

УДК 617.58:616.13-004.6-074:616.15

ЗНАЧЕНИЕ ГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В РАЗВИТИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Подрезенко Е.С.,
Никифорова А.А., Антюфриева Д.А.***ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru*

Проведена сравнительная оценка показателя общего гомоцистеина у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей в зависимости от длительности заболевания. У больных с большей длительностью течения заболевания установлено статистически значимое увеличение концентрации общего гомоцистеина. У пациентов с длительностью артериальной ишемии до 10 лет установлена умеренная степень гомоцистеинемии. Промежуточная гомоцистеинемия выявлена в 13,4% случаев у пациентов с давностью заболевания более 10 лет. Таким образом, наряду с общеизвестными факторами риска (гиперлипидемия, курение, избыточная масса тела, артериальная гипертензия) в развитии облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей гомоцистеин является важным самостоятельным фактором риска раннего развития и быстрого прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: гомоцистеин, фактор риска, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей**IMPORTANCE OF HOMOCYSTEINEMIA AT DEVELOPMENT
OF ATEROSCLEROSIS OBLITERANS OF LOWER EXTREMITIES' VESSELS****Vinnik Y.S., Dunaevskaya S.S., Podrezhenko E.S., Nikiforova A.A., Antyufrieva D.A.**
*SBEI HPE «KrasSMU named after prof. V.F. Voyno- Jaseneckiy» Ministry of public health Russia,
Krasnoyarsk, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru*

Comparative estimation of index general homocystein of patients with atherosclerosis obliterans of lower extremities' vessels depending on length of disease was done. Statistically significant increase of general homocystein's concentration was determined at patients with longer length of disease. Moderate degree of homocysteinemia was developed at patients with arterial ischemia length under 10 years. Intermediate of homocysteinemia was developed at 13,4% cases of patients with length of disease more than 10 years. Consequently, at development of atherosclerosis obliterans of lower extremities' vessels hand in hand with generally known risk factors (hyperlipemia, smoking, redundant body weight, arterial hypertension) homocystein is important independent risk factor of early development and fast progressing of disease.

Keywords: homocystein, risk factor, atherosclerosis obliterans of lower extremities' vessels

Патология сердечно-сосудистой системы остается лидирующей в структуре заболеваемости и летальности среди населения всего мира. При этом облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей находится на первом месте среди заболеваний периферических артерий различного генеза. Наиболее тяжелым осложнением заболевания являются ампутации нижних конечностей, частота которых достигает 24%, а после реконструктивных операций – 10%. Развитие критической ишемии, сопровождающейся гангреной нижней конечности, наблюдается у 10–40% больных с давностью заболевания от 3 до 5 лет. В структуре инвалидности окклюзирующие заболевания артерий нижних конечностей занимают второе место [3, 4].

Развитие атеросклероза является многофакторным заболеванием, основные это – гиперхолестеринемия, артериальная гипертония, курение, сахарный диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни, пожилой

и старческий возраст. Сравнительно недавно к факторам риска развития атеросклероза стали относить гипергомоцистеинемия. Многие из этих факторов взаимосвязаны, а сочетание двух или нескольких факторов резко увеличивает риск развития атеросклероза [5, 6, 7].

Не вызывает сомнений тот факт, что в патогенезе сосудистых повреждений и атеросклероза важную роль играют циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянты. Известно, что гомоцистеин может способствовать окислению липопротеидов низкой плотности, нарушению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и коагуляционного каскада. Гипергомоцистеинемия сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов. При длительном воздействии повышенных концентраций гомоцистеина усиливается атерогенез, что, несомненно, увеличивает риск развития прогрессиру-

ющего течения заболевания. Гомоцистеин является маркером прогнозирования летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях. В связи с этим является актуальным изучение метаболизма гомоцистеина при облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей [1, 2].

Целью исследования явилась оценка значения показателя гомоцистеина у больных ОАСНК в зависимости от длительности артериальной ишемии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 55 больных ОАСНК, находившихся на лечении в НУЗ ДКБ на ст. Красноярск ОАО РЖД с 2011 по 2014 г., из них 46 мужчин (84%) и 9 женщин (16%). Средний возраст больных составил 68,4 лет, из них средний возраст женщин 73,8 лет, а мужчин – 67,8 лет. Все больные были с ишемией ПА–III степени согласно классификации Фонтейна – Покровского и мультифокальным поражением артерий нижних конечностей.

При изучении давности заболевания было принято решение больных разделить на три группы. В 1 группу (до 5 лет от начала заболевания) вошли 15 человек. Во 2 группу (до 10 лет) отобрано 25 человек. Заболеваемость более 10 лет в 3 группе составила 15 человек.

Среди мужчин 38 (69%) пациентов курит, курильщики 30% больных. Среди обследуемых женщин такой фактор отсутствует, хотя 2 пациентки курили в течение 15 лет до установления диагноза ОАСНК.

