

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Г.Р. Сыртланова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Some clinical and laboratory parameters of hemorrhagic fever with renal failure syndrome against the background correction of hyperhomocysteinemia

G.R. Syrtlanova

Bashkir State Medical University, Ufa

Резюме. 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 мужского пола с ГЛПС в возрасте от 18 до 50 лет. 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.

Введение

Самый крупный и активный очаг геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) расположен на территории республики Башкортостан. На сегодняшний день адекватная этиотропная терапия ГЛПС не разработана, поэтому основное внимание уделяется коррекции основных патогенетических синдромов заболевания. Основной патогенетической сущностью ГЛПС является панваскулит, приводящий к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), гемодинамических расстройств и острой почечной недостаточности (ОПН) [1, 2]. Одним из маркеров выраженности эндотелиальной дисфункции является изменение содержания в крови медиаторов повреждения эндотелия, в частности, гомоцистеина — серосодержащей аминокислоты, промежуточного продукта метаболизма метионина [3]. Метаболизм гомоцистеина происходит с участи-

Abstract. 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.

ем ряда ферментов, основными из которых являются метилентетрагидрофолатредуктаза и цистатион-β-синтетаза. Важную роль выполняют также витамины B₆, B₁₂ и фолиевая кислота [3–5].

По результатам наших данных, ранее нами было выявлено, что у больных ГЛПС наблюдается повышение в крови уровня гомоцистеина, причем самые высокие показатели были обнаружены в олигоурический период заболевания.

Доказано, что для снижения уровня гомоцистеина в крови целесообразно применять комплекс витаминов группы В (фолиевую кислоту, витамины B₆ и B₁₂). Прием фолиевой кислоты для снижения содержания ГЦ в крови впервые предложил L. Brattstrom в 1988 г., доказав, что высокие дозы фолатов способны устранять гипергомоцистеинемия. В настоящее время принято считать оптимальным для коррекции гипергомоцистеинемии назначение комплекса из фолиевой кислоты, витаминов B₆ и B₁₂ [3, 6–8].

Цель исследования — провести коррекцию гипергомоцистеинемии у больных ГЛПС с последующей оценкой некоторых клинико-лабораторных показателей.

Материалы и методы

Нами обследован 91 пациент мужского пола с ГЛПС в возрасте от 18 до 50 лет, без сопутствующей патологии почек и сердечно-сосудистой системы. Женщины не были включены в исследование из-за влияния гормонального фона на уровень гомоцистеина. Контрольную группу составили 20 человек, которая соответствовала исследуемой группе по полу, возрасту и данным анамнеза. Обследуемые были разделены на две группы. Первая группа, получающая общепринятую базисную терапию, состояла из 53 больных (26 — со среднетяжелой, 19 — с тяжелой, 8 — с осложненной формами заболевания). Вторая группа, получающая, помимо общепринятого лечения, витаминный комплекс, состояла из 38 больных (21 — со среднетяжелой, 12 — с тяжелой, 5 — с осложненными формами заболевания). Витаминный комплекс «Ангиовит», применяемый для коррекции гипергомоцистеинемии, назначали перорально до пятого дня болезни по схеме: 1 таблетка 2 раза в день в течение 14 дней. 1 таблетка витаминного комплекса 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 и креатинина были подвергнуты двухфакторному параметрическому дисперсионному анализу. Сравнение длительности течения периодов заболевания осуществлялось с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

По результатам наших данных, было выявлено, что в группе с применением витаминного комплекса средняя концентрация гомоцистеина при всех трех формах тяжести заболевания в реконвалесцентный период существенно и статистически достоверно снижается практически до верхней границы варьирования этого параметра в контрольной группе (9,4 мкмоль/л). При среднетяжелой форме заболевания уровень гомоцистеина снижается почти вдвое (с $19,0 \pm 1,0$ мкмоль/л до $10,1 \pm 1,1$ мкмоль/л), при тяжелой форме — более чем вдвое (с $23,7 \pm 3,0$ мкмоль/л до $10,1 \pm 0,7$ мкмоль/л), при осложненной форме — практически втрое (с $30,6 \pm 4,5$ мкмоль/л до $10,2 \pm 0,67$ мкмоль/л).

