

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 20498

(13) С1

(46) 2016.10.30

(51) МПК

A 61N 5/067 (2006.01)

## (54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

(21) Номер заявки: а 20130670

(22) 2013.05.27

(43) 2014.12.30

(71) Заявители: Белюк Наталья Станиславовна; Снежицкий Виктор Александрович; Наумов Александр Васильевич (ВУ)

(72) Авторы: Белюк Наталья Станиславовна; Снежицкий Виктор Александрович; Наумов Александр Васильевич (ВУ)

(73) Патентообладатели: Белюк Наталья Станиславовна; Снежицкий Виктор Александрович; Наумов Александр Васильевич (ВУ)

(56) ВУ 12608 С1, 2009.

ВУ 15098 С1, 2011.

WO 99/65306 А1.

БУРДУЛИ Н.М. и др. Вестник новых медицинских технологий. - 2009. - Т. XVI. - № 4. - С. 98-100.

BRATTSTRÖM L.E. et al. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. - 1988. - V. 48. - P. 215-221.

(57)

Способ коррекции гипергомоцистеинемии у пациента с ишемической болезнью сердца, заключающийся в том, что ежедневно в течение 5-6 дней проводят внутривенное лазерное облучение крови при мощности лазерного излучения 2,0 мВт и длине волны  $0,67 \pm 0,02$  мкм длительностью 20 мин.

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии, и может использоваться для снижения уровня гомоцистеина в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП).

На сегодняшний день остро встает проблема эффективности лечения пациентов с ХСН. Даже внедрение в клиническую практику таких современных лекарственных препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы, не позволяет снизить распространенность и смертность от ХСН [1].

Гомоцистеин (Нсу) - природная серосодержащая аминокислота, не входящая в структуру белков и образующаяся при деметилировании метионина. Являясь токсичным для клетки агентом, Нсу подвергается либо реметилированию в метионин, либо необратимо метаболизируется в цистеин по пути транссульфурирования.

По результатам большинства проспективных исследований повышенный уровень Нсу достоверно связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Установлена связь между уровнем Нсу и различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Проведенные исследования свидетельствуют о взаимосвязи ХСН различной этиологии и гипергомоцистеинемии (ННсу), которая являлась независимым маркером риска застойной

ХСН, влияя на структуру миокарда и его сократительную функцию, положительно коррелируя со степенью прогрессирования ХСН [4]. В условиях ННСу развивается структурное ремоделирование миокарда по причине повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ [5].

В связи с установленной ролью ННСу в развитии сердечно-сосудистых заболеваний предпринимались попытки ее коррекции.

Известен способ снижения уровня Нсу у пациентов со стенокардией напряжения путем назначения комплексной терапии, включающей периндоприл, селен, аскорбиновую и фолиевую кислоты [6].

Известно также применение для коррекции гипергомоцистеинемии комбинированного лекарственного препарата, содержащего фолиевую кислоту, витамины В6 и В12 [7].

Все вышеуказанные способы лечения фармакологические и их недостатком является возможное развитие аллергических реакций на определенные компоненты препаратов, а также необходимость длительного приема (не менее 3-х месяцев для снижения концентрации гомоцистеина), что требует определенных финансовых затрат.

Задача изобретения - расширение арсенала способов коррекции ННСу при ИБС, осложненной ХСН.

Поставленная задача решается путем ежедневного в течение 5-6 дней внутривенного лазерного облучения крови (БЛОК) при мощности лазерного излучения на выходе 2,0 мВт и длине волны  $0,67 \pm 0,02$  мкм длительностью 20 мин.

При БЛОК имеются особые пути реализации его воздействия. Учитывая, что кровь - система полифункциональная, выполняющая в организме в числе прочих функцию интегрирующей среды, ее облучение обеспечивает ответ организма в целом [8]. На фоне лазеротерапии отмечены усиление реакции клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также процессов фагоцитоза, нормализация неспецифической иммунной защиты, коррекция иммунного статуса [9]. Большинство исследователей как в эксперименте, так и в клинике отмечают повышение под влиянием лазеротерапии сродства гемоглобина к кислороду, что способствует улучшению оксигенации тканей. При этом указывается на увеличение образования АТФ в клетках [10] и снижение концентрации в крови ионов водорода. Вследствие этого происходит ослабление процессов перекисного окисления липидов и активация антиоксидантных механизмов [11]. Приводятся данные об активации эритропоэза под действием лазерного излучения [12]. Лазерное облучение вызывает структурную перестройку мембран форменных элементов крови и оказывает мембраностабилизирующее действие, улучшает деформируемость эритроцитов вследствие изменения их физико-химических свойств [8].

