

составляет 4,2%, у одного - болезнь Шлятера (составляет 2,1%), у 9-ти учащихся - плоскостопие (составляет 18,75%).

Выводы: Морфофункциональный статус зубочелюстной области и опорно-двигательной системы взаимообусловлены и зависят друг от друга. Нарушения осанки в 81,25% случаев имеют место у пациентов с трансверзальными аномалиями прикуса. Следует отметить, что не только положение нижней челюсти усугубляет нарушения осанки, но и форма перекрестного прикуса. Так, при лингвальной форме перекрестного прикуса нарушения наблюдаются в 66,67% случаев, а при буккальной форме – в 63,64% случаев. В дальнейшем необходимо развивать совместное сотрудничество врача-ортодонта и врача ортопеда-травматолога.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абальмасова Е.А. Сколиоз (этиология, патогенез, семейные случаи, прогнозирование и лечение) / Е.А. Абальмасова, Р.Р. Ходжаев. Ташкент: Изд-во мед. литературы, 1995. - 200 с.
2. Головкин Н.В. Профілактика зубощелепних аномалій// навчальний посібник для студентів стоматологічних факультетів. – Вінниця: Нова Книга, 2005. – 271 с.
3. Левенец А.А. О взаимосвязи сколиотической болезни и зубочелюстных аномалий и деформаций / А.А. Левенец, Е.Г. Перова // Стоматология. – 2006. – Том 85, № 4. – С.33-36.
4. Петрова Е.Г. Характер зубочелюстных аномалий и деформаций у детей с раздичным состоянием опорно-двигательного аппарата / Е.Г. Перова, А.А. Левенец // ИНСТИТУТ СТОМАТОЛОГИИ. – 2010. - № 1. – С. 74-75.
5. Окушко В.П. Аномалии зубо-челюстной системы, связанные с вредными привычками, и их лечение / Окушко В.П. – Москва : «Медицина», 1975. – 158 с.
6. Хорошилкина Ф.Я. Руководство по ортодонтии / Хорошилкина Ф.Я. - [2-е изд., перераб. и доп.]. – М. : Медицина, 1999. – 798 с.

ОЦЕНКА ГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ДИНАМИКЕ ВНУТРИВЕННОЙ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ

Белюк Н.С., Снежицкий В.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Введение. Наиболее часто встречающимся нарушением ритма при хронической сердечной недостаточности (ХСН) является фибрилляция предсердий (ФП). Постоянная форма ФП значительно повышает риск смертности и функциональный класс ХСН более чем у 80% пациентов. Немаловажно и то, что ФП может быть фактором, не только усугубляющим развитие ХСН, но и изначально ее провоцирующим.

Гомоцистеин (Нсу) – природная серосодержащая аминокислота, не входящая в структуру белков и образующаяся при деметилировании метионина. Являясь токсичным для клетки агентом, Нсу подвергается либо реметилированию в метионин, либо необратимо метаболизируется в цистеин по пути транссульфурирования.

Нсу впервые описали еще в 1932 г., но основные публикации о связи повышенного его содержания с патологическими состояниями

человека, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, появились только в последние десятилетия [10, 14]. Тогда же стали проводиться популяционные исследования, связанные с гипергомоцистеинемией (ННсу).

По результатам большинства проспективных исследований повышенный уровень Нсу достоверно связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Установлена связь между уровнем Нсу и различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В условиях ННсу развивается структурное ремоделирование миокарда по причине повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ [13].

При участии Нсу у пациентов с ФП в сердечно-сосудистой системе развивается целый ряд патологических реакций как на уровне электрического, так и структурного ремоделирования, что оказывает влияние на клиническое течение аритмии [5].

Цель исследования: оценить уровень гомоцистеина и цистеина у пациентов с постоянной формой ФП и ХСН в динамике внутривенной лазеротерапии.

Материалы и методы. Обследованы 109 чел. на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Все пациенты были разделены на 3 группы. Группу 1 (группа сравнения) составили 30 пациентов с ИБС без признаков ХСН и без анамнеза ФП (22 (73,3%) мужчины и 8 (26,7%) женщин, средний возраст 53,6 (50,8; 61,5)). В группу 2 вошло 38 пациентов с ИБС и явлениями ХСН без 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%) женщин, средний возраст 59,2 (52,8; 67,2)).

Дополнительно каждая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от проводимого лечения: А – стандартная медикаментозная терапия (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики), Б – включение внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) в стандартную схему лечения. 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.

