

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И С- РЕАКТИВНОГО БЕЛКА 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 «Алтайского государственного медицинского университета»
Минздравсоцразвития РФ (г. Барнаул)

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

В исследовании было изучено содержание гомоцистеина (ГЦ) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у 112-ти пациентов основной группы (66 мужчин и 46 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 и активацией воспалительного процесса, которые сопровождаются повышением содержания СРБ в сыворотке крови у больных с ВТЭО. Эта тенденция наблюдается при всех рассмотренных клинических вариантах — тромбозе подкожных и глубоких вен, их сочетании, а также при тромбоэмболии легочной артерии. Среднее содержание ГЦ у больных с ВТЭО в 1,4 раза выше, а среднее содержание СРБ в 1,3 раза выше, чем в группе контроля. При проведении корреляционного анализа установлено, что содержание СРБ у больных с ВТЭО находится в умеренной прямой связи с ГГЦ в сыворотке крови ($r = +0,54$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: гомоцистеин сыворотки (ГЦ), гипергомоцистеинемия (ГГЦ), С-реактивный белок (СРБ), 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 современной медицины. Они составляют одну из наиболее частых причин инвалидизации и смертности населения в мире. Частота ВТЭО составляет 1–2 случая в общей популяции на 1000 населения в год [1], а фатальная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место в структуре причин внезапной смерти [2].

Тромботическое поражение венозного русла является острым состоянием, развивающимся в результате комплексного действия ряда факторов. В патогенезе венозных тромбозов важную роль играют эндотелиальная дисфункция [3] и воспаление [4]. Одной из причин эндотелиальной дисфункции является гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [6, 7]. Одним из наиболее значимых маркеров воспаления является высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ). У больных с ВТЭО повышение содержания СРБ является важным маркером повреждения эндотелия, его деструкции, нарушения тромборезистентности, повышения агрегации тромбоцитов и фибринообразования [5]. Поэтому актуальным является изучение содержания гомоцистеина (ГЦ) и СРБ и их взаимосвязь у больных с ВТЭО.

Цель исследования: изучить содержание ГЦ и СРБ в сыворотке крови у больных с ВТЭО.

Материалы и методы. В исследовании было изучено содержание ГЦ и СРБ в сыворотке крови у 112-ти больных (66 мужчин и 46 женщин) с ВТЭО. Из них у 16-ти пациентов был диагностирован тромбоз подкожных вен нижних конечностей (ТПВ), у 51-го — тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), у 13-ти — тромбоз глубоких вен, сочетавшийся с тромбозом поверхностных вен (ТПВ + ТГВ), у 32-х — ТГВ, осложнившийся ТЭЛА (ТГВ + ТЭЛА). Средний возраст больных составил $43,1 \pm 2,2$ года (у мужчин — $44,7 \pm 3,0$ года, у женщин — $40,7 \pm 3,1$ года). Контрольную группу составили 23 практически здоровых человека. СРБ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи диагностических наборов фирмы Peninsula Laboratories Inc. (США), чувствительность метода составляет 0,1 мг/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 ($x = 9,6 + 2SD$) [8].

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 точный тест Фишера. Корреляции оценивали по критерию Спирмена (r_s). Статистически значимыми различия (p) признавались при $p < 0,05$.

Результаты. Повышенное содержание СРБ (более 3,0 мг/мл) в сыворотке крови наблюдалась у 95-ти (84,8 %) больных с ВТЭО, а повышенное содержание ГЦ (более 11,0 мкмоль/л) — у 88-ми (78,6 %). Среднее содержание ГЦ в сыворотке крови основной группы было на 44,2 % выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). При этом среднее содержание СРБ у этих пациентов было на 33,3 % выше ($p < 0,01$), чем в группе контроля (табл. 1).

