

УДК:616.127-005.8:616.8-008.64]-085:577.112.386

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ГОМОЦИСТЕИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Сурмач Е.М., Снежицкий В.А., Наумов А.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Целью работы явилась оценка влияния медикаментозной терапии на уровни гомоцистеина (Нсу) и его метаболитов в плазме крови у пациентов с депрессивным эпизодом в постинфарктном периоде. У 132 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и депрессивным эпизодом разной степени тяжести, а также без депрессии определяли уровни серосодержащих соединений в плазме крови. Применение триптофана (Тгр), омакора ассоциировано со снижением уровня Нсу, терапия пароксетином, «базовая терапия» не влияют на плазменные концентрации Нсу. Найдены корреляции между уровнями общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, концентрациями Тгр, 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ННАА) и уровнем Нсу.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, депрессивный эпизод, гомоцистеин, триптофан, пароксетин, омакор.

Введение

Влияние гипергомоцистеинемии (ННсу) на течение и прогноз как ишемической болезни сердца (ИБС), так и депрессивного эпизода хорошо изучено, полученные данные противоречивы [1, 2]. Известно, что высокие уровни Нсу при ИБС приводят к стимуляции прооксидантных и тромбогенных факторов, потенцированию серотонин-индуцируемого артериоспазма, возникновению эндотелиальной дисфункции, росту провоспалительных маркеров, повышению пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и, соответственно, прогрессированию атеросклеротического процесса [3, 4]. С другой стороны, Нсу, являясь нейрорактивной аминокислотой, оказывает следующие негативные влияния: приводит к снижению церебральной микроциркуляции, повышению нейротоксичности бета-амилоидных пептидов, апоптозу нервных клеток. Найдены положительные корреляции между уровнем Нсу и кортикальной церебральной атрофией у пожилых [5]. Результаты мета-анализа 72 исследований свидетельствуют: снижение уровня Нсу на 3 мкмоль/л от исходного снижает риск ИБС на 16%. Роттердамское проспективное исследование описывает, что рост Нсу на 1 мкМ увеличивает риск ИМ на 7%. Найдены положительные корреляции между уровнем Нсу плазмы крови и частотой развития желудочковых нарушений ритма у пациентов с ИБС [6, 7].

Существует гомоцистеиновая теория депрессии, найдены положительные корреляции длительности депрессивного эпизода с концентрациями плазменного Нсу. Описано, что снижение уровня Нсу ассоциировано с уменьшением депрессивной симптоматики у пациентов разных возрастных групп [8]. Согласно данным ряда работ пациенты, имеющие более высокие плазменные концентрации Нсу, чаще имеют как ИБС, так и депрессивные симптомы. Вопросы целесообразности регуляции уровня Нсу, способов эффективной коррекции требуют дальнейшего изучения. Основным способом, снижающим уровень Нсу, стал способ применения заинтересованных в обмене Нсу витаминов. Описаны позитивные эффекты назначения фолиевой кислоты пациентам, резистентным к терапии антидепрессантами - селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) [9]. Dusitanond P. с соавторами приводят данные о том, что введение витаминов В₆, В₉, В₁₂ в течение 6 месяцев пациентам со стенокардией либо перенесшим ишемический инсульт приводило к снижению уровня Нсу, но при этом не было найдено значимых различий в концен-

трации классических маркёров воспаления, сохранялись гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция. На основании результатов авторы делают вывод, что либо исследуемые биомаркеры нечувствительны к уровню Нсу, либо Нсу приводит к сердечно-сосудистым нарушениям используя иные механизмы, либо Нсу не является маркером высокого сосудистого риска [10]. Описано снижение плазменных концентраций Нсу на фоне терапии в - адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), омега 3 - полиненасыщенными жирными кислотами (омега 3 - ПНЖК) [11, 12]. Работ о влиянии Тгр на уровень Нсу плазмы крови не найдено. До сих пор не разрешен вопрос: «Является ли Нсу инициатором либо маркером тех или иных событий?» При изучении ННсу необходимо учитывать многие факторы, участвующие в многосторонней системе регуляции метионинового цикла.

Цель исследования - оценить влияние терапии депрессивного эпизода Тгр, омакором, пароксетином на уровни Нсу и его метаболитов в плазме крови у пациентов с перенесенным ИМ.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе поликлинического отделения Гродненского областного клинического кардиологического центра, а также отделения медицинской реабилитации больных кардиологического профиля Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. Были обследованы 142 пациента - мужчины с перенесенным ИМ давностью от 2 до 12 месяцев (4,0 [2,0-10,0]). Все получали базовую стандартную терапию (антиагреганты, в - адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ), а также рекомендации по модификации образа жизни. Из исследования исключались пациенты с сопутствующими хроническими соматическими заболеваниями в фазе декомпенсации, хронической сердечной недостаточностью выше II функционального класса (NYHA). Средний возраст пациентов - 53 (49-57) года. Оценка текущего депрессивного эпизода осуществлялась в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии, 21-пунктовая версия шкалы депрессии Гамильтона. У 132 пациентов определили уровни серосодержащих соединений. Общий Нсу определялся в плазме венозной крови, забор крови производили утром в одноразовые вакуумные пробир-

