

А.А. Гусина, Н.Б. Гусина, И.О. Зацепин, А.А. Баешко, И.В. Наумчик

## Умеренная гипергомоцистеинемия как фактор риска развития венозных тромбозов в Беларуси

**Аннотация.** С целью совершенствования схем обследования больных с венозными тромбозами и здоровых лиц, относящихся к группе повышенного риска тромбообразования, нами была изучена роль умеренной гипергомоцистеинемии в развитии тромбозов вен различной локализации и распространенность данного метаболического нарушения в популяции Беларуси. Показано, что умеренная ГГЦ является весьма распространенным нарушением метаболизма среди жителей Беларуси и ассоциирована с достоверным дозозависимым возрастанием риска развития венозного тромбоза. Измерение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови может оказаться полезным как для уточнения этиологии заболевания, так и для определения категории пациентов, нуждающихся в специфической терапии, в частности в назначении фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) – состояние, обусловленное накоплением в крови серосодержащей аминокислоты гомоцистеина (ГЦ), которая образуется в процессе метаболизма метионина. Данное нарушение метаболизма диагностируется примерно у 10% населения и является фактором и(или) маркером повышенного риска многих патологических состояний человека [18].

В зависимости от уровня общего ГЦ (оГЦ) в плазме крови, измеряемого натощак или без проведения нагрузочных тестов, различают умеренную, среднюю и тяжелую ГГЦ. Уровень оГЦ, равный 5–15 мкмоль/л для взрослых и 5–10 мкмоль/л для детей в возрасте до 15 лет и беременных женщин, считается нормальным. Умеренно повышенным является уровень оГЦ 15–30 мкмоль/л. Средняя степень ГГЦ соответствует 30–100 мкмоль/л, свыше 100 мкмоль/л – тяжелая ГГЦ [15, 18].

Умеренная ГГЦ – фактор повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, артериальных и венозных тромбозов (ВТ), акушерской патологии, пороков развития плода [6, 7, 21–23]. Согласно некоторым данным литературы, умеренное повышение уровня оГЦ в плазме крови ассоциируется с двукратным возрастанием риска развития ВТ, и, напротив, уменьшение концентрации оГЦ на 3 мкмоль/л от исходного уровня снижает риск возникновения тромбофлебита глубоких вен нижних конечностей на 25% [23].

Ввиду вышеизложенного в европейс-

ких странах измерение концентрации оГЦ в плазме крови рекомендовано включать в минимальный перечень обследований, необходимых для исключения тромбофилии, у пациентов с ВТ [12, 20].

Однако ряд исследователей придерживается мнения, что ГГЦ не является самостоятельной причиной повышения риска тромбообразования и лишь потенцирует влияние других факторов [16].

В норме у здоровых людей концентрация ГЦ в крови зависит от возраста, пола, наличия беременности, особенностей питания и образа жизни, этнической принадлежности [18]. Изучение уровня оГЦ в плазме крови здоровых людей позволяет оценить распространенность ГГЦ среди населения конкретного региона, высказать мнение о возможности широкого применения определения концентрации оГЦ для профилактики тромботических осложнений в хирургии, акушерстве и гинекологии.

С целью совершенствования существующих схем обследования больных с ВТ и здоровых лиц, относящихся к группе повышенного риска тромбообразования, нами была изучена роль умеренной ГГЦ в развитии тромбозов вен различной локализации и распространенность данного метаболического нарушения в популяции Беларуси.

### Материалы и методы

В качестве материала для исследования использовались образцы плазмы крови 103 доноров (83 мужчины и 20 женщин) в возрасте от 19 до 60 лет (37,89 ±

2,4 года), которые составили контрольную группу, и 39 больных (19 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 24 до 80 лет (51,5 ± 5,7 года) с ВТ различной локализации, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях больниц г. Минска. У 11 (28%) пациентов развились такие осложнения ВТ нижних конечностей, как тромбоэмболия легочной артерии и посттромбофлебитический синдром (рис. 1).

Уровень оГЦ определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов фирмы «DRG International Inc.» (США) согласно инструкции. Забор крови и подготовка образцов для определения концентрации оГЦ осуществлялись в соответствии с рекомендациями Н. Refsum et al. и фирмы-производителя [13, 18].

