

# 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, д.м.н., профессор; Т.П. Стемпень

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Представлена характеристика кислородтранспортной функции крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца. Произведена оценка ее динамики в результате комбинированного лечения с включением внутривенного лазерного облучения крови.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кислородтранспортная функция крови, внутривенное лазерное облучение крови.

*The function of the oxygen blood transport in patients with chronic heart failure due to ischemic heart disease has been assessed. The dynamics of parameters at the background of the combined treatment including intravenous laser blood irradiation have been evaluated.*

**Key words:** chronic heart failure, ischemic heart disease, blood oxygen transport, intravenous laser blood irradiation.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – конечная стадия многих сердечно-сосудистых заболеваний, важная причина нарушения трудоспособности и сокращения продолжительности жизни населения развитых стран [13]. В настоящее время считается доказанным, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной этиологической причиной развития сердечной недостаточности [12]. И это подтверждают многоцентровые исследования, проведенные в последние годы [1, 2, 9].

Само понятие «ишемия» означает недостаточное кровоснабжение, в частности, отдельных участков миокарда. Основной патофизиологической особенностью ИБС является несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока обеспечить эти потребности [10]. Постоянное снабжение кислородом сердечной мышцы необходимо для обеспечения ее жизнеспособности и полноценного функционирования. Гипертрофированный миокард требует большего количества кислорода для своего функционирования и жизнеспособности, чем может поступить к нему по суженным артериям [18]. Связанные с кислородом процессы в сердце являются сложными, и их нарушение может способствовать развитию сердечной дисфункции [17]. Кислород является основным фактором, влияющим на изменения в экспрессии генов, отвечающих за сердечную деятельность [14]. Кислород участвует в образовании NO, который играет важную роль в определении сосудистого тонуса и сердечной сократимости, а также является центральным в генерации активных форм кислорода [15].

Последствия недостаточного поступления кислорода остаются до конца не ясными, особенно в условиях сердечной недостаточности, связанной с ишемической болезнью сердца [17].

В последние десятилетия в медицинской практике все чаще применяют лазерное излучение (ЛИ). Создание различных современных лазерных установок позволило использовать их при лечении многих заболеваний и патологических состояний [7]. Одним из методов лазерной терапии (ЛТ) является внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). При ВЛОК имеются особые пути реализации этого воздействия. Учитывая, что кровь – система полифункциональная, выполняющая в организме в числе прочих функцию интегрирующей среды, ее облу-

чение обеспечивает ответ организма в целом. Уменьшение агрегационного потенциала крови под действием ВЛОК коррелирует с улучшением ее реологических свойств. Это интенсифицирует кровообращение на уровне микроциркуляторного русла, увеличивает зоны доставки кислорода и активизирует аэробные метаболические процессы, реализуя антигипоксический эффект ЛИ. Активация микроциркуляции при ВЛОК обусловлена также нормализацией давления в микрососудах, вазодилатацией и стимуляцией неоваскулогенеза. В результате происходит включение резервных капилляров и коллатералей в кровоток, достигается оптимизация органной перфузии и увеличение количества доступного  $O_2$  [6].

ЛИ оказывает влияние на газовый состав крови. При экспериментальном транскутанном облучении белых крыс гелий-неоновым лазером с различными экспозициями отмечали увеличение  $pO_2$  в артериальной крови, при этом  $pCO_2$  в крови снижалось. В венозной крови отмечали снижение pH, уменьшение  $pO_2$ , содержания оксигемоглобина и уровня бикарбоната  $HCO_3^-$ , возрастание дефицита буферных оснований. Таким образом, повышалась артериовенозная разница по кислороду и содержанию оксигемоглобина, что свидетельствовало об увеличении экстракции кислорода тканями [3].

Большинство исследователей, как в эксперименте, так и в клинике, отмечают повышение под влиянием ЛТ сродства гемоглобина к кислороду, что способствует улучшению оксигенации тканей. При этом отмечается увеличение образования АТФ в клетках [8] и снижение концентрации в крови ионов водорода. Вследствие этого происходит ослабление процессов перекисного окисления липидов и активация антиоксидантных механизмов [4, 8, 16].

