

УДК 616.248:611-018.74

© Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова,
В.А. Полунина, Р.А. Фалчари, И.Н. Полунин, 2013

**Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова,
В.А. Полунина, Р.А. Фалчари, И.Н. Полунин**

ГОМОЦИСТЕИН И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Представлены результаты исследования функционального состояния сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой в зависимости от уровня плазменного гомоцистеина. Установлена связь между выраженностью эндотелиальной дисфункции и гомоцистеинемией. В группе больных бронхиальной астмой с гипергомоцистеинемией количество пациентов с дисфункцией сосудистого эндотелия достоверно возросло.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гомоцистеин, дисфункция эндотелия.

**L.P. Voronina, O.S. Polunina, I.V. Sevostyanova,
V.A. Polunina R.A. Falchari, I.N. Polunin**

HOMOCYSTEIN AND FUNCTIONAL STATUS OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN BRONCHIAL ASTHMA

The results of analysis of functional status of vascular endothelium of bronchial asthmatics depending on the plasmatic homocystein level have been presented. It has been determined the connection between the intensity of endothelial dysfunction and homocysteinemia. In the group of bronchial asthmatic patients with hyperhomocysteinemia the number of patients with dysfunction of vascular endothelium definitely increased.

Key words: bronchial asthma, homocystein, dysfunction of endothelium.

Введение. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови является одной из причин развития дисфункции эндотелия (ДЭ). Известно, что гомоцистеин обладает прямым цитотоксическим действием на эндотелий, ингибируя рост клеток сосудистого эндотелия, вызывает апоптоз эндотелиоцитов. В свою очередь, гипергомоцистеинемия может быть следствием ряда заболеваний и состояний [1]. Однако роль гомоцистеина в повреждении сосудистого эндотелия и развитии ДЭ у больных бронхиальной астмой (БА) изучена недостаточно и в литературе широко не освещена.

Цель: изучить влияние уровня плазменного гомоцистеина на функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой в динамике.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 276 больных БА в возрасте от 25 до 60 лет, поступивших на лечение в терапевтическое отделение ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» г. Астрахани. Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия в ходе лазерной доплеровской флоуметрии проводили ионофоретические пробы с 5 % раствором ацетилхолина и 5 % раствором нитропруссид натрия и рассчитывался коэффициент эндотелиальной функции (КЭФ) как отношение степени прироста показателя микроциркуляции при ионофорезе ацетилхолина к степени увеличения показателя микроциркуляции при ионофорезе нитропруссид натрия. На основании данных ионофоретических проб у каждого пациента сделано заключение о наличии или отсутствии эндотелиальной дисфункции [2].

Определение натрийуретического пептида типа С (СНП) в плазме крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью 2 коммерческих тест-систем «NT-proCNP» (Австрия). Определение уровня гомоцистеина в образцах плазмы реализовали методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Axis Homocysteine» (Великобритания). В качестве контроля была исследована плазма 30 соматически здоровых жителей г. Астрахань. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., USA) [3].

Результаты исследования и их обсуждение. Было проанализировано состояние сосудистого

эндотелия в зависимости от уровня гомоцистеина. Пациенты были распределены на 2 группы: с нормогомоцистеинемией (уровень гомоцистеина укладывался в интерпроцентильный размах показателей группы контроля, $n = 103$) и гипергомоцистеинемией (уровень гомоцистеина превышал значение 95 процентиля группы контроля, $n = 173$) (табл.).

Таблица

Состояние сосудистого эндотелия в зависимости от уровня гомоцистеинемии

Группа/ Показатель	Контроль $n = 54$	Нормогомоцистеинемия $n = 103$	Гипергомоцистеинемия $n = 173$
До лечения			
КЭФ	1,53 [1,14; 1,89]	1,22 [0,97; 1,77] $p^1 = 0,073$	0,87 [0,69; 1,27] $p^1 < 0,001; p^2 = 0,002$
СНП, пг/мл	6,5 [6,01; 8,5]	6,59 [6,19; 7,58] $p^1 = 0,689$	11,41 [6,69; 475,1] $p^1 < 0,001; p^2 < 0,001$
После лечения			
Группа/ Показатель	Контроль $n = 54$	Нормогомоцистеинемия $n = 136$	Гипергомоцистеинемия $n = 140$
КЭФ	1,53 [1,14; 1,89]	1,34 [1,01; 1,91] $p^1 = 0,09; p^3 = 0,054$	0,91 [0,72; 1,5] $p^1 = 0,002; p^2 = 0,013;$ $p^3 = 0,041$
СНП, пг/мл	6,5 [6,01; 8,5]	6,34 [5,4; 6,92] $p^1 = 0,65; p^4 = 0,905$	10,28 [5,9; 89,2] $p^1 = 0,003; p^2 = 0,003;$ $p^3 = 0,054$

Примечание: p^1 – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля, p^2 – статистическая значимость различий по сравнению с группой больных БА с нормогомоцистеинемией, p^3 – статистическая значимость различий по сравнению с данными до лечения.

