

Уважаемые читатели! В номерах 5 и 6/2012 журнала «Кардиология в Беларуси» мы представляем вашему вниманию лучшие материалы XII съезда терапевтов Республики Беларусь, который состоялся в мае 2012 года в г. Гродно.

Снежицкий В.А.¹, Бельюк Н.С.¹, Наумов А.В.¹, Мадекина Г.А.²,

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь,

² Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

Влияние внутривенного лазерного облучения крови на обмен гомоцистеина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

УДК 616.12-008.46:616.153.478.6:615.849.19

Поступила в редакцию 20.06.2012 г.

Контакты: nbelyuk@yandex.ru

Резюме

Представлена характеристика некоторых аспектов гомоцистеинового обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях действия комплексной терапии с применением внутривенного лазерного облучения крови наряду со стандартным медикаментозным лечением.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, гомоцистеин, цистеин, внутривенное лазерное облучение крови.

■ ВВЕДЕНИЕ

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

Гомоцистеин впервые описали еще в 1932 году, 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, 18]. Тогда же стали проводиться популяционные исследования, связанные с гипергомоцистеинемией [21].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 109 человек, которые проходили обследование и лечение в стационарных условиях 3-го кардиологического отделения УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер». Все пациенты были разделены на три группы:

- группа 1 (группа сравнения) – 30 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) и без анамнеза фибрилляции предсердий (ФП) (22 (73,3%) мужчины и 8 (26,7%) женщин, средний возраст 53,6 (50,8; 61,5));
- группа 2 – 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));
- группа 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)).

Распределение в группах по функциональным классам (ФК) ХСН (классификация NYHA) и наличию артериальной гипертензии (АГ) представлено в таблице 1.

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 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.

При сравнении групп по половому составу статистически значимых различий выявлено не было. Однако таковые имелись по возрасту: пациенты группы сравнения оказались несколько моложе относительно групп пациентов с ХСН. Данное различие, скорее всего, обусловлено тем, что осложнения развиваются при более длительном существова-

Таблица 1
Распределение в группах по ФК ХСН и наличию АГ

Показатель		Группа		
		1 (n=30)	2 (n=38)	3 (n=41)
ФК ХСН	нет ХСН	30 (100%)	0	0
	I	0	0	0
	II	0	18 (47,3%)	17 (41,5%)
	III	0	15 (39,5%)	15 (36,6%)
	IV	0	5 (13,2%)	9 (21,9%)
АГ		29 (96,7%)	36 (94,7%)	38 (92,7%)

нии ИБС у пациента. Многие исследования подтверждают увеличение риска развития ХСН с возрастом. Таким образом, в нашей работе присутствует допущение, что изменения, зарегистрированные с помощью использованных методов, обусловлены именно этиопатогенетическими факторами, лежащими в основе заболевания, а не возрастными процессами.

Критериями включения служили 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 явились наличие клапанной патологии сердца, острого коронарного синдрома на момент обследования, инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения менее 6 месяцев в анамнезе, некорригированной функции щитовидной 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 MeterPro (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 (рис. 1). Между группами больных с ХСН (группы 2 и 3) статистически значимых различий по уровню BNP выявлено не было.

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 минут 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, 3×250 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