Критериями включения служило наличие верифицированной ИБС (стабильная стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) с явлениями ХСН выше I ФК (по NYHA), а также в сочетании с ФП и АГ. Критериями исключения из исследования было наличие клапанной патологии сердца, острого коронарного синдрома на момент обследования, инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения менее 6 мес. в анамнезе, некорригированной функции щитовид-

ной 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 – после проведенного лечения 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 Meter Pro (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. Между группами пациентов с ХСН (2 и 3 группы) статистически значимых различий по уровню BNP не выявлено.

Дополнительно при поступлении в стационар и при выписке пациентам осуществлялось определение общего Hcy в плазме венозной крови. Забор крови производили натощак в одноразовую вакуумную пробирку с антикоагулянтом в необходимой пропорции, перемешивали и центрифугировали в течение 15 мин. на 3000 оборотах в минуту, отбирали и замораживали при температуре -70°C 1 мл для последующего хранения и одновременного определения серии проб. Для этого использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф (HPLC Agilent 1100, HP, US), содержащий 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Разделение осуществляли на колонке Диасорб 130 C16T, 3x250 мм, 7 мкм. Подвижная фаза: 0,1 М NaH_2PO_4 , 17 мМ CH_3COOH , pH 3,65, 40 мг/л ЭДТА, 3% ацетонитрила. Скорость потока 0,6 мл/мин, температура колонки 30°C . Детектирование осуществлялось по флуоресценции (379/510 нм). Аминотиолы плазмы крови восстанавливали с помощью трис-(2-карбоксиэтил)-фосфина (TCEP) с последующей дериватизацией 7-флюоробензо-2-оксо-1,3-дiazол-4-сульфонатом аммония (SBD-F). В качестве внутреннего стандарта использовали N-ацетил цистеин (NAC). Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent Chem Station A10.01 (HP, US). Параллельно определяли уровень других серосодержащих аминокислот и их продуктов обмена: цистеина (Cys), глутатиона (GSH), цистеинилглицина (Cys-Gly). Общий Hcy включает свободную фракцию и различные

его соединения посредством дисульфидных связей (с Cys, Hcy друг с другом, с белками плазмы). Эффекты Hcy обусловлены прежде всего циркулирующим свободным Hcy, однако выделение его в процессе хроматографического исследования невозможно ввиду взаимопереходов Hcy различными фракциями [5].

Статистическая обработка данных выполнялась в пакете STATISTICA 6.0 (StatsoftInc, US) с использованием описательных методов и непараметрических тестов.

Результаты и обсуждение. При оценке исходного уровня общего Hcy в крови были получены статистически значимые ($p < 0,0001$) различия между 1-й и 2-й и между 1-й и 3-й группами пациентов (критерий Манна-Уитни). Так, концентрация общего Hcy (мкмоль/л) в группе сравнения (группа 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).

Результаты нашего исследования соответствуют данным большинства научных исследований, согласно которым повышенный уровень Hcy связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Установлена связь между уровнем Hcy и разными формами ИБС [1]. Многие проведенные исследования свидетельствуют о взаимосвязи ХСН различной этиологии и гипергомоцистеинемии, которая являлась независимым маркером риска застойной СН, влияя на структуру миокарда и его сократительную функцию, положительно коррелируя со степенью прогрессирования ХСН [4, 5, 12].

Hcy повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, которые участвуют в патогенезе ХСН [7].

В нашем исследовании получены значимые корреляции в группах пациентов с ХСН. Hcy положительно коррелировал с интерлейкином-6 во 2-й ($R=0,49$; $p=0,0055$) и в 3-й ($R=0,34$; $p=0,0494$) группах пациентов.

Одним из продуктов метаболизма гомоцистеина является цистеин (Cys), повышенное содержание которого также оказывает цитотоксическое воздействие.

В нашем исследовании при оценке исходных данных по уровню Cys получены статистически значимые различия между группой сравнения и группами пациентов с ХСН. Уровень Cys (мкмоль/л) составил 393,1 (303,1; 432,6) в группе пациентов с ХСН без ФП (группа 2) и 411,0 (345,2; 496,9) – в группе пациентов с ХСН и ФП (группа 3), что значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с ИБС без признаков недостаточности (группа 1) – 289,5 (246,1; 356,3).

