

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ — ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

*А.С. Петриков¹, Я.Н. Шойхет¹, В.И. Белых¹, Г.И. Костюченко²,
Е.Ф. Котовщикова¹, И.Г. Перегудова¹*

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития РФ (г. Барнаул)

²Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН
(г. Новосибирск)

В исследовании было изучено содержание гомоцистеина (ГЦ) сыворотки крови у 92-х пациентов (основная группа) в возрасте от 14 до 69 лет с документально подтвержденными тромбозами глубоких вен (ТГВ) и у 156 лиц контрольной группы в возрасте от 20 до 67 лет. В основную группу вошли 46 мужчин и 46 женщин. В основной группе содержание ГЦ составило $13,10 \pm 0,97$ мкмоль/л, а в группе контроля — $9,95 \pm 0,47$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) в основной группе встречалась у 76,1 % больных, в контроле — у 18,6 % ($p < 0,001$). У мужчин основной группы содержание ГЦ составляло $13,9 \pm 1,0$ мкмоль/л, у женщин — $12,4 \pm 0,96$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Установлено, что относительный риск (ОР) возникновения и развития ТГВ с учетом уровня ГЦ в целом возрастает в 2,4–3,3 раза. У больных в возрасте 45 лет и младше с ГГЦ в диапазоне 11,1–15,0 мкмоль/л ОР возникновения и развития ТГВ увеличивается в 3,2 раза, а в возрасте старше 45 лет — в 2,4 раза, тогда как у пациентов в возрасте 45 лет и младше при ГГЦ $\geq 15,1$ мкмоль/л ОР возникновения и развития ТГВ увеличивается в 4,5 раза, а в возрасте старше 45 лет — в 7,2 раза. ГГЦ является независимым фактором риска ТГВ у пациентов, проживающих на юге Западной Сибири.

Ключевые слова: гомоцистеин сыворотки, гипергомоцистеинемия (ГГЦ), тромбоз глубоких вен (ТГВ), риск тромбоза глубоких вен

Петриков Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии им. И. И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС лечебного факультета, зам. декана ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: petricov_alex@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. И. И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС лечебного факультета ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, рабочий телефон: 8(385-2) 366-165

Белых Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З. С. Баркагана ГБОУ ВПО «Алтайский

государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: vib54@rambler.ru

Костюченко Геннадий Иванович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии Сибирского отделения РАМН, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Котовщикова Елена Федоровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З. С. Баркагана ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: vib54@rambler.ru

Перегудова Ирина Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З. С. Баркагана ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: vib54@rambler.ru

Введение. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) является острым состоянием, развивающимся в результате комплексного воздействия ряда факторов. В общей популяции ежегодно фиксируют 50–70 новых случаев заболевания на 100 000 населения. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз (до 200 случаев на 100 000 населения в год) [3]. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является независимым фактором риска ТГВ, при этом важным является содержание гомоцистеина (ГЦ) сыворотки крови [1, 4]. Однако в некоторых исследованиях не была установлена связь ГГЦ с венозными тромбозами [5].

Цель исследования — оценить риск возникновения ТГВ у больных с ГГЦ.

Материалы и методы. В основу работы положены данные о 248-ми лицах, из которых были сформированы 2 группы — основная и контрольная. Критерием включения в основную группу служило наличие ТГВ, документально подтвержденного при дуплексном сканировании в В-режиме. Критериями исключения из данной группы были онкологические заболевания, скелетные травмы и переломы, длительная иммобилизация, оперативные вмешательства, острые инфекции, возраст пациентов старше 70 лет. Основную группу составили 92 пациента с ТГВ. Среди них было 46 мужчин и 46 женщин в возрасте от 14 до 69 лет. Средний возраст больных этой группы составил $39,7 \pm 2,8$ года, мужчин — $41,5 \pm 4,2$ года, женщин — $38,0 \pm 3,6$ года. Больные отбирались последовательно, слепым методом. В группу контроля были включены 156 здоровых людей, у которых никогда не возникало венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Среди них было 120 мужчин и 36 женщин. Возраст пациентов в группе колебался от 20 до 67 лет. У всех лиц было исследовано содержание ГЦ.

