

РОЛЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

*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 СО РАМН (г. Новосибирск)

В исследовании было изучено содержание гомоцистеина (ГЦ) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови у 102-х пациентов основной группы (54 мужчины и 48 женщин) с документально подтвержденными венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) и у 23-х практически здоровых лиц, составивших группу контроля. В исследовании установлено патологическое влияние гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на эндотелий с развитием эндотелиальной дисфункции, которая сопровождается повышением содержания ЭТ-1 в сыворотке крови у больных ВТЭО. Эта тенденция наблюдается при всех рассмотренных клинических вариантах — тромбозе подкожных и глубоких вен, их сочетании, а также при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Высокие значения ГЦ и ЭТ-1 свидетельствуют о неблагоприятном клиническом течении ВТЭО: сочетания тромбозов глубоких и подкожных вен или развитии тромбоза глубоких вен, осложненного ТЭЛА. Среднее содержание ГЦ у больных с ВТЭО в 1,5 раза выше, а среднее содержание ЭТ-1 — в 1,9 раза выше, чем в группе контроля. При проведении корреляционного анализа установлено, что содержание ЭТ-1 у больных с ВТЭО находится в умеренной прямой связи с ГГЦ в сыворотке крови ($r = +0,41$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: гомоцистеин сыворотки, гипергомоцистеинемия, эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция, венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО).

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. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются глобальной проблемой в современной медицине. Они составляют одну из наиболее частых причин инвалидизации и смертности населения. Частота ВТЭО составляет 1–2 случая в общей популяции на 1000 населения в год [1], а фатальная ТЭЛА занимает третье место в структуре причин внезапной смерти [2].

Тромботическое поражение венозного русла является острым состоянием, развивающимся в результате комплексного действия ряда факторов. Формирование венозного тромба связано с гиперкоагуляцией крови и снижением скорости кровотока. Важным в развитии венозного тромбоза является состояние эндотелия, который под действием различных факторов меняет антитромботический потенциал на тромбогенный. Повышение в крови пациентов с ВТЭО маркеров повреждения эндотелия — эндотелина-1 (ЭТ-1) и провоспалительных медиаторов (С — реактивного белка, фибриногена и др.) являются проявлением единого патологического процесса, главным звеном которого является сосудистая воспалительная реакция, которая сопряжена с активацией системы гемостаза и повышенным тромбообразованием [3]. Поскольку в патогенезе ВТЭО повреждение и дисфункция эндотелия являются одним из важных механизмов заболевания, повышенное образование ЭТ-1 может рассматриваться как один из важных маркеров дисфункции эндотелия при многих сосудистых заболеваниях [4].

Среди факторов повреждения эндотелия в последние годы большое внимание уделяется гипергомоцистеинемии (ГГЦ). В исследованиях показано ее патологическое влияние на эндотелий с развитием дисфункции эндотелия [5]. Повышенное содержание гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови приводит к активации эндотелия и резкому увеличению синтеза ЭТ-1, который в нормальных условиях практически не синтезируется. Однако в литературе мы не встретили работ, показывающих взаимосвязь содержания ГЦ и ЭТ-1 в сыворотке крови у больных с ВТЭО.

Цель исследования: изучить влияние ГГЦ на развитие эндотелиальной дисфункции у больных с ВТЭО.

Материалы и методы. Для изучения влияния содержания ГЦ на ЭТ-1 в сыворотке крови в исследование были включены 102 пациента (54 мужчины и 48 женщин) с документально подтвержденными ВТЭО (основная группа). Средний возраст больных составил $37,0 \pm 2,4$ года, мужчин $37,5 \pm 3,6$ года, женщин $36,5 \pm 3,2$ года. Из них у четырех пациентов был тромбоз подкожных вен нижних конечностей (ТПВ), у 36-ти больных — тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), у 16-ти пациентов ТГВ сочетался с ТПВ (ТГВ + ТПВ), а у 46-ти пациентов наряду с ТГВ отмечалась ТЭЛА (ТГВ + ТЭЛА). Для сравнения была сформирована группа контроля из 23-х практически здоровых лиц. У всех пациентов были исследованы содержание ГЦ и ЭТ-1 в сыворотке крови. ЭТ-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи диагностических наборов фирмы Peninsula Laboratories Inc. (США), чувствительность метода — 0,04–0,06 ф/мл. Содержание ГЦ в сыворотке крови 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 ($x = 9,6 + 2SD$).

