

УДК 616.12-008.46-039

О. Н. Семенова¹, В. М. Шмелева², С. И. Ягашкина³, А. Н. Богушевич¹, Л. П. Папаян²,
С. Б. Шустов³, В. Л. Баранов³

ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ — ЖИТЕЛЕЙ БЛОКАДНОГО ЛЕНИНГРАДА

¹Лечебно-диагностический, реабилитационный и научный центр для жителей блокадного Ленинграда, Санкт-Петербург

²Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург

³Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Повышенный интерес к гомоцистеину (ГМЦ) обусловлен участием последнего в патогенезе атерогенеза и тромбообразования [1–6].

История изучения ГМЦ началась с того времени, когда в 1962 г. впервые был описан синдром гомоцистинурии у детей с задержкой психического развития. В 1969 г. К. McCully описал сосудистую патологию у больных с гомоцистинурией [5]. В последующем было исследовано нарушение метаболизма ГМЦ при ишемической болезни сердца (ИБС), при этом большое значение имели ферментопатии, в частности — фермента тетрагидрофолат-редуктазы, являющейся основным регулятором в метаболизме ГМЦ [4, 6].

В многочисленных исследованиях показана роль ГМЦ как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако завершённой гипотезы, объединяющей механизмы атерогенеза и ГМЦ, пока не существует [7–9]. Тем не менее длительное наблюдение в течение 4,5 года за 641 пациентом в 13 странах [10] показало, что высокий уровень ГМЦ приводит к 3-кратному увеличению риска при цереброваскулярных болезнях, а значение ГМЦ является важным для определения прогноза больным с уже установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания [11, 12]. Выявлено, что уровень ГМЦ коррелирует со степенью поражения коронарных артерий [7, 8, 10, 13].

Гомоцистеин (промежуточный продукт обмена метионина) метаболизируется двумя путями: за счет переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина В₆, или реметилирования, происходящего в присутствии витамина В₁₂ и фолиевой кислоты [14]. Нормальным считают уровень гомоцистеина в крови натощак в диапазоне от 5 до 15 мкмоль/л. В ряде случаев при нормальном уровне гомоцистеина имеется скрытое нарушение его метаболизма, которое можно обнаружить при помощи нагрузочной пробы с метионином [15].

В ходе недавно проведенных исследований [16–19] была выявлена независимая связь между наличием легкой или умеренно выраженной гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и развитием ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), заболеваний периферических сосудов и сосудов мозга, инсульта, васкулопатии сердечного аллотрансплантата и смертностью от ИБС. Предполагается, что уровень гомоцистеина прямо коррелирует с частотой поражения

сосудов. Повышение уровня гомоцистеина в крови натошак на каждые 5 мкмоль/л увеличивает риск развития ИБС в 1,6–1,8 раза [20]. По данным исследования Physician's Health Study [16], стандартизованный показатель относительного риска последующего развития ИМ у больных с уровнем гомоцистеина выше 95-го перцентиля ($>15,8$ мкмоль/л) составляет 3,4 по сравнению с теми больными, у которых уровень гомоцистеина находится в пределах от 90-го до 95-го перцентиля. Однако в отличие от данных, полученных в ходе одномоментных исследований, результаты проспективных исследований не столь однозначны. Прямая связь между уровнем гомоцистеина и развитием ИБС выявлена лишь в двух [16, 21] из пяти проспективных исследований [16, 21, 22].

Единичные работы посвящены изучению ГМЦ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС [23].

В некоторых исследованиях отмечено нарушение интенсивности процессов метилирования у больных гипертонической болезнью, и эти изменения ассоциировались с повышением концентрации ГМЦ, дефицитом витаминов B_2 , B_6 , B_{12} , степенью гипертрофии миокарда и снижением сократительной способности и не зависели от изменений в липидном спектре крови [24].

Vasan R. S. и соавт. [25] изучали связь между уровнями гомоцистеина плазмы натошак и частотой развития застойной сердечной недостаточности почти у 2491 человека, исходно не имевших в анамнезе ИМ и ХСН [20]. Они были включены во Фремингемское исследование в 1979–1982 гг. и наблюдались вплоть до 1986–1990 гг., т. е. в период до обязательного обогащения зерновых продуктов фолатом. За 8 лет наблюдения у 156 человек развилась ХСН. После поправки на известные факторы сердечно-сосудистого риска оказалось, что повышению плазменной концентрации гомоцистеина выше среднеполовых значений соответствовало стандартизованное отношение риска ХСН 1,93 у женщин и 1,84 у мужчин. При увеличении уровня гомоцистеина риск ХСН у женщин нарастал более постепенно.

