



¹ Городская
клиническая
больница № 3
г. Тамбова

² Пензенский
институт
усовершенствования
врачей – филиал
ФГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования»
Минздрава России

Гомоцистеин и цистатин С как высокочувствительные биомаркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим риносинуситом и хроническим тонзиллитом

Д.В. Трусов¹, М.В. Бычкова¹, Е.Р. Кулюцина, к.м.н.², Н.К. Починина, к.м.н.²

Адрес для переписки: Дмитрий Валерьевич Трусов, trudoc747@rambler.ru

Для цитирования: Трусов Д.В., Бычкова М.В., Кулюцина Е.Р., Починина Н.К. Гомоцистеин и цистатин С как высокочувствительные биомаркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническими риносинуситами и хроническим тонзиллитом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 37. С. 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-37-14-20

Проведен анализ концентраций цистатина С и гомоцистеина в крови у больных хроническим риносинуситом (n = 149) и хроническим тонзиллитом (n = 56) с целью диагностики эндотелиальной дисфункции. Исследование проведено на базе оториноларингологического отделения Городской клинической больницы № 3 г. Тамбова и Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Анализ, проведенный с помощью высокочувствительных стандартизированных биомаркеров, выявил повышенные уровни цистатина С и гомоцистеина у пациентов с патологией по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе, что служит косвенным критерием диагностики эндотелиальной дисфункции. Подобный анализ может выполняться в лаборатории любого многопрофильного лечебного учреждения.

Ключевые слова: хронический риносинусит, хронический тонзиллит, эндотелиальная дисфункция, цистатин С, гомоцистеин

Эндотелий выстилает внутреннюю поверхность сосудов и является аутокринным, паракринным и эндокринным органом, поскольку выполняет множество функций посредством биологически активных веществ, образующихся в нем (регуляция сосудистого тонуса, ангиогенеза, гемостаза, миграции лейкоцитов через сосудистую стенку, барьерная функция, иммунный ответ) [1]. Исходя из современных представлений, эндотелиальная дисфункция

(ЭД) – универсальное неспецифическое звено в патогенезе ряда заболеваний. Дисфункция эндотелия возникает именно при длительном воздействии повреждающих факторов, таких как гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикация, воспаление. При этом происходит истощение и извращение функции эндотелия [2]. При остром воспалении ЭД не возникает, наблюдается активация эндотелия. По некоторым данным, последняя является защитной реакцией в ответ

на воздействие патогенов. Как только такое воздействие прекращается, клетки эндотелия возвращаются в физиологическое состояние [3]. Длительное воздействие патогенов на эндотелий приводит к его чрезмерной стимуляции, что выходит за рамки физиологического ответа. Повреждение эндотелия способно предопределять развитие, течение и прогноз болезни [4].

Проведен ряд исследований по выявлению и подтверждению ЭД при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, ревматологических заболеваниях, беременности [5–8]. В публикациях по оториноларингологии эта проблема не затрагивается.

Методов определения состояния эндотелия много: веноокклюзионная плетизмография, коронарография, рентгенологические методы, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий, определение в плазме крови уровней продуцируемых эндотелием биологически активных веществ (оксид азота, простагландин, фактор фон Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндотелин 1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, рецептор протеина С, тромбомодулин), оценка микроальбуминурии,



определение в крови уровня десквамированных эндотелиоцитов [1, 9–11]. Лабораторными биохимическими маркерами дисфункции эндотелия, в том числе косвенными, являются также цитокины (интерлейкины), высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), гомоцистеин, цистатин С, уровень которых коррелирует с выраженностью дисфункции эндотелия [1, 7, 9]. Оценку состояния эндотелия затрудняет отсутствие четких критериев диагностики, в частности при использовании лабораторных методов [1, 3, 9].

Оксид азота (NO) – один из важнейших биомаркеров оценки состояния эндотелия. Однако молекула NO нестабильна и имеет короткий период жизни, в связи с чем подход к ее определению ограничен. Изучение и определение ее стабильных метаболитов (нитритов и нитратов) осложняется чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию. В рутинной клинической практике этот метод не применяется из-за трудоемкости даже для высокоспециализированных лабораторий. Кроме того, согласно данным литературы, при длительном патологическом воздействии на эндотелий начинается синтезироваться индуцируемая NO-синтаза, которая служит источником большого количества NO. При этом повышаются концентрации в крови нитритов и нитратов, что может затруднять интерпретацию результатов в отношении данных маркеров ЭД [1–3, 9, 11].

