

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.12-008.46:612.1:615.849.19

БЕЛЮК

Наталья Станиславовна

**ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОЙ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ
НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Гродно, 2013

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Снежицкий Виктор Александрович**,
доктор медицинских наук, профессор
1-й кафедры внутренних болезней,
ректор учреждения образования
«Гродненский государственный
медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Козловский Владимир Иосифович**,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской
терапии учреждения образования
«Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский
университет»

Добродей Мария Александровна,
кандидат медицинских наук, доцент
кафедры пропедевтики внутренних болезней
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский
университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Белорусский
государственный медицинский
университет»

Защита состоится 22 марта 2013 года в 12.00 на заседании Совета по защите диссертаций К 03.17.02 при УО «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г.Гродно, ул.Горького, 80.

Тел. ученого секретаря: (0152) 74 54 57. E-mail: science@grsmu.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 21 февраля 2013 г.

Ученый секретарь Совета
по защите диссертаций К 03.17.02
кандидат медицинских наук, доцент



М.А.Добродей

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – конечная стадия многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), важная причина нарушения трудоспособности и сокращения продолжительности жизни населения развитых стран [Снежицкий В.А., 2009].

ХСН характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза, диагностики и лечения ХСН, ее распространенность не только не снижается, но продолжает неуклонно нарастать, достигая в общей популяции 1,5-2,0%, а среди лиц старше 65 лет – 6-10% [Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1999; Remme W.J. et al., 2001].

По данным многоцентровых исследований, проведенных в последние годы, ишемическая болезнь сердца (ИБС) явилась ведущей причиной ХСН и была отмечена в среднем у 64% пациентов [Беленков Ю.Н. и др., 2006; Cohn J.N., Tognoni G., 2001; Jong P. et al., 2003; Packer M. et al., 1998; Pitt B. et al., 2000, Swedberg K. et al., 1992]. Причем выживаемость у пациентов с ХСН ишемического генеза существенно ниже, чем у пациентов с ХСН другой этиологии. Полагают, что это обусловлено более неблагоприятным течением основного патологического процесса ишемического генеза [Степура О.Б. и др., 2002; Татенкулова С.Н. и др., 2009].

У значительного числа пациентов с ХСН регистрируются нарушения ритма сердца, которые осложняют течение ХСН и ухудшают прогноз заболевания [Нестерова И.В. и др., 2004]. По данным многоцентровых исследований, первое место по частоте при ХСН занимает фибрилляция предсердий (ФП) [Бойцов С.А., 2005; Дощицын В.Л., 1999; Мареев В.Ю., 1996].

Развитие ХСН – сложный процесс, в котором принимают участие многие компенсаторные и патофизиологические реакции и механизмы.

На сегодняшний день остро встает проблема эффективности лечения пациентов с ХСН. Даже внедрение в клиническую практику таких современных лекарственных препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ), не позволяет снизить распространенность и смертность от ХСН [Jong P. et al., 2002; Khand A. et al., 2000].

Недостаточная эффективность фармакотерапии различных заболеваний, послужила основой для разработки и клинического внедрения ряда немедикаментозных методов лечения [Корочкин И.М., 1997; Митьковская Н.П., 2004]. Одним из таких методов является внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). При ВЛОК 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 [Нечипуренко Н.И. и др., 2008]. На фоне лазеротерапии отмечены усиление реакции клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также процессов фагоцитоза, нормализация неспецифической иммунной защиты, коррекция иммунного статуса [Амиров Н.Б., Абдрахманова А.И., 2004]. 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 [Мусиенко Ю.И., Нечипуренко Н.И., 2005] и снижение концентрации в крови ионов водорода. Вследствие этого происходит ослабление процессов перекисного окисления липидов и активация антиоксидантных механизмов [Золотарева Т.А. и др., 2001; Mileva M. et al., 2000]. Приводятся данные об активации эритропоэза под действием лазерного излучения [Кожура В.Л. и др., 1999; Симоненко В.Б. и др., 2002]. Лазерное облучение вызывает структурную перестройку мембран форменных элементов крови и оказывает мембраностабилизирующее действие, улучшает деформируемость эритроцитов вследствие изменения их физико-химических свойств [Нечипуренко Н.И. и др., 2008].

С учетом недостаточной эффективности фармакотерапии и наличия большого количества эффектов лазерного излучения на механизмы, так или иначе задействованные при ССЗ, представляет интерес изучение коррекции нарушенных функций при ИБС, осложненной ХСН, и ФП с помощью внутривенной лазеротерапии с целью повышения эффективности лечения пациентов с данной патологией.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами

Тема диссертации связана с тематикой 1-й кафедры внутренних болезней и планом основных научных работ Гродненского государственного медицинского университета и является самостоятельным исследованием. Тема утверждена на заседании Совета лечебного факультета УО «Гродненский государственный медицинский университет», протокол № 4 от 23.12.2008.

Направление исследования соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2006–2010 годы, а именно: п.4 «Разработка новых лечебных диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных, иммунологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий», подпункту 4.5 «Новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оценить влияние комплексного лечения с применением ВЛОК у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП на параметры кислородтранспортной функции крови (КТФК), эритроцитов, обмена гомоцистеина и уровень провоспалительных цитокинов.

Задачи исследования:

1. Определить показатели КТФК у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП и их динамику в условиях комбинированного лечения с включением ВЛОК.
2. Оценить некоторые параметры эритроцитов у пациентов с ИБС и ХСН в сочетании с ФП и их динамику в результате комбинированной терапии с применением ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением.
3. Провести сравнительный анализ уровня гомоцистеина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП и их динамики в условиях сочетания стандартной фармакотерапии с ВЛОК.
4. Установить взаимосвязи между параметрами КТФК, эритроцитов, обмена гомоцистеина, ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с ИБС и ХСН в сочетании с ФП.

Объектом исследования явились пациенты с ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с постоянной формой ФП и артериальной гипертензией (АГ), без значимой сопутствующей соматической патологии.

Предметом исследования явились КТФК, эритроцитарные параметры, показатели обмена гомоцистеина, провоспалительные цитокины и их динамика в результате лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ИБС, осложненной ХСН, имеет место нарушение КТФК, которое характеризуется снижением pO_2 , SO_2 и O_{2st} , а при сочетании с ФП и увеличением $A-aDO_2$. В результате комбинированной терапии с применением ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением пациентов с ИБС, осложненной ХСН, происходит улучшение КТФК в виде увеличения pO_2 , SO_2 , O_{2st} и снижения pCO_2 .

