

А. С. Никоненко, Е. В. Ермолаев, А. А. Никоненко, Д. А. Буга<sup>1</sup>, К. О. Чмуль

Запорожская медицинская академия последипломного образования

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет

## РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Целью** работы явилось изучение уровня гомоцистеина у пациентов с ССЗ ангиохирургического и кардиохирургического профиля.

**Материал и методы.** Обследовано 70 пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Средний возраст 55,7±4,2 лет. Мужчин было 56 (80,0%), женщин – 14 (20,0%).

**Результаты.** У больных выявлена склонность к гипергомоцистеинемии – 22,42±11,74 ммоль/л. Значительное повышение гомоцистеина было характерно для пациентов с сочетанием церебрального и коронарного атеросклероза (24,60±9,06 ммоль/л), и пациентов с различными проявлениями мультифокального характера атеросклеротического процесса (23,60±14,95 ммоль/л).

**Выводы.** Показатель уровня гомоцистеина может служить маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для пациентов с гипергомоцистеинемией более 30 ммоль/л в 69,2% был характерен распространенный, мультифокальный характер атеросклероза коронарного и брахиоцефального бассейнов, частота осложненного течения заболевания составила 76,9%.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, сердечно-сосудистые заболевания.

Одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является гиперхолестеринемия. Повышение общего холестерина, дислипотеидемия вызывают характерные атеросклеротические окклюзионно-стенотические поражения магистральных артерий, что сопровождается ишемическим повреждением органов-мишеней [1, 2]. Последнее время уделяется достаточно большое внимание другим механизмам возникновения и прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы: эндотелиальная дисфункция, факторы воспаления, эндокринные нарушения и т. д. [3, 4]. Вместе с тем, постоянный поиск возможности максимально широкого понимания механизмов ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, облитерирующие заболевания периферических артерий) остается актуальной и продиктована необходимостью выбора адекватной комплексной терапии. В этой связи вызывает интерес изучение роли в развитии ССЗ гомоцистеина. Так по данным ASA и TASC гипергомоцистеинемия увеличивает риск инсульта а также может быть большим фактором риска заболевания периферических артерий, чем ИБС [5, 6]. Изучение уровня гомоцистеина крови у больных с облитерирующим поражением аорты и магистральных артерий является актуальным для уточнения особенностей развития ССЗ.

**Целью работы** явилось изучение уровня гомоцистеина у пациентов с ССЗ ангиохирургического и кардиохирургического профиля.

### Материал и методы

Обследовано 70 пациентов находившихся на лечении в центре сосудистой хирургии и от-

деления кардиохирургии Запорожской областной клинической больницы. Средний возраст 55,7±4,2 лет. Лица трудоспособного возраста – 36 (51,3%), моложе 50 лет – 12 (17,1%). Мужчин было 56 (80,0%), женщин – 14 (20,0%). Пациенты обследовались в комплексе предоперационной подготовки перед хирургическими вмешательствами. Ангиовизуализация обеспечивалась методом рентгеноконтрастной ангиографии (АХИОМ Artis MP «Siemens»), мультиспиральной компьютерной ангиографии (комплекс Optima CT660), ультразвукового дуплексного сканирования (аппарат En Visor C Philips Ultrasound). Кроме стандартных клинических и биохимических анализов, производился анализ крови на липидограмму, а также определялся уровень гомоцистеина в сыворотке крови (иммуноферментный анализатор ТЕКАН, Австрия).

### Результаты

Клиническую группу пациентов составили больные, страдавшие облитерирующим атеросклеротическим поражением магистральных артерий и клапанной патологией сердца (табл. 1). Сосудистые поражения были гемодинамически значимыми (окклюзия или стеноз более 70%), что было основанием для выбора хирургического метода лечения.

В большинстве случаев – 51 (72,9%), пациенты имели значимое окклюзионно-стенотическое поражение в одном сосудистом бассейне или клапанную патологию сердца (табл. 2).

У 19 (27,1%) больных поражение магистральных артерий характеризовалось, как мультифокальное (более 2-х сосудистых бассейнов) или

распространенное (более 3-х сосудов в одном сосудистом бассейне) (табл. 3).

Основным контрольным маркером атеросклероза у больных был уровень общего холестерина крови. Несмотря на типичное атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы по данным предоперационной ангиовизуализации и интраоперационной ревизии, гиперхолестеринемия была выявлена только у 36 (51,4%) больных. В 34 (48,6%) случаях уровень общего холестерина находился в пределах референтных значений. Повышение индекса атерогенности (за счет дислипопродеидемии) выявлен в 65,7% случаев (46 больных) (табл. 4).