ки с цитратом натрия. Немедленно центрифугировали при 2700 об./мин. в течение 15 мин. Плазму замораживали и хранили при температуре -80°C . Определение общего Hcy проводилось на высокоэффективном жидкостном хроматографе (HPLC Agilent 1100, Agilent Technologies, США). Детектирование осуществлялось по флуоресценции (длина волны возбуждения 379 нм, испускания – 510 нм). Одновременно определялись уровни цистеина (Cys), глутатиона (GSH), цистенилглицина (CysGly) [13].

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы STATISTICA 6,0 (результаты приведены в виде медианы и интерквартильного размаха). Для оценки изменений в динамике (при сравнении зависимых групп) применяли критерий Вилкоксона, при сравнении независимых групп – критерий Манна-Уитни. Множественные сравнения между группами выполнены с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ – с использованием ранговых корреляций Спирмена. Величина вероятности $p < 0,05$ рассматривалась как статистически значимое различие.

Результаты и обсуждение

Результаты скрининг диагностики выявили у 68 (47,9%) человек легкий депрессивный эпизод (8-10 баллов по шкале HADS, 7-16 – по шкале Гамильтона), у 16 пациентов (11,3%) – депрессивный эпизод средней тяжести (11 и выше по шкале HADS, 17-26 – по шкале Гамильтона). Клинических проявлений депрессии тяжелой степени у пациентов не выявлено. У 58 (40,8%) человек депрессия отсутствовала (показатели госпитальной шкалы тревоги и депрессии не превышали 7 баллов, шкалы Гамильтона – 6 баллов). Пациенты с депрессивным эпизодом легкой степени были рандомизированы в 2 группы. Группа 1 в дополнение к базовой терапии получала Тгр в суточной дозе 1 г, группа 2 – омакор в суточной дозе 1 г. Группа 3 (с депрессивным эпизодом средней тяжести) получила пароксетин, 20 мг в сутки, группа 4 – «базовую терапию». Лечение продолжали в течение 1 месяца.

В таблицах 1 и 2 представлены уровни серосодержащих соединений в плазме в группах депрессивного эпизода легкой степени.

Таблица 1 - Уровни серосодержащих соединений в плазме крови пациентов группы 1, мкМ, медиана, верхняя и нижняя квартиль

Исследуемые соединения	До начала лечения, n=25	Через 1 месяц терапии, n=23
Cys	488,84[468,66-567,08]	526,94[439,26-563,58]
CysGly	29,12[23,88-32,42]	30,49[24,37-39,60]
GSH	5,40[3,46-6,05]	3,67[2,77-5,05]
Hcy	10,88[7,89-13,20]	9,24[7,54-11,06]*

* $p < 0,05$ по отношению к уровням до начала лечения

Таблица 2 - Уровни серосодержащих соединений в плазме крови пациентов группы 2, мкМ, медиана, верхняя и нижняя квартиль

Исследуемые соединения	До начала лечения, n=37	Через 1 месяц терапии, n=35
Cys	552,47 [507,48-623,68]	442,97[403,33-592,51]
CysGly	28,85 [25,90-35,93]	32,14[19,95-36,89]
GSH	6,16 [4,29-7,15]	5,61[4,40-7,23]
Hcy	9,44[7,90-12,08]	9,11[7,10-10,54]*

* $p < 0,05$ по отношению к уровням до начала лечения.

Начальные уровни Hcy соответствовали тенденции к HHcy. Различий в группах, получавших Тгр и омакор в

дополнение к базовой терапии в уровнях серосодержащих соединений до начала терапии не найдено, через 1 месяц терапии уровень GSH в группе 1 был ниже, чем в группе 2 ($p=0,017$). При выполнении попарных сравнений выявлено снижение уровня Hcy через 1 месяц терапии ($p < 0,01$) в группе, получившей Тгр. М. О. Ebbesum с соавторами описывают положительные корреляции между уровнями фолата и Тгр. Существуют наблюдения о связи между дефицитом фолата и подавлением метаболизма Тгр по «серотониновому пути». Высокий уровень плазменного Hcy ассоциирован со снижением уровня 5-Н1АА – одного из промежуточных продуктов метаболизма Тгр [14].

Выявлено снижение уровня Hcy через 1 месяц терапии ($p < 0,006$) в группе, получившей омакор. Согласно литературным данным, возможно, два фактора играют важную роль в связях между ИБС и депрессивным эпизодом: дефицит омега-3 ПНЖК и высокий уровень Hcy. Найдены ассоциации между уровнями омега-3 ПНЖК и 5-Н1АА (являющейся индикатором уровня метаболизма серотонина) в работе Hibbeln J.R. с соавторами [15].

