

Г.Р. Сыртланова, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов
**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ
У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, г. Уфа*

В связи с отсутствием адекватной этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) огромное значение имеет более углубленное изучение патогенетических механизмов заболевания. Целью нашего исследования было провести анализ содержания гомоцистеина, маркера дисфункции эндотелия, в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от формы и периода заболевания. Было выявлено, что при всех трех рассматриваемых формах (среднетяжелая, тяжелая, осложненная) уровень гомоцистеина увеличивался уже в лихорадочный период, достигая максимума в олигоанурический, и снижался в полиурическом и реконвалесцентном периодах, оставаясь выше значений контрольной группы.

Ключевые слова: ГЛПС, маркер дисфункции эндотелия, гомоцистеин.

G.R. Syrtlanova, D.Kh. Khunafina, F.Kh. Kamilov
**PATHOGENETIC VALUE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN PATIENTS
WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL FAILURE SYNDROME**

A more profound research of pathogenetic mechanisms in hemorrhagic fever with renal failure syndrome (HFRS) is vital due to the lack of an adequate etiotropic therapy of the disease. The purpose of our research was an analysis of serum total homocysteine concentration, endothelial dysfunction markers in HFRS patients with reference to the disease forms and stages. The level of homocysteine was revealed to be increasing at the febrile stage in all the three considered forms (mild, severe, complicated), reaching its peak at the oliguric stage and decreasing at the polyuretic and convalescent stages remaining above the level of the control group.

Key words: HFRS, endothelial dysfunction marker, homocysteine.

На сегодняшний день адекватная этиотропная терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) не разработана, главную роль в лечении играет коррекция основных клинических синдромов заболевания. В этой связи более углубленное изучение патогенетических механизмов данного заболевания имеет огромное значение. Вирус ГЛПС обладает вазотропным действием, и наиболее значительным повреждением подвергаются органы, имеющие развитую микроциркуляторную сеть с развитием в них воспалительных и деструктивно-некробиотических процессов. Развитие ГЛПС сопровождается нарушениями синтетической, метаболической, секреторной и иммунной функций эндотелия – эндотелиальной дисфункцией [1,9,10]. Одним из медиаторов повреждения эндотелия является гомоцистеин – деметилированное производное метионина не протеиногенная аминокислота. Ведущую роль в метаболизме гомоцистеина на фоне достаточного потребления витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты играют почки [2,11,12]. Более чем 99,5% гомоцистеина реабсорбируется и подвергается обменным превращениям в клетках канальцев нефрона [6]. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови у взрослых составляет 5–15 мкмоль/л. Гипергомоцистеинемия наблюдается при ряде сердечно-сосудистых заболеваний и оказывает неблагоприятный эффект на почечную ткань [2,6,13]. В патогенезе почечной недостаточно-

сти, наряду с изменениями внутрисосудистой гемодинамики, значительную роль играет повреждение эндотелия с последующим развитием склерозирования нефронов [3]. Повышение концентрации гомоцистеина в крови всего на 2-3 мкмоль/л от верхней границы нормы может привести к дисфункции эндотелия с увеличением соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, что влечет за собой снижение почечного кровотока и ишемии клубочков [2; 5].

Цель исследования. Провести анализ содержания гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от формы и периода заболевания.

Материал и методы

Нами обследовано 53 пациента с ГЛПС мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет. Контрольная группа в составе 20 человек соответствовала исследуемой группе по полу, возрасту и данным анамнеза. Обследуемые больные были разделены на три группы в зависимости от тяжести и наличия осложнений (инфекционно-токсический шок (ИТШ), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), острая почечная недостаточность (ОПН)). Среднетяжелая форма заболевания была выявлена у 26 (49%), тяжелая – у 19 (36%), осложненная – у 8 (15%) больных. Оценка степени тяжести проводилась в соответствии с классификацией Б.З. Сиротина [8]. Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови определяли иммуноферментным мето-

дом при помощи тест-системы Axis® HomocysteineEIA производства фирмы Axis-ShieldDiagnosticsLimited (Великобритания). Данные о содержании гомоцистеина были подвергнуты двухфакторному параметрическому дисперсионному анализу [7].