Изучению уровней ГМЦ при нарушении обмена липидов, креатинина и глюкозы у больных с ХСН посвящены единичные работы [23].

Целью исследования явилось изучение уровня ГМЦ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН, обусловленной ИБС. Все больные перенесли блокаду Ленинграда. Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

- установить распределение уровня ГМЦ по возрастным признакам и полу;
- определить уровни ГМЦ в группах в зависимости от фракции выброса;
- определить уровни ГМЦ в зависимости от показателей липидного обмена и других биохимических показателей.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 102 больных пожилого и старческого возраста с ХСН, обусловленной ИБС (средний возраст $73,2 \pm 1,8$ года). У всех пациентов диагностирована ХСН высоких функциональных классов (3–4), обусловленная ИБС. Одна треть больных перенесли в прошлом инфаркт миокарда, давность которого 2 года и более.

Всем больным проводилось клиническое обследование, клинические и биохимические исследования крови, изучение показателей липидного обмена: ЛПВП, коэффициента атерогенности; инструментальное обследование включало ЭКГ, ЭХО КГ.

Уровень ГМЦ в плазме определяли методом жидкостной хроматографии под высоким давлением по модифицированной методике Fiskerstrand Y. и соавт. [18] на аналитической колонке Luna 5u C18(2) 100A, 150x4,6 mm (Phenomenex) с использованием хроматографа Spectra-Physics 8800, аутоамплера Gilson 231 и спектрофотометра Merck-Hitachi F-1050.

Контрольную группу составили 50 лиц без сердечно-сосудистой патологии, сопоставимых по полу и возрасту. Средний возраст в контрольной группе — 67 лет. Средний уровень ГМЦ — 9,8 мкмоль/л. Уровень ГМЦ в плазме выше 15 мкмоль/л (95 % процентиль в контрольной группе) расценивали как ГГЦ.

ГГЦ выявлена у 44,4 % обследованных больных с ХСН. У женщин ГГЦ была отмечена в 45,9 % случаев, у мужчин — в 37,5 %.

Распределение больных по возрастным группам представлено в табл. 1. Больных в возрасте от 65 до 75 лет (группа 1) было 26 % (27 человек), от 71 до 75 (группа 2) — 22 % (22 пациента), более одной трети — 34 % (35) имели возраст 76–80 лет (группа 3) и 18 % (18 больных) было старше 81 года (группа 4). Наибольшее число мужчин имели возраст 65–70 лет (12 пациентов — 70 %), в то время как преобладающий возраст у женщин составил 76–80 лет (33 женщины — 28 %); 19 % пациентов были в возрасте 71–75 лет, 18 % — в возрасте старше 81 года и только 15 % — в более «молодом» возрасте (65–70 лет).

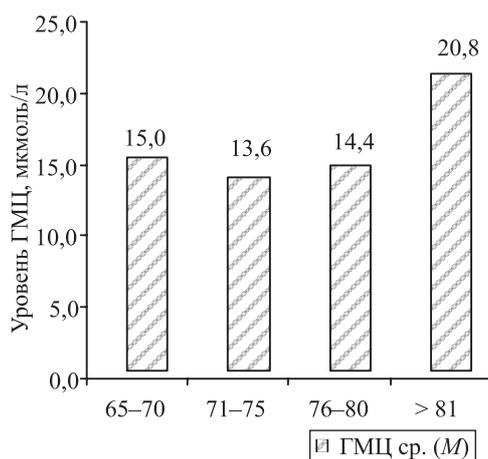
Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту, абс. число (%)

Пол	65–70 лет	71–75 лет	76–80 лет	81 год и старше
Женщины	15 (55)	19 (87)	33 (94)	18 (100)
Мужчины	12 (45)	3 (13)	2 (6)	0
Всего	27 (100)	22 (100)	35 (100)	18 (100)

Результаты исследования. Анализ среднего уровня ГМЦ у пациентов с высокими функциональными классами сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца, показал следующие результаты.

