$ ), тогда как в контрольной группе достоверных изменений не произошло и НО составило после лечения –  $0,88\pm 0,05$ , ( $p>0,05$ ).

Таким образом, включение в комплексную терапию больных стабильной стенокардией напряжения лазерной терапии способствует повышению антикоагулянтного потенциала крови.

Результаты нашего исследования показывают высокую эффективность лазерной терапии при лечении стабильной стенокардии напряжения. ВЛОК может быть использовано в комплексной терапии больных стабильной стенокардией напряжения для усиления клинического действия традиционных лекарственных препаратов.

## **ВЫВОДЫ**

1. Применение внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных стабильной стенокардией напряжения способствует снижению уровня гомоцистеина и фракции атерогенных липопротеидов.

2. Внутривенное лазерное облучение крови в комплексном лечении стабильной стенокардии напряжения способствует восстановлению функции эндотелия, выражающейся в нормализации нитропродуцирующей функции и снижению активности фактора Виллебранда.

3. Внутривенное лазерное облучение крови активизирует антиоксидантную систему, способствует утилизации продуктов перекисного окисления липидов и тем самым устраняет дисбаланс в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

4. Использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных стабильной стенокардией напряжения оказывает корригирующее действие на агрегационные свойства тромбоцитов и эритроцитов независимо от исходного состояния их агрегационной способности.

5. Включение в комплексную терапию больных стабильной стенокардией напряжения внутривенного лазерного облучения крови сопровождается достоверным увеличением активности АТ III и протеина С, то есть оказывает позитивное влияние на антикоагуляционную активность крови.

6. Использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных стабильной стенокардией напряжения

способствует ускорению купирования основных симптомов заболевания и сокращению сроков госпитализации.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В целях предупреждения прогрессирования стабильной стенокардии напряжения, предотвращения тромбообразования практиковать определение показателей ГЦ, ОХС, ХС ЛПНП, суммарных метаболитов NO на уровне первичного звена.

2. Для коррекции выявляемых у больных стабильной стенокардией напряжения гипергомоцистеинемии, дисфункции эндотелия сосудов, гемореологических нарушений, липидного спектра крови рекомендуется шире использовать патогенетически обоснованный метод внутривенного лазерного облучения крови.

3. Для повышения качества лечения больных стабильной стенокардией напряжения показано использование внутривенного лазерного облучения крови мощностью излучения на торце одноразового внутривенного световода 1,5-2,0 мВ, длиной волны 0,63 мкм, на протяжении 7 дней (по одной процедуре в день длительностью 20 минут).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Влияние лазерной терапии на агрегацию тромбоцитов у больных стабильной стенокардией напряжения //Сборник материалов VIII Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых по медицине. Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Том XVI, №2. Приложение к журналу. – С.27-28.
2. Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Динамика реологических показателей у больных стабильной стенокардией напряжения при использовании внутривенного лазерного облучения крови //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №4. Приложение №2. – С.64-65.

3. Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на липидный спектр крови у больных стабильной стенокардией //Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Лазерная медицина XXI века». – Москва. – 2009. – С. 68.
4. Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Влияние лазерной терапии на агрегацию эритроцитов у больных стабильной стенокардией напряжения //Сборник VIII юбилейной научной конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». – Москва. – 2009. – С.29-30.
5. Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Динамика изменений агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца под влиянием внутривенного лазерного облучения крови //Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – №1(25). – Приложение, часть II. – С. 532-533.
6. Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на функцию эндотелия у больных стабильной стенокардией //Съезд терапевтов Юга России «Врач XXI века сегодня и завтра». – Ростов - на -Дону. – 2009. – С.31-32.
7. Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Динамика изменений уровней гомоцистеина, липидного спектра крови, процессов перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией напряжения под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения //Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Том XVI, № 4. – С.98-100.
8. Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на функцию эндотелия у больных стабильной стенокардией //Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Том XVI, №4. – С. 101-102.
9. Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных стабильной

- стенокардией напряжения под влиянием внутривенного лазерного облучения крови //Четвертый Национальный конгресс терапевтов (XX Съезд российских терапевтов). – Москва, 2009. – С.39-40.
- 10.Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на уровень гомоцистеина у больных стабильной стенокардией //Четвертый Национальный конгресс терапевтов (XX Съезд российских терапевтов). – Москва, 2009. – С.39.
- 11.Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Изменение липидного спектра крови у больных стабильной стенокардией под влиянием внутривенного лазерного облучения крови //X международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва, 2009. – С.1008.
- 12.Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему у больных стабильной стенокардией напряжения //X международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва, 2009. – С.1009.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ – антиоксидантная защита;

АТ III – антитромбин III;

ВА – время агрегации;

ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови;

ГГЦ – гипергомоцистеинемия;

ГЦ – гомоцистеин;

ИА – индекс атерогенности;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

МДА – малоновый диальдегид;

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение;

НО – нормализованное отношение;

ОХС – общий холестерин;

ПОЛ – перекисное окисление липидов;

СкА – скорость агрегации;

СтА – степень агрегации;

ТГ – триглицериды;

ФВ – фактор Виллебранда;

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности;

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности;

ЦП – церулоплазмин;

NO<sub>x</sub> – стабильные метаболиты оксида азота – нитраты (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) и нитриты (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)