2. У пациентов с ИБС, осложненной ХСН, выявлено повышение коэффициента анизоцитоза эритроцитов RDW, уменьшение количества нормоцитов и увеличение числа микро- и макроцитов. Включение ВЛОК в стандартную схему лечения приводит к увеличению числа нормоцитов и снижению макро- и микроцитов у пациентов с ИБС во всех исследуемых

группах и снижению RDW у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ФП.

3. Пациенты с ИБС и ХСН имеют более высокий уровень Hcy и Cys в крови и снижение отношения Cys/Hcy. Нарушение метаболизма Hcy усугубляется при сочетании ХСН ишемической этиологии с ФП. Включение ВЛОК в стандартную схему лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП, позволяет добиться улучшения параметров обмена Hcy, а именно, восстановить трансулфурирование и снизить уровень общего Hcy крови.

Личный вклад соискателя

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Личное участие автора состояло в постановке цели и задач исследования, выборе объекта, предмета и методов исследования.

Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме исследования. Автором отобраны 109 пациентов, сформированы группы, осуществлялось клиническое ведение в стационаре и последующее динамическое наблюдение пациентов. Самостоятельно осуществлялась также подготовка и транспортировка биосреды для последующего анализа. Объем обследования, выполненный непосредственно автором в специализированной клинко-диагностической лаборатории учреждения образования «Гродненский областной клинический кардиологический центр», включил определение газов крови и КОС на газоанализаторе, уровня мозгового натрийуретического пептида, общего анализа периферической крови на автоматическом гематологическом анализаторе. Диссертантом самостоятельно определены метрические параметры эритроцитов с помощью программного обеспечения, осуществлено непосредственное участие в определении концентрации ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», где также было проведено определение уровня общего Hcy и продуктов его обмена.

Автором выполнены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных. Все основные научные результаты диссертационного исследования, выносимые на защиту положения, практические рекомендации сформулированы автором самостоятельно при консультативной помощи научного руководителя.

Результаты исследования опубликованы в оригинальных статьях, тезисах и материалах конференций.

По материалам диссертации опубликованы статьи и тезисы, в которых дана характеристика изменениям КТФК [3, 11, 12, 13, 17] – вклад соискателя 85%; концентрации провоспалительных цитокинов [4, 15, 16, 18] – вклад соискателя 80% и показателей обмена гомоцистеина [6, 9, 10] – вклад соискателя 75%; эритроцитарных параметров [5, 8, 14] – вклад соискателя 80%, у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, а также выявлены возможности коррекции вышеперечисленных изменений с применением комбинированной терапии с включением ВЛОК в стандартную медикаментозную схему лечения ХСН. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в организации и проведении отдельных исследований.

Предложенный способ улучшения эффективности лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП внедрен в практическое здравоохранение, что подтверждено актами о внедрении УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» и УЗ «Гродненская областная клиническая больница».

В целом личный вклад соискателя в выполнении диссертации оценивается в 80%.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследования доложены на ежегодных итоговых научных конференциях «Актуальные проблемы медицины» (г.Гродно, 22 декабря 2010г., 15 декабря 2011г.); конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Д.А.Маслакова (г.Гродно, 19-20 апреля 2012г.); XII съезде терапевтов Республики Беларусь (г.Гродно, 17-18 мая 2012г.); IX Международной конференции «Лазерная физика и оптические технологии» (г.Гродно, 30 мая-2 июня 2012г.); Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию 1-й кафедры внутренних болезней, (г.Гродно, 12 октября 2012г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием (г.Витебск, 23 ноября 2012г.); 7th Bialystok International Medical Congress for Young Scientists (Bialystok, 30.03.2012).

Опубликованность результатов

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах Республики Беларусь объемом 3,12 авторских листа, из них 4 оригинальные в соответствии с п. 18 Положения «О присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» объемом 2,01 авторских листа; 4 статьи в сборниках материалов и трудах республиканских и международных научно-практических конференций

объемом 0,7 авторских листа; 8 тезисов в сборниках тезисов международных и республиканских конференций объемом 0,46 авторских листа. Без соавторов опубликованы 3 печатные работы (3 тезиса) объемом 0,19 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертационная работа изложена на 56 страницах печатного текста и иллюстрирована 34 рисунками, 27 таблицами. Библиографический список включает 225 источников (98 русскоязычных, 127 иностранных), 18 публикаций автора. Полный объем диссертации составляет 108 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В стационарных условиях учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» 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, 2000г., регистрацию ЭКГ, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, тест 6-минутной ходьбы, общеклинические анализы, биохимическое исследование, уровень BNP.

Критериями включения в исследование для 2-й и 3-й групп было наличие у пациента ИБС, осложненной ХСН, с ФП и 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 ВЛОК. Медикаментозная терапия между подгруппами не различалась.

ВЛОК выполняли с помощью аппарата лазерного терапевтического «Люзар-МП» (РБ) с использованием одноразовых световодов для ВЛОК 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 минут.

Определение параметров КТФК осуществлялось в автоматическом режиме на анализаторе StatProfile PhOx Plus (Nova Biomedicals, США) в гепаринизированной капиллярной крови. Определялись следующие параметры: парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) и кислорода ($p\text{O}_2$), гематокрит (Hct) и гемоглобин (Hb), насыщение гемоглобина кислородом (SO_2), $p\text{O}_2$, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50% ($p50$), кислородная емкость (O_2cap), концентрация кислорода в крови (O_2ct), альвеолярный кислород (A), артерио-альвеолярная разница по кислороду (A-aDO_2), а также параметры кислотно-основного состояния крови.

Уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α определяли в сыворотке венозной крови на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) согласно прилагаемой инструкции.

Определение размера эритроцитов проводили в сухих монослойных мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. С помощью микроскопа Leica DM 1000 с цифровой камерой Panasonic WV-CP410/6 (Япония) выполняли их микрофотографирование. Морфометрию (измерение диаметров) эритроцитов осуществляли с помощью компьютерного анализатора изображения «Bioscan NT» 2.0 при увеличении объектива микроскопа x100 раз

и видеокамеры x40. В каждом препарате анализировали 500 эритроцитов, которые в последующем были разделены согласно среднему диаметру: нормоциты 6,5-8,5 мкм, макроциты >8,5 мкм, микроциты <6,5 мкм.