Меньший средний уровень ГМЦ выявлен в возрастной группе 71–75 лет и составил 13,6 мкмоль/л; в возрастной группе 65–70 лет значения ГМЦ были повышенными до 15 мкмоль/л, а в группе 81 год и старше значения ГМЦ оказались самыми высокими — более 20,8 мкмоль/л (рисунок).



Распределение среднего уровня гомоцистеина в разных возрастных группах

В табл. 2 представлены показатели среднего уровня ГМЦ в зависимости от возраста пациентов. Наиболее высокие значения ГМЦ выявлены в возрасте 81 год и старше — $22,0 \pm 1,4$ мкмоль/л, в то время как в группах от 71 до 75 лет и от 76 до 80 лет показатели ГМЦ соответствовали $13,6 \pm 0,9$ мкмоль/л и $14,4 \pm 0,7$ мкмоль/л. Достоверные различия среднего уровня ГМЦ отмечены при сравнении возрастных групп 2 и 3, 3 и 4, а также при сравнении с контрольной группой.

Изменение ГМЦ при изменении фракции выброса демонстрируют данные табл. 3. У больных со сниженной ФВ (менее 50 %) показатели ГМЦ были $17,7 \pm 0,6$ мкмоль/л, в то же время у пациентов с ФВ более 50 % показатели ГМЦ были $15,4 \pm 0,8$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Таблица 2

Статистически значимые различия среднего уровня гомоцистеина в зависимости от возраста

Признак	Группа 1 (n = 27)	Группа 2 (n = 22)	Группа 3 (n = 35)	Группа 4 (n = 18)	Контрольная группа (n = 31)
Возраст, лет	65–70	71–75	76–80	81 и старше	65–66
ГМЦ, мкмоль/л ($M \pm m$)	15,0 \pm 1,2	13,6 \pm 0,9*	14,4 \pm 0,7**	22,0 \pm 1,4	9,8 \pm 0,5***

Примечание. Здесь и в табл. 3: M — среднее значение; m — ошибка определения среднего; * $p < 0,03$ при сравнении групп 2 и 3; ** $p < 0,05$ при сравнении групп 3 и 4; *** $p < 0,001$ при сравнении всех групп с контрольной.

Таблица 3

Средние уровни гомоцистеина в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка

№ п/п	Признак	Группа I (n = 50) 4 ФК	Группа II (n = 52) 3 ФК	p
1	ФВ	<50 %	>50 %	–
2	ГМЦ, мкмоль/л ($M \pm m$)	17,7 \pm 0,6	15,4 \pm 0,8	<0,01

Обсуждение. Анализ показал, что с увеличением возраста пациентов с хронической сердечной недостаточностью отмечается тенденция к повышению среднего уровня ГМЦ, которая достигает максимального значения в группе старше 81 года — 20,8 мкмоль/л, что согласуется с данными литературы [1].

Распределение ГМЦ свидетельствует об одинаковой частоте увеличения среднего уровня гомоцистеина в диапазоне 11–20 мкмоль/л и у женщин, и у мужчин. Так, 66 % женщин (49 пациентов) и 68 % мужчин (17 пациентов) имели указанный уровень ГМЦ. Это согласуется с литературными данными [1, 2]. С увеличением возраста происходит повышение уровня ГМЦ. Эта тенденция отчетливо прослеживается в группе женщин, где самые высокие значения отмечены в возрасте старше 81 года. В нашем исследовании мужчин в возрасте 81 и старше не оказалось, и мы такой тенденции не выявили.

Следует обратить внимание на то, что уровень ГМЦ имеет тенденцию к повышению в зависимости от выраженности ХСН. Анализируя показатели ГМЦ в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности (NYHA), мы установили достоверные различия при сравнении показателей ГМЦ в группах с ФВ менее 50 % и более этой величины.

Прогрессирование ХСН сопровождается дилатацией камер сердца и наступлением застойной сердечной недостаточности. При этом страдает почечный кровоток, появляются признаки нарушения кардиоренального континуума, повышается уровень креатинина. Известно достаточно большое количество публикаций, в которых описана прямая зависимость увеличения уровня ГМЦ при повышенных значениях креатинина. Особенно это хорошо демонстрируют исследования, проведенные у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе. В представленной работе выявлены достоверно значимые различия среднего уровня ГМЦ у больных с повышенными значениями креатинина.

Известно, что у пациентов при сахарном диабете 2-го типа повышен уровень гомоцистеина. Проведенное нами исследование подтвердило увеличение уровня гомоцистеина у пациентов с ХСН 3–4 ФК, страдающих сахарным диабетом 2-го типа.