Среди всех биомаркеров нами были выбраны гомоцистеин и цистатин С для выявления ЭД у больных с хроническими риносинуситами и хроническим тонзиллитом. Эти методы высокочувствительны, доступны для анализа в клинической лаборатории обычной городской больницы, стандартизированы, не требуют закупки специального оборудования, реактивы могут использоваться в многопрофильном стационаре для больных и других клинических отделений.

Цель настоящей работы – изучить уровни концентраций и динамику гомоцистеина и цистатина

С, проанализировать их информативность как показателей ЭД при стационарном лечении пациентов с хроническими риносинуситами и хроническим тонзиллитом.

Материал и методы

Всем пациентам, находившимся на стационарном лечении в оториноларингологическом отделении Городской клинической больницы № 3 г. Тамбова, выполнено хирургическое и медикаментозное лечение. Лабораторное обследование проводилось до лечения и на седьмые сутки после операции. Пациенты были разделены на три группы. Первую группу составили 56 пациентов с хроническим тонзиллитом (ХТ) декомпенсированной формы, вторую – 67 больных хроническим полипозным риносинуситом (ХПР), третью – 82 пациента с хроническим гнойным риносинуситом (ХГР). В контрольную группу (К) вошли 120 практически здоровых лиц. Возраст пациентов составил от 18 до 60 лет. В каждой группе больные были разделены на подгруппы по гендерному признаку, в каждой из которых были выделены три возрастные подгруппы: 18–31, 32–45 и 46–60 лет. Исключение составила группа ХТ (пациенты 46–60 лет не принимали участие в исследовании).

Критериями исключения из исследования служили бронхиальная астма, сахарный диабет, установленные заболевания крови, вирусные гепатиты (В, С) и вирус иммунодефицита человека, системные заболевания соединительной ткани, указанные в анамнезе почечная и печеночная недостаточность, беременность.

Всем участникам исследования был выполнен забор крови из локтевой вены в вакуумные системы. Затем проведены центрифугирование образцов цельной крови, отделение сыворотки и клеточной массы с последующим аликвотированием и замораживанием образцов в морозильной камере при температуре -35°C . В условиях низкой температуры образцы крови транспортировались на кафедру клинической лабораторной диаг-

ностики Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, где были выполнены лабораторные тесты. Уровни цистатина С в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем производства «БиоВендор-Лаборатории медицины а.с.» (Чешская Республика), гомоцистеина – с помощью тест-системы «Аксис-Шилд Диагностика Лимитед» (Великобритания).

Статистическую обработку результатов при оценке данных лабораторного обследования осуществляли на основании пакета программ STATISTICA 6.0. Уровни определяемых показателей описывали на основании медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]). Достоверность различий показателей между группами оценивали непараметрическими методами. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При выявлении связей между исследуемыми тестами применяли корреляционный анализ по методу Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Гомоцистеин (ГЦ) – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме путем деметилирования метионина (незаменимой аминокислоты). ГЦ инактивируется двумя путями: реметилированием в метионин (в присутствии витаминов B_{12} и B_9) и транссульфированием в цистатион, который превращается в цистеин (в присутствии витамина B_6) и далее в глутатион. ГЦ не поступает с пищей в организм и не входит в структуру белков, синтезируется во всех тканях, но его детоксикация происходит в основном в почках и печени [12, 13]. При нормальных условиях NO, вырабатываемый эндотелием сосудов, вступает в реакцию с ГЦ и «нейтрализует» его [14]. При повышенном содержании ГЦ в крови эндотелий повреждается, усиливается тромбогенез, повышается плотность сосудистой стенки из-за увеличения



синтеза и накопления в ней коллагена. Концентрация ГЦ в плазме в норме составляет 5–15 мкмоль/л. С возрастом пациентов уровень ГЦ увеличивается на 3–5 мкмоль/л. После 40–42 лет разница концентраций ГЦ у мужчин и женщин достигает 2 мкмоль/л, то есть в среднем 11 и 9 мкмоль/л соответственно. На концентрацию ГЦ влияют пол, возраст, сопутствующие заболевания, генетические факторы, прием ряда лекарственных препаратов, неправильный образ жизни, питание, мышечная масса, беременность [12–14]. По данным литературы, повышенный уровень ГЦ (гипергомоцистеинемия (ГГЦ)) рассматривается как агент в патогенезе острых и хронических воспалительных процессов, формировании хирургической патологии, инфекционных осложнений [15]. В ряде публикаций проанализирована роль ГГЦ в формировании патологии сердечно-сосудистой системы, почек, акушерской патологии [13, 14, 16–18]. В формировании хирургической патологии [15], а также при патологиях ЛОР-органов этот фактор не изучен в должной мере. В нашем исследовании анализ результатов концентраций ГЦ в контрольной группе показал достоверно более высокие концентра-

