

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННОЙ ДИСПАЗИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Е.Г. БАКУЛИНА, Н.Ю. КОТЕЛЬНИКОВА

Ставропольский краевой клинический
консультативно-диагностический центр, г. Ставрополь

Гомоцистеинемия – одно из наиболее распространенных нарушений обмена аминокислот, которое формирует изменения костной ткани (остеопению, остеопороз), смещение хрусталика, поражение сердечно-сосудистой системы и нарушения сосудистотромбоцитарного гомеостаза [1,2,4]. В молодом возрасте наличие гипергомоцистеинемии чаще всего связано с генетически обусловленной недостаточностью ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина. Мак-Мюррей У. [3] выявил, что наследственные болезни, в частности врожденная недостаточность синтезирующего фермента, а также фермента, катализирующего гидролитическое расщепление в процессе транссульфатирования, наследуются по рецессивному типу: в первом случае накапливается гомоцистеин, который окисляется до соответствующего дисульфированного производного гомоцистеина; во втором случае – происходит накопление цистатиона. При обеих ситуациях метаболиты, которые в норме не появляются в моче, быстро выводятся почками из организма при патологических состояниях [5].

Цель исследования. Изучить особенности метаболизма гомоцистеина при наследственной соединительнотканной дисплазии костной ткани.

Материалы и методы исследования. Нами изучены особенности метаболизма гомоцистеина при дифференцированной (15 пациентов с синдромом Марфана) и недифференцированной (15 пациентов с различными скелетопатиями) соединительнотканной дисплазией костной ткани.

Гомоцистеин определялся хемилюминесцентным методом с использованием системы IMMULITE-2000 и наборов реактивов фирмы DPC США. Аналитическая чувствительность теста – 0,5 мкмоль/л.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Biostat». Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением: двухвыборочного t-критерия Стьюдента (при сравнении изменений между двумя группами), t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони (при сравнении изменений между несколькими группами). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Возрастная характеристика уровня гомоцистеина в плазме крови пациентов с наследственной соединительнотканной дисплазией костной ткани приведена в таблице 1. Данные средних значений уровня общего гомоцистеина в плазме крови пациентов с наследственной соединительнотканной дисплазией костной ткани, свидетельствуют, что доказательных различий между референтными пределами его колебаний, в первой и второй возрастных группах не выявлено ($p > 0,05$). Достоверные различия референтных интервалов гомоцистеина обнаружены между второй и третьей возрастной группами у пациентов с синдромом Марфана и недифференцированной соединительнотканной дисплазией костной ткани ($p < 0,05$).

Известно, что в течение жизни средний уровень гомоцистеина увеличивается на 3–5 мкмоль/л у представителей обоих полов. В возрасте 40–42 лет у мужчин и женщин разница в содержании гомоцистеина составляет примерно 2 мкмоль/л со средними концентрациями около 11 и 9 мкмоль/л, соответственно.

Следовательно, выявленное различие в распределении уровней гомоцистеина в плазме крови с учетом возраста и пола у пациентов с наследственной соединительнотканной дисплазией, связано с генетическими факторами – гомо-

Таблица 1.

Референтные пределы колебаний гомоцистеина в плазме крови, связанные с возрастом

Изучаемые показатели	Возрастная группа больных			
	18-20 лет (1)	21-29 лет (2)	30-37 лет (3)	
Гомоцистеин крови (мкмоль/л)	21,9±0,13	26,57±0,14	32,61±0,11	P1,2 > 0,05
				P1,3 > 0,05
				P2,3 < 0,05

зиготной и гетерозиготной недостаточностью фермента цистатионин-β – синтазы, то есть происходит нарушение превращения гомоцистеина в цистеин.

Учитывая существующее мнение, что уровень гомоцистеина в плазме крови тесно связан с полом, а вернее состоянием нейрогормональной системы, мы провели сравнительную оценку концентрации гомоцистеина в плазме крови у пациентов с синдромом Марфана (15) и у лиц с недифференцированными соединительнотканными дисплазиями костной ткани (15 человек), которая приведена в **таблице 2**.

Сравнительный анализ уровня гомоцистеина в плазме крови у мужчин и женщин показал, что наиболее высокая концентрация его определялась у мужчин с синдромом Марфана. Референтные пределы колебаний гомоцистеина у мужчин были достоверно выше, чем у женщин этой группы, а также пациентов с недифференцированной соединительнотканной дисплазией костной ткани (мужчин и женщин). Возможно, что высокие концентрации гомоцистеина у пациентов с синдромом Марфана, в основном обусловлены типом наследования, т.е. гомозиготной недостаточностью фермента цистатионин-β – синтазы, характерной для дифференцированной соединительнотканной дисплазии костной ткани, и лишь в какой-то степени связанной с полом. При гомозиготной недостаточности фермента цистатионин-β – синтазы происходит нарушение превращения гомоцистеина в цистин, что типично при синдроме Марфана. Это ассоциируется с клиническими проявлениями остеопороза, аномалией хрусталика и сердечно-сосудистыми изменениями [5,6].