Морфологические исследования подтверждают кардиопротективный эффект лазерного облучения. Под действием ЛИ происходила активация функционального состояния кардиомиоцитов [5]. Наблюдалось увеличение в миокарде количества функционирующих капилляров и усиление их функциональной активности, что может быть морфологической основой антиишемического действия ЛИ [11].

Ранее не оценивалась динамика КТФК у больных с ИБС, осложненной ХСН, в условиях действия комбинированной терапии с применением ВЛОК. В связи с этим целью настоящего исследования – изучение состояния

КТФК у пациентов с ИБС с явлениями ХСН под действием ВЛОК в сочетании со стандартным медикаментозным лечением.

### Материалы и методы

На базе УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер» обследованы 109 человек, которые были разделены на 3 группы. Группу 1 (группа сравнения) составили 30 пациентов с ИБС без признаков ХСН и отсутствием ФП (22 (73,3%) мужчины и 8 (26,7%) женщин, средний возраст 53,6 (50,8; 61,5)). В группу 2 вошли 38 пациентов с ИБС и явлениями ХСН без анамнеза фибрилляции предсердий (ФП) (20 (52,6%) мужчин и 18 (47,4%) женщин, средний возраст 64 (57,4; 67,1)), в группу 3 – 41 пациент с ИБС, осложненной ХСН, и ФП (31 (75,6%) мужчина и 10 (24,4%) женщины, средний возраст 59,2 (52,8; 67,2)). Распределение в группах по функциональным классам (ФК) ХСН (классификация NYHA) и наличию артериальной гипертензии (АГ) представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение в группах по ФК ХСН и наличию АГ

Группа		1 (n=30)	2 (n=38)	3 (n=41)
ФК ХСН	нет ХСН	30 (100%)	0	0
	I	0	0	0
	II	0	18 (47,3%)	17 (41,5%)
	III	0	15 (39,5%)	15 (36,6%)
	IV	0	5 (13,2%)	9 (21,9%)
АГ		29 (96,7%)	36 (94,7%)	38 (92,7%)

Дополнительно каждая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от проводимого лечения: А – стандартная медикаментозная терапия, Б – включение ВЛОК в дополнение к стандартному фармакологическому лечению. Терапия пациентов во время пребывания в стационаре назначалась в соответствии с протоколами по диагностике и лечению ХСН МЗ РБ. ВЛОК выполняли с помощью аппарата лазерного терапевтического «Люзар-МП» 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 одной процедуры – 20 минут.

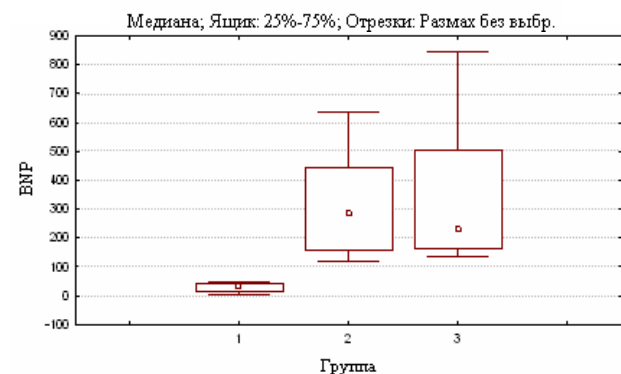
При сравнении групп по половому составу статистически значимых различий выявлено не было. Однако таковые имелись по возрасту: пациенты группы сравнения оказались несколько моложе относительно групп пациентов с ХСН. Данное различие, скорее всего, обусловлено тем, что осложнения развиваются при более длительном существовании ИБС у пациента. Многие исследования подтверждают увеличение риска развития ХСН с возрастом. Таким образом, в нашей работе присутствует допущение, что изменения, зарегистрированные с помощью использованных методов, обусловлены именно этиопатогенетическими факторами, лежащими в основе заболевания, а не возрастными процессами.

Критериями включения служили наличие верифицированной ИБС (стабильная стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) с явлениями ХСН выше I ФК (по NYHA), а также в сочетании с ФП и АГ. Критерии исключения из исследования – наличие клапанной патологии сердца, острого коронарного синдрома на момент обследования, инфаркта миокарда и нарушения

мозгового кровообращения менее 6 месяцев в анамнезе, некорригированной функции щитовидной железы, сахарного диабета, ожирения, активного воспалительного процесса любой локализации, онкологических заболеваний, другой значимой соматической патологии, какое-либо токсическое воздействие на организм обследуемого.