ции у мужчин по сравнению с женщинами в целом ($p < 0,05$) (табл. 1). Аналогичная тенденция наблюдалась в группах мужчин и женщин в возрасте 18–31 ($p < 0,05$) и 46–60 лет ($p < 0,05$). При сравнении разных по возрасту подгрупп мужчин в подгруппе 18–31 года значения были достоверно выше, чем в подгруппе 32–45 лет ($p < 0,05$), но ниже, чем в подгруппе 46–60 лет ($p < 0,05$). Подобная динамика показателя в различных гендерных подгруппах, равно как и наличие наибольших концентраций в старших возрастных подгруппах у мужчин и женщин, подтверждается данными литературы о повышении этого показателя у мужчин с более высокой концентрацией половых гормонов [13]. При ХПР наблюдалось повышение концентрации аналита у мужчин ($p < 0,05$) и женщин ($p < 0,05$) до операции в 1,8 раза по сравнению с аналогичным показателем в гендерных контрольных подгруппах. При анализе результатов у мужчин также выявлены более высокие концентрации во всех возрастных подгруппах по сравнению с показателем в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом максимальные концентрации имели место в старшей возрастной группе ($p < 0,05$).

У женщин также наблюдались более высокие концентрации ГЦ во всех возрастных подгруппах по сравнению с показателем в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом наибольшие концентрации выявлены в старшей возрастной подгруппе ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание увеличение концентраций ГЦ выше 15 мкмоль/л как у мужчин, так и у женщин старшей возрастной подгруппы. После оперативного вмешательства уровни концентрации ГЦ снизились как у мужчин ($p < 0,05$), так и у женщин ($p < 0,05$), но уровни показателей в контрольной группе не достигли ($p < 0,05$). Аналогичная динамика концентраций ГЦ прослеживалась во всех возрастных подгруппах мужчин ($p < 0,05$). После оперативного вмешательства уровень концентрации ГЦ снизился до уровня в контрольных группах у всех, кроме подгрупп мужчин в возрасте 18–31 год и женщин в возрасте 46–60 лет. На фоне ХПР наблюдалось повышение уровней ГЦ в 1,6 раза ($p < 0,05$) во всех подгруппах мужчин относительно показателя контрольной группы и в 1,7 раза ($p < 0,05$) у женщин, причем у мужчин зафиксированы более высокие значения ($p < 0,05$).

Таблица 1. Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л

Группа		Возраст, лет						Все возраста	
		18–31		32–45		46–60			
		муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
ХГС (n = 82)	до операции	12,9 [11,9; 13,7] ¹⁻³	12,1 [10,9; 12,6] ^{2,3}	13,1 [12,5; 13,8] ¹⁻³	12,4 [10,6; 13,4] ^{2,3}	15,3 [14,6; 15,8] ²⁻⁴	14,1 [11,6; 14,8] ^{2,3}	13,7 [12,9; 15,2] ²⁻⁴	12,6 [11,0; 14,0] ^{1,3}
	после операции	9,1 [8,6; 9,30] ^{1,3,4}	8,0 [7,7; 8,3] ^{1,3}	9,4 [9,0; 9,9] ³	8,7 [7,5; 10,3] ³	9,8 [9,3; 10,7] ⁴	9,2 [8,6; 9,6]	9,4 [9,0; 9,9] ^{3,4}	8,8 [7,8; 9,5] ³
ХПР (n = 67)	до операции	13,1 [12,2; 14,6] ¹⁻³	12,7 [11,8; 13,2] ¹⁻³	14,6 [13,8; 15,5] ¹⁻⁴	13,2 [12,4; 13,8] ¹⁻³	17,2 [16,3; 18,9] ²⁻⁴	16,4 [13,1; 16,6] ^{2,3}	15,1 [13,7; 18,1] ²⁻⁴	13,2 [12,4; 15,2] ^{2,3}
	после операции	8,5 [7,8; 10,2] ¹	8,5 [8,4; 8,6] ^{1,3}	9,4 [9,2; 10,8] ^{1,3}	9,6 [8,4; 10,0] ^{1,3}	12,6 [10,8; 14,0] ^{3,4}	10,2 [9,6; 11,2]	10,3 [9,0; 12,3] ^{3,4}	9,5 [8,4; 10,1] ³
ХТ (n = 56)	до операции	14,4 [12,8; 17,4] ²⁻⁴	10,4 [8,2; 12,9] ^{2,3}	13,1 [12,6; 14,4] ^{2,3}	12,7 [11,8; 13,5] ^{2,3}			13,2 [12,8; 16,2] ²⁻⁴	12,2 [8,2; 12,9] ^{2,3}
	после операции	10,2 [9,8; 10,6] ^{1,3,4}	7,4 [6,4; 8,2] ³	8,9 [7,9; 10,2] ³	8,8 [7,3; 9,8] ³			10,0 [8,9; 10,5] ^{3,4}	7,8 [6,8; 9,1]
Контрольная (n = 120)		8,3 [7,9; 8,7] ^{1,4}	6,6 [5,9; 6,9] ¹	7,7 [7,2; 8,2] ¹	7,5 [6,6; 8,1] ¹	10,6 [9,7; 11,6] ⁴	9,7 [9,4; 10,0]	8,3 [7,7; 9,7] ⁴	7,3 [6,6; 9,35]