Результаты анализа нарушений липидного обмена по данным последних популяционных исследований позволяют отнести гипертриглицеридемию к независимым факторам

риска развития ИБС и ХСН. В ходе метаанализа 17 популяционных проспективных исследований, которые включали более 57 тыс. больных [19], было показано, что при повышении уровня триглицеридов в сыворотке крови на каждый 1 ммоль/л относительный риск развития ИБС составляет 1,32 у мужчин и 1,76 у женщин. После внесения поправок на другие факторы повышение относительного риска было по-прежнему статистически значимым, составляя 1,14 у мужчин и 1,36 у женщин.

В недавно проведенных исследованиях установлено, что концентрации триглицеридов в крови натощак и после еды [19] являются статистически значимыми и независимыми прогностическими факторами риска последующего развития ИМ. Более того, в исследовании Copenhagen Male Study независимый относительный риск развития ИБС после 8 лет наблюдения составил 1,5 в группе участников со средним уровнем триглицеридов и 2,2 в группе с высоким уровнем; за 1,0 был принят относительный риск развития ИБС в группе с низким уровнем триглицеридов [20]. Сведений, касающихся изучения зависимости между триглицеридами и уровня ГМЦ у больных ХСН, в доступной литературе мы не нашли.

В проведенном нами исследовании статистически значимой зависимости между повышением среднего уровня ГМЦ и показателями триглицеридов не выявлено. Не отмечалось различий по уровню триглицеридов и в зависимости от выраженности ХСН (табл. 4).

Таблица 4

Показатели среднего уровня гомоцистеина в зависимости от биохимических показателей у больных с хронической сердечной недостаточностью

Параметр	Группа I (n = 9)	Уровень ГМЦ в группе I	Группа II (n = 53)	Уровень ГМЦ в группе II	p по ГМЦ
Общий холестерин, ммоль/л	>5,5	15,9±0,7	<5,5	14,3±1,5	<0,16
ЛПНП, ммоль/л	>2,6	18,2±1,3	<2,6	14,3±1,5	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	>1,1	15,7±0,6	<1,1	15,4±1,5	<0,46
Триглицериды, ммоль/л	>1,7	16,1±1,9	<1,7	15,5±1,0	<0,39
Коэффициент атерогенности	>3,0	15,3±0,7	<3,0	14,7±0,5	<0,23
Креатинин, моль/л	>0,11	14,0±1,2	<0,11	18,3±1,1	<0,001
Глюкоза, моль/л	>5,5	16,3±0,7	<5,6	13,7±0,8	<0,02
Фибриноген, г/л	>2,5	15,3±0,6	<2,5	16,1±0,8	<0,34

Результаты многих рандомизированных исследований доказали связь между уровнем фибриногена в плазме крови и ИБС. При метаанализе обобщенных данных [21] было показано, что отношение шансов развития ИБС в группе больных с максимальным уровнем фибриногена составляет 2,3 по сравнению с группой, в которой значения этого показателя минимальны. При подтвержденной ИБС установлена прямая связь между уровнем фибриногена, выраженностью ангиографических признаков стеноза коронарных артерий, что в определенной мере связано с симптомами ХСН [22].

Высокий уровень фибриногена обусловлен увеличением возраста, женским полом, высоким уровнем ХС ЛПНП и триглицеридов, низким уровнем ХС ЛПВП, ожирением, курением, малоподвижным образом жизни, наличием ранней ИБС в семейном анамнезе, артериальной гипертонией и сахарным диабетом [24]. Взаимосвязь фибриногена и ГМЦ в этих исследованиях не нашла отражения.

Данные проведенного нами исследования не выявили достоверных различий среднего уровня ГМЦ ни при нормальных, ни при повышенных значениях фибриногена у больных с ХСН, обусловленной ИБС.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что гипергомоцистеинемия выявлена у 44,4 % блокадников, больных с высокими функциональными классами ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца. При этом отмечен закономерный рост среднего уровня гомоцистеина с увеличением возраста; особенно отчетливо это прослеживается у женщин. Средний уровень гомоцистеина оказался достоверно выше в группе больных, имеющих фракцию выброса менее 50 %. Нарастание среднего уровня ГМЦ было ассоциировано с достоверным увеличением ЛПНП, креатинина, глюкозы в плазме крови.

