

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г. Сыртланова,

Д. Хунафина, доктор медицинских наук,

Ф. Камилов, доктор медицинских наук

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

E-mail: gulnara1-s@yandex.ru

Анализировали содержание гомоцистеина в сыворотке крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в зависимости от формы и периода заболевания и при его коррекции лекарственным препаратом Ангиовит. При коррекции гипергомоцистеинемии с использованием препарата Ангиовит при всех 3 рассмотренных формах заболевания (среднетяжелой, тяжелой и осложненной) отмечалось статистически значимое снижение уровня гомоцистеина до нормативных показателей.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, маркер эндотелиальной дисфункции, гипергомоцистеинемия, Ангиовит.

Механизмы развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) недостаточно изучены. Известно, что поражение микроциркуляторного русла является центральным звеном патогенеза заболевания [1, 2]. Вирус ГЛПС оказывает вазотропное действие; наиболее значительным повреждением с развитием воспалительных и деструктивно-некробиотических процессов подвергаются органы, имеющие развитую микроциркуляторную сеть. ГЛПС сопровождается нарушениями синтетической, метаболической, секреторной и иммунной функций эндотелия (эндотелиальной дисфункцией) [1, 3].

Адекватная этиотропная терапия ГЛПС не разработана; главная роль в ней отводится коррекции основных клинических синдромов заболевания, в связи с чем более углубленное изучение патогенетических механизмов ГЛПС имеет огромное значение. Один из маркеров выраженности эндотелиальной дисфункции – изменение содержания в крови медиаторов повреждения эндотелия, в частности гомоцистеина – серосодержащей аминокислоты, промежуточного продукта метаболизма метионина [4]. В метаболизме гомоцистеина участвует ряд ферментов, основные из которых – метилентетрагидрофолатредуктаза и цистатион-β-синтетаза. Важна роль в метаболизме гомоцистеина витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты. Более чем 99,5% гомоцистеина реабсорбируется и подвергается обменным превращениям в клетках канальцев нефрона [4–6]. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови у взрослых составляет 5–15 мкмоль/л. В патогенезе пре- и ренальной почечной недостаточности наряду с изменениями внутривисцеральной гемодинамики значительную роль играет поражение сосудистого эндотелия с последующим развитием склерозирования нефронов. Повышение концентрации гомоцистеина в крови всего на 2–3 мкмоль/л от верхней границы нормы может привести к дисфункции эндотелия с увеличением соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, что влечет за собой

снижение почечного кровотока и ишемию почечных клубочков [5]. В многочисленных работах, посвященных проблеме гипергомоцистеинемии, показано, что она приводит к гломерулярной дисфункции и гломерулярному склерозу [5–9].

Нами проанализировано содержание гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от формы, периода развития заболевания и на фоне лечения.

Обследован 91 мужчина с ГЛПС в возрасте от 18 до 50 лет без сопутствующей патологии почек и сердечно-сосудистой системы. Женщин не включали в исследование из-за влияния гормонального фона на уровень гомоцистеина. Диагноз у всех пациентов подтвержден серологически: выявлено 4-кратное повышение титра антител к вирусу ГЛПС во второй парной сыворотке, определенное с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции. Была сформирована контрольная группа из 20 лиц без ГЛПС, соответствовавшая основной по полу, возрасту и данным анамнеза. Критериями степени тяжести состояния больных явились: совокупность клинико-лабораторных данных, включающих в себя длительность и степень лихорадки; выраженность общетоксических проявлений, почечного синдрома: степень и длительность олигоурии и (или) анурии, азотемии, геморрагического синдрома, глубины гемодинамических нарушений; наличие осложнений (инфекционно-токсический шок – ИТШ; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови – ДВС-синдром; острая почечная недостаточность – ОПН).

Обследуемые больные были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы (n=53; 26 человек – со среднетяжелой формой заболевания, 19 – с тяжелой, 8 – с осложненной) получали общепринятую базисную терапию. Пациенты 2-й группы (n=38; 21 – со среднетяжелой формой заболевания, 12 – с тяжелой, 5 – с осложненной), помимо общепринятой терапии, получали комплекс витаминов, в том числе лекарственный препарат Ангиовит (фармацевтическая компания Алтайвитамины), применяемый для коррекции гипергомоцистеинемии; препарат назначали перорально до 5-го дня болезни по схеме: 1 таблетка 2 раза в день на 14 дней; 1 таблетка Ангиовита содержит 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг пиридоксина гидрохлорида и 0,006 мг цианокобаламина. Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Данные о содержании гомоцистеина подвергали двухфакторному параметрическому дисперсионному анализу [10].