Уровень ГЦ определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы Axis (Норвегия) по стандартным методикам. За верхнюю границу ГЦ у лиц, проживающих в регионе Западной Сибири, принимали $11,0$ мкмоль/л ($x = 9,6 + 2SD$) [2]. В исследовании было изучено следующее: среднее содержание ГЦ, частота ГГЦ, а также риск возникновения ТГВ с учетом возраста (45 лет и младше и старше 45 лет) в анализируемых группах.

Результаты исследования обрабатывались современными методами медико-биологической статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft

Office, программного пакета Statistica. Статистическая обработка результатов проводилась для дитохомных (качественных) данных с помощью z-критерия, для параметрических данных — с помощью критерия t-Стьюдента. Статистически значимыми различия (p) признавались при $p < 0,05$. Для расчета коэффициента «отношения шансов» (OR — odds ratio) с 95 % доверительным интервалом (CI — confidence interval) и p-значения использовали статистические программы.

Результаты исследования. У пациентов основной группы среднее содержание ГЦ составило $13,10 \pm 0,97$ мкмоль/л, тогда как в группе контроля — $9,95 \pm 0,47$ мкмоль/л, что было статистически значимо выше на 3,86 мкмоль/л ($p < 0,001$). У мужчин и у женщин основной группы среднее содержание ГЦ было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля на 3,7 и 3,3 мкмоль/л ($p < 0,001$) соответственно (см. табл.). При этом среднее содержание ГЦ в основной группе у мужчин было выше на 1,5 мкмоль/л, чем у женщин ($p < 0,05$), тогда как в группе контроля этот показатель у мужчин и у женщин не отличался.

Таблица

Средний уровень ГЦ сыворотки крови у мужчин и женщин в анализируемых группах, $\bar{X} \pm m$ (мкмоль/л)

Пол	Группы обследованных больных						P
	Основная группа			Группа контроля			
	n	\bar{X}	$\pm m$	n	\bar{X}	$\pm m$	
Мужчины	46	13,9	1,0	120	10,2	0,6	< 0,001
Женщины	46	12,4	0,96	36	9,1	0,4	< 0,001
p	< 0,05			> 0,05			—

Содержание ГЦ $\leq 11,0$ мкмоль/л было обнаружено у 23,9 % больных основной группы, в то время как содержание ГЦ от 11,1 до 15,0 мкмоль/л — у 51,1 % ($p < 0,001$), а более 15,1 мкмоль/л — 25,0 % ($p > 0,05$). В группе контроля содержание ГЦ $\leq 11,0$ мкмоль/л встречалось у 81,4 % обследованных, содержание ГЦ от 11,1 до 15,0 мкмоль/л — у 18,6 % ($p < 0,001$). Повышение содержания ГЦ более 15,1 мкмоль/л в группе контроля не обнаружено. По нашим данным, содержание ГЦ в диапазоне от 11,1 до 15,0 мкмоль/л повышает относительный риск возникновения и развития ТГВ в 2,4 раза (95 % ДИ; 1,74–3,21; $p < 0,001$), а содержания ГЦ более 15,0 мкмоль/л — в 3,3 раза (95 % ДИ; 2,67–3,97; $p < 0,001$).

У больных основной группы в возрасте 45 лет и младше среднее содержание ГЦ составило $13,51 \pm 0,85$ мкмоль/л, а в возрасте старше 45 лет — $12,40 \pm 1,0$ мкмоль/л (в контрольной группе $9,95 \pm 0,47$ мкмоль/л; $p < 0,001$). При этом повышенное содержания ГЦ (более 11,0 мкмоль/л) в возрасте 45 лет и младше обнаружено у 83,3 % пациентов, в возрасте старше 45 лет — у 62,5 % больных.