Результаты работы анализировали, используя стандартные пакеты программ Statistica 6,0, MS Excel, SPSS, а также статистические калькуляторы электронных ресурсов [13]. Для расчета 95% доверительного интервала (CI) доли лиц с ГГЦ использовали метод шкалы Вильсона без поправки на непрерывность. Оценка риска развития ВТ и их осложнений, обусловленного повышением концентрации оГЦ в плазме крови, проводилась путем вычисления величины отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом методом логистической регрессии с учетом возрастных и половых различий сравниваемых групп. Повышение уровня оГЦ считалось фактором риска тромбообра-

зования или возникновения осложнений ВТ, если величина ОЯ статистически значимо ( $P < 0,05$ ) превышала единицу.

Результаты и обсуждение

Показатели оГЦ в группе здоровых лиц характеризовались значительной вариабельностью и колебались в пределах от 5,1 до 32,2 мкмоль/л (рис. 2). В среднем в группе доноров концентрация оГЦ в плазме крови составила  $12,84 \pm 1,12$  мкмоль/л, что несколько выше значений данного показателя, установленных другими исследователями и равных 7,9 и 9,4 мкмоль/л [5, 8]. Эти различия могут быть обусловлены возрастной, половой структурой обследованных групп, особенностями подготовки образцов и использованием различных методов для измерения концентрации оГЦ [18].

У 24 (23,3%, 95% CI 16,19-32,33) обследованных уровень оГЦ превышал 15 мкмоль/л, в том числе у 11 (10,68%, 95% CI 6,07-18,12) был более 20, а у 3 (2,9% 95% CI 1-8,22) – 30 мкмоль/л (рис.2).

В европейских странах и США средняя концентрация оГЦ составляет 8 – 12 мкмоль/л, а ГГЦ обнаруживается у 2 – 10% жителей [6, 12, 17, 18]. В России, в зависимости от региона, повышенный уровень оГЦ в плазме крови выявляется у 10 – 50% здоровых взрослых людей [4, 7, 9]. Распространенность ГГЦ среди населения Беларуси оказалась больше, чем в европейских странах и США, и ближе к таковой в России. Известно, что дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты является фактором, способствующим развитию ГГЦ [15, 18]. В частности, именно с этим связывают высокую распространенность ГГЦ в сибирском регионе [7]. Обогащение пищевых продуктов фолиевой кислотой в США позволило снизить средний уровень оГЦ на 30 – 50% и распространенность ГГЦ среди взрослого населения с 20 до 2% [17, 18]. Не исключено, что относительно высокая частота ГГЦ в Беларуси по сравнению со странами, где действуют программы коррекции дефицита фолиевой кислоты, может косвенно свидетельствовать о существенной роли недостатка витаминов в развитии данного метаболического нарушения.

Средние значения уровня оГЦ и доли лиц с умеренным повышением концентрации оГЦ в группе доноров были выше среди мужчин по сравнению с женщина-

ми (табл. 1). Согласно данным литературы, уровень оГЦ у взрослого мужчины на 1–2 мкмоль/л выше, чем у женщины, ввиду большей мышечной массы, особенностей гормонального статуса, а также в связи с большей распространенностью факторов риска ГГЦ, в частности курения, злоупотребления алкоголем, потребления меньшего количества овощей [6, 18].

Среди пациентов с ВТ различной локализации, как и в группе доноров, амплитуда колебаний концентрации оГЦ также была значительной: от 4,5 до 50,6 мкмоль/л (рис. 3). Среднее значение концентрации оГЦ в плазме крови оказалось равным  $15,7 \pm 2,87$  мкмоль/л, что несколько ниже, чем установленные белорусскими учеными средние уровни оГЦ у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией (18,9 и 19,4 мкмоль/л) [5, 8].

Как и в контрольной группе, средняя концентрация оГЦ и частота ГГЦ были выше у мужчин (табл. 2).

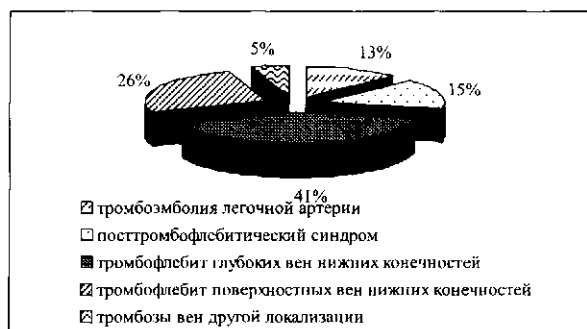


Рис. 1. Локализация ВТ в исследованной группе больных (n=39)



Рис. 2. Концентрация оГЦ в плазме крови доноров

Уровень оГЦ, превышающий 15 мкмоль/л, обнаружен у 15 больных (38,46%, 95% CI 24,89-54,1), в том числе у 12 пациентов (30,77%, 95% CI 18,75-46,42) концентрация оГЦ была выше 20 мкмоль/л, ГГЦ средней степени выявлена у одного больного (2,5%, 95% CI 0,45-13,8). Таким образом, ГГЦ чаще обнаруживалась среди больных ВТ (рис. 4).