Результаты и обсуждение

Контролируемыми факторами являются тяжесть (среднетяжелая, тяжелая и тяжелая с осложнениями) заболевания и его периоды (лихорадочный, олигоурический, полиурический и период реконвалесценции). Наиболее сильное влияние на содержание гомоцистеина оказывает фактор тяжести заболевания: $\eta^2=68\%$, $F=425$, $p<<0,0001$, который проявляется в выраженных статистически значимых различиях среднего уровня содержания гомоцистеина при всех трех рассматриваемых формах заболевания для каждого из четырех его периодов (рис.). Было выявлено, что, чем тяжелее форма заболевания, тем выше содержание гомоцистеина при одном и том же периоде.

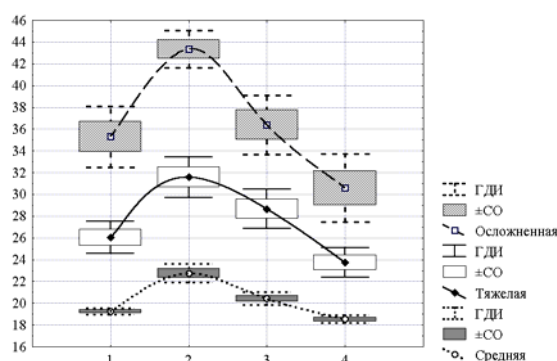


Рис. Средний уровень гомоцистеина при осложненной, тяжелой и среднетяжелой формах заболевания в различные периоды. По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – лихорадочный, 2 – олигоурический, 3 – полиурический, 4 – реконвалесцентный. По оси ординат – содержание гомоцистеина в зависимости от степени тяжести заболевания. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, $\pm$ СО – стандартные ошибки средних. Апроксимация изменений средних значений непрерывной функцией получена методом наименьших квадратов.

На этом фоне менее выраженным, хотя и статистически значимым, оказалось влияние фактора периода заболевания: $\eta^2=14\%$, $F=56$, $p<<0,0001$ (рис.). При всех трех формах тяжести заболевания выявлено статистически значимое изменение концентрации гомоцистеина в различные периоды. При переходе от лихорадочного к олигоурическому периоду наблюдается достоверное ($p<0,001$ и менее) увеличение средней концентрации гомоцистеина с $19,2\pm0,8$ до $22,7\pm2,3$ мкмоль/л при среднетяжелой форме, с $26,0\pm2,3$ до $31,6\pm4,1$ мкмоль/л при тяжелой форме и с $35,3\pm4,0$ до $45,3\pm2,4$ мкмоль/л при осложненной форме. При наступлении полиурической стадии фаза

повышения уровня гомоцистеина сменяется фазой его снижения. В этот период средний уровень гомоцистеина составляет $20,4\pm1,6$ мкмоль/л, $28,6\pm4,0$ мкмоль/л, $36,4\pm3,9$ мкмоль/л при среднетяжелой, тяжелой и осложненной формах соответственно. В период реконвалесценции средний уровень гомоцистеина снова значительно снижается, достигая для всех трех форм тяжести заболевания значений $18,5\pm0,9$ мкмоль/л, $27,7\pm3,0$ мкмоль/л и $30,6\pm4,5$ мкмоль/л соответственно. Следует отметить, указанное снижение уровня гомоцистеина в периоде реконвалесценции все же многократно превышает содержание такового в контрольной группе, где среднее его значение составляет $8,8\pm1,44$ мкмоль/л с доверительными границами варьирования от 8,1 до 9,4 мкмоль/л (при $\beta>0,95$). Отметим также, что указанные изменения уровня гомоцистеина при всех трех формах тяжести заболевания оказались статистически значимыми: влияние фактора стадии заболевания во всех трех случаях оказалось высоким и статистически значимым, составляя от 40 до 62% ($p<<0,0001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у всех исследуемых нами больных ГЛПС наблюдается повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови, при чем самые высокие показатели гомоцистеина обнаружены в олигоурический период заболевания. Основная мишень гомоцистеина – эндотелиоциты сосудов, стойкая гипергомоцистеинемия может способствовать развитию системной дисфункции эндотелия, predisposing к тромбогенезу. Поражение эндотелиальной выстилки сосудов является одним из ранних и ведущих патогенетических звеньев развития ГЛПС. Таким образом, можно предположить, что гомоцистеин, вероятно, играет важную роль в повреждении эндотелия сосудов микроциркуляторного русла при ГЛПС. Гомоцистеин и его метаболиты влияют на целый ряд факторов свертывания, включая тромбоциты, тканевой фактор, протеин С, тромбомодулин, тромбосан, а также факторы V, VII и XII [6,11]. Вследствие этого гипергомоцистеинемия может быть одним из патогенетических механизмов развития геморрагического синдрома при ГЛПС. Развитие гипергомоцистеинемии определяется прежде всего дефицитом коферментов катаболизма гомоцистеина – фолиевой кислоты, а также витаминов B6 и B12. Коррекция уровня гомоцистеина в крови у больных ГЛПС является актуальной задачей [4,5,12]. Необходимы дальнейшее изучение этого вопроса, возможность

применения препаратов, регулирующих уровень гомоцистеина в периферической крови. Это в свою очередь может привести к повышению эффективности комплексного лечения больных ГЛПС.