Стандартные эритроцитарные параметры определяли на автоматизированном гематологическом анализаторе Micros 60 (HORIBA ABX, Франция).

Определение Нсу 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 частоты. 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 χ^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).

Результаты исследования

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 ($p=0,00004$).

При оценке исходных данных КТФК значимые различия (между 1-й и 2-й группами – $p=0,005$; между 1-й и 3-й – $p<0,001$; между 2-й и 3-й – $p<0,01$) между всеми группами получены по уровню pO_2 : 64,5 (54,3; 68,0) – в группе сравнения, 55,1 (48,4; 63,1) – во 2-й группе и 50,9 (45,5; 55,7) – в 3-й группе. Наибольшее значение SO_2 ($p<0,001$) отмечено в группе 1 – 87,1 (83,1; 87,4). Самый низкий уровень SO_2 наблюдался в группе 3 и составил 80,7 (76,0; 82,3). В группе 2 данный показатель равнялся 82,85 (78,6; 85,15). Наиболее низкий уровень pCO_2 отмечен в группе 1, который составил 38,05 (35,55; 40,25) и достоверно ($p<0,05$) отличался от группы 2 – 40,6 (37,1; 44,1). В группах различалась также O_2ct . В группах 2 (17,35 (16,05; 19,1), $p=0,01$) и 3 (18,8 (17,3; 19,9), $p<0,05$) O_2ct в крови была ниже, чем в группе 1 (19,2 (18,1; 21,5)). $A-aDO_2$ достоверно выше ($p<0,001$) в группе 3 (50,45 (44,3; 55,3)), нежели в группе 1 (39,8 (37,5; 45,8)). При оценке динамики параметров КТФК выявлено, что значимые изменения имели место лишь в подгруппах, где применялось ВЛОК в сочетании со стандартным медикаментозным лечением. Наблюдалось повышение pO_2 с 64,0 (50,9; 66,2) до 69,8 (52,3; 71,9) мм рт. ст. в подгруппе 1Б ($p<0,05$), с 52,3 (48,2; 63,1) до 54,7 (50,2; 65,1) в подгруппе 2Б ($p<0,001$) и с 51,05 (45,5; 54,1) до 55,4 (51,2; 61,4) в подгруппе 3Б ($p<0,001$). PCO_2 в динамике комбинированного лечения уменьшалось в подгруппе 2Б ($p=0,01$) с 39,3 (36,6; 47,7) до 36,3 (35,4; 42,0) и в подгруппе 3Б ($p<0,005$) с 38,0 (34,1; 43,3) до 34,8 (32,0; 41,8). В 1Б подгруппе после лечения также наблюдалось снижение pCO_2 с 37,5 (35,3; 40,0) до 34,4 (32,7; 36,1) мм рт. ст., но статистически значимого уровня данное изменение не достигло ($p>0,05$). Значимые сдвиги степени оксигенации гемоглобина (SO_2 , %) в виде ее роста наблюдались в группах пациентов с ХСН в подгруппах с проводимым ВЛОК: 81,0 (77,9; 85,3) и 82,0 (78,5; 86,3) в подгруппе 2Б ($p<0,001$), 80,8 (76,0; 81,9) и 82,9 (80,5; 84,3) в подгруппе 3Б ($p<0,001$), соответственно, до и после лечения. Отмечена также положительная динамика O_2ct : с 17,1 (14,9; 19,1) до 18,0 (16,7; 18,8) в подгруппе 2Б ($p<0,05$) и с 17,8 (15,3; 18,7) до 19,2 (17,0; 19,9) в подгруппе 3Б ($p<0,01$). В подгруппе 3Б наблюдались также рост показателя A ($p<0,05$) со 102,2 (96,1; 106,4) до 105,7 (97,9; 109,5) и снижение $A-aDO_2$ ($p<0,005$) с 52,6 (47,7; 57,9) до 50,5 (45,4; 53,7). Выявлены корреляционные связи МСНС с SO_2 и O_2Ct : $R=0,23$, $p=0,049$ и $R=0,26$, $p=0,03$, соответственно; количества нормоцитов с pO_2 и $A-aDO_2$: $R=0,39$, $p=0,03$ и $R=-0,45$, $p=0,01$, соответственно; количества макроцитов с O_2Cap , O_2Ct и $A-aDO_2$: $R=-0,36$, $p=0,049$; $R=-0,40$, $p=0,03$ и $R=0,41$, $p=0,023$, соответственно.

При сравнении некоторых эритроцитарных параметров, полученных при автоматическом определении общего анализа крови, выявлены определенные закономерности. В 1-й группе (сравнения) показатель анизоцитоза эритроцитов RDW (%) оказался наиболее низким и составил 13,25 (12,9; 13,65). Рост данного

показателя наблюдался по мере развития осложнений ИБС ($p < 0,001$), т.е. от 1-й группы к 3-й. Значимые различия получены между группой сравнения и группами 2 (14,1 (13,4; 14,5); $p < 0,005$) и 3 (14,9 (13,6; 15,6); $p < 0,001$). Группы 2 и 3 также значительно различались между собой по уровню RDW ($p < 0,05$). Группа 1 отличалась ($p < 0,05$) от группы 3 по показателю МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), который составил 345 (328; 356) и 335 (324; 344) г/л, соответственно. При метрической оценке эритроцитов установлена тенденция к снижению числа нормоцитов при осложнении ИБС ХСН и присоединении ФП (от 1-й группы к 3-й). Так, статистически значимые различия получены при сравнении 1-й группы: 96,2 (95; 97,2)% со 2-й ($p = 0,001$): 93,6 (85,8; 94,4)%, и с 3-й ($p < 0,001$) группами: 88,4 (84,2; 92,2)%. Статистически значимые различия отмечены при сравнении 1-й и 3-й групп также по числу микроцитов ($p < 0,05$): 1,0 (0,4; 1,4)% и 3,2 (2,2; 4,6)%, по числу макроцитов ($p < 0,001$): 2,4 (1,2; 3,4)% и 6,8 (4,0; 12,6)%, соответственно. Во 2-й группе микроциты составили 1,0 (0,4; 1,4)% и макроциты 2,7 (1,6; 5,4)%, что не было значимо отлично от других групп ($p > 0,05$).

