

УДК 616.13-031.62-002.2-004.6-089

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ: ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ И РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ

© Лазаренко В.А.¹, Бобровская Е.А.¹, Сорокин А.В.²

¹ Кафедра хирургических болезней ФПО, ² кафедра внутренних болезней ФПО
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru

В статье представлены результаты клинического исследования маркера повреждения сосудистой стенки гомоцистеина у 68 больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после реконструктивных вмешательств. Проводилось исследование системного и местного уровня гомоцистеина. Установлена исходно высокая концентрация гомоцистеина как в системном, так и в местном кровотоке. Местная концентрация гомоцистеина превышала системную на 48,49% ($p=0,008$), что является неблагоприятным фактором с позиции влияния на функциональное состояние эндотелия. После реконструктивных вмешательств содержание гомоцистеина в оперированной конечности снижается на 26,23% ($p=0,052$), однако остается достаточно высоким ($22,38\pm 2,59$). Системная концентрация значимо не меняется относительно дооперационных значений ($20,77\pm 3,0$). Высокие значения показателя, сохраняющиеся и в послеоперационном периоде, являются прогностически неблагоприятным фактором риска. В связи с этим в до и после операционном периоде необходим мониторинг уровня гомоцистеина и его коррекция.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, гомоцистеин, реконструктивные операции.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA: PERIPHERAL ATHEROSCLEROSIS AND RECONSTRUCTIVE SURGERY

Lazarenko V.A.¹, Bobrovskaya E.A.¹, Sorokin A.V.²

¹ Department of Surgery of FPE, ² Department of Internal Medicine of FPE of Kursk State Medical University, Kursk

The article comprises clinical data on homocystein levels as a major marker of artery wall damage in 68 patients with lower limbs atherosclerosis obliterans before and after reconstructive surgery. Homocystein concentration has been measured on both systemic and local levels. Our data showed high initial levels of homocystein in the systemic and local circulation. Local homocystein concentration was 48.49% higher ($P=0.008$) than systemic which is considered to be a negatively affected endothelial function. After reconstructive surgery homocystein was decreased in 26.23% ($P=0.052$) but continued to be high (22.38 ± 2.59) in the affected limb. Systemic homocystein concentration was relatively unchanged compared to presurgical levels (20.77 ± 3.0). Finally, the remained high concentration of homocystein in systemic and local circulation in the postoperative period is considered as adverse prognostic criteria. In conclusion, homocystein circulation levels should be monitored and adjusted in post- and perioperative periods.

Keywords: atherosclerosis obliterans, homocystein, reconstructive surgery.

В настоящее время воспалительный процесс при атеросклерозе рассматривается как следствие ответной реакции эндотелия артерий на повреждающее действие атерогенных факторов, к которым относят окисленные липопротеины низкой плотности, С-реактивный белок, антифосфолипидные антитела, гипергомоцистеинемию, цитокины [12, 13, 15].

Определение в крови факторов повреждения сосудистой стенки является косвенным методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции [1]. По современным представлениям, дисфункция эндотелия является ведущим патогенетическим звеном при гипергомоцистеинемии. Отмечено, что при гипергомоцистеинемии часть гомоцистеина связывает весь доступный пул оксида азота и переходит в нитрозотиолы, снижая внутриклеточно биодоступность оксида азота. Другая часть гомоцистеина подвергается аутоокислению с образованием перекиси, суперок-

сидных и гидроксидных радикалов, блокируя ферментные системы в окислительно-восстановительных реакциях, что лежит в основе теории «окислительного стресса» [4, 6].

В многочисленных работах отмечено, что гипергомоцистеинемия является маркером высокого риска атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферических сосудов [7]. Показано, что уровень гомоцистеина является независимым предиктором развития ишемической болезни сердца и сопряжен с прогрессированием атеросклеротического процесса коронарных артерий [6], окклюзией венозных шунтов после реваскуляризации миокарда [9], рестенозом после ангиопластики и стентирования коронарных артерий [10, 11], а также является прогностическим маркером высокого риска смертности больных после коронарного шунтирования [8].

