
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Р.Е. Калинин, И.А. Сучков,
И.Н. Рудакова, Л.В. Никифорова

Кафедра ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии
и топографической анатомии Рязанского государственного
медицинского университета имени акад. И.П. Павлова
ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Россия, 390026

В статье изучен один из современных факторов в замедлении процессов реканализации после перенесенного тромбоза глубоких вен — гипергомоцистеинемия, что приводит к формированию посттромботического синдрома нижних конечностей. Выполнялось определение уровня гомоцистеина крови при поступлении, через 1 месяц, 3 месяца от момента развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Выявлено, что при тромбозе глубоких вен нижних конечностей наблюдается повышение уровня гомоцистеина крови. Максимальная выявленная концентрация гомоцистеина среди проб пациентов — 31,6 ммоль/л, что соответствует умеренной форме гипергомоцистеинемии. На фоне приема антикоагулянтов в течение 3 месяцев содержание гомоцистеина несколько снижается. Прием витаминов В₆, В₉, В₁₂ позволяет добиться значимого снижения уровня гомоцистеина, улучшения результатов лечения, уменьшения количества пациентов с классом С₃₋₄.

Ключевые слова: посттромботический синдром, гомоцистеин, фолиевая кислота, витамины В₆, В₁₂.

Актуальность. Несмотря на широкое использование антикоагулянтной и фибринолитической терапии, у 80—95% больных, перенесших острый тромбоз глубоких вен, в дальнейшем развивается посттромботический синдром (ПТС), составляющий до 28% всех заболеваний венозной системы. Около 40% больных становятся инвалидами II—III группы в течение первых 3 лет [2].

Тяжесть течения ПТС зависит от качества и полноценности проведенной терапии в остром периоде.

По статическим данным, после перенесенного острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов от 20 до 40% случаев наступает хроническая окклюзия магистральных вен [3], что приводит к развитию тяжелой формы хронической венозной недостаточности (ХВН) [2].

Продолжается изучение факторов, усугубляющих формирование посттромботического синдрома [5; 2] и возможности их коррекции [1]. Полагают, что гипергомоцистеинемия — информативный показатель развития болезней сердечно-сосудистой системы [4; 11]. Механизмами влияния гипергомоцистеинемии на сосуды могут быть повреждение эндотелия под действием окислительного стресса, нарушения выделения окиси азота, изменения гомеостаза и активации воспалительных процессов.

Гомоцистеин — аминокислота, содержащая тиоловую группу. Ее синтез происходит в результате внутриклеточного деметилирования метионина. Гомоцистеин

ин (Hcy) превращается в цистеин в необратимой каталитической реакции, зависящей от витамина В₆. Большая часть гомоцистеина превращается в метионин, главным образом, фолаткобаламин-зависимыми ферментами синтеза метионина. Гомоцистеин накапливается в клетках и выводится в кровоток в результате нарушения этих механизмов [8; 13].

Гомоцистеин циркулирует в плазме чаще всего в окисленной форме (т.е. в форме цистина и цистеин-Hcy дисульфида) и в связанном с белками виде. Также в небольшом количестве в циркуляции находятся восстановленный гомоцистеин и дисульфид гомоцистеина (Hcy SS-Hcy). Общий гомоцистеин (tHcy) — это сумма свободного и белоксвязанного гомоцистеинов. Сильное повышение концентрации гомоцистеина наблюдается у лиц с генетическими дефектами ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. У пациентов с гомоцистеинурией отмечают задержку умственного развития, ранний атеросклероз, артериальную и венозную тромбоэмболии [4; 3].

Помимо ферментов важную роль в метаболизме гомоцистеина выполняют витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота. Популяционные исследования позволили проанализировать связь пищевых факторов (витаминов группы В, белков и метионина), курения, потребления кофе, биохимических детерминант (содержания в плазме креатинина, В₆, В₁₂, фолатов) и других факторов (индекс массы тела, артериальное давление и антигипертензивные препараты) с уровнем гомоцистеина.

Все больше данных о связи эндотелиальной дисфункции и уровнем гомоцистеина [10; 12]. Р.Т. Клейтон в своем исследовании [7] заметил, что низкий уровень витамина В₆ сам по себе уже является фактором риска рецидива венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ).

Различают несколько форм гипергомоцистеинемии (ГГЦ): тяжелая форма ГГЦ (> 100 ммоль/л); умеренная форма ГГЦ (30—100 ммоль/л); легкая форма ГГЦ (10—30 ммоль/л) [9].

Тормозя работу противосвертывающей системы, гипергомоцистеинемия является фактором риска развития тромбозов глубоких вен, препятствует активным процессам реканализации, приводя к возникновению ПТС. Повышенный уровень гомоцистеина (более чем 18 мкмоль/л) связан с увеличенным риском тромбоза. Такие уровни найдены в 5—10% случаев в общей популяции, что увеличивает риск венозного тромбоза примерно в два раза. Предполагается, что ГГЦ оказывает повреждающее воздействие на клетки, особенно нервные и эндотелиальные [10].