Контролируемыми факторами являлись форма заболевания (среднетяжелая, тяжелая и тяжелая с осложнениями) и его периоды (лихорадочный, олигоурический, полиурический и период реконвалесценции). Наиболее сильное влияние на содержание гомоцистеина оказывал фактор тяжести заболевания ($\eta^2=68\%$; $F=425$; $p<<0,0001$), что проявлялось выраженными статистически значимыми различиями среднего уровня содержания гомоцистеина в каждый из 4 периодов заболевания. Установлено, что чем тяжелее протекает заболевание, тем выше при одном и том же его периоде содержание гомоцистеина.

Период заболевания меньше влиял на содержание гомоцистеина, хотя это влияние и было статистически значимым ($\eta^2=14\%$; $F=56$; $p<<0,0001$). При всех 3 формах заболевания средняя концентрация гомоцистеина статистически значимо изменялась в разные периоды. При переходе от лихорадочного к олигоурическому периоду наблюдалось достоверное ($p\leq 0,001$) увеличение с $19,2\pm 0,8$ до $22,7\pm 2,3$ мкмоль/л при среднетяжелой форме, с $26,0\pm 2,3$ до $31,6\pm 4,1$ мкмоль/л – при тяжелой и с $35,3\pm 4,0$ до $45,3\pm 2,4$ мкмоль/л – при осложненной. При наступлении полиурической стадии фаза повышения уровня гомоци-

стеина сменялась фазой его снижения. В этот период средний уровень гомоцистеина составлял при среднетяжелой, тяжелой и осложненной формах заболевания соответственно $20,4\pm 1,6$; $28,6\pm 4,0$ и $36,4\pm 3,9$ мкмоль/л, в период реконвалесценции – соответственно $18,5\pm 0,9$; $27,7\pm 3,0$ и $30,6\pm 4,5$ мкмоль/л.

Следует отметить, что при снижении уровня гомоцистеина в периоде реконвалесценции он все же многократно превышал таковой в контрольной группе, в которой он в среднем составил $8,8\pm 1,44$ мкмоль/л с доверительными границами варьирования от 8,1 до 9,4 мкмоль/л (при $\beta>0,95$). Изменения уровня гомоцистеина при всех 3 формах заболевания оказались статистически значимыми, влияние фактора периода заболевания было выраженным и статистически значимым, составляя от 40 до 62% ($p<<0,0001$). У всех больных с ГЛПС уровень гомоцистеина в сыворотке крови был повышен, причем самые высокие показатели выявлялись в олигоурический период заболевания.

В группе с применением Ангиовита средняя концентрация гомоцистеина при среднетяжелой форме заболевания снижалась почти вдвое: с $19,0\pm 1,0$ до $10,1\pm 1,1$ мкмоль/л, что вплотную приближалось к верхней границе доверительного интервала для среднего значения концентрации гомоцистеина в контрольной группе – 9,4 мкмоль/л. При тяжелой форме заболевания средняя концентрация гомоцистеина снижалась более чем вдвое: с $23,7\pm 3,0$ до $10,1\pm 0,7$ мкмоль/л, при осложненной форме заболевания – практически в 3 раза: с $30,6\pm 4,5$ до $10,2\pm 0,67$ мкмоль/л. Таким образом, в группе с применением Ангиовита среднее содержание в крови гомоцистеина при всех 3 формах заболевания в период реконвалесценции существенно и статистически достоверно снижалось практически до верхней границы этого параметра в контрольной группе.

Сравнивали также с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни длительность периодов заболевания в группе с использованием общепринятой базисной терапии и в группе с применением Ангиовита при разных формах заболевания. Анализ показал, что при всех формах заболевания статистически значимо различалась только длительность олигоурического периода. Так, при среднетяжелой, тяжелой и осложненной формах заболевания в группе с использованием общепринятой базисной терапии она составила соответственно 4, 6 и 7 дней, а на фоне применения Ангиовита – соответственно 3; 4,5 и 5 дней. Установленное снижение длительности олигоурического периода заболевания было статистически достоверным: соответственно $Z=5,0$; $p<<0,0001$; $Z=4,2$; $p<0,0001$; $Z=2,9$; $p<0,004$.