При оценке динамики некоторых эритроцитарных параметров выявлено снижение показателя анизоцитоза эритроцитов RDW в подгруппах, в которых пациентам проводили ВЛОК, однако статистически значимого уровня данное изменение достигло лишь в 3Б подгруппе ($p < 0,005$) и составило 14,85 (13,5; 15,5) и 14,0 (13,4; 14,9)%, соответственно, до и после проведенного лечения. При разделении пациентов с ХСН на подгруппы на основании наличия либо отсутствия эффекта от комплексного лечения с применением ВЛОК получили достоверные различия ($p = 0,009$) между ними по уровню RDW. Так, в подгруппе пациентов, где ВЛОК было эффективно, показатель RDW составил 14,5 (13,3; 15,2)%, что достоверно выше, нежели в подгруппе, где эффекта не наблюдалось – 13,2 (12,8; 14,2)%.

При оценке динамики морфометрии эритроцитов отмечалось повышение числа нормоцитов, а также снижение количества микро- и макроцитов на фоне применения ВЛОК в сочетании со стандартной медикаментозной терапией у пациентов с ИБС независимо от наличия ХСН и ФП (в подгруппах Б всех трех групп). Но все же данные изменения были более выражены в 3Б подгруппе. Количество нормоцитов увеличилось в результате лечения с 97,2 (95,6; 97,8) до 98,0 (97,2; 98,6)% в 1Б подгруппе ($p < 0,05$), с 93,7 (88,6; 94,8) до 97,1 (96; 98,2)% во 2Б подгруппе ($p < 0,05$) и с 90,0 (86,6; 93,4) до 93,8 (90,2; 96)% – в 3Б ($p < 0,005$). Число микроцитов снизилось с 1,0 (0,2; 1,2) до 0,4 (0; 0,6)% в 1Б подгруппе ($p < 0,05$), с 2,4 (0,5; 5) до 0,6 (0,4; 1,2)% во 2Б ($p < 0,05$), и в 3Б подгруппе ($p < 0,01$) с 3,7 (2,2; 4,8) до 1,8 (1,2; 4,6)%. Проведенная терапия оказала влияние и на макроциты, количество которых составило в 1Б подгруппе ($p < 0,05$): 1,8 (1; 3,4) и 1,3 (0,8; 2,2)%, во 2Б подгруппе ($p < 0,05$):

2,7 (1,5; 5,3) и 1,8 (0,6; 3,2)% и в 3Б ($p<0,01$): 6,0 (4; 10,2) и 3,6 (2; 7,8)% до и после лечения, соответственно. У пациентов с ХСН выявлена положительная корреляционная связь показателя RDW и отрицательная – количества нормоцитов с ФК ХСН (по NYHA): $R=0,37$, $p=0,002$ и $R=-0,41$, $p=0,02$, соответственно. Показатель анизоцитоза эритроцитов RDW коррелировал также с уровнем BNP и ФВ ЛЖ: $R=0,30$, $p=0,02$ и $R=-0,28$, $p=0,04$, соответственно. При проведении однофакторной логистической регрессии установлено, что уровень $RDW>14,1\%$ ассоциирован с ФВ ЛЖ $<50\%$ (ОШ 3,54; 95% ДИ 1,5-8,26; $p=0,003$).

При оценке исходного уровня общего Нсу 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 Нсу (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/Нсу 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 Нсу, а именно, о нарушении процесса трансульфурирования 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 ВЛОК в дополнение к стандартному медикаментозному лечению (3Б 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 3Б подгруппе после комбинированной терапии с ВЛОК отмечен рост ($p<0,01$) отношения Cys/Нсу: 27,5 (24,0; 29,0) и 33,0 (27,5; 38,0) до и после лечения, соответственно. Увеличение отношения Cys/Нсу в данной подгруппе свидетельствует о восстановлении процесса трансульфурирования Нсу. Восстановление процесса трансульфурирования приводит к активизации катаболизма Нсу, а,

следовательно, к снижению ННсу. Отношение Cys/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 Cys/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 3Б против 47,4% (9 человек) 2Б подгруппы. Пациенты со снижением Нсу (2Б: 14,87 (13,13; 16,7); 3Б: 15,55 (14,84; 18,43)) значимо отличались по его уровню от пациентов, у которых наблюдались рост Нсу либо отсутствие динамики (2Б: 11,16 (8,86; 12,28), $p=0,01$; 3Б: 11,55 (10,11; 16,92), $p=0,046$) в результате лечения. В общей когорте пациентов с ХСН, которым проводилась внутривенная лазеротерапия (2Б+3Б подгруппы), но оказалась неэффективной, уровень Нсу составил 11,55 (9,78; 12,01). Пациенты 2Б и 3Б подгрупп были разделены в зависимости от уровня Нсу выше и ниже 12,01, что соответствует верхней квартили. Среди пациентов 3Б подгруппы уровень Нсу $>12,01$ отмечен у 77,3% (17 человек), во 2Б – у 47,4% (9 человек) пациентов (Хи-квадрат – 3,93, $p=0,047$).

При анализе взаимосвязей между параметрами у пациентов с ХСН выявлены значимые корреляции уровней Нсу и Cys/Нсу с RDW: $R=0,39$, $p<0,001$ и $R=-0,3$, $p=0,01$, соответственно; Cys/Нсу с количеством нормо- ($R=0,52$, $p=0,002$) и макроцитов ($R=-0,35$, $p=0,049$).