¹ Достоверность различий по сравнению с другой возрастной группой, аналогичной по полу.

² Достоверность различий показателей одной возрастной и гендерной группы до и после операции.

³ Достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

⁴ Достоверность различий по сравнению с другой гендерной группой, сопоставимой по возрасту.



При анализе концентраций ГЦ во всех возрастных и гендерных подгруппах выявлено достоверное повышение данного показателя по сравнению с показателем контрольной группы ($p < 0,05$). При этом более высокие значения между разными по возрасту подгруппами зафиксированы в старшей возрастной подгруппе мужчин ($p < 0,05$). Значения ГЦ в старших возрастных подгруппах мужчин были существенно выше ($p < 0,05$).

Концентрации ГЦ после операции снизились у всех мужчин ($p < 0,05$) и женщин с ХГР ($p < 0,05$), а также во всех возрастных подгруппах ($p < 0,05$). Однако у пациентов 18–31 и 32–45 лет обоего пола ($p < 0,05$) концентрация ГЦ не достигла значений в контрольной группе.

При сравнении возрастных подгрупп мужчин и женщин не выявлено возрастных отличий. Исключение составила подгруппа женщин в возрасте 18–31 год, в которой отмечались самые низкие показатели ($p < 0,05$).

При сравнении концентраций внутри возрастных подгрупп наблюдались более высокие уровни ГЦ у мужчин в возрасте 18–31 ($p < 0,05$) и 46–60 лет ($p < 0,05$).

При оценке уровней ГЦ в сыворотке крови у пациентов с ХПР и ХГР более высокие показатели зарегистрированы у всех мужчин и женщин независимо от возраста как до ($p < 0,05$), так и после ($p < 0,05$) операции. При анализе показателей в различных гендерных и возрастных подгруппах различия имелись только у мужчин с ХПР в возрасте 32–45 лет до операции по сравнению с показателями в группе ХГР ($p < 0,05$) и в старшей возрастной подгруппе 46–60 лет как у мужчин, так и у женщин до и после операции ($p < 0,05$). При этом более высокие концентрации зафиксированы у пациентов с ХПР.

При анализе гендерных подгрупп выявлена достоверная разница между показателями (независимо от возраста) в группах ХТ до (мужчины – 13,2 [12,8; 16,2] мкмоль/л, женщины – 12,2 [8,2; 12,9] мкмоль/л ($p < 0,05$)) и после операции (мужчины – 10,0 [8,9; 10,5]

мкмоль/л, женщины – 7,8 [6,8; 9,1] мкмоль/л ($p < 0,05$)). Анализ показателей во всех возрастных подгруппах ХТ и контрольной группе выявил наличие достоверной разницы до операции у мужчин ($p < 0,05$) и женщин ($p < 0,05$), после операции – только у мужчин ($p < 0,05$).

При сравнении гендерных подгрупп установлена достоверная разница концентраций у пациентов в возрасте 18–31 года с ХТ до ($p < 0,05$) и после ($p < 0,05$) лечения. У мужчин концентрации ГЦ были выше, чем у женщин.