Установлено, что ГЦ у пациентов 45 лет и младше приводит к увеличению относительного риска возникновения и развития ТГВ. При содержании ГЦ в диапазоне 11,1–15,0 мкмоль/л относительный риск ТГВ увеличивается в 3,2 раза (95 % ДИ; 2,09–

4,82; $p < 0,001$), а при содержании ГЦ более 15,0 мкмоль/л — в 4,5 раза (95 % ДИ; 3,5–5,9; $p < 0,001$). У больных в возрасте старше 45 лет при содержании ГЦ от 11,1 до 15,0 мкмоль/л относительный риск ТГВ увеличивается в 2,4 раза (95 % ДИ; 1,28–4,4; $p < 0,001$), а при содержании ГЦ более 15,0 мкмоль/л — в 7,2 раза (95 % ДИ; 5,03–10,42; $p < 0,001$).

Обсуждение результатов. Таким образом, в исследовании установлено, что при ТГВ ГЦ встречается у 76,1 % больных. Содержание ГЦ у пациентов с ТГВ существенно выше чем, у здоровых, как в целом по группе, так и в зависимости от пола. Среднее содержание ГЦ у мужчин с ТГВ на 1,5 мкмоль/л выше, чем у женщин ($p < 0,05$). ГЦ увеличивает относительный риск возникновения и развития ТГВ, при этом он отличается у больных в возрасте 45 лет и младше и старше 45 лет. По нашим данным относительный риск возникновения и развития ТГВ зависит содержания ГЦ и от возраста: чем выше содержания ГЦ и старше больной, тем выше относительный риск развития ТГВ.

Полученные данные позволяют сделать выводы:

1. ГЦ является независимым фактором риска ТГВ у пациентов, проживающих на юге Западной Сибири.
2. Среднее содержание ГЦ при ТГВ статистически значимо выше на 3,7 мкмоль/л у мужчин и 3,3 мкмоль/л у женщин, чем в контроле.
3. Относительный риск возникновения и развития ТГВ зависит от уровня ГЦ. При его содержании в пределах 11,0–15,0 мкмоль/л ОР увеличивается в 2,4 раза; а при повышении ГЦ более 15,0 мкмоль/л — в 3,3 раза.
4. Относительный риск возникновения и развития ТГВ зависит от возраста и уровня ГЦ. У больных в возрасте 45 лет и младше при содержании ГЦ в диапазоне 11,0–15,0 мкмоль/л ОР увеличивается в 3,2 раза; а при содержании ГЦ более 15,0 мкмоль/л — в 4,5 раза. У больных старше 45 лет при содержании ГЦ в диапазоне 11,0–15,0 мкмоль/л ОР увеличивается в 2,4 раза; а при содержании повышении его более 15,0 мкмоль/л — в 7,2 раза.

Список литературы

1. Гусина А. А. Умеренная гипергомоцистеинемия как фактор риска развития венозных тромбозов в Беларуси / А. А. Гусина, Н. Б. Гусина [и др.] // Мед. новости. — 2007. — № 5. — Р. 89–91.
2. Костюченко Г. И. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике. Пособие для врачей / Г. И. Костюченко, З. С. Баркаган. — М. : Медицина, 2004. — 19 с.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений // Флебология. — 2010. — № 1. — 37 с.
4. Heijer M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis / M. den Heijer, F. R. Rosendaal, H. J. Blom [et al.] // Thromb. Haemost. — 1998. — 80 (N 6). — P. 874–877.
5. Ducros V. Should plasma homocysteine be used as a biomarker of venous thromboembolism? A case-control study / V. Ducros, C. Barro, J. Yver [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2009. — 15 (N 5). — P. 517–522.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS RISK FACTOR OF DEEP VEIN THROMBOSIS DEVELOPMENTS

*A.S. Petrikov¹, J.N. Shoihet¹, V.I. Belyh¹, G.I. Kostyuchenko²,
E.F. Kotovshikova¹, I.G. Peregudova¹*