Гипертоническая болезнь в анамнезе выявлена у 76% мужчин, в 3 случаях известно о ранее перенесенных острых нарушениях мозгового кровообращения. У женщин 16% страдали повышением артериального давления.

У женщин индекс массы тела составил в среднем 26, что соответствует избыточному весу (маркер метаболических изменений), а у мужчин от 30 и выше – что является признаком ожирения (тучности). Малоактивный образ жизни отмечало 65% мужчин и 16% женщин. Осложняющими течение хронической артериальной недостаточности являются диабет и диабетическая ангиопатия, которые были выявлены у 5% мужчин и 2% женщин.

При обследовании пациентов были применены физикальные, лабораторные и инструментальные методы. При инструментальном методе всем больным выполняли ультразвуковую доплерографию артерий нижних конечностей и по показаниям компьютерную ангиографию. Также были проведены общеклинические лабораторные исследования. В качестве показателей состояния липидного обмена были выбраны концентрации общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности, или α -холестерина (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также индекса атерогенности по Климову (ИА). Расчет ИА производился по формуле: $ХС - ХС ЛПВП / ХС ЛПВП$.

Определение общего гомоцистеина производили методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на приборе Athitect i2000 фирмы Abbot, который является модульной системой с хемилюминесцентной технологией Chemiflex.

Оценка степени гомоцистеинемии трактовалась следующим образом: умеренная гипергомоцистеине-

мия диагностировалась в том случае, если уровень гомоцистеина в крови был в пределах 15–30 мкмоль/л, промежуточная – от 30 до 100 мкмоль/л, а более 100 мкмоль/л – тяжелая.

Полученные результаты обрабатывались с помощью стандартных статистических программ Microsoft Office Excel 2007. Для всех показателей определяли средние значения (М), а также стандартное отклонение (s). Для оценки степени достоверности различий между группами использовали простой критерий Стьюдента (t). Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя полученные данные показателей липидного обмена у больных ОАСНК было отмечено увеличение показателя общего холестерина в 1 группе больных ($6,34 \pm 0,72$), и достоверное снижение показателя с увеличением давности заболевания ($5,40 \pm 0,72$). Снижение показателя общего холестерина в группе больных с большей давностью заболевания, возможно, связано с длительным приемом препаратов группы статины. ЛПНП достоверно возрастали во 2 и 3 группах больных ($3,76 \pm 0,52$ и $4,48 \pm 1,81$ соответственно). По-видимому, изменения в показателях общего холестерина происходили преимущественно за счет ЛПНП. ЛПВП значительно отличались от показателей контроля в 1 и во 2 группах ($1,83 \pm 0,45$ и $1,72 \pm 0,31$ соответственно). Достоверное увеличение триглицеридов отмечалось во 2 и 3 группах больных ($1,71 \pm 0,37$ и $2,03 \pm 0,39$ соответственно). Таким образом, наиболее высокие показатели индекса атерогенности регистрировались во 2 и 3 группах пациентов ОАСНК ($3,19 \pm 0,87$ и $4,42 \pm 0,68$ соответственно). При этом реципрокное соотношение (высокий уровень триглицеридов и сниженный ЛПВП), наблюдалось только в 3 группе больных. По-видимому, при длительности заболевания активация нейроэндокринной системы стимулирует липолиз, что приводит к повышению в крови и клеточных мембранах уровня триглицеридов, жирных кислот и холестерина. Вышеуказанная тенденция к преобладанию атерогенного сдвига в 3 группе и, напротив, нормализация антиатерогенных фракций в 1 группе больных подтвердилась при анализе средних значений индекса атерогенности.

Концентрация общего гомоцистеина плазмы крови закономерно и достоверно возрастает в группах больных по мере увеличения длительности артериальной ишемии. Показатель гомоцистеина у пациентов 1-й группы был увеличен на 49%, во 2-й группе на 124%, в 3-й группе – на 180%. Полученные результаты представлены ниже (табл. 1).

Таблица 1

Показатели липидного обмена и общего гомоцистеина в зависимости от длительности артериальной ишемии

Показатели	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа
Общий холестерин, ммоль/л	4,21 ± 0,18	6,34 ± 0,72*	6,32 ± 0,81*	5,40 ± 0,72*
ЛПНП, ммоль/л	2,64 ± 0,17	3,02 ± 0,27	3,76 ± 0,52*	4,48 ± 1,81*
ЛПВП, ммоль/л	1,16 ± 0,11	1,83 ± 0,45*	1,72 ± 0,31*	1,03 ± 0,36
Триглицериды	0,88 ± 0,08	1,47 ± 0,54	1,71 ± 0,37*	2,03 ± 0,39*
Индекс атерогенности	2,74 ± 0,34	2,36 ± 0,55	3,19 ± 0,87*	4,42 ± 0,68*
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	8,34 ± 1,23	12,5 ± 2,66*	18,7 ± 2,13*	23,4 ± 3,23*

Примечание. *Достоверность различий по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$.