При сравнении возрастных подгрупп отмечалась достоверная разница концентраций ГЦ только после операции у мужчин в возрасте 18–31 и 32–45 лет ($p < 0,05$). Сравнение показателей до и после лечения выявило наличие достоверной разницы концентраций ГЦ во всех возрастных и гендерных подгруппах ($p < 0,05$).

Уровни ГЦ до и после лечения продемонстрировали достоверную разницу во всех возрастных и гендерных подгруппах относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

Около 30% всего эндотелия локализуется в почечных сосудах. По данным литературы, именно нарушение функции почечного эндотелия возникает задолго до развития структурных изменений в почках [6]. Хронические воспалительные заболевания, в том числе хронический риносинусит и тонзиллит, сопровождаются хронической интоксикацией. При этом почки, особенно при хроническом тонзиллите, являются одним из органов-мишеней [19]. К факторам, повреждающим эндотелий почечных клубочков и проксимальных канальцев, относится ГЦ, которая может вызывать структурные изменения в почках [18, 20]. О функции почек чаще судят по уровню эндогенного креатинина в крови и скорости клубочковой фильтрации. Креатинин как маркер, хотя и широко доступен для определения в различных лабораториях, имеет ряд недостатков, связанных с возрастом, мышечной массой, физической активностью, диетой. Кроме того, креатинин секретиру-

ется (15%) в почечных канальцах. Его уровень в крови повышается при далеко зашедших поражениях почечной ткани, тогда как нормальный уровень креатинина может оставаться даже при скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин [21–25].

В последнее время в качестве надежного биомаркера функции почек и ЭД предложен цистатин С. Цистатин С – член суперсемейства цистеин-протеазных ингибиторов продуцируется большинством ядерных клеток организма, обнаруживается во всех биологических жидкостях организма и стабилен в системной циркуляции. Цистатин С по своим характеристикам вполне удовлетворяет требованиям надежного и точного маркера при оценке почечной функции: свободно фильтруется через клубочки, не подвергается канальцевой реабсорбции и секреции. По мнению некоторых авторов, концентрация цистатина С в крови – более чувствительный и специфичный метод определения скорости клубочковой фильтрации и способен выявлять нарушение функции почек на ранних стадиях. В 2003 г. была установлена прямая корреляционная связь между степенью повышения уровня цистатина С в крови и выраженностью структурных изменений эндотелия сосудов при микроскопии почечной ткани [21, 22, 24–27].

Согласно результатам зарубежных широкомасштабных исследований, референсные значения концентрации цистатина С в сыворотке крови в общей популяции достигают 570–1120 нг/мл. В отечественных исследованиях референсные значения уровня цистатина С в крови составили $991 \pm 163,1$ и $820 \pm 224,54$ нг/мл [21, 27].

В нашем исследовании при анализе показателей цистатина С у больных ХПР (без учета возраста и пола) выявлена достоверная разница концентраций до операции (1016,5 [980,2; 1078,20] нг/мл ($p < 0,05$)) и после нее (820,0 [788,2; 885,7] нг/мл ($p < 0,05$)) по сравнению с показателем контрольной группы (780,1 [713,8; 835,1] нг/мл). В группе ХПР и контрольной группе зарегистри-