Было также проведено сравнение длительности течения периодов заболевания в группе с использованием общепринятой базисной терапии и в группе с применением витаминного комплекса. Проведенный анализ показал, что при всех

формах тяжести заболевания статистически значимые различия в длительности течения периодов имеют место только для олигоурического периода. Так, при среднетяжелой, тяжелой и осложненной форме заболевания длительность олигоурического периода в группе с использованием общепринятой базисной терапии составила 4, 6 и 7 дней соответственно. На фоне применения витаминного комплекса при среднетяжелой, тяжелой и осложненной форме заболевания длительность олигоурического периода была 3, 4, 5 и 5 дней соответственно. На фоне применения витаминного комплекса наблюдается заметное и статистически достоверное снижение продолжительности олигоурического периода при всех трех рассматриваемых формах тяжести заболевания: при среднетяжелой ($Z = 5,0$, $p < 0,0001$), тяжелой ($Z = 4,2$, $p < 0,0001$) и осложненной формах заболевания ($Z = 2,9$, $p < 0,004$).

Также проводился сравнительный анализ креатинина в группе с применением общепринятой базисной терапии и в группе с использованием, помимо стандартной терапии, витаминного комплекса «Ангиовит». В лихорадочный период средний уровень креатинина в обеих группах достаточно близки и значимо не различаются: $169,8 \pm 15,6$ мкмоль/л на фоне общепринятой базисной терапии и $173,5 \pm 14,5$ мкмоль/л на фоне применения витаминного комплекса ($p > 0,20$). Примерно то же самое имеет место и в олигоурический период, когда уровень креатинина максимально высок. Его средние значения составляют $239,0 \pm 38,9$ мкмоль/л в группе без применения витаминного комплекса и $223,2 \pm 48,0$ мкмоль/л в группе с использованием ангиовита ($p > 0,10$). В полиурический период уровень креатинина в обеих группах снижается, но на фоне применения витаминного комплекса это снижение более существенно и достоверно глубже: средний уровень креатинина на фоне лечения составляет $150,3 \pm 10,9$ мкмоль/л против $176,5 \pm 15,3$ без использования ангиовита ($p < 0,0001$). В реконвалесцентный период уровень креатинина в обеих группах падает еще ниже, несколько сближается, но на фоне лечения витаминным комплексом все-таки остается достоверно ниже: $110,0 \pm 5,9$ мкмоль/л против $118,3 \pm 7,5$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,0001$). При тяжелой форме заболевания ситуация с влиянием контролируемых факторов была практически идентичной: вариации уровня креатинина были почти полностью детерминированы периодом заболевания ($\eta^2 = 81\%$; $F = 226$; $p < 0,0001$), а влияние «фактора лечения» и влияние сочетания обоих факторов оказалось малозначимым ($\eta^2 = 1\%$; $F = 9,2$; $p < 0,004$ и $\eta^2 = 3\%$; $F = 9,4$; $p < 0,0001$ соответственно). В лихорадочный период средние уровни креатинина в группе без применения ангиовита и на фоне лечения витаминным комплексом довольно близки ($343,2 \pm 57,7$ мкмоль/л