При оценке исходного уровня изучаемых провоспалительных цитокинов статистически значимые различия концентраций ФНО- α и ИЛ-6 получены при сравнении группы 1 с группами 2 и 3. Так, в группе 1 (сравнения) уровень ФНО- α составил 0,76 (0,65; 0,95) пг/мл, что значимо ниже ($p<0,001$), чем в группах пациентов с ХСН без ФП и с постоянной ФП, соответственно (пг/мл): 1,69 (1,26; 2,21) и 1,87 (1,64; 2,39). Уровень ИЛ-6 оказался значимо выше ($p<0,001$) в группах пациентов с ХСН: 5,04 (3,26; 7,49) во 2-й группе и 5,13 (3,92; 12,47) в 3-й группе по сравнению с группой 1 – 1,44 (1,03; 2,14) пг/мл. При оценке динамики концентрации ФНО- α и ИЛ-6 в условиях применения ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением получено значимое снижение данных провоспалительных цитокинов в группах пациентов с ХСН. Во 2Б подгруппе ФНО- α ($p<0,001$) снизился с 1,85 (1,15; 2,24) до 1,0 (0,75; 1,5), а ИЛ-6 ($p<0,005$) – с 5,01 (3,26; 7,48) до 4,03 (2,55; 7,42). В 3-й группе прослеживается аналогичная ситуация. В подгруппе 3Б концентрация ФНО- α ($p<0,001$), соответственно, до и после лечения составила:

1,96 (1,64; 2,37) и 1,41 (1,12; 1,77); а концентрация ИЛ-6 ($p=0,001$): 5,15 (4,43; 11,12) и 4,07 (2,55; 7,75). При определении взаимосвязи параметров при ХСН установлена положительная корреляционная связь концентрации ИЛ-6 с уровнем Нсу ($R=0,42$; $p<0,001$). Выявлены также значимые корреляции уровней ФНО- α ($R=0,37$, $p<0,005$) и ИЛ-6 ($R=0,47$, $p=0,0002$) с BNP. Установлена корреляционная связь между ИЛ-6 и RDW: $R=0,37$, $p=0,005$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты

1. При ИБС, осложненной ХСН, имеет место нарушение КТФК, которое наиболее выражено при сочетании с постоянной формой ФП. Выявлено снижение уровня SO_2 до 80,7 (76,0; 82,3)% при сочетании ИБС, ХСН и ФП, до 82,85 (78,6; 85,15)% при ИБС, осложненной ХСН, без ФП по сравнению с пациентами с ИБС без ХСН: 87,1 (83,1; 87,4)%. Значимые различия (между 1-й и 2-й группами – $p<0,005$; между 1-й и 3-й – $p<0,001$; между 2-й и 3-й – $p<0,01$) между всеми группами получены также по уровню pO_2 : 64,5 (54,3; 68,0) – при ИБС, 55,1 (48,4; 63,1) – при ИБС с ХСН без ФП, и 50,9 (45,5; 55,7) – при ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ФП. Наиболее низкий уровень pCO_2 отмечен при ИБС без ХСН, составивший 38,05 (35,55; 40,25), и достоверно ($p<0,05$) отличался от такового у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, без ФП – 40,6 (37,1; 44,1). В группах различалась O_{2st} : у пациентов с ИБС и ХСН без ФП (17,35 (16,05; 19,1), $p=0,01$) и с постоянной формой ФП (18,8 (17,3; 19,9), $p=0,01$) концентрация O_2 в крови была ниже, чем у пациентов с ИБС без ХСН (19,2 (18,1; 21,5)). $A-aDO_2$ достоверно выше ($p<0,001$) оказался при ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ФП (50,45 (44,3; 55,3)) нежели при ИБС без ХСН (39,8 (37,5; 45,8)). При оценке динамики параметров КТФК выявлено положительное действие ВЛОК в сочетании со стандартным медикаментозным лечением. Так, до и после комбинированной терапии наблюдалось повышение pO_2 с 64,0 (50,9; 66,2) до 69,8 (52,3; 71,9) мм рт. ст. при ИБС ($p<0,05$), с 52,3 (48,2; 63,1) до 54,7 (50,2; 65,1) при ИБС с ХСН без ФП ($p<0,001$) и с 51,05 (45,5; 54,1) до 55,4 (51,2; 61,4) при ИБС с ХСН и ФП ($p<0,001$). Отмечено также снижение pCO_2 в динамике комбинированного лечения при ИБС, осложненной ХСН, без ФП ($p=0,01$) – с 39,3 (36,6; 47,7) до 36,3 (35,4; 42,0) и в сочетании с постоянной ФП ($p<0,005$) – с 38,0 (34,1; 43,3) до 34,8 (32,0; 41,8). Зарегистрирован значимый рост SO_2 после курса ВЛОК с 81,0 (77,9; 85,3) до 82,0 (78,5; 86,3) у пациентов с ИБС, ХСН без ФП ($p<0,005$) и с 80,8 (76,0; 81,9) до 82,9 (80,5; 84,3) у пациентов с ИБС, ХСН и ФП ($p<0,001$). Отмечена положительная динамика O_{2st} : 17,1 (14,9; 19,1) и 18,0 (16,7; 18,8) при ХСН ишемической этиологии без ФП ($p<0,05$), 17,8 (15,3; 18,7) и 19,2 (17,0;

19,9) – при ХСН с ФП ($p < 0,01$), соответственно, до и после комбинированной терапии. В наиболее значимой степени КТФК улучшилась в группе пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП на фоне лазерной терапии, так как в данной группе наблюдался также рост показателя А ($p < 0,05$) – со 102,2 (96,1; 106,4) до 105,7 (97,9; 109,5) и снижение А-аDO₂ ($p < 0,005$) с 52,6 (47,7; 57,9) до 50,5 (45,4; 53,7). При анализе взаимосвязей показателей КТФК с некоторыми эритроцитарными параметрами выявлены корреляционные связи SO₂ и O₂Ct с МСНС: $R = 0,23$, $p = 0,049$ и $R = 0,26$, $p = 0,03$, соответственно; pO₂ и А-аDO₂ с количеством нормоцитов: $R = 0,39$, $p = 0,03$ и $R = -0,45$, $p = 0,01$, соответственно; количества макроцитов с O₂Cap, O₂Ct и А-аDO₂: $R = -0,36$, $p = 0,049$; $R = -0,40$, $p = 0,03$ и $R = 0,41$, $p = 0,023$, соответственно [3, 11, 12, 13, 17].

