

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И СПОСОБЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Латыпова Г.Р., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Галиева А.Т., Галимов Р.Р.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
г. Уфа, Россия.

Аннотация. Целью работы было провести коррекцию гипергомоцистеинемии у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) с последующей оценкой некоторых клинико-лабораторных показателей. Представлены результаты обследования 91 пациента с ГЛПС в возрасте от 18 до 50 лет мужского пола. Для коррекции гипергомоцистеинемии применяли витаминный комплекс «Ангиовит». При коррекции гипергомоцистеинемии с использованием витаминного комплекса при всех трех рассматриваемых формах тяжести заболевания (среднетяжелая, тяжелая, осложненная) отмечается статистически значимое снижение гомоцистеина у больных ГЛПС до нормативных показателей, снижение продолжительности олигоурического периода и достоверное снижение концентрации креатинина в олигоурический и полиурический периоды заболевания по сравнению с группой пациентов, получавших общепринятую базисную терапию.

Ключевые слова: ГЛПС, гипергомоцистеинемия, витаминотерапия.

THE HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND METHODS OF ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL FAILURE SYNDROME

Latypova G.R., Khunafina D.H., Valishin D.A., Galieva A.T., Galimov R.R.

Bashkir state medical University, Ufa, Russia.

Annotation. The aim of the research was to carry out correction of hyperhomocysteinemia in patients with hemorrhagic fever with renal failure syndrome (HFRS) and evaluate some clinical and laboratory parameters. The results of examining 91 men patients with HFRS at the age of 18 till 50 years old are presented. The vitamin complex “Angiovit” was used for hyperhomocysteinemia correction. The correction of hyperhomocysteinemia using the vitamin complex in all the three considered forms (mid, severe,

complicated) there are statistically significant decreases of homocysteine, the duration of oliguric stage and the concentration of creatinine in oliguric and diuretic stages in patients with HFRS compared with the group of patients having the generally basically therapy.

Key words: HFRS, hyperhomocysteinemia, vitamin therapy.

На территории республики Башкортостан находится самый крупный очаг геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). На сегодняшний день эффективной этиотропной терапии ГЛПС не существует, поэтому в основном назначается патогенетическая терапия клинических синдромов заболевания [7]. В патогенезе ГЛПС ведущее значение имеет развитие панваскулита, который запускает механизмы возникновения таких грозных осложнений как ИТШ, ДВС-синдром, ОПН [1]. Для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции определяют концентрацию различных медиаторов повреждения эндотелия. Гомоцистеин, как маркер повреждения эндотелия сосудов, заслуживает особое внимание, это серосодержащая аминокислота, является промежуточным продуктом метаболизма метионина [2]. В метаболизме гомоцистеина принимают участие ферменты метилентетрагидрофолатредуктаза и цистатионсинтетаза, а также фолаты - В6, В12 и В9 [2, 3]. В норме уровень гомоцистеина в крови здоровых людей составляет от 5 до 15 мкмоль/л. Доказано, что даже незначительное превышение концентрации гомоцистеина в крови оказывает повреждающее действие на стенки сосудов, возрастает соотношение вазоконстрикторов и вазодилататоров, замедляется кровоток в почках и возникает ишемия клубочков [3]. Выявлено, что гипергомоцистеинемия приводит к гломерулярной дисфункции и гломерулярному склерозу [2, 3, 8, 10].

Известно, что при гемолихорадке наблюдается выраженное снижение концентрации водорастворимых витаминов в крови, в частности пиридоксина [6, 7]. Изучение гипергомоцистеинемии при ГЛПС представляет особый интерес, учитывая участие фолатов в метаболизме гомоцистеина. Доказано, что для снижения гипергомоцистеинемии эффективно применение комплекса витаминов группы В (В9, В6 и В12) [2, 3, 5, 8].

Целью нашего исследования явилось определение уровня гомоцистеина в крови, воздействие на гипергомоцистеинемию с помощью витаминного комплекса у больных ГЛПС и изучение динамики некоторых клинико-лабораторных параметров.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 91 пациент с гемолихорадкой в возрасте от 18 до 50 лет мужского пола, у которых ранее не наблюдалось патологии мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем. Женщины были исключены из группы обследованных, в результате