Показатели уровня гомоцистеина крови проанализированы в общей группе, а также в выделенных подгруппах пациентов.

Подгруппа «А» – пациенты с сочетанием церебрального и коронарного атеросклероза.

Подгруппа «Б» – пациенты с мультифокальным атеросклерозом и распространенным поражением брахиоцефальных артерий (сочетание атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, коронарных артерий, артерий нижних конечностей; множественное распространенное поражение брахиоцефальных артерий).

Подгруппа «В» – пациенты с выраженной гипергомоцистеинемией (уровень гомоцистеина крови более 30 ммоль/л).

У исследуемой группы больных с патологией сердечно-сосудистой системы отмечается склонность к гипергомоцистеинемии –  $22,42 \pm 11,74$  ммоль/л. Значительное повышение гомоцистеина характерно для пациентов с сочетанием

Таблица 1

**Клинико-анатомическая характеристика больных с облитерирующим атеросклеротическим поражением магистральных артерий и клапанов сердца**

№	Клинический характер сердечно-сосудистой патологии	Количество больных
1	Стеноз/окклюзия брахиоцефальных артерий; сосудисто-мозговая недостаточность	24
2	Мультифокальный атеросклероз магистральных артерий	11
3	Стеноз/окклюзия коронарных артерий; ИБС	25
4	Атеросклеротический стеноз аортального клапана	10
5	Всего	70

Таблица 2

**Распределение больных с поражением одного сосудистого бассейна или клапана сердца**

№	Клинический характер сердечно-сосудистой патологии	Количество больных
1	Стеноз/окклюзия ВСА	15
2	Стеноз/окклюзия подключичной артерии	4
3	Стеноз/окклюзия коронарных артерий; ИБС	22
4	Атеросклеротический стеноз аортального клапана	10
5	Всего	51

Таблица 3

**Распределение больных с мультифокальным и распространенным сосудистым поражением**

№	Клинический характер сердечно-сосудистой патологии	Количество больных
1	Стеноз/окклюзия ВСА + стеноз/окклюзия артерий нижних конечностей	3
2	Стеноз/окклюзия ВСА + стеноз/окклюзия коронарных артерий	5
3	Стеноз ВСА + стеноз/окклюзия коронарных артерий + аортальный стеноз	2
4	Стеноз/окклюзия ВСА + аортальный стеноз	1
5	Стеноз/окклюзия коронарных артерий + аортальный стеноз	3
6	Стеноз/окклюзия ВСА с двух сторон	5
7	Всего	19

Таблица 4

**Характер гиперхолестеринемии у больных с атеросклеротическим поражением сердечнососудистой системы**

Уровень холестеринемии	Количество больных (%)	Общий холестерин, ммоль/л
гиперхолестеринемия	36 (51,4)	$6,10 \pm 1,42$
норма	34 (48,6)	$4,01 \pm 1,15$

церебрального и коронарного атеросклероза ( $24,60 \pm 9,06$  ммоль/л), и пациентов с различными проявлениями мультифокального характера атеросклеротического процесса ( $23,60 \pm 14,95$  ммоль/л).

В подгруппе больных с наиболее значимой гипергомоцистеинемией ( $39,39 \pm 13,66$  ммоль/л) обнаруживается тенденция к максимальному характеру распространенности мультифокального атеросклероза. Мультифокальный распространенный характер поражение магистральных артерий у пациентов подгруппы «В» был в 69,2% (против 27,1% общей группы). Также для пациентов с выраженной гипергомоцистеинемией характерно осложненное течение заболевания. Так из 13 пациентов с коронарным и церебральным атеросклерозом подгруппы «В» в 10 (76,9%) случаях пациенты в анамнезе имели перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или мозговой ишемический инсульт (ИИ). В общей группе больных осложненное течение заболевание, характеризующееся ранее перенесенными сосудистыми осложнениями (ИМ, ИИ), было в 52,9% случаев – 37 больных из 70.

Пациенты с выраженной гипергомоцистеинемией, вошедшие в подгруппу «В», имели преимущественное поражение брахиоцефального и коронарного артериального русла, что соответствует 1-й и 2-й категории классификации атеросклеротических моделей предложенной M. De Baqu, (1980) [17].