ННсу может быть результатом блокады реакций одного из основных путей метаболизма гомоцистеина – транссульфурирования и последующих реакций [8]. Транссульфурирование (реакция конденсации серина с гомоцистеином) необратимо приводит к образованию цистатионина и, в конечном итоге, серосодержащей аминокислоты – цистеина, – которая используется в синтезе белка или служит источником для наработки различных метаболитов: глутатиона, таурина, фосфопантотеина, пирувата и неорганических соединений серы. В норме в этой

биохимической цепочке утилизируется около 70% метионина, что подчеркивает важность указанного метаболического пути [11].

Для оценки процессов трансульфурирования [3] нами был произведен расчет отношения Cys/Hcy в группах.

Отношение Cys/Hcy 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 обнаружили значимые различия между группами, а именно: более низкое значение в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p=0,01$) и 3-й ($p=0,0002$) группами. Данные результаты свидетельствуют о снижении активности процессов катаболизма Hcy, а именно: о нарушении процесса трансульфурирования у пациентов с ХСН ишемической этиологии. Отмечено усугубление данных нарушений с развитием ФП при ХСН ишемической этиологии.

В связи с установленной ролью гипергомоцистеинемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний предпринимались попытки ее коррекции. Так, доказана эффективность фолиевой кислоты, витаминов B₆ и B₁₂, комбинированного препарата «Кардонат» в снижении концентрации Hcy в крови. Но есть данные, которые свидетельствуют о том, что терапевтическое вмешательство при повышении уровня Hcy не должно ограничиваться восполнением недостатка витаминов и фолатов и борьбой с общеизвестными факторами риска. Так, показано, что терапия высокими дозами фолиевой кислоты, витаминами B₆ и B₁₂ не приводит к снижению смертности и частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а потому не может быть рекомендована с этой целью [2]. Обсуждается роль статинов в снижении концентрации Hcy. Показано, что гомоцистеин стимулирует экспрессию ГМК-КоА-редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина. В связи с этим предполагают, что статины – ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы – могут оказывать положительный эффект у пациентов с ННcy [9].

В ходе нашего исследования оценена динамика (критерий Вилкоксона) некоторых показателей гомоцистеинового обмена в процессе лечения пациентов с ХСН ишемической этиологии. Статистически значимое ($p=0,004$) снижение уровня общего Hcy (рис. 1) отмечено в подгруппе пациентов с ХСН и ФП, которым проводилось ВЛОК в дополнение к стандартному медикаментозному лечению (3Б подгруппа). В данной подгруппе после проведенного лечения уровень общего Hcy снизился с 15,2 (13,0; 18,3) до 11,2 (8,4; 16,3) мкмоль/л. В подгруппах пациентов с ИБС без недостаточности (1Б) и с ХСН без ФП (2Б), которые находились на комбинированной терапии с применением ВЛОК, также прослеживается тенденция к уменьшению уровня общего Hcy, но все же статистически значимого уровня данные изменения не достигли. Такой результат, предположительно, связан с более высокой исходной концентрацией Hcy в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами.

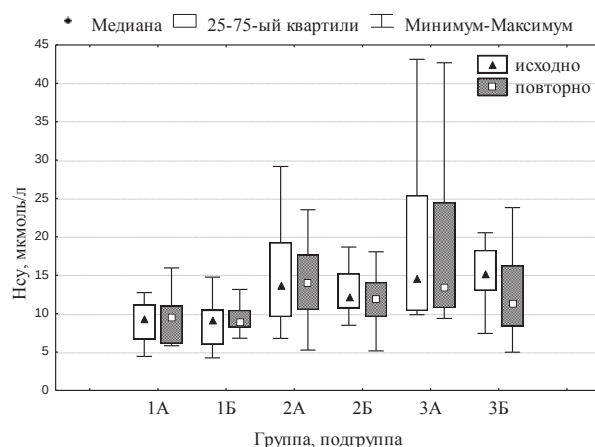


Рисунок 1. – Динамика гомоцистеина в подгруппах

Возможно, ВЛОК оказывает действие не на сам Hcy, а на факторы, контролирующие его уровень, например на течение реакции транссульфурирования посредством влияния на ферменты, которые участвуют в данном превращении.