Таблица 1

Средние значения уровня оГЦ и распространенность умеренной ГГЦ в обследованной группе доноров

Средняя концентрация оГЦ, мкмоль/л±2SE	13,35±1,3	10,7±1,9
Доля лиц с ГГЦ, %	25,3 (n=21)	15,0 (n=3)

Таблица 2

Средние значения уровня оГЦ и распространенность умеренной ГГЦ в обследованной группе больных

Средняя концентрация оГЦ, мкмоль/л±2SE	18,8±4,6	12,6±3,3	14,96±2,8	18,1±8,5
Доля лиц с ГГЦ, %	55,0 (n=11)	21,1 (n=4)	38,4 (n=10)	36,4 (n=4)

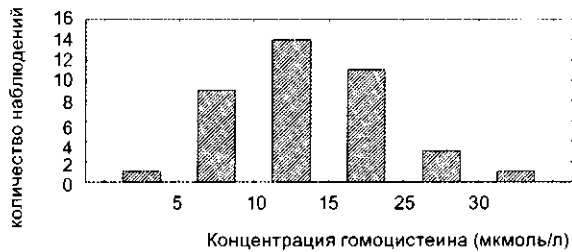


Рис. 3. Концентрация оГЦ в плазме крови больных ВТ

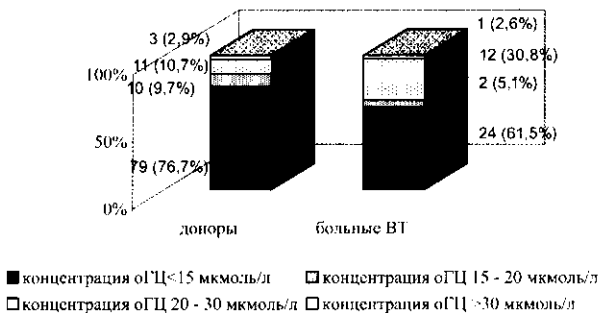


Рис. 4. Распределение обследованных в зависимости от концентрации оГЦ

В европейских странах распространенность ГГЦ среди больных с ВТ составляет от 10 до 25% [12]. По данным российских исследователей, ГГЦ у больных ВТ обнаруживается в 35–60% случаев [4, 9]. Частота ГГЦ среди больных ВТ в Беларуси выше, чем в Европе, и сопоставима с таковой в России. По-видимому, большая распространенность ГГЦ среди пациентов с ВТ в Беларуси и России в сравнении с европейскими странами связана с тем, что и среди здоровых людей в Беларуси и России повышение концентрации оГЦ встречается чаще, чем в Европе.

Увеличение уровня оГЦ на 1 мкмоль/л ассоциировалось со статистически достоверным ( $P=0,02$ ) возрастанием риска ВТ в 1,07 раза (OR 1,07, 95% CI 1,01-1,14). При этом в группе лиц с умеренным повышением концентрации оГЦ (15–25 мкмоль/л) риск ВТ возрастал в 2,3 раза (OR 2,3, 95% CI 0,5-14,2), а повышение уровня оГЦ более 25 мкмоль/л сопровождалось увеличением риска тромбообразования в 2,8 раза (OR 2,8, 95% CI 0,7-6,8), что может свидетельствовать о дозозависимом характере повреждающего действия ГЦ. Действительно, в ряде исследований, посвященных изучению биохимических механизмов токсичности гомоцистеина, показано, что повреждающее действие гомоцистеина на компоненты коагуляци-

онного каскада возрастает пропорционально концентрации и длительности этого воздействия [14, 19]. В таком случае можно предположить, что высокая концентрация оГЦ в плазме крови ассоциируется не только с повышенным риском тромбообразования, но и с увеличением вероятности развития осложнений ВТ. Однако в данном исследовании показатели концентрации оГЦ в плазме крови у лиц с осложненным и неосложненным течением тромбоза оказались равными  $18,1 \pm 8,5$  и  $14,96 \pm 2,8$  мкмоль/л соответственно, и повышение уровня оГЦ не сопровождалось достоверным

увеличением риска осложнений ВТ (OR 1,05, 95%CI 0,9–1,16,  $P=0,2$ ). Тем не менее полученные результаты не позволяют однозначно отрицать влияние ГГЦ на вероятность развития осложнений ВТ ввиду небольшого количества наблюдений и невозможности измерения концентрации оГЦ у больных ВТ в динамике, в том числе до начала лечения и после выписки из стационара и возвращения к обычному образу жизни.