### Обсуждение

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании особенностей патофизиологических и анатомических изменений, происходящих в результате окклюзирующих заболеваний аорты и магистральных артерий. Главенствующую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии играет атеросклероз (дислипотеидемия). Достигнуты очевидные успехи в изучении патогенеза атеросклероза, клинических особенностей и скорости течения. Современные представления о сердечно-сосудистой патологии дополнены важными данными о роли эндотелиальной дисфункции. Продолжается изучение роли белков острого воспаления (провоспалительные цитокины, их растворимые рецепторы, неоптерин и т.д.), как маркеров атеросклероза. Ряд исследований показал связь прогрессирования атеросклероза и атерокальциноза с дефицитом витамина D3 [7, 8].

На активность атеросклеротического процесса во многом влияют т. н. факторы риска, одним из которых является повышения уровня гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия присутствует в перечне факторов риска большинства зарубежных клинических рекомендаций по профилактике и лечению ССЗ [5, 6, 9].

Высокий уровень гомоцистеина ассоциирован с увеличенным риском развития инсульта, а также может быть фактором риска заболевания периферических артерий [6, 10]. Риск развития каротидного стеноза более 25% повышается в два раза у пожилых пациентов с увеличенным уровнем гомоцистеина [11].

Гомоцистеин – это непротеиногенная аминокислота, которая синтезируется из метионина в многостадийном процессе. Гомоцистеин не поступает с пищей. У взрослых уровень гомоцистеина колеблется в районе 10–11 мкмоль/л, у мужчин этот показатель обычно выше, чем у женщин. Для гипергомоцистеинемии характерно повышения уровня более 15 мкмоль/л. При концентрации гомоцистеина в плазме крови 15–30 мкмоль/л степень повышения гомоцистеина расценивают как умеренную, 30–100 мкмоль/л – среднюю, более 100 мкмоль/л – тяжелую. Самыми частыми причинами повышения уровня гомоцистеина являются витаминдефицитные состояния. Так недостаток фолиевой кислоты приводит к тому, что фермент 5,10-тетрагидрофолатредуктаза, обеспечивающий превращение гомоцистеина в метионин, не выполняет этого в достаточном объеме. Снижение уровня гомоцистеина может быть достигнуто при достаточном употреблении такого витамина, как фолиевая кислота [12, 13].

Отношение к терапевтической модификации гипергомоцистеинемии, как меры профилактики прогрессирования ССЗ, на сегодняшний день, не однозначное. Издательский комитет Клинических рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями сонных и позвоночных артерий (ACCF/AHA Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease, 2011) считает недостаточными доказательства для утверждения рекомендации за или против использования витаминных добавок для коррекции гипергомоцистеинемии у пациентов с заболеванием экстракраниальных артерий головного мозга. В документе обращено внимание на то, что гипергомоцистеинемия является только маркером риска у пациентов с ИБС, и витаминотерапия, вероятно, не влияет на клинический результат лечения. Однако авторы свои выводы основывают только на отдельных исследованиях, которые не подтвердили пользу снижения гипергомоцистеинемии терапией В-комплексом [14, 15]. В тоже время мета-анализ 8 рандомизированных исследований показал, что дополнение фолиевой кислоты уменьшало риск инсульта на 18% [16].

Полученные результаты проведенного нами исследования подтверждают роль гипергомоцистеинемии, как маркера ССЗ – у больных с патологией сердечно-сосудистой системы отмечается склонность к гипергомоцистеинемии. Также, обращает внимание выявленная зависимость уров-

ня гіпергомоцистеинемии и тяжести течения ССЗ. Так у подгрупи больных с выраженной гипергомоцистеинемией обнаруживается тенденция к распространенному, мультифокального характеру атеросклероза коронарного и брахиоцефального бассейнов, отмечается склонностью к осложненному течению ССЗ. Данные исследования могут быть обоснованием для оптимизации терапии больных ССЗ, дифференцированного введения в комплекс терапии препаратов корректирующих гипергомоцистеинемии. Особенно это может быть актуально в аспекте улучшения результатов хирургической реваскуляризации ишемизированных органов.

## Выводы

1. Показатель уровня гомоцистеина может служить маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Гипергомоцистеинемия ассоциируется с преимущественным поражением коронарного и брахиоцефального сосудистого бассейна.

3. У пациентов с гипергомоцистеинемией более 30 ммоль/л в 69,2% отмечается тенденция к распространенному, мультифокального характера атеросклерозу коронарного и брахиоцефального бассейнов, частота осложненного течения заболевания составляет 76,9%.