2. При ИБС, осложненной ХСН, происходят изменения некоторых параметров эритроцитов, наиболее выраженные при сочетании с ФП. Рост RDW наблюдается по мере развития осложнений ИБС: 14,1 (13,4; 14,5)% при ИБС с ХСН без ФП ($p < 0,005$) и 14,9 (13,6; 15,6)% с ФП ($p < 0,001$) по сравнению с ИБС без ХСН (13,25 (12,9; 13,65)%). Сочетание ИБС, осложненной ХСН, с постоянной формой ФП сопровождается более высоким RDW ($p < 0,05$), нежели ИБС с ХСН без ФП. Группа пациентов с ИБС без ХСН отличалась ($p < 0,05$) от группы пациентов с ХСН и ФП по средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС), которая составила 345 (328; 356) и 335 (324; 344) г/л, соответственно. Установлена тенденция к снижению числа нормоцитов при осложнении ИБС ХСН и присоединении ФП. Так, статистически значимые различия получены при сравнении группы пациентов с ИБС без ХСН (96,2 (95; 97,2)%) с группой пациентов с ИБС и ХСН без ФП (93,6 (85,8; 94,4)%, $p = 0,001$) и с ФП (88,4 (84,2; 92,2)%, $p < 0,001$). При ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с постоянной ФП регистрировалось самое высокое число микро- (3,2 (2,2; 4,6)%, $p < 0,05$) и макроцитов (6,8 (4,0; 12,6)%, $p < 0,001$) по сравнению с ИБС без ХСН (1,0 (0,4; 1,4)% и 2,4 (1,2; 3,4)%, соответственно). У пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП отмечена эффективность ВЛОК в отношении показателя RDW, который в данной подгруппе ($p < 0,005$) снизился после лечения с 14,85 (13,5; 15,5) до 14,0 (13,4; 14,9)%. При разделении пациентов с ХСН на подгруппы на основании наличия либо отсутствия эффекта от комплексного лечения с применением ВЛОК получены достоверные различия ($p = 0,009$) между ними по уровню RDW. В подгруппе пациентов, где ВЛОК было эффективно, RDW составил 14,5 (13,3; 15,2)%, что достоверно выше, нежели в подгруппе, где эффекта не наблюдалось – 13,2 (12,8; 14,2)%. В результате комбинированной терапии с применением ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением увеличилось и количество нормоцитов – с 97,2 (95,6; 97,8) до 98 (97,2; 98,6)% при ИБС без ХСН ($p < 0,05$), с 93,7 (88,6; 94,8) до 97,1 (96; 98,2)% при ИБС с ХСН без ФП ($p < 0,05$) и с

90,0 (86,6; 93,4) до 93,8 (90,2; 96)% при ИБС с ХСН и ФП ($p<0,005$). Число микроцитов снизилось с 1,0 (0,2; 1,2) до 0,4 (0; 0,6)% при ИБС без ХСН ($p<0,05$), с 2,4 (0,5; 5,0) до 0,6 (0,4; 1,2)% при ИБС с ХСН без ФП ($p<0,05$) и при ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ФП ($p<0,01$) – с 3,7 (2,2; 4,8) до 1,8 (1,2; 4,6)%, а количество макроцитов при ИБС без ХСН ($p<0,05$) – с 1,8 (1; 3,4) до 1,3 (0,8; 2,2)%, при ИБС с ХСН без ФП ($p<0,05$) с 2,7 (1,5; 5,3) до 1,8 (0,6; 3,2)% и при ИБС с ХСН и ФП ($p<0,01$) с 6,0 (4,0; 10,2) до 3,6 (2,0; 7,8)%. Более высокий показатель RDW и более низкое содержание нормоцитов коррелировали с более высоким ФК ХСН (по NYHA): $R=0,37$, $p=0,002$ и $R=-0,41$, $p=0,02$, соответственно. Показатель RDW также коррелировал с уровнем BNP и ФВ ЛЖ: $R=0,30$, $p=0,02$ и $R=-0,28$, $p=0,04$, соответственно. При проведении однофакторной логистической регрессии установлено, что уровень $RDW>14,1\%$ ассоциирован с ФВ ЛЖ $<50\%$ (ОШ 3,54; 95% ДИ 1,5-8,26; $p=0,003$) [5, 8, 14].

3. При ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ФП (15,1 (11,7; 19,2)) и без ФП (13,3 (10,7; 18,2)) отмечено повышение уровня общего Нсу в крови по сравнению с ИБС без ХСН (9,3 (6,7; 10,5), $p<0,001$). При ИБС, осложненной ХСН, с ФП (411,0 (345,2; 496,9), $p<0,001$) и без ФП (393,1 (303,1; 432,6), $p<0,001$) отмечено также повышение уровня Cys по сравнению с ИБС без ХСН (289,5 (246,1; 356,3)). У пациентов с ХСН ишемической этиологии регистрируется нарушение транссульфурирования Нсу, усугубляющееся при сочетании с ФП, и проявляется снижением Cys/Нсу до 28,5 (19,0; 37,0) при ИБС с ХСН без ФП ($p=0,01$) и до 27,0 (23,0; 30,0) при ИБС с ХСН и ФП ($p<0,001$) по сравнению с ИБС без ХСН (36,0 (29,0; 42,0)). Отмечено усугубление данных нарушений с развитием ФП при ХСН ишемической этиологии. Применение ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением у пациентов с ХСН и ФП способствует снижению ($p<0,005$) уровня общего Нсу с 15,2 (13,0; 18,3) до 11,2 (8,4; 16,3) мкмоль/л и росту отношения Cys/Нсу ($p=0,005$) с 27,5 (24,0; 29,0) до 33,0 (27,5; 38,0), что свидетельствует о восстановлении процесса транссульфурирования Нсу, приводящего, в свою очередь, к активизации катаболизма Нсу, а, следовательно, к снижению ННсу. У пациентов с ХСН выявлены значимые корреляции Нсу и Cys/Нсу с RDW: $R=0,39$, $p<0,001$ и $R=-0,3$, $p=0,01$, соответственно. Выявлена также корреляционная связь Cys/Нсу с количеством нормо- ($R=0,52$, $p=0,002$) и макроцитов ($R=-0,35$, $p=0,049$) при ХСН [6, 9, 10].