Результаты исследования обрабатывались современными методами медико-биологической статистики с использованием программного пакета Statistica. Статистическая обработка результатов проводилась для дитохомных (качественных) данных с помощью z — критерия, для параметрических данных — с помощью критерия t Стьюдента. Для межгрупповых сравнений применялся U -критерий Манна-Уитни и двусторонний тест Фишера. Статистически значимыми различия (p) признавались при $p < 0,05$.

Результаты. В исследовании установлено, что среднее содержание ГЦ в основной группе было на 4,6 мкмоль/л статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). При этом среднее содержание ЭТ-1 у больных с ВТЭО было статистически значимо выше на 0,23 ф/мл ($p < 0,001$), чем в группе контроля (табл. 1).

Таблица 1

Содержание гомоцистеина и эндотелина-1 в сыворотке крови больных с ВТЭО ($x \pm m$)

Группы обследованных больных	n	Среднее содержание в сыворотке крови			
		ГЦ (мкмоль/л)	p	ЭТ-1 (ф/мл)	p ₁
Основная группа (ВТЭО)	102	$14,5 \pm 0,66$	< 0,001	$0,49 \pm 0,02$	< 0,001
Группа контроля	23	$9,5 \pm 0,65$		$0,26 \pm 0,05$	

Следует отметить, что ГГЦ и повышенная концентрация ЭТ-1 в сыворотке крови встречалась у всех больных с ВТЭО. В исследовании установлено, что имеется прямая взаимосвязь между содержанием ГЦ и концентрацией ЭТ-1 в сыворотке крови: чем выше содержание ГЦ, тем выше концентрация ЭТ-1. Так у больных при среднем содержании ГЦ $10,5 \pm 0,6$ мкмоль/л средняя концентрация ЭТ-1 составила $0,31 \pm 0,02$ ф/мл, что статистически значимо не отличалось от группы контроля (табл. 2). При среднем содержании ГЦ $13,1 \pm 0,4$ мкмоль/л концентрация ЭТ-1 уже составляла в среднем $0,46 \pm 0,02$ ф/мл, при содержании ГЦ $16,1 \pm 0,4$ мкмоль/л концентрация ЭТ-1 была $0,57 \pm 0,03$ ф/мл, а при содержании ГЦ $25,6 \pm 3,3$ мкмоль/л концентрация ЭТ-1 составляла $0,59 \pm 0,03$ ф/мл, что статистически значимо отличалось от группы контроля ($p < 0,001$). По нашим данным, патологическое влияние ГГЦ на эндотелий приводит к его

дисфункции и существенному повышению ЭТ-1 в сыворотке крови и развитию венозного тромбоза.

Таблица 2

Влияние гомоцистеина на содержание эндотелина-1 в сыворотке крови у больных с ВТЭО ($x \pm m$)

Группы обследованных больных		n (%)	Среднее содержание ГЦ, (мкмоль/л)	p	Среднее содержание ЭТ-1, (ф/мл)	p ₁
Содержание ГЦ в основной группе	до 11,0	4 (3,9)	10,5 ± 0,6	> 0,05	0,31 ± 0,02	> 0,05
	от 11,1 до 15,0	66 (64,7)	13,1 ± 0,3	< 0,001	0,46 ± 0,02	< 0,001
	от 15,1 до 20,0	26 (25,5)	16,1 ± 0,4	< 0,001	0,57 ± 0,03	< 0,001
	более 20,0	6 (5,9)	25,6 ± 3,3	< 0,001	0,59 ± 0,03	< 0,001
Контроль (здоровые лица)		23 (100,0)	9,5 ± 0,65	—	0,26 ± 0,05	—

При проведении корреляционного анализа было установлено, что содержание ЭТ-1 у больных с ВТЭО было в умеренной прямой связи с ГЦ в сыворотке крови ($r = +0,41$, $p < 0,05$).