Во всех подгруппах с ВЛОК после комбинированной терапии наблюдается рост отношения Cys/Hcy (рис. 2), но значимого уровня ($p=0,005$) данные изменения достигли лишь в 3Б подгруппе и составили до и после лечения, соответственно: 27,5 (24,0; 29,0) и 33,0 (27,5; 38,0). Увеличение отношения Cys/Hcy в данной подгруппе свидетельствует о восстановлении процесса транссульфурирования Hcy, которое, возможно, в 3-й группе изначально было нарушено в большей степени, нежели в двух других группах. Восстановление процесса транссульфурирования приводит к активизации катаболизма Hcy, а, следовательно, к снижению Hcy.

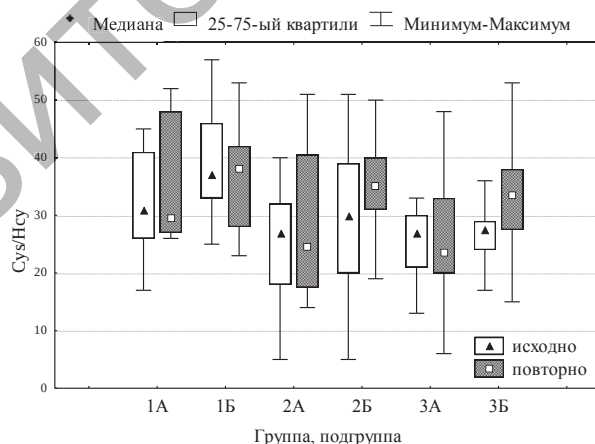


Рисунок 2. – Динамика Cys/Hcy в подгруппах

Выводы. Пациенты с ХСН, осложнившей течение ИБС, имеют более высокий уровень Hcy и Cys в крови, нежели пациенты с неосложненной ИБС. Также у данных пациентов снижено отношение Cys/Hcy, что может свидетельствовать о нарушении транссульфурирования Hcy, а, следовательно, о снижении его утилизации. Нарушение метаболизма Hcy усугубляется при сочетании ХСН и ФП. Также повышение уровня Hcy ассоциировано с увеличением продукции провоспа-

лительного цитокина ИЛ-6. Включение ВЛОК в стандартную схему лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН и ФП, позволяет добиться улучшения параметров гомоцистеинового обмена, а именно: восстановить транссulfурирование и снизить уровень Нсу.

Литература

1. Гипергомоцистеинемия и белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца / А.Д. Парамонов [и др.] // Тер. Архив. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 67-70.
2. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / Ю.М. Калмыков и [и др.] // Русский медицинский журнал [Электронный ресурс]. – 2009. – № 4. – С. 224-227. – Режим доступа: <http://www.rmj.ru/articles6416.htm>. – Дата доступа: 16.02.2012.
3. Дешко, М.С. Изменение обмена гомоцистеина при фибрилляции предсердий / М.С. Дешко // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М.П. Шейбака, Гродно, 14-15 апреля 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 144-145.
4. Значения некоторых биомаркеров при хронической сердечной недостаточности, обусловленной идиопатической дилатационной и ишемической кардиомиопатией / Е.В. Зуховицкая [и др.] // Здоровоохранение. – 2009. – № 7. – С. 12-15.
5. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии / В.А. Снежицкий [и др.]; под общ. ред. В.А. Снежицкого, В.М. Пырочкина. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 292 с.
6. Королева, О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С. Королева, Д.А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 8/9. – С. 30-36.
7. Наумов, А.В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А.В. Наумов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – №1. – С. 4-7.
8. Наумов, А.В. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе шизофрении / А.В. Наумов, Ю.Е. Разводовский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 8. – С. 91-98.
9. Соболева, Е.В. Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца. Плеотропные эффекты статинов / Е.В. Соболева, П.А. Лебедев // Вестник СамГУ. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 242-255.
10. Ciaccio, M. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction / M. Ciaccio, G. Bivona, C. Bellia // Therap. and Clin. Risk Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 219-224.
11. Fowler, B. Disorder of homocysteine metabolism / B. Fowler // J Inter Metab. – 1997. – Vol.20, №2. – P. 270-285.
12. Homocysteine levels are associated with increased risk of congestive heart failure in patients with and without coronary artery disease / H.T. May [et al.] // Cardiology. – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 178-184.
13. Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: activation and activity / A. Bescond [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – Vol. 263. – P. 498-503.
14. Lentz, S.R. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? / S.R. Lentz, W.G. Haynes // Clev. Clin. J. Med. – 2004. – Vol. 71. – P. 729-734.