По некоторым данным, у пациентов с низкой и умеренной формой гипергомоцистеинемии можно добиться снижения уровня Hcy до нормального, назначая фолиевую кислоту от 400 мкг до 5 мг/сут., либо витамин В₁₂ в дозе от 500 мкг до 1 мг/сут., либо используя оба препарата [6].

Материалы и методы. В исследование включено 14 пациентов с ТГВ, которые были разделены на 2 группы. Пациенты I группы получали антикоагулянтную, компрессионную терапию. Пациенты II группы принимали антикоагулянтные препараты, применялась эластическая компрессия. Дополнительно в таблетированной форме назначался препарат фолиевой кислоты с витаминами В₁₂ и В₆. Всем испы-

туемым выполнялось определение уровня гомоцистеина крови на этапах: при поступлении, через 1 месяц, 3 месяца от момента развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Исследование выполнено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Использован набор Axis® Homocysteine Enzyme Immunoassay — набор реагентов для количественного определения гомоцистеина методом иммуноферментного анализа.

Характер принимаемой пищи может влиять на уровень циркулирующего гомоцистеина. Прием богатой белками пищи сопровождается повышением уровня общего гомоцистеина. Поэтому пациентам было рекомендовано отказаться от приема подобной пищи за 24 часа до проведения анализа.

Всем пациентам для определения характера поражения глубоких вен производилось ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей на аппарате «Siemens Sonoline G60S» (Германия).

С целью оценки посттромботического синдрома применялась международная классификация хронических заболеваний вен СЕАР. Контрольными точками выбраны 3, 6 и 12 месяцев.

Результаты и их обсуждение. Среди пациентов 6 женщин и 8 мужчин. Возраст пациентов составил от 38 до 71 года. Локализация проксимальной границы тромба в подвздошном сегменте глубоких вен наблюдалась в 4 случаях (28,6%), в общей бедренной вене в 5 случаях (35,7%), в бедренной вене в 5 случаях (35,7%).

Выявлены в результате исследования следующие концентрации гомоцистеина крови (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация гомоцистеина в плазме крови

Время	I группа	II группа
1 сутки	21,225 ± 9,4 ммоль/л	22,91 ± 8,7 ммоль/л
1 месяц	19,175 ± 4,4 ммоль/л	15,12 ± 3,75 ммоль/л
3 месяца	17,38 ± 4,25 ммоль/л	11,36 ± 3,05 ммоль/л

Согласно полученным данным, острому тромбозу глубоких вен сопутствует повышение уровня гомоцистеина крови. В первые сутки отмечался самый высокий показатель — максимальная концентрация гомоцистеина, выявленная среди проб пациентов 31,6 ммоль/л, что соответствует умеренной форме гипергомоцистеинемии. В крови всех пациентов выявлена гипергомоцистеинемия, преимущественно в легкой форме.

Зависимости уровня Hcy от уровня поражения системы глубоких вен нами выявлено не было.

На фоне приема антикоагулянтов в течение 3 месяцев уровень в I группе пациентов содержание гомоцистеина несколько снижается, однако данное снижение нельзя считать статистически достоверным ($p > 0,5$).

Во II группе пациентов прием витаминов B₆, B₉, B₁₂ позволяет добиться статистически значимого снижения уровня гомоцистеина. У 3 пациентов из второй

группы (42,8%) после непрерывного ежедневного приема витаминизированного препарата удалось добиться снижения концентрации гомоцистеина крови ниже 10 ммоль/л, что можно считать верхней границей нормы. Следует отметить, что уровень гомоцистеина у данных пациентов в 1 сутки от начала заболевания был невысоким — $15,1 \pm 2,05$ ммоль/л.

В нашем исследовании мы отметили, что при наличии у пациента легкой формы ГГЦ прием витаминов приводит к плавному снижению концентрации гомоцистеина в течение 3 месяцев. Если уровень изначально выше 30 ммоль/л, в первый месяц динамика будет наиболее выраженной, в дальнейшем темпы падения снижаются (рис. 1).