Уровень оГЦ модифицируется многими внешними факторами. Постельный режим, изменение привычного режима питания, отсутствие курения, лекарственная терапия могут способствовать временному снижению концентрации оГЦ [18] в период пребывания больного в стационаре. По мнению H. Refsum et al., уровень оГЦ у больных менее постоянен, чем у здоровых. Однократного измерения концентрации оГЦ может быть недостаточно для того, чтобы полностью отрицать наличие нарушений метаболизма гомоцистеина, в связи с чем рекомендуется проводить повторное исследование уровня оГЦ в крови с интервалом 2–4 недели [18]. Не исключено, что у части больных с тромбозом легочной артерии и посттромбофлебитическим синдромом в нашем исследовании не обнаружено повышение концентрации оГЦ из-за невозможности

измерения уровня оГЦ до начала лечения и после возвращения к привычному образу жизни.

Пожилые возраст, курение, малоподвижный образ жизни, дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В – факторы риска развития ВТ [2, 6, 11, 18], которые в то же время содействуют повышению концентрации оГЦ в крови. Это позволяет рассматривать ГГЦ как интегральный маркер влияния на организм неблагоприятных факторов, повышающих вероятность развития ВТ. В таком случае измерение уровня оГЦ действительно полезно для выявления лиц, нуждающихся в фармакологической коррекции концентрации оГЦ и в энергичном воздействии на другие факторы риска тромбообразования как среди больных ВТ, так и среди здоровых людей в ситуациях повышенного риска тромбообразования.

Полученные данные позволяют рассматривать ГГЦ как фактор риска ВТ. Измерение концентрации оГЦ в плазме крови больных ВТ и здоровых лиц в ситуациях повышенного риска тромбообразования может оказаться важным дополнением к диагностическому алгоритму, направленному на совершенствование медицинской помощи данным категориям пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабич П.Н. и др. // Укр. мед. часопис. – 2005. – N 2. – С. 113–119.
2. Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. – М.: Триада-Х, 2000.
3. Калькулятор доверительных интервалов // Свердловское региональное отделение Межрегионального общества специалистов доказательной медицины [Электронный ресурс]. – 2006 – Режим доступа [http://www.okb1.ru/~osdm/research.php?topic=1\\_1&level=1](http://www.okb1.ru/~osdm/research.php?topic=1_1&level=1) Дата доступа: 09.10.2005.
4. Козлова Т.В. // Клини. медицина. – 2005. – Т. 83, N 2. – С. 9–12.
5. Колядко М.Г. и др. // Мед. панорама. – 2002. – N 5. – С. 36–37.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада-Х, 2003.
7. Никитин Ю.П. и др. // Кардиология. – 2006. – Т. 46, N 4. – С. 30–33.
8. Сидоренко Г.И. и др. // Стратегия борьбы с артериальной гипертензией и ее осложнениями в условиях реформирования здравоохранения: м-лы // Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 2002. – С. 18–19.
9. Шмелева В.М. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – N 4. – С. 4.
10. Cataneo M. // Thromb. Haemost. – 1999. – V. 81. – P. 165–176.

11. *Cattaneo M.* et al. // *Circulation.* – 2001. – V. 104. – P. 2442–2446.
12. *De Stefano V.* et al. // *Haematologica.* – 2002. – V. 87. – P. 1095–1108.
13. Homocysteine ELISA. User's manual. DRG International, Inc. USA, 2005.
14. *Khajuria A.* et al. // *Blood.* – 2000. – V. 96, N 3. – P. 966–972.
15. *Lee R.* et al. // *Hematology/Oncology clinics of North America.* – 2003. – V. 17, I. 1. – P. 85–102.
16. *Mandel H.* et al. // *New Engl. J. Med.* – 1996. – V. 334, N 12. – P. 763–768.
17. *Rader J.I.* // *J. Nutr.* – 2002. – V.132. – P. 2466 – 2470.
18. *Refsum H.* // *Clin. Chem.* – 2004. – V. 50, N 1. – P. 3–32.
19. *Sengupta S.* et al. // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276, N 50. – P. 46896–46904.
20. *Tripodi A.* et al. // *Clin. Chem.* – 2001. – V. 47, N 9. – P. 1597–1606.
21. *Van der Put N.M.* et al. // *Exp. Biol. Med.* – 2001. – V. 226. – P. 243–270.
22. *Voetsch B.* et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – V. 24. – P. 216–229.
23. *Wald D.S.* et al. // *Brit. Med. J.* – 2002. – V. 325. – P. 1202–1206.