влияния женских гормонов на уровень гомоцистеина. В исследование вошли пациенты со средней, тяжелой и тяжелой с осложнениями формами тяжести ГЛПС. Группу контроля представляли практически здоровые люди, сопоставимые по полу и возрасту и данным анамнеза (n=20). Исследуемые были разделены на две группы. I группа (n=53) получала базисную терапию. II группа (n=38), помимо общепринятой терапии, получала витаминный комплекс. Витаминный комплекс «Ангиовит», применяемый для снижения уровня гомоцистеина в крови, назначали перорально до пятого дня заболевания, по 1 таблетке 2 раза в день 14 дней. 1 таблетка витаминного комплекса состоит из 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг пиридоксина гидрохлорида и 6 мкг цианокобаламина. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови определяли с помощью ИФА. При изучении влияния гомоцистеина и креатинина был применен двухфакторный параметрический дисперсионный анализ. Критерии Манна-Уитни использовали при сравнение продолжительности периодов заболевания [4].

Результаты и обсуждение. Установлено, что выраженное влияние на уровень гомоцистеина имеет фактор тяжести гемолихорадки: $\eta^2=68\%$, $F=425$, $p \ll 0,0001$. Выявлено достоверное ($p < 0,001$ и менее) превышение гомоцистеина в лихорадочный период, особенно в олигоурию ($19,2 \pm 0,8$ мкмоль/л - $22,7 \pm 2,3$ мкмоль/л при среднетяжелом течении, $26,0 \pm 2,3$ мкмоль/л - $31,6 \pm 4,1$ мкмоль/л при тяжелой форме, $35,3 \pm 4,0$ мкмоль/л - $45,3 \pm 2,4$ мкмоль/л при тяжелом течении с осложнениями). В полиурию гомоцистеин несколько снижается, но остается достаточно высоким ($20,4 \pm 1,6$ мкмоль/л при среднетяжелой форме, $28,6 \pm 4,0$ мкмоль/л при тяжелой, $36,4 \pm 3,9$ мкмоль/л при осложненной форме). В реконвалесценцию гомоцистеин незначительно падает ($18,5 \pm 0,9$ мкмоль/л при средней тяжести, $27,7 \pm 3,0$ мкмоль/л при тяжелой и $30,6 \pm 4,5$ мкмоль/л при осложненной), но многократно превышает показатели в контрольной группе ($8,8 \pm 1,44$ мкмоль/л). Таким образом, обнаружено, что у пациентов с гемолихорадкой концентрация гомоцистеина в крови в много раз превышает норму, а наиболее выраженная гипергомоцистеинемия наблюдается в олигоурию.

На фоне применения витаминного препарата «Ангиовит» концентрация гомоцистеина статистически значимо ($p \ll 0,0001$) падает до нормы (с $19,0 \pm 1,0$ мкмоль/л до $10,1 \pm 1,1$ мкмоль/л при средней степени тяжести, с $23,7 \pm 3,0$ мкмоль/л до $10,1 \pm 0,7$ мкмоль/л при тяжелой, с $30,6 \pm 4,5$ мкмоль/л до $10,2 \pm 0,67$ мкмоль/л при осложненной). По результатам нашего исследования установлено, что в группе с применением витаминного комплекса у пациентов в реконвалесценцию гомоцистеин достоверно снижается почти до верхней границы этого параметра в группе контроля ($9,4$ мкмоль/л) при всех трех формах тяжести заболевания. При средней тяжести течения гемолихорадки гомоцистеин падает почти вдвое, при тяжелой - более чем вдвое, при осложненной – практически втрое.

Было также проведено сравнение продолжительности периодов гемолихорадки в группе с использованием базисного лечения и в группе с применением витаминного комплекса. Проведенный анализ показал, что статистически значимые отличия в длительности периодов болезни наблюдаются при наступлении олигоурии при всех трех рассматриваемых степенях тяжести. Продолжительность олигоурии в группе с использованием базисной терапии составила 4, 6 и 7 дней соответственно. На фоне применения витаминного комплекса «Ангиовит» при средней, тяжелой и тяжелой с осложнениями формами заболевания длительность данного периода составила 3, 4,5 и 5 дней соответственно. Таким образом, при применении витаминного комплекса «Ангиовит» у пациентов наблюдалось статистически достоверное уменьшение продолжительности олигоурии при всех трех рассматриваемых формах тяжести течения гемолихорадки: при средней ($Z=5,0$, $p \ll 0,0001$), тяжелой ($Z=4,2$, $p < 0,0001$) и осложненной ($Z=2,9$, $p < 0,004$).