и $395,6 \pm 37,0$ мкмоль/л соответственно), но достоверно ($p < 0,0001$) различаются. В олигурический и полиурический периоды средний уровень креатинина в группе с общепринятой базисной терапией значимо выше, чем в группе с использованием витаминного комплекса: $591,5 \pm 120,3$ мкмоль/л против $507,4 \pm 15,0$ мкмоль/л и $363,9 \pm 65,6$ мкмоль/л против $264,6 \pm 37,0$ мкмоль/л соответственно. Однако в стадию реконвалесценции на фоне общего снижения уровня креатинина средние уровни креатинина в обеих группах заметно сближаются ($133,7 \pm 15,9$ мкмоль/л и $125,7 \pm 8,8$ мкмоль/л соответственно) и даже значимо не различаются ($p > 0,06$). При осложненной форме влияние фактора периода заболевания также фактически подавляющее ($\eta^2 = 88\%$; $F = 277$; $p < 0,0001$), а влияние «фактора лечения» и сочетания обоих факторов оказалось, как и в предыдущих случаях малозначимым ($\eta^2 = 4\%$; $F = 42$; $p < 0,0001$ и $\eta^2 = 3\%$; $F = 9,8$; $p < 0,0001$ соответственно). В лихорадочный период средние уровни креатинина в группе без лечения ангиовитом и на фоне лечения витаминным комплексом достаточно близки и значимо не различаются: $414,4 \pm 22,5$ мкмоль/л и $404,6 \pm 47,2$ мкмоль/л ($p > 0,29$). В олигурический период на максимуме содержания креатинина, а также на фазе спада его концентрации (полиурический период) в группе без применения ангиовита средний уровень креатинина значимо и достаточно выше, чем в группе с использованием витаминного комплекса: $778,2 \pm 104,0$ мкмоль/л против $596,2 \pm 24,0$ мкмоль/л и $427,0 \pm 32,0$ мкмоль/л против $285,8 \pm 23,2$ мкмоль/л соответственно. Относительное сближение средних уровней креатинина наблюдается в реконвалесцентный период, однако именно относительное, поскольку примерно 20% разница ($143,0 \pm 11,0$ мкмоль/л против $121,0 \pm 11,9$ мкмоль/л) все-таки сохраняется и на уровне статистически значимых различий ($p < 0,003$). Таким образом, было выявлено, что в группе с применением витаминного комплекса «Ангиовит» у больных ГЛПС при тяжелой и осложненной формах тяжести заболевания наблюдается достоверное снижение концентрации креатинина в олигурический и полиурический периоды по сравнению с группой, где использовалась только общепринятая базисная терапия.

Известно, что основная мишень гомоцистеина — эндотелиоциты сосудов. Следовательно, гипергомоцистеинемия может играть существенную патогенетическую роль при ГЛПС, и ее коррекция представляет актуальную задачу. Тромбогенные свойства избыточного содержания гомоцистеина прежде всего связаны с его угнетающим действием на естествен-

ные биологические антикоагулянты, выделяемые сосудистой стенкой, — тромбомодулин, антитромбин III, гепарин, простациклин [3, 4, 7]. Вследствие этого, высокий уровень гомоцистеина в крови у больных ГЛПС может являться одним из участников патогенетических механизмов развития начальной фазы ДВС-синдрома, а также развития ОПН.

Выводы

1. По результатам наших данных отмечается статистически значимое снижение гомоцистеина у больных ГЛПС на фоне применения витаминного комплекса при всех трех рассматриваемых формах тяжести заболевания.

2. На фоне применения витаминного комплекса наблюдается заметное и статистически достоверное снижение продолжительности олигурического периода.

3. В группе с применением витаминного комплекса «Ангиовит» наблюдается достоверное снижение концентрации креатинина в олигурический и полиурический периоды заболевания по сравнению с группой пациентов, получавших общепринятую базисную терапию.

Литература

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. Хунафина, Д.Х. Инфекционно-токсический шок в клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.Х. Хунафина [и др.] // Медицинский Вестник Башкортостана. — 2009. — № 3. — С. 14–17.
3. Лебеденкова, М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы) / М.В. Лебеденкова // Нефрология и диализ. — 2006. — № 8. — С. 329–335.
4. Люсов, В.А. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии, нарушения внутрисосудистого свертывания крови и клинического течения инфаркта миокарда / В.А. Люсов, А.Ю. Лебедева, К.В. Михайлова // Российский кардиологический журнал. — 2007. — № 2. — С. 41–46.
5. van Guldener, C. Homocysteine and the Kidney / Coen van Guldener // Current Drug Metabolism. — 2005. — № 6. — P. 23–26.
6. Canepa, A. Homocysteine, folate, vitamin B12, and C677T MTHFR mutation in children with renal failure / A. Canepa, A. Carrera // Pediatr nephrol. — 2003. — №18. — P. 225–229.
7. Lonn, E. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease / E. Lonn [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — № 354. — P. 1567–1577.
8. Голубев, Р.В. Оценка уровня общего и восстановленного гомоцистеина и глутатиона плазмы крови у больных с почечной недостаточностью / Р.В. Голубев [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. — 2006. — № 12. — С. 65–67.

Автор:

Сырланова Гульнара Руслановна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета; тел.: 8(347)-250-18-88, 8-903-352-67-50, e-mail: gulnara1-s@yandex.ru