В группе больных БА с нормогомоцистеинемией значение КЭФ составило 1,22 [0,97; 1,77], что не имело статистически значимых различий с данными в группе контроля ($p = 0,073$). Уровень СНП в группе больных БА с нормогомоцистеинемией также не отличался ($p = 0,689$) от показателей в группе контроля. В группе больных БА с гипергомоцистеинемией значение КЭФ было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и группе больных БА с нормогомоцистеинемией ($p = 0,001$). Уровень СНП при этом был статистически значимо выше по сравнению с другими группами исследования.

У больных БА была выявлена связь между выраженностью ДЭ и гомоцистеинемией, а именно – прогрессивное уменьшение КЭФ и увеличение уровня СНП по мере нарастания уровня плазменного гомоцистеина. После проведенного лечения количество пациентов с нормогомоцистеинемией возросло до 136 чел. ($\chi^2 = 3,19; df = 1; p = 0,74$), а количество пациентов с гипергомоцистеинемией уменьшилось до 140 чел. ($\chi^2 = 2,22; df = 1; p = 0,136$), что указывало на нормализацию обмена гомоцистеина с восстановлением его физиологического уровня у 33 больных БА. После проведенного лечения значение КЭФ в группе больных БА нормогомоцистеинемией не имело статистически значимых различий с группой контроля ($p = 0,09$) и с данными до лечения ($p = 0,054$), как и уровень СНП ($p = 0,65; p = 0,905$). В группе больных БА с гипергомоцистеинемией, сохранившейся и после проведенного лечения, значение КЭФ статистически значимо ($p = 0,041$) возросло и составило 0,91 [0,73; 1,5], что, однако, было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p = 0,002$) и с группой больных БА с нормогомоцистеинемией после лечения ($p = 0,013$). Значение уровня СНП в группе больных БА с гипергомоцистеинемией после лечения статистически незначимо снизилось ($p = 0,054$), но различия с группой контроля ($p = 0,003$), с группой больных БА с нормогомоцистеинемией после лечения ($p = 0,003$) остались статистически значимы. У больных БА с нормогомоцистеинемией состояние сосудистого эндотелия как до, так и после проведенного лечения и при стихании обострения было сопоставимо с контрольной группой. В группах больных БА с гипергомоцистеинемией как значение КЭФ, так и уровень СНП и после лечения статистически значимо отличались от показателей в группе контроля и в группе больных БА с нормогомоцистеинемией.

При изучении частоты встречаемости дисфункции эндотелия различной выраженности в груп-

пах больных БА с различным уровнем гомоцистеина было установлено, что в группе больных БА с нормогомоцистеинемией ДЭ не имели 91 чел., что составило 88,3 % от числа пациентов в группе больных БА с нормогомоцистеинемией и 33 % от общего числа обследованных пациентов. При этом умеренную ДЭ без гиперпродукции СНП имели 12 чел. (11,7 %; 4,3 %), что было статистически значимо меньше, чем пациентов без ДЭ (χ^2 с попр. Йетса = 43,22; df = 1; $p^1 < 0,001$). Умеренная ДЭ с гиперпродукцией СНП и выраженная ДЭ в группе больных БА нормогомоцистеинемией не выявлялись. В группе больных БА с гипергомоцистеинемией количество пациентов без ДЭ было статистически значимо ($\chi^2 = 71,64$; df = 1; $p < 0,001$) меньше, чем в группе больных БА с нормогомоцистеинемией и составило 28 чел. (16,2 %; 10,1 %). Умеренная дисфункция без гиперпродукции СНП выявлялась в группе больных БА с гипергомоцистеинемией у 16 чел. (9,2 %; 5,8 %), что было сопоставимо ($\chi^2 = 0,33$; df = 1; $p = 0,599$) с количеством пациентов с ДЭ данной степени в группе больных БА с нормогомоцистеинемией и с количеством пациентов без ДЭ в группе больных БА с гипергомоцистеинемией ($\chi^2 = 2,91$; df = 1; $p^1 = 0,088$). Количество пациентов с умеренной ДЭ и гиперпродукцией СНП в группе больных БА с гипергомоцистеинемией составило 68 чел. (39,3 %; 24,6 %), что было статистически значимо больше, чем пациентов без ДЭ ($\chi^2 = 13,15$; df = 1; $p < 0,001$) и пациентов с умеренной ДЭ без гиперпродукции СНП ($\chi^2 = 26,29$; df = 1; $p^2 < 0,001$). Выраженная ДЭ в группе больных БА с гипергомоцистеинемией была диагностирована у 61 чел. (35,3 %; 22,2), что было больше, чем пациентов без ДЭ ($\chi^2 = 9,79$; df = 1; $p = 0,002$) и сопоставимо с количеством пациентов с умеренной ДЭ и гиперпродукцией СНП ($\chi^2 = 0,28$; df = 1; $p^3 = 0,599$).