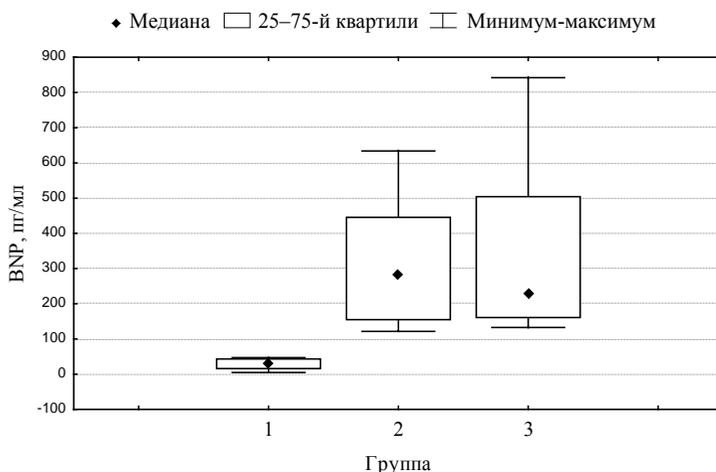


Рисунок 1
Уровень BNP в группах

(379/510 нм). Аминотиолы плазмы крови восстанавливали с помощью трис-(2-карбоксиэтил)-фосфина (ТСЕР) с последующей дериватизацией 7-флюоробензо-2-оксо-1,3-диазол-4-сульфонатом аммония (SBD-F). В качестве внутреннего стандарта использовали N-ацетил цистеин (НАС). Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation 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 (Statsoft Inc, US). Методы данного анализа включили описательные статистики (медиана и интерквартильный размах); проверку соответствия распределения данных закону нормального распределения (W-тест Шапиро-Уилка), непараметрические тесты: ранговый ДА Краскела-Уоллиса для сравнения нескольких групп, U-тест Манна-Уитни для попарного сравнения двух групп и тест Вилкоксона для сравнения двух значений, полученных у одного пациента в динамике. Сравнение частот выполнялось посредством точного теста Фишера для двух групп и теста χ^2 Пирсона в случае более чем 2-х групп. Для выявления связи признаков проводили корреляционный анализ на основании критерия Спирмена.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке исходного уровня общего Hcy (рис. 2) в крови были получены статистически значимые ($p < 0,0001$) различия между 1-й и 2-й

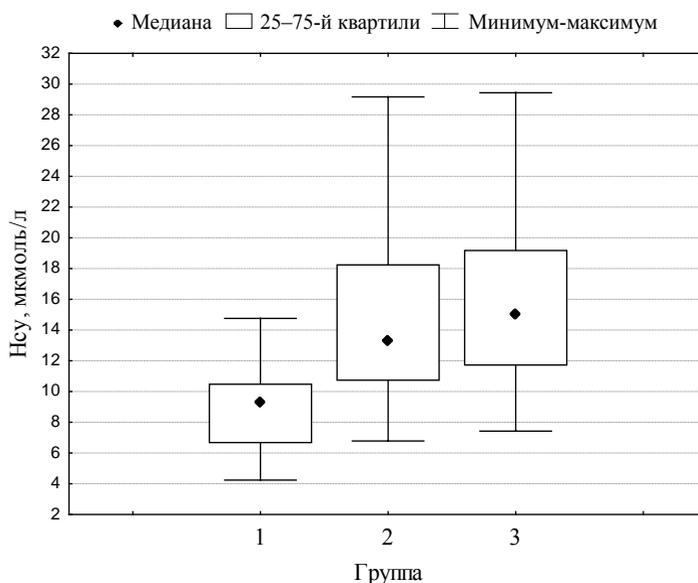


Рисунок 2
Уровень гомоцистеина в группах

и между 1-й и 3-й группами пациентов (критерий Манна-Уитни). Так, концентрация общего Hcy (μмоль/л) в группе сравнения (группа 1) составила 9,3 (6,7;10,5), что значительно 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).

По результатам большинства проспективных исследований повышенный уровень Hcy достоверно связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [6, 15, 17, 20]. Установлена связь между уровнем Hcy и различными формами ИБС [1]. 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 ХСН [4, 5, 12, 16]. В условиях гипергомоцистеинемии (ННсу) развивается структурное ремоделирование миокарда по причине повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ [13].