Все пациенты подвергались двукратному обследованию: изначально при поступлении в стационар и повторно непосредственно перед выпиской (медиана лечения 11 дней).

Обследование пациентов включало сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование, регистрацию электрокардиограммы, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиографическое исследование, общеклинические анализы, биохимическое и коагулографическое исследования. Диагноз ИБС подтверждался исходя из вышеперечисленных обследований, а также с помощью велоэргометрии и коронароангиографии. Для верификации диагноза ХСН на иммуноанализаторе Triage MeterPro (Biosite, USA) проводилось определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови (с добавлением EDTA). Концентрация BNP (пг/мл) составила 281,5 (154,9; 445,5) в группе 2 (пациенты с ИБС с явлениями ХСН), 229 (161; 504) в группе 3 (пациенты с ИБС с явлениями ХСН и ФП). В группе сравнения (группа 1) результат был равен 29 (15,9; 43,3), что значительно ( $p < 0,01$ ) ниже, чем в группе 2 и в группе 3 (рис. 1). Между группами больных с ХСН (2 и 3 группы) статистически значимых различий по уровню BNP выявлено не было.



Дополнительно было выполнено определение газов крови и кислотно-основного состояния в капиллярной крови. Данный метод позволяет использовать наименьший объем крови для исследования, характеризуется малотравматичностью и относительной безболезненностью, что исключает вариацию результатов, вызванную активацией симпатической нервной системы и гипервентиляцией легких, а также минимальным риском осложнений. Необходимо отметить, что, к тому же, параметры капиллярной крови сильно коррелируют с результатами исследования артериальной крови. Забор крови осуществлялся квалифицированным лаборантом непосредственно в специализированной клинико-диагностической лаборатории при постоянной температуре помещения (22°C). По достижении состояния покоя через 5 минут производили забор. Место прокола смачивали нейтральной антисептической жидкостью. Первая капля крови удалялась. Затем по мере непринужденного излития крови без надавливания образовывалась капля, в которую помещали конец гепаринизированного капилляра объе-

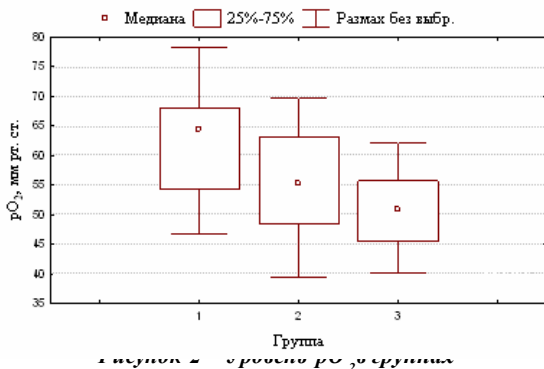
мом 100 мкл до его полного заполнения, после чего оба конца закрывали заглушками. Путем движения магнита (5 раз в обе стороны), за которым перемещался металлический стержень внутри капилляра, перемешивали кровь с гепарином. Непосредственно забор не превышал 30 секунд, а время до начала исследования – не более 5 минут.

Регистрация параметров КТФК производилась на автоматизированном анализаторе газов крови и кислотно-основного состояния «StatProfile PhOx» (Nova Biomedicals, US). Определялись следующие показатели: pH – концентрация ионов водорода;  $pCO_2$  – парциальное давление углекислого газа;  $pO_2$  – парциальное давление кислорода;  $SO_2$  – насыщение гемоглобина кислородом; Hct – гематокрит; Hb – гемоглобин; BEesf – избыток оснований во внеклеточной жидкости; BEb – избыток оснований; SBC – стандартная концентрация бикарбонатов;  $HCO_3^-$  – концентрация бикарбонатов; TCO<sub>2</sub> – общее содержание углекислого газа; A – альвеолярный кислород; A-aDO<sub>2</sub> – альвеолярно-артериальный кислородный градиент;  $p50$  – напряжение кислорода, при котором гемоглобин окислирован на 50%;  $O_2sar$  – кислородная емкость;  $O_2ct$  – общее содержание кислорода в крови.