## Список литературы

- American Heart Association «2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults» // *Circulation* – 2013. – P. 55–59.
- Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H., et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Cardiol.* – 2013. – P. 118–121.
- Montorsi F., Briganti A., Salonia A. et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease // *Eur. Urol.* – 2003. – Vol. 44. – P. 360–364.
- Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace // *Circulation* – 2006. – Vol. 113. – P. 1708–1714.
- Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease // *Journal of the American College of Cardiology* – 2011 – Vol. 57. – No. XX.
- INTER-SOCIETY CONSENSUS for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *Eur J Vasc Endovasc Surg* – 2007. – Vol 33. – Supplement 1.
- Brekke H. K., Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study // *Pediatric Diabetes* – 2007. Vol. 8 – № 1. – P. 11–14.
- Svoren B. M., Volkening L. K., Wood J. R., Laffel L. M. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus // *Journal of Pediatrics* – 2009. – Vol. 154. – № 1. – P 132–134.
- The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European stroke initiative recommendations for stroke management // *Cerebrovascular Disease* – 2003. – Vol. 16. – P 311–337.
- Yang Q., Botto L. D., Erickson J. D., Berry R. J., Sambell C., Johansen H., Friedman J. M. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002 // *Circulation* – 2006. – Vol. 113. – P. 1335–1343.
- Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 91. – P. 286–332.
- Lentz S. R., Haynes W. G. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? // *Clev. Clin. J. Med.* – 2004. – Vol. 71. – P. 729–734.
- Virtanen J. K., Voutilainen S., Alfthan G. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study // *J. Intl. Med.* – 2005. – Vol. 257. – P. 255–262.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial // *JAMA* – 2004. – Vol. 75. – P. 291–565
- Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J., et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1567–1577.
- Wang X., Qin X., Demirtas H., Li J., Mao G., Huo Y., Sun N., Liu L., Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: A meta-analysis // *Lancet* – 2007. – Vol. 369. – P. 1876–1882.
- DeBakey M. E. The development of vascular surgery // *Cardiovasc. Res. Cent. Bull.* – 1980. – Vol. 19. – P. 5–32.

Стаття надійшла до редакції 16.09.2016

О. С. Никоненко, Є. В. Єрмолаєв, А. О. Никоненко<sup>1</sup>, Д. А. Буга, К. О. Чмуль

Запорізька медична академія післядипломної освіти

<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет

## РОЛЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ В ПРОГРЕСУВАННІ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Обстежено 70 пацієнтів з патологією серцево-судинної системи. Середній вік 55,7±4,2 років. Чоловіків було 56 (80,0%), жінок - 14 (20,0%). У хворих відмічена схильність до гіпергомоцистеїнемії –

22,42±11,74 ммоль/л. Підвищення гомоцистеїну було характерно для пацієнтів з поєднанням церебрального і коронарного атеросклерозу (24,60±9,06 ммоль/л), та для пацієнтів із різними проявами мультифокального атеросклеросклеротичного процесу (23,60±14,95 ммоль/л). У пацієнтів з гіпергомоцистеїнемією більше 30 ммоль/л в 69,2% відзначена тенденція до поширеного, мультифокального характеру атеросклерозу коронарного і брахіоцефальних басейнів, частота ускладненого перебігу захворювання становила 76,9%.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, серцево-судинні захворювання.

*O. S. Nykonenko, Y. V. Yermolayev., A. O. Nykonenko<sup>1</sup>, D. A. Buga, K. O. Chmul*  
*Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education*  
<sup>1</sup> *Zaporizhzhia State Medical University*

## THE ROLE OF HOMOCYSTEINE IN PROGRESSING OF VASCULAR DISEASES

The study demonstrated the treatment results of 70 patients with vascular and heart disease. The average patients age was 55,7±4,2. There were 56 (80,0%) men and 14 (20,0%) women.

Within patients there was revealed a tendency to hyperhomocysteinemia - 22,42±11,74 mmol/l. The significant increase of homocysteine was typical for patients with a combination of cerebral and coronary atherosclerosis (24,60±9,06 mmol/l), and patients with various manifestations of multifocal nature of the atherosclerotic process (23,60±14,95 mmol/l). For 69,2% patients with indicator of hyperhomocysteinemia more than 30 mmol/l it was typical widespread, multifocal nature of atherosclerosis of coronary and brachiocephalic arteries. In this case the frequency of complications was 76,9%.

**Key words:** homocystein, vascular and heart disease.