Таким образом, в группе больных БА с гипергомоцистеинемией уменьшалось количество пациентов без ДЭ и, соответственно, возрастало количество пациентов с ДЭ, в том числе ДЭ большей выраженности: умеренной ДЭ с гиперпродукцией СНП и выраженной ДЭ.

Далее был произведен расчет рисков развития ДЭ у больных БА в зависимости от уровня гомоцистеина. Так, абсолютный риск развития ДЭ в группе больных БА гипергомоцистеинемией составил 0,84 или 84 %, а в группе больных БА с нормогомоцистеинемией составил 0,12 или 12 %. Повышение абсолютного риска развития ДЭ в группе больных БА с гипергомоцистеинемией составило 0,72 [95 % ДИ 0,64; 0,8] или 72 %. Доверительный интервал (ДИ) не включает 0, следовательно, различия по изучаемому признаку являются статистически значимыми. Значение относительного риска (ОР) развития ДЭ в группе больных БА с гипергомоцистеинемией относительно группы больных БА с нормогомоцистеинемией составило 7,2 [95% ДИ 4,2; 12,5]. Так как значение ОР было больше 2,5, это позволило расценить его как высокий. Также на статистически значимое увеличение развития риска ДЭ в группе больных БА с повышенным уровнем гомоцистеина относительно группы больных БА с нормогомоцистеинемией указывало значение ДИ, больше 1, а также значение показателя ПОР (повышение относительного риска) больше 1, а именно – 6,19. Отношение шансов развития ДЭ в группе больных БА с гипергомоцистеинемией, относительно группы больных БА с нормогомоцистеинемией составило 39,3 [95 % ДИ 18,9; 81,6]. То, что значение ДИ больше 1, указывает на статистически значимые различия по изучаемому признаку в группах больных БА с различным уровнем гомоцистеина.

Заключение. При анализе состояния сосудистого эндотелия у больных БА в зависимости от уровня гомоцистеина была выявлена связь между выраженностью дисфункции эндотелия и гомоцистеинемией, а именно – прогрессивное уменьшение КЭФ и увеличение уровня СНП по мере нарастания уровня плазменного гомоцистеина. В группе больных БА с гипергомоцистеинемией возрастало количество пациентов с ДЭ, в том числе ДЭ большей выраженности: умеренной ДЭ с гиперпродукцией СНП и выраженной ДЭ. На взаимосвязь дисфункции эндотелия и гомоцистеинемии указывало также увеличение абсолютного и относительного рисков, а также отношения шансов развития ДЭ в группе больных БА с высоким уровнем гомоцистеина.

Список литературы

1. Берестов, С. А. Поражение эндотелия сосудов при сахарном диабете 2-го типа и его связь с гипергомоцистеинемией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Берестов. – Барнаул, 2005. – 20 с.
2. Нуржанова, И. В. Анализ функционального состояния сосудистого эндотелия на фоне патогенетической терапии бронхиальной астмы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Нуржанова. – Астрахань, 2009. – 23 с.
3. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Полунина Валентина Александровна, интерн кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Фалчари Руслан Альбертович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Полунин Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник Высшей школы РФ, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

УДК 618.14-002-006-008.8-071

© Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, В.Ф. Стрельчонок, Т.В. Ромахова, 2013

Л.В. Дикарева¹, Е.Г. Шварев¹, В.Ф. Стрельчонок², Т.В. Ромахова¹

СТРУКТУРНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОГО СЕКРЕТА БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Александр-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

Проанализированы клинико-лабораторные данные от 448 больных миомой матки и 101 пациентки контрольной группы. Разработан и апробирован новый способ диагностики гиперпластических процессов миоэндометрия, основанный на сравнении показателей содержания продуктов перекисного окисления биомолекул в исследуемых биологических жидкостях (эндометриальных смывах или менструальных выделениях), а также оценке их морфоструктурных особенностей.

Ключевые слова: миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриальные смывы, менструальные выделения, малоновый диальдегид, карбонильные группы белков.

L.V. Dikareva, E.G. Shvarev, V.F. Strelchyonok, T.V. Romakhova

STRUCTURAL AND BIOCHEMICAL MARKERS OF ENDOMETRIAL SECRET OF PATIENTS WITH HYSTEROMYOMA

448 patients with hysteromyoma and 101 patients of control group have been analyzed. The new method of diagnostics of hyperplastic processes of myoendometrium was worked out and tested, it was based on the comparison of data of the content in biomolecular peroxide oxidation products in the investigated biological liquids (endometrial washes or menstrual discharges) and the evaluation of their morphostructural peculiarities.

Key words: hysteromyoma, hyperplastic processes of endometrium, endometrial washes, menstrual discharges, malon dialdehyde, carbonile groups of proteins.

Введение. Актуальность роста заболеваемости миомой матки (ММ) в перименопаузальном возрасте рассматривается с точки зрения риска развития у пациенток гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) (в том числе атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ)), рака эндометрия (РЭ),