Статистическая обработка данных выполнялась в пакете STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc, US). Методы данного анализа включили описательные статистики (медиана и интерквартильный размах); проверку соответствия распределения данных закону нормального распределения (W-тест Шапиро-Уилка), непараметрические тесты: ранговый DA Краскела-Уоллиса для сравнения нескольких групп, U-тест Манна-Уитни для попарного сравнения двух групп и тест Вилкоксона для сравнения двух значений, полученных у одного пациента в динамике. Сравнение частот выполнялось посредством точного теста Фишера для двух групп и теста  $\chi^2$  Пирсона в случае более чем 2 групп.

### Результаты и обсуждение

При оценке исходных данных КТФК (рис. 2) значимые различия ( $p < 0,01$ ) 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 группе и 50,9 (45,5; 55,7) – в 3 группе.



Уровень  $SO_2$  (рис. 3) также значимо различался ( $p < 0,01$ ) между группами. Наибольшее значение данного показателя отмечено в группе пациентов с ИБС без недостаточности и нарушений ритма (группа 1) – 87,1 (83,1; 87,4). Самый низкий уровень  $SO_2$  наблюдался в группе пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП (группа 3) и составил 80,7 (76,0; 82,3). В группе пациентов с ИБС с явлениями ХСН без аритмии (группа 2) данный показатель равнялся 82,85 (78,6; 85,15).

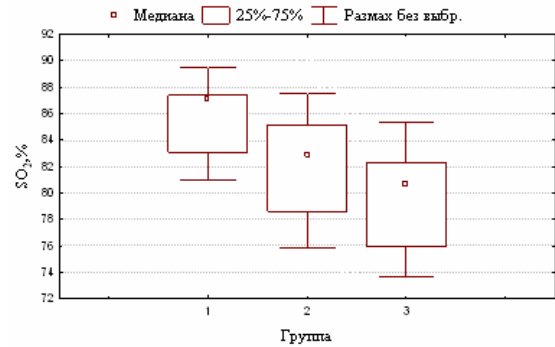


Рисунок 3 – Уровень  $SO_2$  в группах

Наиболее низкий уровень  $pCO_2$  отмечен в группе 1 и составил 38,05 (35,55; 40,25), достоверно отличался от группы 2 – 40,6 (37,1; 44,1). Также в группах различалась  $O_2$ : в группе 2 (17,35 (16,05; 19,1),  $p=0,01$ ) и 3 (18,8 (17,3; 19,2),  $p=0,0146$ ) концентрация  $O_2$  в крови была ниже, чем в группе 1 (19,2 (18,1; 21,5)). A-aDO<sub>2</sub> достоверно выше ( $p=0,000061$ ) оказался в группе 3 (50,45 (44,3; 55,3)), нежели в группе 1 (39,8 (37,5; 45,8)). Другие изучаемые параметры между группами не различались ( $p > 0,05$ ).

При оценке динамики параметров КТФК выявлено, что значимые изменения имели место лишь в подгруппах, где применялось ВЛОК в сочетании со стандартным медикаментозным лечением. Так, в подгруппе Б группы 1 до и после комбинированной терапии наблюдалось повышение  $pO_2$  (рис. 4) с 64,0 (50,9; 66,2) до 69,8 (52,3; 71,9) мм рт. ст. ( $p=0,029$ ). По другим параметрам в данной подгруппе различий не выявлено.

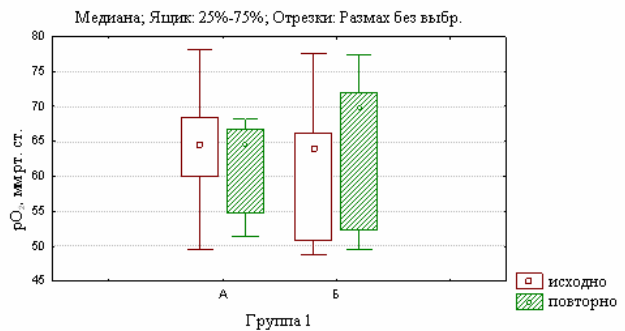


Рисунок 4 – Динамика  $pO_2$  в подгруппах группы 1

Значимые различия зарегистрированы по показателю  $pCO_2$  (рис. 5) в подгруппах Б (с ВЛОК) групп 2 и 3. Парциальное давление  $CO_2$  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 ( $p=0,004$ ) с 38,0 (34,1; 43,3) до 34,8 (32,0; 41,8).