Таблица 2. Концентрация цистатина С, нг/мл

Группа		Возраст, лет						Все возраста	
		18–31		32–45		46–60			
		муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
ХГС (n = 82)	до операции	1021,7 [1006,6; 1080,9] ¹⁻³	1090,1 [1047,9; 1100,5] ^{2,3}	1053,9 [1016,9; 1088,1] ^{2,3}	1080,1 [1053,7; 1128,0] ^{2,3}	1045,1 [1010,9; 1067,1] ^{2,3}	1080,6 [1029,1; 1110,8] ^{2,3}	1030,4 [1010,9; 1073,3] ¹⁻³	1082,2 [1043,9; 1105,7] ^{2,3}
	после операции	820,9 [795,4; 870,6]	812,6 [797,5; 841,1] ⁴	820,6 [806,4; 829,7] ¹	879,2 [860,7; 915,6] ^{3,4}	830,9 [808,5; 850,2]	860,4 [824,0; 880,2] ^{3,4}	821,0 [808,5; 850,2] ^{1,3}	860,6 [828,5; 887,6] ³
ХПР (n = 67)	до операции	980,1 [918,2; 998,8] ²⁻⁴	970,2 [952,6; 990,8] ^{2,3}	1042,4 [992,3; 1067,4] ^{2,3}	1014,4 [968,2; 1058,2] ²⁻⁴	1090,8 [1016,5; 1106,6] ²⁻⁴	1081,7 [1030,8; 1096,9] ²⁻⁴	1033,8 [985,5; 1090,8] ^{2,3}	1012,4 [970,1; 1060,6] ^{2,3}
	после операции	781,4 [750,4; 890,1] ⁴	770,3 [730,4; 790,8] ⁴	852,7 [798,4; 890,1]	820,7 [798,4; 845,9] ^{3,4}	888,2 [842,6; 890,6] ^{3,4}	868,9 [820,9; 891,2] ^{3,4}	837,7 [789,5; 888,7] ³	820,2 [786,1; 860,7] ³
ХТ (n = 56)	до операции	1051,9 [1019,8; 1098,0] ^{2,3}	1032,6 [963,7; 1065,9] ^{2,3}	1023,6 [1021,6; 1100,2] ^{2,3}	1056,8 [1021,6; 1100,2] ^{2,3}			1038,8 [1014,6; 1090,4] ^{2,3}	1034,2 [1003,4; 1082,3] ^{2,3}
	после операции	832,1 [803,1; 932,4]	823,4 [724,5; 868,7] ³	870,0 [823,0; 887,8] ³	838,8 [823,4; 845,8] ³			856,4 [822,2; 887,8] ³	834,5 [742,0; 868,7] ³
Контрольная (n = 120)		793,9 [731,9; 853,9]	765,0 [685,2; 831,9]	793,4 [739,4; 836,2]	748,8 [712,5; 801,6]	788,2 [731,5; 895,9]	769,6 [708,0; 819,4]	790,2 [735,3; 850,2] ¹	757,9 [708,2; 813,6]

¹ Достоверность различий по сравнению с другой гендерной группой, сопоставимой по возрасту.

² Достоверность различий показателей одной возрастной и гендерной группы до и после операции.

³ Достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

⁴ Достоверность различий по сравнению с другой возрастной группой, сопоставимой по полу.

рована достоверная разница концентраций этого показателя как до операции у мужчин ($p < 0,05$) и женщин ($p < 0,05$), так и после нее у представителей обоего пола разного возраста ($p < 0,05$). После операции отмечалась положительная динамика показателя (до нормальных значений) (табл. 2).

При анализе гендерных групп достоверной разницы показателей не выявлено ни в одной возрастной подгруппе с патологией как до, так и после операции, но обнаружена достоверная разница при анализе всех возрастных подгрупп в целом и контрольной группы ($p < 0,05$). Кроме того, установлена достоверная разница концентраций этого анализа при сравнении возрастных подгрупп между собой и у мужчин и женщин до и после операции. До операции достоверная разница концентраций цистатина С у мужчин зарегистрирована между возрастными подгруппами 18–31 и 32–45 лет ($p < 0,05$), 18–31 и 46–60 лет ($p < 0,05$), у женщин – между возрастными подгруппами

18–31 и 46–60 лет ($p < 0,05$), 32–45 и 46–60 лет ($p < 0,05$). После операции у мужчин и женщин имела место достоверная разница полученных результатов между теми же возрастными подгруппами ($p < 0,05$). При этом в более старших возрастных группах концентрация цистатина С в сыворотке крови больных ХПР превышала таковую в младших группах. При сравнении результатов до и после операции отмечались достоверная разница и положительная динамика во всех возрастных и гендерных подгруппах ($p < 0,05$), в том числе по всем возрастным группам в целом.

При сравнении показателей группы ХПР и контрольной группы наблюдалась достоверная разница концентраций цистатина С до операции в младших и средних возрастных подгруппах и у мужчин и женщин ($p < 0,05$). В средней возрастной подгруппе у женщин и в старших возрастных подгруппах выявлена достоверная разница результатов и у мужчин, и у женщин до и после операции ($p < 0,05$).

При анализе уровня цистатина С у больных ХГР зарегистрирована достоверная разница концентраций до операции (1061,0 [1021,7; 1097,2] нг/мл ($p < 0,05$)) и после нее (842,1 [812,0; 871,4] нг/мл ($p < 0,05$)) относительно уровня в контрольной группе (780,1 [713,8; 835,1] нг/мл).