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

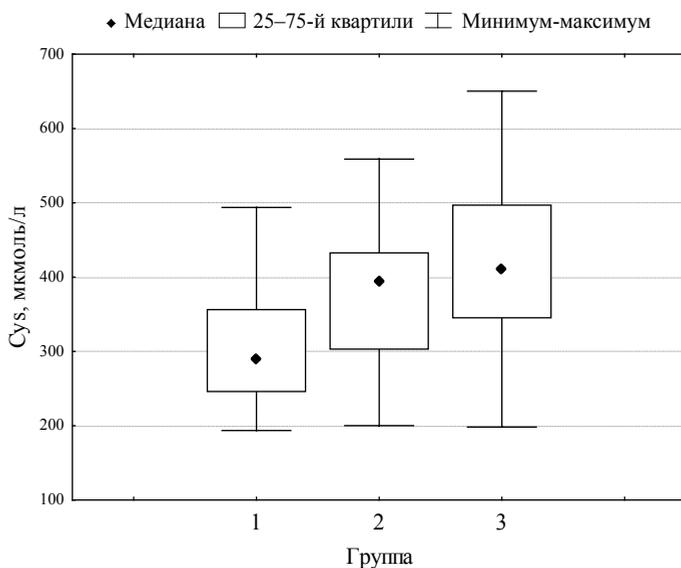


Рисунок 3
Уровень цистеина в группах

и группами пациентов с ХСН (рис. 3). 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 значительно 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 выработки 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 транссульфурирования [3] нами был произведен расчет отношения Cys/Hcy в группах.

Отношение Cys/Hcy (рис. 4) 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 – нарушении процесса транссульфурирования у пациентов с ХСН ишемической этиологии. Отмечено усугубление данных нарушений с развитием ФП при ХСН ишемической этиологии.

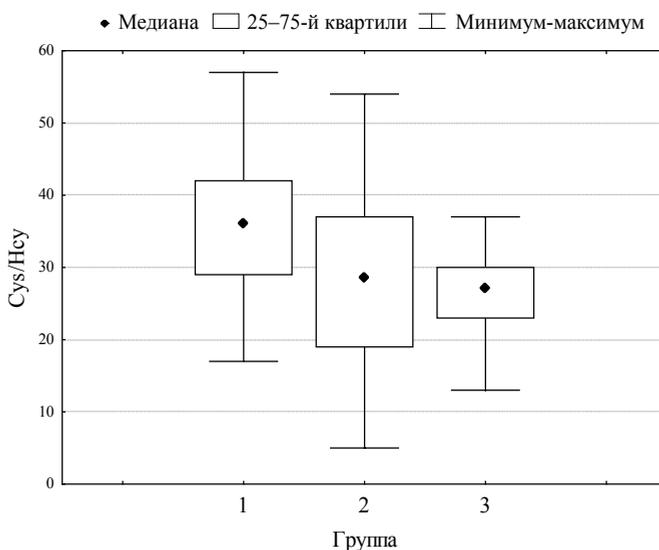


Рисунок 4
Отношение Cys/Hcy в группах

В связи с установленной ролью гипергомоцистеинемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний предпринимались попытки ее коррекции. Так, доказана эффективность фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} , 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 B_6 и B_{12} не приводит к снижению смертности и частоты сердечно-сосудистых событий у больных 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 больных с ННсу [9, 19].

В ходе нашего исследования была 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. 5) отмечено в подгруппе пациентов с ХСН и ФП, которым проводилось ВЛОК в дополнение к стандартному медикаментозному лечению (подгруппа 3Б). 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

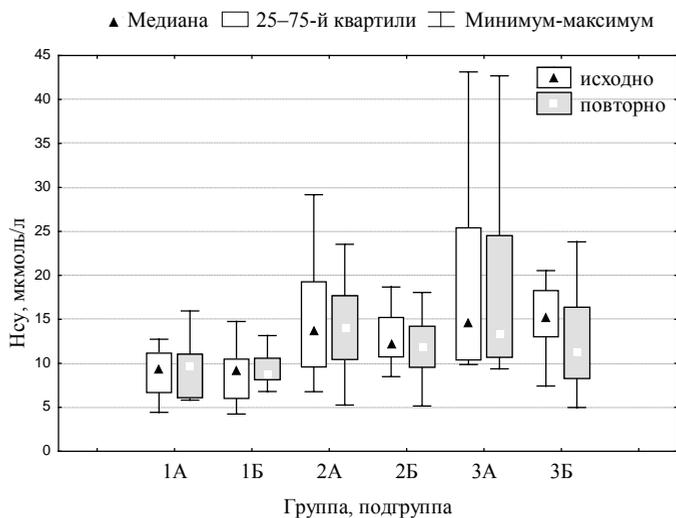


Рисунок 5
Динамика гомоцистеина в подгруппах

прослеживается тенденция к уменьшению уровня общего Нсy, но все же статистически значимого уровня данные изменения не достигли. Такой результат предположительно связан с более высокой исходной концентрацией Нсy в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами.