Для получения более полной информации о характере изменений в венозном русле в зависимости от содержания ГЦ и ЭТ-1 при различных вариантах ВТЭО мы попытались проследить динамику этих показателей в зависимости от клинических проявлений заболевания. С этой целью больные основной группы с ВТЭО (102 человека) были разделены на 4 подгруппы в зависимости от клинического варианта заболевания. В первую подгруппу вошли 4 пациента с ТПВ, во вторую — 36 пациентов с ТГВ, в третью — 16 пациентов с тромбозами в глубоких и подкожных венах, а в четвертую — 46 пациентов с тромбозом глубоких вен, осложненных ТЭЛА.

Как видно из табл. 3, при всех клинических вариантах ВТЭО отмечалось повышенное содержание как ГЦ, так и ЭТ-1 в сыворотке крови. Причем у больных третьей и четвертой подгрупп концентрация ЭТ-1 статистически значимо отличалась от первой подгруппы ($p < 0,05$). Установлено, что в трех подгруппах отмечалось статистически значимое повышенное содержание ЭТ-1 в сыворотке крови ($p < 0,001$). В первой подгруппе у больных с ТПВ среднее содержание ГЦ в сыворотке статистически значимо отличалось от группы контроля, а концентрация ЭТ-1, несмотря на то, что была выше, чем в контроле, статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). Данное обстоятельство связано с малой выборкой больных в этой группе.

Взаимосвязь содержания ГЦ и ЭТ-1 в сыворотке крови у больных с различными клиническими вариантами ВТЭО и группе контроля ($x \pm m$)

Больные с ВТЭО	n (%)	Среднее содержание в сыворотке крови			
		ГЦ (мкмоль/л)	p <	ЭТ-1 (ф/мл)	p ₁
ТПВ	4 (3,9)	12,8 ± 0,6	0,001	0,36 ± 0,03	> 0,05
ТГВ	36 (35,3)	14,0 ± 1,2	0,001	0,48 ± 0,04	< 0,001
ТГВ + ТПВ	16 (15,7)	14,7 ± 1,0	0,001	0,50 ± 0,05*	< 0,001
ТГВ+ТЭЛА	46 (45,1)	15,5 ± 1,3	0,001	0,54 ± 0,03*	< 0,001
Группа контроля	23 (100,0)	9,5 ± 0,65	—	0,26 ± 0,05	—

Примечание: * — значимость различий значений ЭТ-1 по отношению к группе больных с ТПВ ($p < 0,05$)

Таким образом, полученные данные не только подтверждают влияние ГЦ на содержание ЭТ-1 в сыворотке крови у больных ВТЭО, но и свидетельствуют о том, что повышенное содержание ГЦ и ЭТ-1 сопряжено с неблагоприятным клиническим течением ВТЭО: сочетанием тромбозов глубоких и подкожных или развитием тромбоза глубоких вен, осложненным ТЭЛА.

Полученные данные позволяют сделать *выводы*:

1. ГЦ приводит к развитию дисфункции эндотелия, которая проявляется повышением содержания ЭТ-1 в сыворотке крови у больных с ВТЭО.
2. Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови больных с ВТЭО находится в умеренной прямой связи с ГЦ ($r = +0,41$, $p < 0,05$). Чем выше уровень ГЦ, тем выше содержание ЭТ-1.
3. Наличие повышенного содержания ГЦ и ЭТ-1 в сыворотке крови сопряжено с неблагоприятным клиническим течением ВТЭО: сочетанием тромбозов глубоких и подкожных или тромбозом глубоких вен, осложненным ТЭЛА.