При сравнении концентрации цистатина С в сыворотке крови у пациентов с ХГР и пациентов контрольной группы всех возрастных подгрупп в целом у мужчин и женщин выявлена достоверная разница показателя как до операции у мужчин ($p < 0,05$) и женщин ($p < 0,05$), так и после операции у представителей обоего пола ($p < 0,05$). После операции зафиксирована положительная динамика этого показателя.

При анализе гендерных подгрупп без учета возраста отмечалась достоверная разница результатов в контрольной группе ($p < 0,05$) и подгруппах до операции ($p < 0,05$) и после нее ($p < 0,05$), во всех возрастных подгруппах, в младшей возрастной подгруппе до операции



($p < 0,05$), в средней возрастной подгруппе после операции ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание достоверная разница показателей при анализе возрастных подгрупп между собой у женщин после операции в возрасте 18–31 и 32–45 лет ($p < 0,05$), 18–31 и 46–60 лет ($p < 0,05$), 32–45 и 46–60 лет ($p < 0,05$).

При сравнении с контрольной группой достоверная разница концентраций цистатина С до операции выявлена во всех возрастных подгруппах и у мужчин и женщин ($p < 0,05$), а после операции только у женщин средней и старшей возрастных подгрупп ($p < 0,05$).

Анализ показателей цистатина С у больных ХТ (без учета возраста и пола) показал наличие достоверной разницы концентраций до операции (1034,4 [1012,9; 1084,8] нг/мл ($p < 0,05$)) и после нее (835,6 [812,0; 871,4] нг/мл ($p < 0,05$)) по сравнению с контрольной группой (780,1 [788,8; 878,8] нг/мл).

При сравнении концентрации цистатина С в сыворотке крови у пациентов с ХТ и пациентов контрольной группы мужчин и женщин (без учета возраста) прослеживалась достоверная разница показателя как до операции у мужчин ($p < 0,05$) и женщин ($p < 0,05$), так и после операции у представителей обоего пола ($p < 0,05$). После операции выявлена положительная динамика этого показателя. При сравнении по полу и возрасту до-

стоверной разницы не зафиксировано ни в одной возрастной и гендерной подгруппе.

При сравнении результатов анализов до и после операции достоверная разница и положительная динамика имели место во всех возрастных и гендерных подгруппах ($p < 0,05$), в том числе при анализе всех возрастных групп в целом. Анализ группы больных ХТ и контрольной группы продемонстрировал наличие достоверной разницы концентраций цистатина С до операции во всех возрастных подгруппах у мужчин и женщин ($p < 0,05$), после операции ($p < 0,05$). Исключение составили женщины младшей возрастной подгруппы.

Проведенный корреляционный анализ выявил у больных с ХПР сильную положительную связь с возрастом концентраций цистатина С после лечения ($r = 0,7114$; $p = 0,000$). У больных группы ХТ обнаружена сильная положительная корреляционная связь уровня цистатина С ($r = 0,7873$; $p = 0,000$) и средняя положительная ГЦ ($r = 0,5624$; $p = 0,000$) с заболеванием. В группе больных с ХПР зафиксирована сильная положительная корреляционная связь заболевания с концентрациями ГЦ ($r = 0,8166$; $p = 0,000$) и цистатином С ($r = 0,7943$; $p = 0,000$), у больных групп ХГР – с ГЦ ($r = 0,7750$; $p = 0,000$) и цистатином С ($r = 0,8449$; $p = 0,000$).

Взаимосвязь между показателями цистатина С и ГЦ выявлена у больных группы ХПР, которая выражалась в сильной положительной корреляционной связи ($r = 0,7259$; $p = 0,000$), и у больных ХГР – положительной средней силы ($r = 0,6867$; $p = 0,000$).

Выводы

В исследовании установлены повышенные концентрации ГЦ и цистатина С у больных хроническими заболеваниями околоносовых пазух и небных миндалин, что может свидетельствовать о наличии у этой группы пациентов ЭД. В послеоперационном периоде наблюдалось снижение концентраций этих показателей до нормальных значений, но в некоторых подгруппах они превышали показатели в контрольной группе.