Однако из известных сведений не вытекает с очевидностью, что БЛОК можно использовать для коррекции ННСу при ИБС, осложненной ХСН, и ФП.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения. Всего обследовано 109 пациентов с ИБС, которые были разделены на 3 группы. Группу 1 (группа сравнения) составили пациенты с ИБС без признаков ХСН и без ФП ( $n = 30$ , возраст  $55,6 \pm 6,7$  лет), группу 2 - пациенты с ИБС, осложненной ХСН ( $n = 38$ , возраст  $63,0 \pm 7,2$  года) и группу 3 - пациенты с ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с постоянной формой ФП ( $n = 41$ , возраст  $59,9 \pm 8,7$  лет).

Всем пациентам диагноз был выставлен или подтвержден на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследований, включавших анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, интерпретацию полученных данных согласно Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева, 2000 г., регистрацию ЭКГ, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, тест 6-минутной ходьбы, общеклинические анализы, биохимическое исследование, уровень ВНР.

Критериями включения в исследование для 2 и 3 групп было наличие у пациента ИБС, осложненной ХСН, с ФП и артериальной гипертензией (АГ) или без таковых. Критерии

включения в группу сравнения - наличие ИБС с АГ или без данного заболевания, а также отсутствие анамнеза ФП и признаков ХСН.

Критериями исключения из исследования служили наличие острой коронарной патологии на момент обследования, инфаркта миокарда либо нарушения мозгового кровообращения до 6-ти месяцев в анамнезе, хронической ревматической болезни сердца, анемии, сахарного диабета, ожирения, некорригированной функции щитовидной железы, острой или хронической бронхолегочной патологии, обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, хронической почечной недостаточности, нарушения функции печени, наличие иммунодефицитного состояния и/или активного воспалительного процесса любой локализации, анамнеза кардиохирургического вмешательства.

Обследование всех пациентов выполнялось дважды. Исходно все исследования проводили в первые сутки пребывания пациента в стационаре, повторно пациенты обследовались при выписке из стационара (медиана лечения 11 дней) после проведенной терапии.

Методом простой рандомизации (случайным образом) группы пациентов дополнительно были распределены в две подгруппы: подгруппа А - пациенты, получающие стандартную медикаментозную терапию (иАПФ, БАБ, диуретики, антагонисты альдостерона, антитромботические средства), подгруппа Б - пациенты, в стандартную схему лечения которых включалось БЛОК. Медикаментозная терапия между подгруппами не различалась.

БЛОК выполняли с помощью аппарата лазерного терапевтического "Люзар-МП" (РБ) с использованием одноразовых световодов для БЛОК с иглой. Мощность лазерного излучения на выходе составила 2,0 мВт при длине волны  $(0,67 \pm 0,02)$  мкм. Общий курс состоял из 5-6 ежедневных процедур с возможным перерывом на выходные. Длительность одного сеанса - 20 мин.

Определение гомоцистеина (Hcy) и его метаболитов проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием по флуоресценции (HPLC Agilent 1100, Agilent Technologies, США). Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation A10.01.

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные данные - в виде абсолютной и относительной частот. Анализ соответствия данных закону нормального распределения проводили с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Использовали следующие непараметрические тесты: при анализе количественных данных - ранговый ДА Краскела-Уоллиса для проверки равенства медиан нескольких групп, тест Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми группами; при анализе категориальных данных - точный двусторонний тест Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки значимости изменений в динамике (сравнения зависимых групп) применяли критерий Вилкоксона для количественных данных. Анализ зависимостей между переменными проводили с помощью критериев ранговой корреляции Спирмена и Кендалла. Использовали программное обеспечение Statistica 6.0 (Statsoft, США) и Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