Гомоцистеин рассматривается также как фактор риска тромботических осложнений после

операций на аорте и магистральных артериях у пациентов молодого возраста [3, 5]. С.Г. Сухановым и О.Н. Таубер (2007) было показано, что увеличение уровня гомоцистеина в плазме крови приводит к повреждению сосудистого эндотелия с развитием тромбофилии и прогрессированию атеросклеротического процесса [6]. Оказывая прямое повреждающее действие на эндотелиоциты, гомоцистеин ингибирует активацию антиромбина III, экспрессию тромбомодулина и оксида азота, снижает синтез простаглицина, повышает агрегационные и адгезивные свойства тромбоцитов и блокирует связывание тканевого активатора плазминогена эндотелиоцитами [14].

В связи с этим представляет интерес изучение содержания уровня гомоцистеина как в системном, так и в местном кровотоке у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и степень его изменения на фоне оперативного вмешательства.

Цель исследования – определение маркеров повреждения сосудистой стенки: системного и местного уровня гомоцистеина у больных облитерирующим атеросклерозом магистральных артерий нижних конечностей до и после реконструктивных вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 68 пациентов, мужчин, средний возраст $59,7 \pm 16,3$ года, страдающие облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, со II Б – III степенью хронической артериальной недостаточности нижних конечностей по классификации R. Fontaine – A.B. Покровского, находившиеся на лечении в клинике хирургических болезней ФПО Курского государственного медицинского университета (Россия, г. Курск) на базе областной клинической больницы г. Курска. По характеру выполненного хирургического вмешательства больные распределены на три подгруппы: аорто-бедренное шунтирование (АБШ) (n=20), бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) (n=32) и рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование подвздошных артерий (n=16).

Уровень гомоцистеина в крови пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы "eBioscience" (Австрия).

Образцы сыворотки крови брали до операции и через 5 дней после хирургического вмешательства. Кровь для исследования забирали натощак в утренние часы из локтевой вены после получения письменного информированного согласия каждого пациента. Для диагностики местной концен-

трации гомоцистеина в пораженной конечности определяли содержание последнего в плазме крови, взятой из подкожной вены тыла стопы [2].

Статистический анализ результатов исследования производили с помощью компьютерной программы статистической обработки данных путем вычисления средних арифметических (M) и средних ошибок средних (m). Оценка достоверности различия средних значений производили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания гомоцистеина до и после оперативного вмешательства представлен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у пациентов с облитерирующим атеросклерозом магистральных артерий нижних конечностей установлена исходно высокая концентрация гомоцистеина как в системном, так и в местном кровотоке. При этом местная концентрация гомоцистеина статистически значимо превышала системную на 48,49% ($p=0,008$), что является неблагоприятным фактором с позиции влияния на функциональное состояние эндотелия. После оперативного вмешательства содержание гомоцистеина в местном кровотоке несколько снижается относительно дооперационного значения на 26,23% ($p=0,052$), однако остается достаточно высоким, статистически не значимо (7,75%, $p=0,68$) превышая системный уровень. Сохраняются высокие значения гомоцистеина и в системном кровотоке после операции.

Уровень гомоцистеина проанализирован по отдельности в подгруппах больных в зависимости от варианта реконструктивной операции. Анализ содержания гомоцистеина при различных методах оперативного лечения представлен в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у всех пациентов отмечено исходно высокое значение показателя гомоцистеина. При этом его концентрация в местном кровотоке статистически значимо превышала системный уровень на 67,74% ($p=0,05$) при поражении аорто-бедренного сегмента, на 56,26% ($p=0,04$) при поражении бедренно-подколенного сегмента. В группе пациентов, которым предполагалась рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование подвздошных артерий, местная концентрация также превосходила системную на 20,6%, однако не носила статистически значимого характера ($p=0,55$), возможно за счет невыраженного атеросклеротического поражения артериального русла.

Таблица 1

Результаты исследования гомоцистеина до и после оперативного вмешательства, М±m

Показатель	Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л		Достоверность различий относительно системной концентрации
	Системный кровоток (n=68)	Местный кровоток (n=68)	
До операции	20,43±1,97	30,34±3,13	p=0,008
После операции	20,77±3,0	22,38±2,59*	p=0,68

Примечание: * – p ≤ 0,05 относительно до операционного уровня.