У мужчин с недифференцированной соединительнотканной дисплазией костной ткани уровень гомоцистеина в плазме крови достоверно превышал среднюю концентрацию такового не только у женщин этой группы пациентов, но и у женщин с синдромом Марфана ($p < 0,005$).

Результаты оценки уровня гомоцистеина в сыворотке крови при наследственной соединительнотканной дисплазии костной ткани позволили выделить три варианта гипергомоцистеинемии: умеренную, среднюю и тяжелую. У пациентов с недифференцированной со-

единительнотканной дисплазией костной ткани, как правило, выявляется умеренное или среднее увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови (референтные колебания от 14 до 18 мкмоль/л и 20–40 мкмоль/л – соответственно). Для пациентов с синдромом Марфана характерна тяжелая форма гипергомоцистеинемии – референтные пределы колебаний гомоцистеина соответствуют 45 мкмоль/л – 100 мкмоль/л и более.

Таким образом, сравнительный анализ различий уровня гомоцистеина в плазме крови в зависимости от пола достоверно подтверждается. Несомненно, что к числу факторов, располагающих к повышению уровня гомоцистеина, следует отнести половые различия. Действительно, у мужчин с наследственной соединительнотканной дисплазией костной ткани его концентрация в плазме крови выше, чем у женщин ($p < 0,05$).

Клиническим проявлением полового различия гипергомоцистеинемии является то, что у мужчин в четыре раза чаще наблюдаются переломы костей, чем у женщин. Известно, что гомоцистеин улучшает структуру коллагена – основного протеина костей, формирует связи между коллагеновыми волокнами и таким образом укрепляет костную ткань. При увеличенной концентрации гомоцистеина эти связи ослабевают. Гомоцистеин вмешивается в перекрестные связи между нитями коллагена, снижает их тесноту взаимосвязи, способствуя тем самым возникновению остеопении и остеопороза, а также возможности получения перелома кости.

Выводы:

- 1) При наследственной соединительнотканной дисплазии костной ткани наблюдается стойкая умеренная, средней степени гипергомоцистеинемия и тяжелая, при которой довольно высок риск возникновения структурных изменений костей скелета и связочного аппарата суставов, аномалий хрусталика и сердечно-сосудистой системы, развития остеопении и остеопороза.
- 2) Тяжелая гипергомоцистеинемия возникает преимущественно при гомозиготном дефекте фермента цистатионин β-синтазы и характерна для дифференцированной соединительнотканной дисплазии костной ткани (синдрома Марфана, синдрома Элерса-Данлоса).

Таблица 2.

Сравнительная оценка уровня гомоцистеина у мужчин и женщин при дифференцированной и недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Изучаемые показатели	Недифференцированный синдром дисплазии соединительной ткани		Синдром Марфана	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Гомоцистеин крови (мкмоль/л)	34,56±0,16*	25,91±0,16	46,54±0,1*	31,68±0,17

* $p < 0,05$ в сравниваемых группах мужчин и женщин с наследственной дисплазией соединительной ткани

Литература

1. Баранова, Е. И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е. Н. Баранова, О. О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2004. – №1. – С. 12-15.
2. Каган-Пономарев, М. Я. Почему вреден гомоцистеин. / М. Я. Каган-Пономарев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – №1. – С. 44-50.
3. Мак Мюррей У. Обмен веществ у человека. Пер. с англ., -М.:Мир,- 1980.-368 с.
4. Шевченко, О.П. Гомоцистеин /О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, Н.В. Червякова-М.:Реафарм.-2002.-48с.
5. Caramaschi P, Martinelli N, Biasi D., Carletto A., et. al. Homocysteine plasma concentration is related to severity of lung impairment in scleroderma // J. Rheumatol.-2003.-N30.-P. 298-304.
6. Mudd, S.H., Skovby, N., Levy, H.L. et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta – synthase deficiency. // Am. J Hum Genet. – 1997, 37:1-31.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Е.Г. БАКУЛИНА, Н.Ю. КОТЕЛЬНИКОВА

На основании исследования уровней сывороточного гомоцистеина у пациентов с наследственной соединительнотканной дисплазией костной ткани установлено наличие гипергомоцистеинемии различной по выраженности: умеренной, средней и тяжелой степеней. Наибольшие уровни гомоцистеина отмечаются у мужчин с синдромом Марфана, что может быть обусловлено типом наследования. Соответственно степеням гипергомоцистеинемии выявлено развитие различных проявлений остеопороза и остеопении при дифференцированной и недифференцированной дисплазии костной ткани.