При оценке исходного уровня общего Hcy в крови были получены статистически значимые различия между 1-й и 2-й ( $p < 0,001$ ) и между 1-й и 3-й ( $p < 0,001$ ) группами пациентов (критерий Манна-Уитни). Так, концентрация общего Hcy (мкмоль/л) в группе 1 составила 9,3 (6,7; 10,5), что значимо ниже, чем в группах пациентов с ХСН без ФП (группа 2)-13,3 (10,7; 18,2), и с наличием ФП (группа 3) - 15,1 (11,7; 19,2). Уровень Cys (мкмоль/л) составил 393,1 (303,1; 432,6) во 2-й группе пациентов и 411,0 (345,2; 496,9) в 3-й группе, что значимо выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с 1-й группой - 289,5 (246,1; 356,3). Отношение Cys/Hcy составило 36,0 (29,0; 42,0) в группе сравнения; 28,5 (19,0; 37,0) при ХСН без ФП; 27,0 (23,0; 30,0) - при ХСН в сочетании с ФП. При сравнении выявлены значимые различия между группами, а именно: более низкое значение в 1-й группе по сравнению со 2-й ( $p = 0,01$ ) и 3-й ( $p < 0,001$ ) группами. Данные результаты свидетельствуют о снижении активности процессов катаболизма Hcy, а именно, о нарушении процесса

транссульфурирования у пациентов с ХСН ишемической этиологии. Отмечено усугубление данных нарушений с развитием ФП при ХСН ишемической этиологии.

Статистически значимое ( $p < 0,005$ ) снижение - с 15,2 (13,0; 18,3) до 11,2 (8,4; 16,3) мкмоль/л - уровня общего Нсу отмечено в подгруппе пациентов с ХСН и ФП, которым проводилось БЛОК в дополнение к стандартному медикаментозному лечению (ЗБ подгруппа). В подгруппах пациентов с ИБС без ХСН (1Б) и с ХСН без ФП (2Б), которые находились на комбинированной терапии с применением ВЛОК, уровень общего Нсу составил: 9,2 (6,0; 10,5) и 8,9 (8,2; 10,5) в 1Б подгруппе, 12,2 (10,7; 15,2) и 11,9 (9,6; 14,1) - во 2Б, соответственно, до и после лечения, но статистически значимого уровня данные изменения не достигли ( $p > 0,05$ ). В ЗБ подгруппе после комбинированной терапии с ВЛОК отмечен рост ( $p < 0,01$ ) отношения Сус/Нсу: 27,5 (24,0; 29,0) и 33,0 (27,5; 38,0) до и после лечения, соответственно. Увеличение отношения Сус/Нсу в данной подгруппе свидетельствует о восстановлении процесса транссульфурирования Нсу. Восстановление процесса транссульфурирования приводит к активизации катаболизма Нсу, а, следовательно, к снижению ННсу. Отношение Сус/Нсу в 1Б подгруппе составило 37,0 (33,0; 46,0) и 38,0 (28,0; 42,0), во 2Б - 30,0 (20,0; 39,0) и 35,0 (31,0; 40,0) до и после лечения, соответственно ( $p > 0,05$ ). В подгруппах со стандартной медикаментозной терапией без ВЛОК статистически значимых изменений по отношению Сус/Нсу отмечено не было ( $p > 0,05$ ) и составило до и после лечения, соответственно: в 1А подгруппе - 31,0 (26,0; 41,0) и 29,5 (27,0; 48,0), во 2А - 27,0 (18,0; 32,0) и 24,5 (17,5; 40,5), в 3А - 27,0 (21,0; 30,0) и 23,5 (20,0; 33,0). Нами была произведена оценка эффективности комбинированной терапии с применением ВЛОК в зависимости от исходного уровня Нсу. Снижение общего Нсу отмечено у 68,2 % (15 человек) пациентов ЗБ подгруппы против 47,4 % (9 человек) 2Б. Пациенты, у которых в результате лазеротерапии происходило снижение Нсу (2Б: 14,87 (13,13; 16,7); 3Б: 15,55 (14,84; 18,43)) значимо отличались по его концентрации от пациентов, у которых динамики по уровню Нсу не наблюдалось (2Б: 11,16 (8,86; 12,28),  $p = 0,01$ ; 3Б: 11,55 (10,11; 16,92),  $p = 0,046$ ) в результате лечения. Пациенты 2Б и 3Б подгрупп были разделены в зависимости от уровня Нсу выше и ниже 12,01, что соответствует верхней квантили. Среди пациентов ЗБ подгруппы уровень Нсу  $> 12,01$  отмечен у 77,3 % (17 человек), во 2Б - у 47,4 % (9 человек) пациентов ( $\chi^2 - 3,93$ ,  $p = 0,047$ ). Следовательно, ВЛОК обладает корригирующим действием в отношении Нсу, снижая его повышенный уровень и не влияя на его нормальную концентрацию.