4. Пациенты с ИБС, осложненной ХСН, характеризуются более высокими уровнями провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 по сравнению с пациентами с ИБС без ХСН. Так, в 1-й группе (сравнения) концентрация ФНО- α составила 0,76 (0,65; 0,95) пг/мл, что значительно ниже ($p<0,001$), чем в группах пациентов с ХСН без ФП и с наличием ФП,

соответственно: 1,69 (1,26; 2,21) и 1,87 (1,64; 2,39) пг/мл. Уровень ИЛ-6 оказался значимо выше ($p<0,001$) в группах пациентов с ХСН: 5,04 (3,26; 7,49) во 2-й группе и 5,13 (3,92; 12,47) в 3-й группе по сравнению с группой 1 – 0,76 (0,65; 0,95) пг/мл. Включение ВЛОК в стандартную схему лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН, оказывает воздействие на концентрацию провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6: происходит снижение уровня ФНО- α ($p<0,001$) с 1,85 (1,15; 2,24) до 1,0 (0,75; 1,5) и ИЛ-6 ($p<0,005$) – с 5,01 (3,26; 7,48) до 4,03 (2,55; 7,42) у пациентов с ХСН; и снижение концентрации ФНО- α ($p<0,001$) с 1,96 (1,64; 2,37) до 1,41 (1,12; 1,77) и ИЛ-6 ($p=0,001$) с 5,15 (4,43; 11,12) до 4,07 (2,55; 7,75) при сочетании ИБС, ХСН и постоянной ФП. Концентрация ИЛ-6 у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, значимо коррелировала с уровнями общего НсУ ($R=0,42$; $p<0,001$) и показателя анизоцитоза эритроцитов RDW ($R=0,37$, $p=0,005$). Выявлены значимые корреляции уровней ИЛ-6 ($R=0,47$, $p<0,001$) и ФНО- α ($R=0,37$, $p<0,005$) с BNP [4, 15, 16, 18].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Включение курса ВЛОК (мощность лазерного излучения на выходе 2,0 мВт, длина волны $(0,67\pm0,02)$ мкм), состоящего из 5 ежедневных процедур по 20 минут, в стандартную схему медикаментозного лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН, является патогенетически обоснованным, так как сопровождается улучшением КТФК в виде увеличения pO_2 , SO_2 , O_2st и снижения pCO_2 , а также снижением уровней ИЛ-6 и ФНО- α .

2. Показатель анизоцитоза эритроцитов RDW рекомендуется использовать в качестве дополнительного фактора для оценки тяжести ХСН ишемической этиологии и критерия эффективности комбинированного лечения с применением ВЛОК у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и постоянной формой ФП.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах

1. Белюк, Н.С. Роль иммунной активации и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к лечению / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4 (32). – С. 32-35.
2. Белюк, Н.С. Возможность применения методов квантовой фототерапии (ультрафиолетовое и лазерное облучение крови) в кардиологии / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 1 (33). – С. 16-19.
3. Белюк, Н.С. Оценка кислородтранспортной функции крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях применения внутривенного лазерного облучения крови // Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, Т.П. Стемпень // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1 (37). – С. 46-49.
4. Белюк, Н.С. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику провоспалительных цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, В.Р. Шулика // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 3 (22). – С. 97-105.
5. Белюк, Н.С. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на метрические параметры и показатель анизоцитоза эритроцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, О.Б. Островская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3 (39). – С.50-54.
6. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на обмен гомоцистеина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В.А. Снежицкий, Н.С. Белюк, А.В. Наумов, Г.А. Мадекина // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 5. – С. 193-202.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

7. Белюк, Н.С. Применение методов квантовой фототерапии у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научной конференции, Гродно, 22 дек. 2010 г. / Гродненский государственный медицинский университет; редкол. В.М. Шейбак [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 265-267.

8. Белюк, Н.С. Метрические параметры эритроцитов и показатели анизоцитоза у больных с ХСН ишемической этиологии / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, О.Б. Островская // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научной конференции, Гродно, 15-16 дек. 2011 г. / Гродненский государственный медицинский университет; редкол. М.Н. Курбат [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 227-229.

9. Белюк, Н.С. Обмен гомоцистеина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях действия внутривенного лазерного облучения крови / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, А.В. Наумов // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних болезней: материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию 1-й кафедры внутренних болезней, Гродно, 12 окт. 2012 г. / Гродненский государственный медицинский университет; редкол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 9-12.

10. Белюк, Н.С. Восстановление транссульфурирования гомоцистеина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в результате применения внутривенного лазерного облучения крови / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий // Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней: материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Витебск, 23 ноября 2012 г. / Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; редкол. В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2012. – С. 22-24.

Тезисы докладов

11. Оценка кислородтранспортной функции крови у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне стандартного медикаментозного лечения / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, Г.А. Мадекина, Т.П. Стемпень // Фармакотерапия в кардиологии: достижения и перспективы: материалы республиканской конференции, Гродно, 16-17 сентября 2010 г. / Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 156.

12. Белюк, Н.С. Кислородтранспортная функция крови больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической

болезнью сердца / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий // Сборник материалов II Евразийского конгресса кардиологов (г. Минск, 20-21 октября 2011) – Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5 (18). – С. 179.

13. Bialiuk, N.S. Effect of intravenous laser blood irradiation on oxygen transport function in patients with chronic heart failure / N.S. Bialiuk // 7th Bialystok International Medical Congress for Young Scientists: Book of Abstracts, Bialystok, 30-31 March 2012 / Medical University of Bialystok; red. P. Muszynski, M. Ducher. – Bialystok: UMB, 2012. – P. 95.

14. Bialiuk, N.S. Metric parameters of erythrocytes and anisocytosis index in patients with chronic heart failure of ischemic aetiology / N.S. Bialiuk // Congress for Young Scientists: Book of Abstracts, Bialystok, 30-31 March 2012 / Medical University of Bialystok; red. P. Muszynski, M. Ducher. – Bialystok: UMB, 2012. – P. 110.

15. Белюк, Н.С. Концентрация некоторых провоспалительных цитокинов у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Н.С. Белюк // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Д.А. Маслакова, Гродно, 19-20 апреля 2012 г. / Гродненский государственный медицинский университет; редкол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 32.

16. Гуляй, О.Г. Динамика некоторых провоспалительных цитокинов у больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях действия комбинированной терапии с применением внутривенного лазерного облучения крови / О.Г. Гуляй, Н.С. Белюк // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Д.А. Маслакова, Гродно, 19-20 апреля 2012 г. / Гродненский государственный медицинский университет; редкол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 124.

17. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на функцию транспорта кислорода у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, Г.А. Мадекина, Т.П. Стемпень // Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы XII съезда терапевтов РБ, Гродно, 17-18 мая 2012 г. / Гродненский государственный медицинский университет; под ред. Н.Ф. Сороки, В.А. Снежицкого. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 198-199.