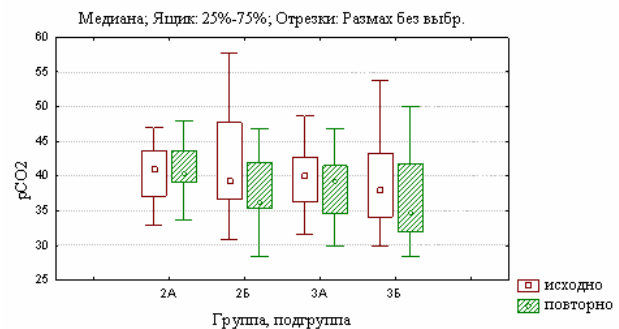
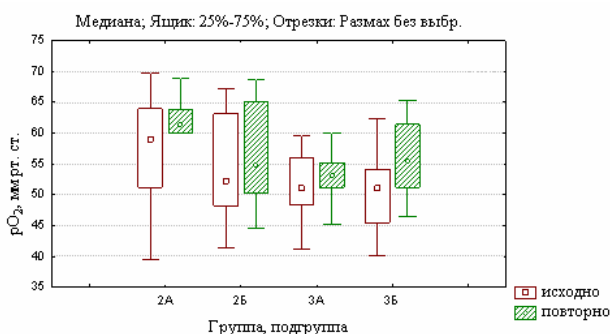
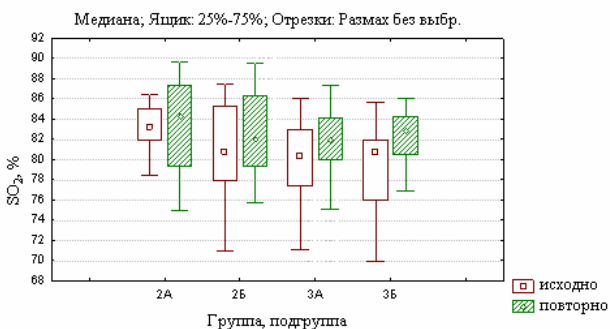


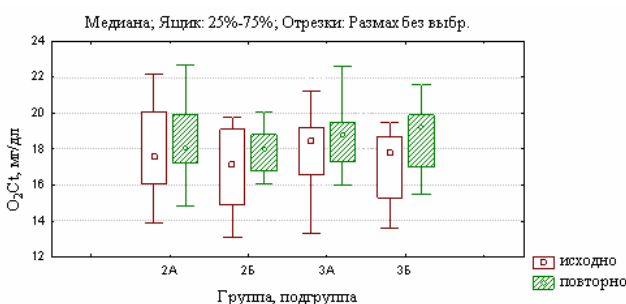
Рисунок 5 – Динамика  $pCO_2$  в группах 2 и 3

Рисунок 6 – Динамика  $pO_2$  в группах 2 и 3

В подгруппах групп пациентов с ХСН при анализе динамики параметров КТФК также отмечено повышение парциального давления  $O_2$  (рис. 6) и степени оксигенации (рис. 7). Однако статистически значимые сдвиги наблюдались лишь в подгруппах с проводимым ВЛОК, соответственно, до и после:  $pO_2$  – 52,3 (48,2; 63,1) и 54,7 (50,2; 65,1) в подгруппе 2Б ( $p=0,0009$ ), 51,05 (45,5; 54,1) и 55,4 (51,2; 61,4) в подгруппе 3Б ( $p=0,0002$ );  $SO_2$  – 81,0 (77,9; 85,3) и 82,0 (78,5; 86,3) в подгруппе 2Б ( $p=0,003$ ), 80,8 (76,0; 81,9) и 82,9 (80,5; 84,3) – подгруппа 3Б ( $p=0,0001$ ).

Рисунок 7 – Динамика  $SO_2$  в группах 2 и 3

Отмечена также положительная динамика концентрации кислорода в крови (рис. 8) –  $O_2$  ст: с 17,1 (14,9; 19,1) до 18,0 (16,7; 18,8) в подгруппе 2Б ( $p=0,0168$ ) и с 17,8 (15,3; 18,7) до 19,2 (17,0; 19,9) в подгруппе 3Б ( $p=0,0055$ ).