При оценке степени гомоцистеинемии у всех пациентов с давностью заболевания до 10 лет отмечена умеренная степень гипергомоцистеинемии. При давности за-

болевания более 10 лет в 86,6% случаев зарегистрирована умеренная степень гипергомоцистеинемии и в 13,4% – промежуточная степень (табл. 2).

Таблица 2

Степени гипергомоцистеинемии в зависимости от длительности артериальной ишемии

Степени гипергомоцистеинемии	1 группа	2 группа	3 группа
Умеренная 15–30 мкмоль/л	100%	100%	86,6%
Промежуточная 30–100 мкмоль/л	0%	0%	13,4%
Тяжелая более 100 мкмоль/л	0%	0%	0%

При давности заболевания 5 лет и менее в липидном профиле пациентов регистрируется дислипидемия с повышением показателя общего холестерина и фракции ЛПВП. Повышение показателей во всех фракциях липопротеидов отмечается у пациентов ОАСНК с давностью заболевания от 5 до 10 лет. У больных с длительным течением заболевания установлено статистически значимое увеличение концентрации проатерогенных липидов – ЛПНП и триглицеридов, с повышением индекса атерогенности; низкий уровень антиатерогенного холестерина – ЛПВП. Нарушения липидного обмена у больных ОАСНК прогрессируют прямо пропорционально тяжести ишемии нижних конечностей и более выражены у больных с длительностью заболевания более 10 лет.

У всех обследованных нами пациентов выявлена гомоцистеинемия, которая достоверно возрастала в зависимости от длительности артериальной ишемии. У пациентов с давностью заболевания более 10 лет в 13,4% случаев регистрировалась проме-

жуточная степень гомоцистеинемии. Надо заметить, что очень важно выявлять отклонения по содержанию общего гомоцистеина в плазме крови человека как можно раньше, так как его повышение на 5 мкмоль/л приводит к повышению риска тромбозов, аналогично повышению уровня холестерина на 0,5 ммоль/л.

Список литературы

1. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Клиническая медицина. – 2001. – № 6. – С. 7–14.
2. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Гипергомоцистеинемия: фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50. – С. 24–29.
3. Кошкин В.М. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 4. – С. 72–75.
4. Лагутчев В.В., Щупакова А.Н. Особенности холестеринового профиля сыворотки крови у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с клинической манифестацией атеросклероза мозговых, коронарных и мезентериальных артерий // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9 № 3. – С. 35.

5. Подрезенко Е.С., Дунаевская С.С. Особенности показателей липидного профиля у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Врач-аспирант. – 2014. – № 5(66). – С. 96–100.

6. Суковатых Б.С., Князев В.В. Прогнозирование развития критической ишемии у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 45–49.

7. Grundy S.M., Cleeman, Merz C.N. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 227–239.

References

1. Muhin N.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. Gipergomocisteinemija kak faktor riska razvitija zabojevanij serdečno-sosudistoj sistemy // Kliničeskaja medicina. 2001. no. 6. pp. 7–14.

2. Bondar' I.A., Klimontov V.V. Gipergomocisteinemija: faktor riska sosudistyh oslozhenij saharnogo diabeta // Problemy jendokrinologii. 2004. T. 50. pp. 24–29.

3. Koshkin V.M. Obliterirujushhij ateroskleroz nizhnih konechnostej // Kliničeskaja farmakologija i terapija. 2005. no. 4. pp. 72–75.

4. Lagutchev V.V., Shhupakova A.N. Osobennosti holesterinovogo profilja syvorotki krovi u pacientov s obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej v sochetanii s kliničeskoj manifestaciej ateroskleroza mozgovyh, koronarnyh i

mezenterial'nyh arterij // Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2010. T. 9 no. 3. pp. 35.

5. Podrezhenko E.S., Dunaevskaja S.S. Osobennosti pokazatelej lipidnogo profilja u bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom sosudov nizhnih konechnostej // Vrach-aspirant. 2014. no. 5(66). pp. 96–100.

6. Sukovatyh B.S., Knjazev V.V. Prognozirovanie razvitija kritičeskoj ishemii u bol'nyh hroničeskimi obliterirujushhimi zabojevanijami arterij nizhnih konechnostej // Hirurgija. 2008. no. 3. pp. 45–49.

7. Grundy S.M., Cleeman, Merz C.N. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines // Circulation. 2004. Vol. 110. pp. 227–239.

Рецензенты:

Якимов С.В., д.м.н., профессор кафедры «Общая хирургия им. проф. М.И. Гульмана», КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Маркелова Н.М., д.м.н., доцент кафедры «Общая хирургия им. проф. М.И. Гульмана», КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.