Проводился сравнительный анализ креатинина в группе с применением базисного лечения и в группе, где помимо общепринятой терапии, пациентам давали витаминный комплекс «Ангиовит». В начальный период креатинин в обеих группах значимо не различался и был практически одинаков: $169,8 \pm 15,6$ мкмоль/л на фоне общепринятой базисной терапии и $173,5 \pm 14,5$ мкмоль/л на фоне применения витаминного комплекса ($p > 0,20$). Точно также и в олигоурию, когда креатинин максимально повышен - $239,0 \pm 38,9$ мкмоль/л в группе без применения витаминного комплекса и $223,2 \pm 48,0$ мкмоль/л в группе с использованием препарата «Ангиовит» ($p > 0,10$). В полиурию креатинин в обеих группах снижается, но на фоне применения витаминного препарата более существенно и достоверно: на фоне препарата «Ангиовит» составляет $150,3 \pm 10,9$ мкмоль/л против $176,5 \pm 15,3$ без его назначения ($p \ll 0,0001$). В реконвалесценцию креатинин в группе, где применяли витаминный препарат, достоверно ниже: $110,0 \pm 5,9$ мкмоль/л против $118,3 \pm 7,5$ мкмоль/л, соответственно ($p \ll 0,0001$). При тяжелом течении уровни креатинина были почти полностью детерминированы периодом гемолихорадки ($2=81\%$; $F=226$; $p \ll 0,0001$), а влияние «фактора лечения» и влияние сочетания обоих факторов было несущественным ($2=1\%$; $F=9,2$; $p \ll 0,004$ и $2=3\%$; $F=9,4$; $p < 0,0001$, соответственно). При тяжелой форме с осложнениями влияние фактора периода также фактически подавляющее ($2=88\%$; $F=277$; $p \ll 0,0001$), а влияние «фактора лечения» и сочетания обоих факторов оказалось малозначимым ($2=4\%$; $F=42$; $p \ll 0,0001$ и $2=3\%$; $F=9,8$; $p < 0,0001$, соответственно). Таким образом, было выявлено, что в группе с применением витаминного комплекса «Ангиовит» у больных ГЛПС при тяжелой и тяжелой с осложнениями формами гемолихорадки наблюдается

достоверное снижение креатинина в олигоурию и полиурию по сравнению с группой, где использовалась только общепринятое базисное лечение.

Выводы.

Следовательно, гомоцистеин играет немаловажную патогенетическую значимость при ГЛПС. Тромбогенная сущность гомоцистеина связана с подавляющим эффектом на естественные биологические антикоагулянты - антитромбин III, гепарин, простациклин [1, 2, 8]. Вследствие этого, повышение концентрации гомоцистеина в крови больных гемолихорадкой влечет к развитию грозных осложнений: ИТШ, ДВС-синдром и ОПН. Таким образом, применение витаминного комплекса «Ангиовит» с целью коррекции гипергомоцистеинемии при ГЛПС является целесообразным.

Список литературы

1. Хорошун Е.В. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Е.В. Хорошун, А.А. Шульдяков, В.Ф. Киричук // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова - 2007. - №1. - С. 81-84.

2. Голубев Р.В. Клинико-биохимический анализ значения гипергомоцистеинемии у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом: автореф. дис. ... канд. мед. наук – СПб., - 2007. – 22 с.

3. Лебеденкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы) // Нефрология и диализ – 2006. – Т.8, №4. – С. 329–335.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA - М.: МедиаСфера, - 2002. – 312 с.

5. Сыртланова Г.Р., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Галиева А.Т., Шайхуллина Л.Р. Применение витаминного комплекса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Инфекционные болезни. – 2015. – Т.13, №13. – С. 327–328.

6. Хасанова Г.М., Тутельян А.В. Концентрация водорастворимых витаминов в крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: возможности коррекции // Эпидемиология и инфекционные болезни актуальные вопросы – 2011. - №2. – С. 31-35.

7. Хасанова Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: диссер. ... д.м.н. – Москва. – 2012. – 316 с.

8. Coen van Guldener. Homocysteine and the Kidney // Current Drug Metabolism. – 2005. – Vol. 6, №1. – P. 23–26.

9. Lonn E. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease / E. Lonn, S. Yusuf, M.J. Arnold et al // N Engl J Med. – 2006. - №354. – P. 1567-1577.

10. Perna A., Satta E., Acanfora F. et al. Increased plasma protein homocysteinylation in hemodialysis patients // Kidney International. – 2006. – Vol. 69, №5. – P. 869–876.

© Латыпова Г.Р., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Галиева А.Т.,
Галимов Р.Р., 2018.