Таблица 1

Содержание гомоцистеина и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных с ВТЭО ($x \pm m$)

Группы обследованных	n	Среднее содержание в сыворотке крови			
		ГЦ (мкмоль/л)	p	СРБ (мг/мл)	p ₁
Больные с ВТЭО	112	13,7 ± 0,7	< 0,001	4,4 ± 0,29	< 0,01
Группа контроля	23	9,5 ± 0,65		3,3 ± 0,14	

Как видно из табл. 2, у больных с нормальным содержанием ГЦ в сыворотке крови (до 11,0 мкмоль/л) концентрация СРБ не отличалась от контроля. При повышении содержания ГЦ концентрация СРБ в сыворотке крови у больных с ВТЭО возрастает. В группе больных с содержанием ГЦ в сыворотке крови от 11,1 до 15,0 мкмоль/л концентрация СРБ увеличивалась на 26,0 % по сравнению с контролем ($p < 0,001$). У больных с содержанием ГЦ от 15,1 до 20,0 мкмоль/л среднее концентрация СРБ увеличивалось на 63,0 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), а у больных с содержанием ГЦ более 20,1 мкмоль/л концентрация СРБ превышала контроль в 2,3 раза ($p < 0,001$).

Таблица 2

Концентрация С-реактивного белка в зависимости от исходного содержания гомоцистеина в сыворотке крови у больных с ВТЭО ($x \pm m$)

Группы обследованных больных		n	Среднее содержание ГЦ, (мкмоль/л)	p	Средняя концентрация СРБ, (мг/мл)	p ₁
Содержание ГЦ у больных с ВТЭО	до 11,0	24	9,8 ± 0,38	> 0,05	2,97 ± 0,47	> 0,05
	от 11,1 до 15,0	58	13,0 ± 0,28*	< 0,001	4,18 ± 0,27*	< 0,001
	от 15,1 до 20,0	25	16,1 ± 0,36*	< 0,001	5,39 ± 0,50*	< 0,001
	более 20,0	5	26,7 ± 5,6*	< 0,001	7,70 ± 2,31*	< 0,001
Контроль (здоровые лица)		23	9,5 ± 0,65	—	3,30 ± 0,14	—

Примечание: * — значимость различий среднего содержания СРБ по отношению к предыдущему значению ($p < 0,01$)

По нашим данным, повышение содержания ГЦ в сыворотке крови приводит к увеличению концентрации СРБ у больных с ВТЭО. При проведении корреляционного анализа было установлено, что у этих больных концентрация СРБ в сыворотке крови находится в умеренной прямой связи с ГЦ ($r = +0,54$, $p < 0,05$).

Мы исследовали содержание ГЦ и СРБ у больных при различных клинических вариантах ВТЭО. С этой целью пациенты были разделены на 4 группы. В первую группу вошли 16 больных с ТПВ, во вторую — 51 больной с ТГВ, в третью — 13 больных с ТГВ в сочетании с ТПВ, а в четвертую — 32 больных с ТГВ, осложненных ТЭЛА.

Как видно из табл. 3, у больных с ТПВ средняя концентрация СРБ не отличалась от контроля, в то время как у больных с другими клиническими вариантами ВТЭО она повышалась по сравнению с контролем. У больных с ТВГ средняя концентрация СРБ была на 32,0 % выше, у больных с ТВГ и ТПВ — на 33,9 %, а у больных с ТГВ и ТЭЛА — на 39,6 %.

Таблица 3

Взаимосвязь содержания ГЦ и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных с различными клиническими вариантами ВТЭО и группе контроля ($\bar{x} \pm m$)

Больные с ВТЭО	n	Среднее содержание в сыворотке крови			
		ГЦ (мкмоль/л)	P <	СРБ (мг/мл)	p ₁
ТПВ	16	12,3 ± 1,2	0,001	3,75 ± 0,68	> 0,05
ТГВ	51	13,1 ± 0,8	0,001	4,36 ± 0,43	< 0,01
ТГВ + ТПВ	13	14,0 ± 1,1	0,001	4,42 ± 0,68	< 0,001
ТГВ + ТЭЛА	32	15,1 ± 1,9	0,001	4,61 ± 0,66	< 0,01
Группа контроля	23	9,5 ± 0,65	—	3,30 ± 0,14	—

Таким образом, установлена взаимосвязь между содержанием ГЦ и СРБ у больных с ВТЭО: чем выше наблюдается содержание ГЦ в сыворотке крови, тем выше концентрация СРБ. Установленный факт указывает на взаимосвязь различных механизмов поражения эндотелия сосудов — повреждающего воздействия ГЦ и воспалительной реакции сосудистой стенки, вызывающих развитие венозного тромбоза.