Группы пациентов, которым проводилось стандартное лечение, а также назначалась корригирующая терапия пароксетином, не имели достоверных различий в уровнях всех исследованных соединений через 1 месяц. При сравнении показателей во всех группах наблюдения через 1 месяц различий в исследуемых показателях не найдено.

Выполнен корреляционный анализ, выявлено, что уровень плазменного Hcy положительно коррелирует с концентрацией 5-Н1АА ($r=0,32, p=0,0016$) у всех обследованных пациентов вне связи с депрессивным эпизодом, уровнем общего холестерина (ОХ) ($r=0,3, p=0,0096$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в группе депрессивного эпизода ($r=0,29, p=0,011$). Найдены отрицательные корреляции уровня Тгр плазмы крови с уровнем Hcy во всех группах ($r=-0,24, p=0,022$). В связи с этим можно предполагать связь уровней Hcy, Тгр и показателей липидного обмена у обследованных пациентов и рациональность коррекции показателей.

Выводы

1. Повышение уровня Hcy плазмы ассоциировано со снижением уровня Тгр после перенесенного ИМ, повышением уровней ОХ и ХС ЛПНП у пациентов с депрессивным эпизодом.

2. Терапия Тгр, омакором в течение 1 месяца приводит к снижению плазменных концентраций Hcy.

3. Терапия пароксетином, а также «базовая терапия» в течение 1 месяца не влияют на уровень Hcy плазмы крови.

Литература

1. Гомоцистеин и психическое здоровье / И.И. Мирошниченко [и др.] // Психиатрия. – 2010. – №.2. – P.67-71.
2. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии / В.А. Снежицкий [и др.]; под общей ред. В.А. Снежицкого - Гродно: ГрГМУ, 2011. – 292 с.
3. Selhub, J. Homocysteine metabolism. / J. Selhub. // Ann. Rev. Nutr. – 1999. – Vol. 19. – P. 217-246.
4. Наумов, А.В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А.В. Наумов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – №1. – С. 4–7.
5. Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals / P.S. Sachdev [et al.] // Neurology. – 2002. – Vol.58. – P. 1539–1541.
6. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study / H. Tiemeier [et al.] // Am J Psychiatry. – 2002. – Vol.159. – P. 2099–2101.

7. Wierzbicki, A.S. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence / A.S. Wierzbicki // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2007. – Vol.4, №2. – С. 143–149.
8. Gariballa, S. Testing homocysteine-induced neurotransmitter deficiency, and depression of mood hypothesis in clinical practice / S. Gariballa // *Age Ageing*. – 2011. – Vol.40, №6. – С. 705–707.
9. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression / T. Bottiglieria [et al.] // *Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2000. – Vol.69. – P. 228–232.
10. Homocysteine-lowering treatment with folic acid, cobalamin, and pyridoxine does not reduce blood markers of inflammation, endothelial dysfunction, or hypercoagulability in patients with previous transient ischemic attack or stroke: a randomized substudy of the VITATOPS trial / P. Dusanond [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, №. 1. – P. 144–146.
11. Effect of ACE inhibitors and beta-blockers on homocysteine levels in essential hypertension / A. Poduri [et al.] // *J. Hum. hypertension*. – 2008. – Vol. 22, № 4 – P. 289–294.
12. Depression and cardiovascular mortality: a role for n-3 fatty acids? / M.H. Kamphuis [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 84, № 6 – P. 1513–1517.
13. Наумов, А.В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъемах биологической жидкостей / А.В. Наумов, Е.М. Дорошенко // Сборник тезисов докладов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ – 2010». – Минск, 2010. – с. 138.
14. Elevated plasma homocysteine in association with decreased vitamin B12, folate, serotonin, lipids and lipoproteins in depressed patients / M.O. Ebesunum [et al.] // *African J of Psychiatry*. – 2012. – № 15 – P. 25–29.
15. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics / J.R. Hibbeln [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 44, № 4 – P. 235–242.

DYNAMICS OF LEVELS OF PLASMA HOMOCYSTEINE AND ITS METABOLITES IN PATIENTS WITH POST-MYOCARDIAL INFARCTION DEPRESSION UNDERGOING THERAPY

Surmach E.M., Snezhitskiy V.A., Navumau A.V.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The aim of the study was to assess the effect of medication on the levels of homocysteine (Hcy) and its metabolites in blood plasma of patients with depressive episodes in post-infarction period. The levels of sulphur-containing compounds in blood plasma were determined in 132 patients with sustained myocardial infarction (MI) and depression episodes of various severities and without depression. The administration of tryptophan (Trp) and omacor is associated with the decrease in the level of Hcy; paroxetine and «basic» treatment showed no effect on the level of Hcy plasma concentration. Correlations between the levels of cholesterol, cholesterol of low density lipoproteins, plasma concentrations of Trp, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and the level of Hcy have been found.

Key words: myocardial infarction, depression episode, homocysteine, tryptophan, paroxetine, omacor.

Адрес для корреспонденции: e-mail: esurmach@mail.ru

Поступила 29.08.2013