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

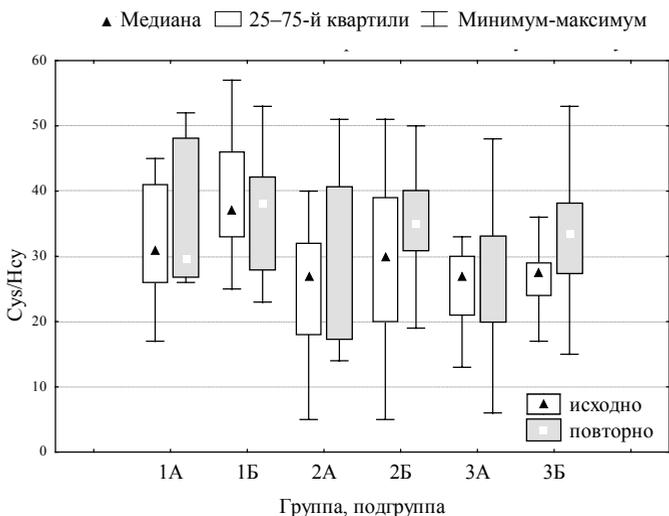


Рисунок 6
Динамика Cys/Hcy в подгруппах

Во всех подгруппах с ВЛОК после комбинированной терапии наблюдается рост отношения Cys/Нсу (рис. 6), но значимого уровня ($p=0,005$) данные изменения достигли лишь в подгруппе ЗБ и составили до и после лечения соответственно 27,5 (24,0; 29,0) и 33,0 (27,5; 38,0). Увеличение отношения Cys/Нсу в данной подгруппе свидетельствует о восстановлении процесса транссульфурирования Нсу, которое, возможно, в 3-й группе исходно было нарушено в большей степени, нежели в двух других группах. Восстановление процесса транссульфурирования приводит к активизации катаболизма Нсу, а следовательно, к снижению ННсу.

■ ВЫВОДЫ

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

Resume

Snezhitsky V.A.¹, Bialiuk N.S.¹, Naumov A.V.¹, Madekina G.A.²,

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus,

² Grodno Regional Clinical Cardiological Centre, Grodno, Belarus

Characteristic of some aspects of homocysteine metabolism in patients with ischemic chronic heart failure was presented under the influence of complex management including application of intravenous laser blood irradiation along with standard medicamentous treatment.

Key words: chronic heart failure, ischemic heart disease, homocysteine, cysteine, intravenous laser blood irradiation.

■ 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.] // Рус. мед. журнал [Электронный ресурс]. – 2009. – № 4. – С. 224–227. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_6416.htm. – Дата доступа: 16.02.2012.

3. Дешко, М.С. Изменение обмена гомоцистеина при фибрилляции предсердий / М.С. Дешко // *Материалы конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти проф. 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.] // *Здравоохранение*. – 2009. – № 7. – С. 12–15.
5. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография / 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. Затеищikov // *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.
15. Moat, S.J. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? / S.J. Moat // *Ann. Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 45 – P. 345–348.
16. Prognostic value of homocysteinemia in patients with congestive heart failure / P. Gibelin [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44, № 7. – P. 813–816.
17. Refsum, H. Homocysteine and cardiovascular disease / H. Refsum, P.M. Ueland // *Annual Review of Medicine*. – 1998. – Vol. 49. – P. 31–62.
18. The kidney and homocysteine metabolism / A.N. Friedman [et al.] // *J. Am Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2181–2189.
19. Townend, G. Hyperhomocysteinemia and vascular disease / G. Townend, G. Sullivan, G.T. Wilde // *Blood Rev.* – 1998. – Vol. 12. – P. 23–34.
20. Verhoef, P. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease / P. Verhoef, M.J. Stampfer // *Nutr. Rev.* – 1995. – Vol. 53. – P. 283–288.
21. Vollset, S.E. Population determinants of homocysteine / S.E. Vollset, H. Refsum, P.M. Ueland // *Am J. Clin Nutr.* – 2001. – Vol. 73 – P. 499–500.