Выводы

1. Впервые было выявлено повышение концентрации гомоцистеина у больных ГЛПС.
2. Уровень гомоцистеина статистически значимо повышается в зависимости от степени тяжести заболевания: чем тяжелее форма за-

болевания, тем выше концентрация гомоцистеина в крови у больных ГЛПС.

3. Концентрация гомоцистеина статистически значимо изменяется в зависимости от периода заболевания. При всех трех рассматриваемых формах тяжести заболевания уровень гомоцистеина увеличивается уже в лихорадочный период, достигая максимума в олигоурическом, и снижается в полиурическом и реконвалесцентном периодах, оставаясь выше значений контрольной группы и общепринятой физиологической нормы.

Сведения об авторах статьи:

Сыртланова Гульнара Руслановна – ассистент кафедры инфекционных болезней БГМУ.

Тел. 8(347) 250-18-88. E-mail: gulnara1-s@yandex.ru

Хунафина Дина Халимовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней БГМУ

Тел. 8(347) 250-18-88. E-mail: hunafina@mail.ru

Камилов Феликс Хусанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии БГМУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галиева, А.Т. Уровень нитрит-нитратов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: материалы Всерос. научно-практической конференции «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики»/А.Т. Галиева, Д.Х.Хунафина, Ф.Х.Камилов.– Уфа, 2006.– С.130-131.
2. Голубев, Р.В. Оценка уровня общего и восстановленного гомоцистеина и глутатиона плазмы крови у больных с почечной недостаточностью /Р.В. Голубев, Э.Л.Блашко, В.А. Добронравов [и др.]. // Клинико-лабораторный консилиум.– 2006.- №12. – С.65-67.
3. Дзгоева, Ф.У. Дисфункция эндотелия при тяжелых формах острой почечной недостаточности. Новые подходы к терапии/Ф.У. Дзгоева, И.М.Кутирина, С.Г.Мусселиус, К.Д.Салбиев, А.А.Филатов // Терап. архив. – 2005. – №6. – С.35-39.
4. Лебедева, А.Ю. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему /А.Ю. Лебедева, К.В. Михайлова // Российский кардиологический журнал. – 2006. - №5. – С.149-157.
5. Лебедева, М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы)/М.В. Лебедева // Нефрология и диализ. – 2006. - №8. – С.329-335.
6. 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.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
8. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. – Хабаровск: Кн. Изд-во, 1994. – 302 с.
9. Сиротин Б.З. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом /Б.З. Сиротин, Ю.Л. Федорченко, И.М. Давидович // Терап. архив. – 1995. - №11. – С.30-33.
10. 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.
11. Coen van Guldener. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? Nephrology Dialysis Transplantation 2006; 21 (5): 1161–1166.
12. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006;354:1567-77.
13. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. J. Appl. Genet., 2008, v. 49, p. 267–282.

УДК 572.755 – 053.4 (470.51)

© О.Л. Полякова, 2012

О.Л. Полякова

СРОКИ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ЦЕНТРАЛЬНЫХ РЕЗЦОВ И ИХ ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздравсоцразвития России, г. Ижевск

Одним из важных аспектов оценки физического развития детей является возраст прорезывания постоянных зубов. В этой связи определённый интерес представляет изучение сроков прорезывания постоянных центральных резцов у детей (дошкольного и школьного возраста), проживающих в южном регионе Удмуртской Республики. Целью работы явилось определение оценки сроков прорезывания постоянных центральных резцов в разных возрастно-половых группах детей, родившихся и постоянно проживающих в селе Алнаши Удмуртской Республики. За период с 2006 по 2010 гг. проведено эпидемиологическое обследование детей (200) как мальчиков, так и девочек в возрасте от 5 до 14 лет, проживающих в южном административном районе Удмуртии. Для репрезентативности полученных результатов количество обследуемых детей в гендерном различии было одинаковым (100). Стоматологический осмотр организованных групп детей осуществлялся в детских садах и общеобразовательных школах.

Ключевые слова: центральный резец, зуб, прорезывание зуба.