18. Белюк, Н.С. Применение внутривенного лазерного облучения крови в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, В.Р. Шулика // Лазерная физика и оптические технологии: сборник тезисов IX международной научной конференции, посвященной 50-летию нелинейной оптики и создания полупроводниковых лазеров, Гродно, 30 мая-2 июня 2012 г. / Минск: Институт физики НАН Беларуси, 2012. – С. 63.

РЕЗЮМЕ

Белюк Наталья Станиславовна

Влияние внутривенной лазеротерапии на клинико-лабораторные показатели у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП), кислородтранспортная функция крови (КТФК), эритроцитарные параметры, гомоцистеин (Нсу), провоспалительные цитокины, лечение, внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК).

Цель исследования: оценить влияние комплексного лечения с применением ВЛОК у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП на параметры КТФК, эритроцитов, обмена гомоцистеина и уровень провоспалительных цитокинов.

Методы исследования: клинико-anamnestический, определение газов крови и параметров кислотно-основного состояния, высокоэффективная жидкостная хроматография, иммуноферментный анализ, электронная микроскопия.

Результаты. У пациентов с ИБС, осложненной ХСН, имеет место нарушение КТФК, которое усугубляется при сочетании с ФП. У пациентов с ИБС и ХСН выявлено повышение коэффициента анизоцитоза эритроцитов, уменьшение количества нормоцитов, увеличение микро- и макроцитов, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов. Пациенты с ИБС и ХСН имеют более высокие уровни Нсу и Сус в крови и нарушение транссульфурирования Нсу. Нарушение метаболизма Нсу усугубляется при сочетании ХСН с ФП. В результате комбинированной терапии с применением ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением происходит улучшение изучаемых показателей.

Новизна: показаны улучшение КТФК, эритроцитарных параметров, обмена гомоцистеина и снижение уровня провоспалительных цитокинов под действием ВЛОК в сочетании со стандартной медикаментозной терапией у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП

Область применения: кардиология, терапия.

РЭЗІЮМЭ

Бялюк Наталля Станіславаўна

Уплыў унутрывеннай лазаратэрапіі на клініка-лабараторныя паказальнікі ў пацыентаў на ішэмічную хваробу сэрца, хранічную сардэчную недастатковасць і фібрыляцыю перасэрдзяў

Ключавыя словы: ішэмічная хвароба сэрца (ІХС), хранічная сардэчная недастатковасць (ХСН), фібрыляцыя перасэрдзяў (ФП), кіслародтранспартная функцыя крыві (КТФК), параметры эрытрацытаў, гамацыстэін (Нсу), прэзапааленчыя цытакіны, лячэнне, унутрывеннае лазернае апраменьванне крыві (УЛАК).

Мэта даследавання: ацаніць уплыў комплекснага лячэння з ужываннем УЛАК ў пацыентаў на ІХС, якая ўскладнена ХСН, і ФП на параметры КТФК, эрытрацытаў, абмену гамацыстэіну і ўзровень прэзапааленчых цытакінаў.

Метады даследавання: клініка-анамнестычны, вызначэнне газаў крыві і параметраў кіслотна-асноўнага стану, высокаэфектыўная вадкасная храматаграфія, імунаферментны аналіз, электронная мікраскапія.

Вынікі: У пацыентаў на ІХС і ХСН мае месца парушэнне КТФК, якое пагаршаецца пры спалучэнні з ФП. У пацыентаў на ІХС і ХСН выяўлена павышэнне каэфіцыента RDW, змяншэнне колькасці нармацытаў, павелічэнне мікра-і макрацытаў, а таксама павышэнне ўзроўню прэзапааленчых цытакінаў. Пацыенты на ІХС і ХСН маюць больш высокі ўзровень Нсу і Сус ў крыві і парушэнне транссульфуравання Нсу. Парушэнне метабалізму Нсу пагаршаецца пры спалучэнні ХСН з ФП. У выніку камбінаванай тэрапіі з ужываннем УЛАК разам са стандартным медыкаментозным лячэннем адбываецца паляпшэнне вывучаемых паказальнікаў.

Навізна: паказаны паляпшэнне КТФК, параметраў эрытрацытаў, абмену Нсу і зніжэнне ўзроўню прэзапааленчых цытакінаў пад дзеяннем УЛАК у спалучэнні са стандартнай медыкаментознай тэрапіяй у пацыентаў на ІХС, ХСН і ФП.

Галіна ўжывання: кардыялогія, тэрапія.

SUMMARY

Belyuk Natalia Stanislavovna

Effect of intravenous laser therapy on the clinical and laboratory findings in patients with ischemic heart disease, chronic heart failure and atrial fibrillation

Key words: ischemic heart disease (IHD), chronic heart failure (CHF), atrial fibrillation (AF), oxygen blood transport (OBT), red blood cell parameters, homocysteine (Hcy), proinflammatory cytokines, treatment, intravenous laser blood irradiation (IVLBI).

Purpose of the study: to evaluate the effect of treatment with integrated IVLBI in patients with IHD complicated by CHF, and AF on evaluation of OBT, red blood cell parameters, exchange of homocysteine and proinflammatory cytokines.

Methods of the study: clinical and anamnestic method, determination of blood gases and acid-base balance parameters, high-performance liquid chromatography, enzyme-linked immunosorbent assay, electron microscopy.

Results: Oxygen blood transport was found to be impaired in patients with IHD complicated with CHF. Association of aforementioned diseases with AF led to advanced impairment of oxygen blood transport. Increased coefficient of erythrocytes anisocytosis, reduced amount of normocytes and micro-and macrocytes elevation was revealed in patients with IHD and CHF. Increased level of proinflammatory cytokines was found as well. Patients with IHD and CHF have higher Hcy and Cys levels and impaired Hcy transsulfuration. Changes of Hcy metabolism worsened in CHF combined with AF. Significant improvement of the studied parameters was obtained as a result of IVLBI combined with conventional pharmacotherapy.

Novelty: improvement of OBT, erythrocytic parameters and Hcy metabolism, reduction of proinflammatory cytokines under the effect of IVLBI combined with conventional pharmacotherapy were revealed in patients with IHD complicated with CHF and AF.

Field of application: cardiology, internal diseases.

Репозиторий ГрГМУ

Научное издание

БЕЛЮК Наталья Станиславовна

**ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОЙ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ
НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

Подписано в печать 15.02.2013.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,6. Тираж 80 экз. Заказ 48.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.