Список литературы

1. Silverstein M. D. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study Arch / M. D. Silverstein, J. A. Heit, D. N. Moor [et al.] // Int. Med. — 1998. — Vol. 158. — P. 585–593.
2. Eftychiou V. Clinical diagnosis and management of the patient with deep venous thromboembolism and acute pulmonary embolism / V. Eftychiou // Nurse. Pract. — 1996. — Vol. 21, N 3. — P. 50–52, 58, 61–62, passim, quiz 69–71.
3. Баркаган З. С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З. С. Баркаган, Г. И. Костюченко, Е. Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2002. — № 1. — С. 65–71.
4. Затейщикова А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // Кардиология. — М., 1998. — № 9. — С. 68–80.

5. Полякова А. П. Молекулярные механизмы эндотелиальной дисфункции при венозном тромбозе: современные представления и перспективы дальнейшего изучения (обзор литературы) / А. П. Полякова, М. Н. Блинов, В. Д. Каргин, С. И. Капустин // Трансфузиология. — 2011. — Т. 12. — С. 1250–1268.

ROLE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT PATIENTS WITH VENOUS TROMBOEMBOLIC EVENTS

A.S. Petrikov¹, J.N. Shoykhet¹, V.I. Belyh¹, G.I. Kostyuchenko², E.F. Kotovshikova¹, I.G. Peregodova¹

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

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

The study examined the content of homocysteine (HC) and endothelin-1 (ET-1) in the blood serum of 102 patients of the main group (54 men and 48 women) with a documented venous thromboembolic event (VTE) and 23 healthy persons, constituting the control group. The study found pathological effect of HHC on the endothelium with the development of endothelial dysfunction, which is accompanied by increased levels of ET-1 in the serum of patients with VTE. This trend is observed for all considered clinical variants — thrombosis of the subcutaneous and deep veins, and their combination, as well as in PE. High values of HC and ET-1 showed an unfavorable clinical course of VTE: a combination of thrombosis of deep and subcutaneous veins and the development of deep vein thrombosis complicated by pulmonary embolism. The average content of HC at patients with VTE is to 1.5-fold higher and the average content of ET-1 is 1.9 times higher than in the control group. At conducting the correlation analysis revealed that the content of ET-1 in patients with moderate-VTE is in direct connection with hyperhomocysteinemia in the serum ($r = +0,41$, $p < 0.05$).

Keywords: serum homocysteine, hyperhomocysteinemia, endothelin-1, endothelial dysfunction, venous thromboembolic event (VTE).

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

Shoykhet Jacob Nahmanovich — doctor of medical sciences, professor, the corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, head of faculty surgery chair with surgery course of I. I. Neimark FAT at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: dinapetrova05@mail.ru

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 Gennadiyevna — 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. Silverstein M. D. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study Arch / M. D. Silverstein, J. A. Heit, D. N. Moor [et al.] // Int. Med. — 1998. — Vol. 158. — P. 585–593.
2. Eftychiou V. Clinical diagnosis and management of the patient with deep venous thromboembolism and acute pulmonary embolism / V. Eftychiou // Nurse. Pract. — 1996. — Vol. 21, N 3. — P. 50–52, 58, 61–62, passim, quiz 69–71.
3. Barkagan Z. S. Hyperhomocysteinemia as independent risk factor of blood vessels lesion and thrombosing / Z. S. Barkagan, G. I. Kostyuchenko, E. F. Kotovshchikova // Pathology of circulation and heart surgery. — 2002. — № 1. — P. 65–71.
4. Zateyshchikova A. A. Endothelial regulation of vascular tonus: methods of research and clinical value / A. A. Zateyshchikova, D. A. Zateyshchikov // Cardiology. — M, 1998. — № 9. — P. 68–80.
5. Polyakova A. P. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction at venous tromboembolizm: modern representations and prospects of further studying (literature review) / A. P. Polyakova, M. N. Blinov, V. D. Kargin, S. I. Kapustin // Transfusiology. — 2011. — V. 12. — P. 1250–1268.