Проведенный корреляционный анализ выявил положительную связь уровней ГЦ и цистатина С с заболеваниями (ХТ, ХПР, ХГС). Следовательно, они могут служить биомаркерами ЭД при хроническом риносинусите и тонзиллите. Возможно, на уровень данных маркеров можно будет ориентироваться при спорных вопросах в отношении проведения тонзилэктомии при хроническом тонзиллите и коррекции ЭД при хроническом риносинусите с целью снижения риска возникновения рецидивов. ☺

Литература

1. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16. № 1 (61). С. 4–15.
2. Котюжинская С.Г., Уманский Д.А., Погулич Ю.В., Лиходед А.Н. Патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции при нарушении системы гемостаза // Вестник Украинской медицинской стоматологической академии. 2018. Т. 18. № 3 (63). С. 320–323.
3. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17. № 2. С. 76–84.
4. Полонецкий О.Л., Полонецкий Л.З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз // Медицинские новости. 2012. № 6. С. 6–11.
5. Макулова М.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. LXIII. № 6. С. 44–54.
6. Конюх Е.А., Парамонова Н.С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2010. № 2. С. 149–151.
7. Маслянский А.Л., Звартау Н.Э., Колесова Е.П. и др. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21. № 2. С. 168–180.
8. Таглиери Н., Кениг В., Каски К. Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 10. С. 65–72.



9. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 6. С. 733–742.
10. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции in vitro // Гены & клетки. 2019. Т. XIV. № 1. С. 22–32.
11. Дорофиевко Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 107–116.
12. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.И. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
13. Шевченко О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 11. С. 25–32.
14. Лебедеженкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 4. С. 329–335.
15. Цыбииков М.Н., Лиханов И.Д., Целев В.П. и др. Содержание гомоцистеина в крови при неосложненном и осложненном остром аппендиците и хроническом парапроктите // Колопроктология. 2012. № 2 (40). С. 9–12.
16. Кулюцина Е.Р., Дружинина Т.А., Кривченкова Е.В. Распространенность предикторов сердечно-сосудистых заболеваний у здорового населения Пензенской области // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 2. С. 646–650.
17. Кулюцина Е.Р., Левашиова О.А., Денисова А.Г., Дружинина Т.А. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм генов фолатного обмена у здорового населения Пензенской области // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 2. С. 640–644.
18. Chen Y.F., Li P.L., Zou A.P. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function // Circulation. 2002. Vol. 106. № 10. P. 1275–1281.
19. Оториноларингология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
20. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Неворотин А.И. и др. Гомоцистеин вызывает повреждения не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона (экспериментальное исследование) // Нефрология. 2005. № 9 (3). С. 81–87.
21. Короленко Т.А. Цистатины – биологическая роль и нарушения в патологии // Вестник Российской АМН. 2008. № 4. С. 43–47.
22. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине // Нефрология. 2012. Т. 16. № 1. С. 22–39.
23. Бычкова М.В., Трусов Д.В., Починина Н.К., Кулюцина Е.Р. Информативность лабораторных показателей, определяемых по стандартам медицинской помощи у больных с хроническими синуситами и хроническими тонзиллитами // Вестник Тамбовского государственного университета. 2017. Т. 22. № 6. С. 1612–1620.
24. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С // Нефрология. 2005. Т. 9. № 3. С. 16–27.
25. Duncan L., Heathcote J., Djurdjev O., Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? // Nephrol. Dial. Transplant. 2001. Vol. 16. № 5. P. 1042–1046.
26. Таглиери Н., Кениг В., Каски К. Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 10. С. 65–72.
27. Ребров А.П., Куклина А.Л. Цистатин С и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии // Клиническая нефрология. 2013. № 2. С. 19–24.

Homocysteine and Cystatin C as Highly Sensitive Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Rhinosinusitis and Chronic Tonsillitis

D.V. Trusov¹, M.V. Bychkova¹, Ye.R. Kulyutsina, PhD², N.K. Pochinina, PhD²

¹ Tambov City Clinical Hospital № 3

² PIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia

Contact person: Dmitry V. Trusov, trudoc747@rambler.ru

Blood concentrations of cystatin C and homocysteine were analyzed in patients with chronic rhinosinusitis (n = 149) and chronic tonsillitis (n = 56) in order to diagnose endothelial dysfunction in this group of patients. A study conducted at the ENT Department of the Tambov City Clinical Hospital № 3 and PIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia. The analysis, using highly sensitive standardized biomarkers, revealed increased indicators of these analytes in patients with pathology, compared with the control group. Cystatin C and homocysteine are indirect criteria for the diagnosis of endothelial dysfunction and can be performed in the laboratory of any multidisciplinary medical institution.

Key words: chronic rhinosinusitis, chronic tonsillitis, endothelial dysfunction, cystatin C, homocysteine