К тому же, у пациентов на фоне лазеротерапии наблюдалось более значимое улучшение клинического состояния по сравнению со стандартной медикаментозной терапией без ВЛОК. С целью оценки клинического статуса пациентов проведен анализ показателей теста 6-минутной ходьбы и ШОКС на фоне терапии. Улучшение данных показателей в результате лечения наблюдалось во всех группах пациентов с ХСН, но более значимая динамика отмечена в подгруппах, в которых применялось ВЛОК в сочетании со стандартной фармакотерапией. Дистанция теста 6-минутной ходьбы увеличилась с 270 (161; 399) до 285 (172; 405) метров во 2А подгруппе ( $p = 0,001$ ), с 296 (210; 397) до 342 (268; 413) - во 2Б ( $p = 0,0005$ ), с 292 (203; 372) до 301 (218; 381) - в 3А ( $p = 0,001$ ) и с 235 (159; 387) до 274 (171; 421) м - в 3Б подгруппах пациентов ( $p = 0,0001$ ). Количество баллов ШОКС уменьшилось с 7,0 (5,0; 9,0) до 6,0 (4,0; 8,0) во 2А подгруппе ( $p = 0,0003$ ), с 7,0 (5,0; 8,0) до 5,0 (4,0; 7,0) - во 2Б ( $p = 0,0001$ ), с 7,0 (5,0; 8,0) до 5,0 (4,0; 7,0) - в 3А ( $p = 0,0003$ ), с 8,0 (5,0; 9,0) до 6,5 (3,0; 8,0) в 3Б подгруппах пациентов ( $p = 0,00004$ ).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что использование БЛОК в комплексе со стандартной медикаментозной терапией у пациентов с ХСН ишемической этиологии в сочетании с ФП позволяет снизить концентрацию общего Нсу крови, и, к тому же, улучшает клиническое состояние пациентов. Кроме того, по сравнению с витаминотерапией при применении БЛОК существенно сокращаются сроки достижения эффекта и минимизируются финансовые затраты на лечение.

Способ несложен в исполнении и может использоваться в кардиологических и терапевтических отделениях стационаров и поликлиниках.

Источники информации:

1. Khand A. et al. Is the prognosis of heart failure improving? // Journal of the American College of Cardiology. - 2000. - Vol. 36. - P. 2284-2286.
2. Refsum H., Ueland P.M. Homocysteine and cardiovascular disease // Annual Review of Medicine. - 1998. - Vol. 49. - P. 31-62.
3. Парамонов А.Д. и др. Гипергомоцистеинемия и белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца // Тер. Архив. - 2004. - Т. 76. - № 6. - С. 67-70.
4. May H.T. et al. Homocysteine levels are associated with increased risk of congestive heart failure in patients with and without coronary artery disease // Cardiology. - 2007. - Vol. 107(3). - P. 178-184.
5. Bescond A. et al. Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: activation and activity // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 1999. - Vol. 263. - P. 498-503.
6. Володько Ю.С., Пырочкин В.М., Пырочкин А.В. Возможности коррекции уровня гомоцистеина, фолатов плазмы крови и функционального состояния эндотелия у пациентов со стенокардией напряжения в пожилом возрасте // Кардиология в Беларуси. - 2011. - № 4. - С. 54-63.
7. Петриков А.С. Фармакологическая коррекция гипергомоцистеинемии у больных с венозными тромбозными осложнениями // Флебология. - 2012. - № 4. - С. 24-28.
8. Нечипуренко Н.И. и др. Механизмы действия и биологические эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения // Медицинские новости. - 2008. - № 12. - С. 7-21.
9. Амиров Н.Б., Абдрахманова А.И. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения при лечении ишемической болезни сердца // Терапевтический архив. - 2004. - № 8. - С. 79-82.
10. Мусиенко Ю.И., Нечипуренко Н.И. Влияние внутривенного лазерного облучения крови излучением гелий-неонового лазера на показатели ее кислородтранспортной функции при моделировании локальной ишемии головного мозга // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Сб. науч. трудов. - Минск, 2005. - С. 89-95.
11. Mileva M. et al. Effect of He-Ne laser treatment on the level of lipid peroxidation products in experimental cataract of rabbit eyes // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. - 2000. - Vol. 22. - No. 9. P. 679-681.
12. Симоненко В.Б., Сюч Н.И., Вокуев И.А. Диагностическая значимость изменения количества эритроцитов при низкоинтенсивном лазерном облучении крови больных ИБС старших возрастных групп // Клиническая медицина. - 2002. - № 4. - С. 31-34.