Таблица 2

Результаты исследования гомоцистеина при различных методах оперативного лечения, М±m

Вид оперативного вмешательства	Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л			Достоверность различий относительно системной концентрации
		Системный кровоток	Местный кровоток	
АБШ (n=20)	до операции	19,94±3,06	33,46±6,2	p=0,05
	после операции	23,2±6,38	15,56±0,79*	p=0,24
БПШ (n=32)	до операции	17,48±1,62	27,31±4,47	p=0,04
	после операции	16,53±2,49	19,18±3,09	p=0,50
Рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование подвздошных артерий (n=16)	до операции	26,95±6,63	32,5±6,38	p=0,55
	после операции	26,21±8,72	37,29±8,19	p=0,36

Примечание: * – p < 0,05 относительно до операционного уровня.

В послеоперационном периоде системная концентрация статистически значимо не меняется относительно дооперационных значений. Концентрация гомоцистеина в оперированной конечности относительно дооперационного уровня снижается на 46,5% (p=0,006) после аортобедренного шунтирования, на 29,75% (p=0,14) после бедренно-подколенного шунтирования, однако остается достаточно высокой и статистически значимо не отличается от системной.

После рентгенэндоваскулярной ангиопластики и стентирования подвздошных артерий концентрация гомоцистеина статистически значимо не изменилась как в системном, так и местном кровотоке.

Таким образом, у пациентов с облитерирующим атеросклерозом магистральных артерий нижних конечностей отмечается повышенный уровень гомоцистеина. Высокие значения последнего сохраняются и в послеоперационном периоде как в системном, так и в местном кровотоке, что является прогностически неблагоприятным фактором риска. В до- и послеоперационном периоде необходим мониторинг уровня гомоцистеина и его коррекция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васина Л.В. Маркеры апоптоза и дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 4 (12). – С. 5-10.
2. Кузнецов М.Р., Болдин Б.В., Кошкин В.М., Родионов С.В., Туркин П.Ю., Хаитов М.Р., Воронцов В.М., Пинегин Б.В. Прогнозирование отдаленных результатов оперативного лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С.106-112.
3. Кустов И.А., Аракелян В.С., Тутов Е.Г., Плющ М.Г., Фокина Н.С., Самсонова Н.Н. Антифосфолипидные антитела и гипергомоцистеинемия как факторы риска тромботических осложнений после операции на аорте и магистральных артериях у пациентов молодого возраста // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 46-53.
4. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймуродова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. – М. : Триада-Х, 2005. – 216 с.
5. Наумов А.В., Гриневич Т.Н., Найдина В.М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 1 (49). – С. 9-19.
6. Суханов С.Г., Таубер О.Н. Гипергомоцистеинемия и коронарный атеросклероз // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2007. – № 2 (52). – С. 285-293.
7. Cavusoglu E. Editorial comment: plasma homocysteine, coronary risk factors and serum nitrite in coronary artery disease and vascular syndrome X // Anadolu-Cardiol. Derg. – 2003. – Vol. 3, N 1. – P. 35-37.
8. El-Khairi L., Vollset S.E., Refsum H. Plasma total cysteine, mortality, and cardiovascular disease hospi-

- talizations: the Hordaland Homocysteine Study // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49, N 6, Pt. 1. – P. 895-900.
9. *Iwama Y., Mokuno H., Watanabe Y.* Relation between plasma homocysteine levels and saphenous vein graft disease after coronary artery bypass grafts // *Jpn. Heart J.* – 2001. – Vol. 42. – P. 553-562.
 10. *Koch W., Ndrepepa G., Mehilli J.* Homocysteine status and polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase are not associated with restenosis after stenting in coronary arteries // *Arterioscler. Thromb. Biol.* – 2003. – Vol. 23, N 12. – P. 2229-2234.
 11. *Kumbasar S.D., Dincer I., Ertas F.* Hyperhomocysteinemia and restenosis // *J. Cardiovasc. Risk.* – 2001. – Vol. 8, N 1. – P. 9-13.
 12. *Ridker P.M.* Role of inflammation in the development of atherosclerosis. // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 2. – P. 57-59.
 13. *Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N.* C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 391-397.
 14. *Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Cook N.R.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. // *N. Engl. J. Med.* – Vol. 347, N 20. – P. 1557-1565.
 15. *Williams K. T., Schalinske K. L.* Homocysteine metabolism and its relation to health and disease // *Biofactors.* – 2010. – Vol. 36, N 1. – P. 19-24.