Выводы:

1. У больных с ВТЭО содержание СРБ белка в сыворотке крови находится в умеренной прямой связи с ГЦ ($r = +0,54$, $p < 0,05$): чем выше содержание ГЦ, тем выше концентрация СРБ в сыворотке крови.
2. Наиболее выраженное повышение содержания ГЦ и СРБ обнаружено при более тяжелых формах ВТЭО: ТГВ, сочетании ТГВ и ТПВ, а также ТГВ, осложненного 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. Савельев В. С. Липидный дистресс-синдром : руководство для врачей / В. С. Савельев, В. А. Петухов. — 3-е изд. доп. и перераб. — М. : МАКС Пресс, 2010. — 660 с.
4. Макацария А. Д. Вопросы патогенеза и профилактики ятрогенных тромботических осложнений при применении заместительной гормональной терапии / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акинышина // Рус. мед. журн. — 2006. — Спец. вып. (Тромбофилии в акушерской и гинекологической практике). — С. 32–39.
5. Костюченко Г. И. Роль сосудистой воспалительной реакции в патогенезе атеротромбоза. Подходы к терапии больных / Г. И. Костюченко, М. И. Воевода, В. А. Вольф [и др.] // Электронный информационный бюллетень. Мед. науки. — 2010. — № 4.
6. 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.
7. 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.
8. Костюченко Г. И. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике : пособие для врачей / Г. И. Костюченко, З. С. Баркаган. — М., 2004. — 19 с.

INTERACTION OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND C- REACTIVE PROTEIN AT PATIENTS WITH VENOUS TROMBOEMBOLIC EVENTS

*A.S. Petrikov¹, J.N. Shoihet¹, 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 C-reactive protein (CRP) in serum of 112 patients of the main group (66 men and 46 women) with a documented VTEC and 23 healthy persons, constituting the control group. The study found pathological effect of HHC on the endothelium to the development of endothelial dysfunction and activation of the inflammatory process, accompanied by increased levels of CRP in the serum of patients with VTEC. This trend is observed for all considered clinical variants — thrombosis of the subcutaneous and deep veins, and their combination, as well as in PE. The average content

of GC in patients with VTE is to 1.4-fold higher, and the median CRP is 1.3 times higher than in the control group. At conducting the correlation analysis it was revealed that CRP at patients with moderate-VTE is in direct connection with hyperhomocysteinemia in the serum ($r = +0,54$, $p < 0.05$).

Keywords: serum homocysteine, hyperhomocysteinemia, C-reactive protein (CRP), venous thromboembolic events (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 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. 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. Saveliev V. S. Lipid distress syndrome: guidance for doctors / V. S. Saveliev, V. A. Petukhov. — 3rd ed. additional and rewritten. — M: MAX Press, 2010. — 660 P.
4. Makatsariya A. D. Questions of pathogenesis and prophylaxis of iatrogenic thrombotic complications at application of replaceable hormonal therapy / A. D. Makatsariya, V. O. Bitsadze, S. V. Akinshina // Russian medical jour. — 2006. — Special ed. (Thrombophilias in obstetric and gynecologic practice). — P. 32-39.

5. Kostyuchenko G. I. Role of vascular inflammatory reaction in pathogenesis Atherothrombosis. Approaches to therapy of patients / G. I. Kostyuchenko, M. I. Voevoda, V. A. Wolf [etc.] // Electron newsletter. Medical sciences. — 2010. — № 4.
6. 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.
7. 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.
8. Kostyuchenko G. I. Diagnostics and methods of correction of pyperhomocysteinemia in cardiologic practice: guidance for doctors / G. I. Kostyuchenko, Z. S. Barkagan. — M, 2004. — 19 P.