Ключевые слова: гомоцистеин, метаболизм, дисплазия костной ткани, остеопения, остеопороз.

УДК 611-018.4: 616-007.17: 616-008.9

FEATURES OF HOMOCYSTEIN METABOLISM IN HERITABLE OSSEOUS TISSUE DYSPLASIA

BAKULINA Y.G., KOTELNIKOVA N.Y.

Investigation of plasma homocystein levels in patients with inherited osseous tissue dysplasia allowed to reveal different degrees of hyperhomocysteinemia: mild, moderate and severe. The highest homocystein levels observed in Marfan males were probably conditioned by inheritance type. Development of osteoporosis and osteopenia signs in the cases of differentiated and undifferentiated osseous tissue dysplasia depended on hyperhomocysteinemia levels.

Key words: homocystein, metabolism, osseous tissue dysplasia, osteopenia, osteoporosis.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПРОБА С РЕПАГЛИНИДОМ

В.Т. КОВАЛЕВСКАЯ, М.М. БАТЮШИН, В.И. КУДИНОВ, Н.А. КОРСУН,
Т.В. ПОПОВИЧЕНКО

Ростовский государственный медицинский университет,
г. Ростов-на-Дону

Введение. Эпидемия сахарного диабета (СД) последних десятилетий ставит проблему ранней диагностики, эффективного прогнозирования и качественного лечения этого заболевания в число наиболее актуальных вопросов современного здравоохранения. По данным экспертов ВОЗ, в мире насчитывается более 190 млн. больных СД, и по мнению ряда авторитетных экспертов их число достигнет к 2025 г. 300 млн., из которых около 90% составят пациенты с СД 2 типа [1,2]. Кроме того, СД является фактором риска развития микро- и макроангиопатий, полинейропатии, сердечно-сосудистых осложнений, которые являются причиной высокой инвалидизации и летальности [4,5].

Проблема сосудистых осложнений заключается в недостаточной компенсации углеводного и других видов обмена у большей части больных СД. Несмотря на появление современных таблетированных сахаропонижающих препаратов (ТСПП) у большинства пациентов с СД 2 типа уровень гликемии остается повышенным. В то же время существуют и объективные причины, затрудняющие действия врача при определении тактики лечения СД 2 типа, направленной на достижение компенсации углеводного обмена. Таким объективным фактором является отсутствие у практикующего врача-эндокринолога доступных критериев для оценки функционального состояния β -клеток поджелудочной железы. Назначение того или иного таблетированного препарата в различных клинических ситуациях часто проводится эмпирически, без полной уверенности в перспективности использования препарата для достижения компенсации сахарного диабета.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности оценки функционального состояния β -кле-

ток поджелудочной железы и прогнозирования адекватного стимулирующего влияния на их функцию ТСПП у больных СД-2 на основании проведения пробы с репаглинидом, который является современным ТСПП короткого действия.

Материал и методы. Обследовано 85 пациентов, страдающих СД 2 типа, из них 48 – женщин (56,5%) и 37 – мужчин (43,5%) в возрасте от 35 – 68 лет (средний возраст составил $51,7 \pm 0,9$ лет). Все пациенты страдали СД 2 типа длительностью от 1 до 11 лет (в среднем $4,2 \pm 1,3$ лет). В течение, не менее 1 года все больные получали различные ТСПП, при этом уровень гликемии натощак был выше 7 ммоль/л и через 2 часа после приема пищи более 9 ммоль/л. В исследование не включались пациенты, характер клинического течения СД 2 типа у которых явно требовал назначения инсулина (выраженные сухость во рту и жажда, прогрессирующая потеря массы тела, наличие тяжелых проявлений поздних осложнений сахарного диабета), а также больные, которые к моменту исследования получали метформин.

Всем больным была проведена проба с репаглинидом: исследовались С-пептид в венозной плазме и глюкоза в капиллярной крови натощак. Пациент принимал 1 мг репаглинида. Через 2 часа (без приема пищи) повторно исследовались С-пептид и концентрация глюкозы в крови. Выбор 2-х часового теста связан с тем, что время максимального стимулирующего влияния репаглинида на β -клетку может продолжаться до 2-3-х часов, кроме того, одним из критериев для оценки компенсации сахарного диабета является концентрация глюкозы в крови именно через 2 часа после приема пищи [3].

На основании оценки результатов пробы с репаглинидом, с помощью полученной медианы все исследуемые