Влияние гомоцистеина и его метаболитов на целый ряд факторов свертывания крови усугубляет возникновение геморрагического синдрома при ГЛПС, что ухудшает оксигенацию органов и тканей, особенно имеющих развитую микроциркуляторную сеть; гипоксия и вызванные ею метаболические нарушения относятся к числу ведущих патогенетических факторов развития всех последующих тяжелых осложнений ГЛПС. Развитие гипергомоцистеинемии определяется прежде всего дефицитом кофакторов катаболизма гомоцистеина – фолиевой кислоты, а также витаминов B_6 и B_{12} [11–13]. Следовательно, коррекция гипергомоцистеинемии – значимый фактор патогенетической терапии ГЛПС. Уменьшение содержания гомоцистеина в крови больных ГЛПС до уровня нормы на фоне использования лекарственного препарата Ангиовит способствует снижению частоты таких осложнений, как ИТШ, ОПН, ДВС-синдром.

Таким образом, в процессе исследования впервые было выявлено повышение концентрации гомоцистеина в крови у больных ГЛПС. Проведенный анализ показал следующее:

- уровень гомоцистеина в крови больных ГЛПС статистически значимо зависит от тяжести заболевания: чем оно тяжелее, тем выше концентрация гомоцистеина;
- концентрация гомоцистеина статистически значимо изменяется в зависимости от периода заболевания; при всех 3 рассмотренных формах заболевания уровень гомоцистеина увеличивается уже в лихорадочный период, достигая максимума в олигоурический и снижается — в полиурический период и период реконвалесценции, оставаясь все же выше, чем в контрольной группе, и выше показателя физиологической нормы;
- на фоне применения лекарственного препарата Ангиовит при всех 3 рассмотренных формах заболевания отмечено статистически значимое снижение уровня гомоцистеина в крови у больных ГЛПС; в группе больных, принимавших Ангиовит, наблюдалось заметное и статистически достоверное снижение продолжительности олигоурического периода.

Литература

1. Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Давидович И.М. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх. – 1995; 11: 30–3.
2. Хунафина Д.Х., Камиллов Ф.Х., Галиева А.Т. и др. Инфекционно-токсический шок в клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Мед. вестн. Башкортостана. – 2009; 3: 14–7.
3. Хорошун Е.В., Шульдьяков А.А., Киричук В.Ф. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Вестн. Санкт-Петербургской мед. академии им. И.И. Мечникова. – 2007; 1: 81–4.
4. Голубев Р.В., Блашко Э.Л., Добронравов В.А. и др. Оценка уровня общего и восстановленного гомоцистеина и глутатиона плазмы крови у больных с почечной недостаточностью // Клинико-лабораторный консилиум. – 2006; 12: 65–7.
5. Лебеденкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2006; 8: 329–35.
6. van Guldener C. Homocysteine and the Kidney // Curr. Drug Metab. – 2005; 6 (1): 23–6.
7. Perna A., Satta E., Acanfora F. et al. Increased plasma protein homocysteinylation in hemodialysis patients // Kidney International. – 2006; 69 (5): 869–76.
8. Canepa A., Carrera A. Homocysteine, folate, vitamin B₁₂, and C677T MTHFR mutation in children with renal failure // Pediatr. nephrol. – 2003; 18: 225–9.
9. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiovascular risk // J. Appl. Genet. – 2008; 49: 267–82.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / М.: МедиаСфера, 2002; с. 312.
11. Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М., Мусселиус С.Г. и др. Дисфункция эндотелия при тяжелых формах острой почечной недостаточности. Новые подходы к терапии // Тер. арх. – 2005; 6: 35–9.
12. van Guldener C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? // Nephrol. Dialysis Transplant. – 2006; 21 (5): 1161–6.
13. Lonn E., Yusuf S., Arnold M. et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease // N. Engl. J. Med. – 2006; 354: 1567–77.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

G. Syrtlanova; D. Khunafina, MD; F. Kamilov, MD

Bashkir State Medical University, Ufa

Serum homocysteine levels were analyzed in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in relation to the form and duration of the disease and in its correction with Angiovit. Hyperhomocysteinemia correction with Angiovit in all three (moderate, severe, and complicated) forms of the disease resulted in a statistically significant reduction in homocysteine levels to the reference values.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome; markers of endothelial dysfunction; hyperhomocysteinemia, Angiovit.