¹SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment» (c. Barnaul)

²Scientific Research Institute of therapy of RAMS Siberian Branch (c. Novosibirsk)

It has been studied in research the maintenance of blood serum homocysteine (HC) among 92 patients (the basic group) at the age from 14 till 69 years with documentary confirmed deep vein thrombosis (DTV) and among 156 persons of control group at the age from 20 till 67 years. The basic group included 46 men and 46 women. In the basic group the HC maintenance was $13,10 \pm 0,97$ mkmol/l, and in control group — $9,95 \pm 0,47$ mkmol/l ($p < 0,001$). Hyperhomocysteinemia (HCC) in the basic group was met at 76,1 % of patients, in control — at 18,6 % ($p < 0,001$). Among men of basic group the HC maintenance was $13,9 \pm 1,0$ mkmol/l, at women — $12,4 \pm 0,96$ mkmol/l ($p < 0,05$). It was established that the relative risk (RR) of DTV occurrence and development taking into account HC level in whole increases in 2,4–3,3 times. At patients at the age of 45 years with HHC in a range of 11,1–15,0 mkmol/l RR of DTV occurrence and development are higher in young age in 3,2 times. And age at more 45 years — in 2,4 times whereas at patients at the age of 45 years and is more younger at HHC with $\geq 15,1$ mkmol/l DTV occurrence and development of RR it is enlarged in 4,5 times. And age of 45 years — in 7,2 times. HHC is independent from risk factor of DTV among patients living in the south of Western Siberia.

Keywords: homocysteine serums, hyperhomocysteinemia (HHC), deep vein thrombosis (DVT), risk of deep vein thrombosis

About authors:

Petrikov Alexey Sergeevich — candidate of medical sciences, assistant of faculty surgery chair of I. I. Neimark with a course of surgery FAT and CE at medical faculty, deputy dean of FAT and CE at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: petricov_alex@mail.ru

Shoihet Jacob Nahmanovich — doctor of medical sciences, professor, the corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, head of faculty surgery chair of I. I. Neimark with a course of surgery FAT and CE at medical faculty SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», work phone: 8(385-2) 366-165

Belyh Vladimir Ivanovich — doctor of medical sciences, professor of internal illnesses propaedeutics chair of Prof. Z. S. Barkagan at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: vib54@rambler.ru

Kostyuchenko Gennady Ivanovich — doctor of medical sciences, leading research assistant of Scientific Research Institute of therapy of RAMS Siberian Branch, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Kotovshikova Elena Fedorovna — doctor of medical sciences, assistant professor of internal illnesses propaedeutics chair of Prof. Z. S. Barkagan at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: vib54@rambler.ru

Peregudova Irina Gennadievna — candidate of medical sciences, assistant professor of internal illnesses propaedeutics chair of Prof. Z. S. Barkagan at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: vib54@rambler.ru

List of the Literature:

1. Gusina A. A. Moderated hyperhomocysteinemia as risk factor of development of venous thrombosis in Belarus / A. A. Gusin, N. B. Gusin [etc.] // Medical news. — 2007. — № 5. — P. 89–91.
2. Kostyuchenko G. I. Diagnostics and correction methods hyperhomocysteinemia in cardiologic practice. The grant for doctors / G. I. Kostyuchenko, Z. S. Barkagan. — M: Medicine, 2004. — 19P.
3. Russian clinical references on diagnostics, treatment and preventive maintenance of venous tromboembolic episodes // Phlebology. — 2010. — № 1. — 37 P.
4. Heijer M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis / M. den Heijer, F. R. Rosendaal, H. J. Blom [et al.] // Thromb. Haemost. — 1998. — 80 (N 6). — P. 874–877.
5. Ducros V. Should plasma homocysteine be used as a biomarker of venous thromboembolism? A case-control study / V. Ducros, C. Barro, J. Yver [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2009. — 15 (N 5). — P. 517–522.