Рисунок 8 – Динамика  $O_2$  ст в группах 2 и 3

В группе пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП на фоне лазерной терапии (подгруппа 3Б) наблюдался также рост показателя А ( $p=0,014$ ): 102,2 (96,1; 106,4) и 105,7 (97,9; 109,5) и снижение А-а $DO_2$  ( $p=0,0043$ ): 52,6 (47,7; 57,9) и 50,5 (45,4; 53,7), соответственно, до и после лечения. По другим изучаемым показателям КТФК существенных изменений до и после лечения выявлено не было.

### Выводы

У пациентов с ИБС с явлениями ХСН имеет место нарушение КТФК, которое характеризуется снижением

$pO_2$ ,  $SO_2$  и  $O_2$  ст, относительно группы сравнения. Указанные выше изменения ухудшаются при сочетании ИБС, осложненной ХСН, с ФП, на фоне которой отмечается также и увеличение А-а $DO_2$ . В результате лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН, происходит улучшение КТФК в виде увеличения  $pO_2$ ,  $SO_2$ ,  $O_2$  ст и снижения  $pCO_2$ . Однако значимое улучшение происходит лишь на фоне комбинированной терапии с применением ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением.

### Литература

1. Агеев, Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т.7, №2. – С.51–55.
2. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
3. Бриль, Г.Е. Влияние транскутанного лазерного облучения на показатели кислотно-щелочного баланса и газовый состав крови / Г.Е. Бриль, В.В. Купчиков, Е.Г. Куликова // Применение низкоинтенсивных лазеров и излучения миллиметрового диапазона в эксперименте и клинике. – Саратов, 1994. – С. 43–46.
4. Золотарева, Т.А. Экспериментальное исследование антиоксидантного действия низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона / Т.А. Золотарева, А.Я. Олешко, Т.И. Олешко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2001. – № 3. – С. 3–5.
5. Королев, Ю.Н. Особенности действия низкоинтенсивного лазерного излучения на ультраструктуру кардиомиоцитов / Ю.Н. Королев, М.С. Гениатулина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1997. – № 6. – С. 5–7.
6. Механизмы действия и биологические эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения / Н.И. Нечипуренко [и др.] // Медицинские новости. – 2008. – №12. – С. 7–21.
7. Москвин, С.В. Внутривенное лазерное облучение крови / С.В. Москвин, Г.А. Азизов. – М.: НПЛЦ «Техника», 2003. – 32 с.
8. Мусиенко, Ю.И. Влияние внутривенного лазерного облучения крови излучением гелий-неонового лазера на показатели ее кислородтранспортной функции при моделировании локальной ишемии головного мозга / Ю.И. Мусиенко, Н.И. Нечипуренко // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Сб. науч. трудов. – Минск, 2005. – С. 89–95.
9. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т.8. – №1. – С. 2–36.
10. Окорочков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков. – М.: Мед. лит., 2002. – 464 с.
11. Рузов, В.И. Морфологические аспекты антиишемического на коронарных сосудах эффекта низкоинтенсивного гелий-неонового лазера (экспериментальное исследование) / В.И. Рузов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1995. – № 3. – С. 27–28.
12. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Т. Агеев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15–16. – С. 622–626.
13. Снежицкий, В.А. Фармакотерапия в кардиологии: пособие для врачей / В.А. Снежицкий. – Гродно: ГрГМУ, 2009. – 416 с.
14. Cardiac myocyte-specific HIF-1alpha deletion alters vascularization, energy availability, calcium flux, and contractility in the normoxic heart / Y. Huang [et al.] // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 1138–1140.
15. Davies, K.J. Oxidative stress: the paradox of a aerobic life / K.J. Davies // Biochem. Soc. Symp. – 1995. – Vol. 61. – P. 1–31.
16. Effect of He-Ne laser treatment on the level of lipid peroxidation products in experimental cataract of rabbit eyes / M. Mileva [et al.] // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 22, № 9. – P. 679–681.
17. Giordano, F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F.J. Giordano // The Journal Clinical Investigation. – 2005. – Vol. 115, №3. – P. 500–508.
18. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure / D.B. Sawyer [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2002. – Vol. 34. – P. 379–388.

Поступила 16.01.2012