Литература

1. Баркаган З. С., Костюченко Г. И., Котовицкова Е. Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбообразования кровеносных сосудов // Патол. кровообращ. и кардиохирург. 2002. № 1. С. 65–71.
2. Костюченко Г. И. Гипергомоцистеинемия при коронарной болезни сердца в условиях Западной Сибири (диагностика, частота, связь с маркерами воспаления и повреждения эндотелия, фармакологическая коррекция): Дис. ... докт. мед. наук. Барнаул, 2004. 135 с.
3. Рудницкая Т. А. Частота, значимость и коррекция гипергомоцистеинемии при СД 2 типа: Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2003. 110 с.
4. Сидоренко Г. И., Мойсенко А. Г., Колядко М. Г., Золотухина С. Ф. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе: возможности и перспективы витаминной коррекции // Кардиология. 2001. № 3. С. 56–61.
5. Gerristen T., Vanghn J. G. The indication of homocysteine in the urine // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1962. № 9. P. 493.
6. Шмелева В. М., Капустин С. Н., Салтыкова Н. Б. и др. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм гена метилентетрагидрофолат-редуктазы как фактор артериальных и венозных тромбозов и атеросклеротического поражения сосудов // Тромбоз, гемостаз и реология: Приложение. 2001. Т. 5. № 1. С. 144–145.
7. Pasternak R. C., Grundy S. M., Levy D., Thompson P. D. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease // J. Amer. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 27. P. 978–990.
8. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Arch. Intern. Med. 1997. Vol. 157. P. 2413–2446.
9. Johnson C. L., Rifkind B. M., Sempos C. T. et al. Declining serum total cholesterol levels among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys // JAMA. 1993. Vol. 269. P. 3002–3008.
10. Mayer E. L., Jacobsen D. W., Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis // J. Amer. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 27. P. 517–527.
11. Schachinger V., Britten M., Wolter D. et al. Homocysteine impairs and endothelium-dependent vasodilatation of the coronary microcirculation: Abstr. Vienna, 1998. P. 3501.
12. Coronary Heart Disease: Reducing the risk // The scientific back-ground for primary and secondary heart disease: A world-wide view // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 1998. Vol. 8. P. 229.
13. LaRosa J. C. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly // Arch. Intern. Med. 1997. Vol. 157. P. 961–968.
14. Finkelstein J. D. Methionine metabolism in mammals // J. Nutr. Biochem. 1990. N 1. P. 228–237.
15. Bostom A. G., Jacques P. F., Nadeau M. R. et al. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study // Atheroscler. 1995. Vol. 116. P. 147–151.
16. Stampfer M. J., Malinow M. R., Willett W. C. et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians // JAMA. 1992. Vol. 268. P. 877–881.

17. *Folsom A. R., Nieto J., McGovern P. G. et al.* Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 204–210.
18. *Fiskerstrand Y., Refsum H., Kvalheim G., Ueland P.* Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability // *Clin. Chem*. 1993. Vol. 39. P. 263–271.
19. *Hokanson J. E., Autsin M. A.* Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies // *J. Cardiovasc. Risk*. 1996. N 3. P. 213–219.
20. *Jeppesen J., Hein H. O., Suadicani P., Gyntelberg F.* Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight year follow-up in the Copenhagen Male Study // *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 1029–1036.
21. *Ernst E., Resch K. L.* Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature // *Ann. Intern. Med*. 1993. Vol. 118. P. 956.
22. *Lowe G. D., Drummond M. M., Lorimer A. R. et al.* Relation between the extent of coronary artery disease and blood viscosity // *Br. Med. J*. 1980. Vol. 280. P. 673.
23. *Tsai J. C., Perrella M. A., Yoshizumi M. et al.* Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. Vol. 91. P. 6369–6373.
24. *Lee A. J., Lowe G. D., Woodward M., Tunstall-Pedoe H.* Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study // *Br. Heart. J*. 1993. Vol. 69. P. 38–342.
25. *Vasan R. S., Beiser A., D'Agostino R. B. et al.* Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction // *JAMA*. 2003. Vol. 289. N 10. P. 1251–1257.
26. *Stamler J. S., Osborne J. A., Jaraki O. et al.* Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen // *J. Clin. Invest*. 1993. Vol. 91. P. 303–318.

Статья принята к печати 17 декабря 2008 г.