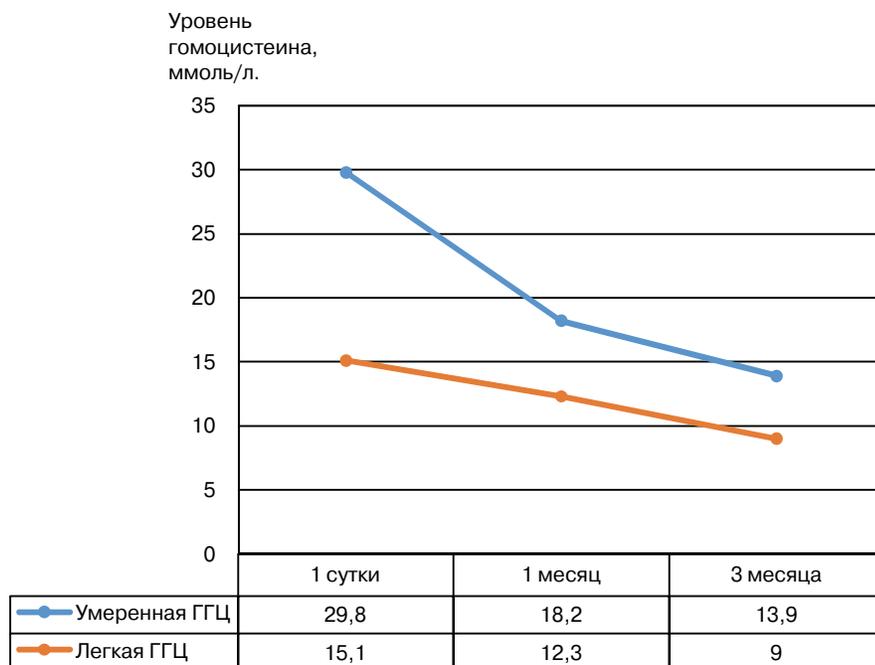


Рис. 1. Динамика снижения уровня гомоцистеина при исходной умеренной или легкой форме гипергомоцистеинемии (указаны средние значения пациентов группы II)

Через 12 месяцев после перенесенного ТГВ в первой группе у 6 пациентов (85,7%) сформировалась смешанная форма ПТС, у 1 (14,3%) — реканализованная форма. Во второй группе у 5 пациентов (71,4%) — смешанная форма, у 2 (28,6%) — реканализованная.

В группе II отмечено снижение количества пациентов с классами C_{3-4} , начиная с 3 месяца терапии. Тенденция сохранилась на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2).

Отмечена высокая комплаентность пациентов к лечению, ввиду однократного приема препарата, состоящий из комбинации 3 витаминов. Случаев нежелательных явлений нами отмечено не было.

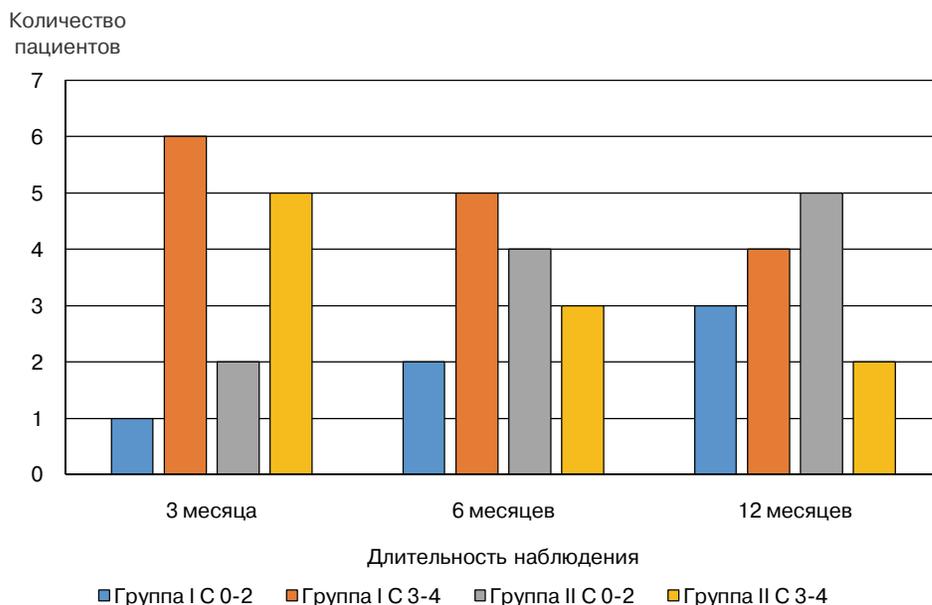


Рис. 2. Распределение пациентов по классификации CEAP

Выводы

1. При остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей отмечается повышение уровня гомоцистеина крови.
2. Прием витаминов В₆ и В₁₂, фолиевой кислоты снижает уровень гомоцистеина.
3. При гипогомоцистеинемии отмечено снижение количества пациентов с классами С₃₋₄, начиная с 3 месяца терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Калинин Р.Е., Сучков И.А., Жеребятьева С.Р., Пиенников А.С. Операции на сосудах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
- [2] Калинин Р.Е., Сучков И.А., Наризный М.В. Диспансеризация больных с венозными тромбозомболическими осложнениями // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2011. № 3. С. 104—109.
- [3] Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пиенников А.С., Аганов А.Б. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах // Новости хирургии. 2015. Т. 23. № 4. С. 416—423.
- [4] Козлова Т.В. Распространенность гипергомоцистеинемии и ее связь с мутациями в гене метилентетрагидрофолатредуктазы у больных с венозными тромбозами и здоровых лиц // Ангиология и сосудистая хирургия. 2006. Т. 12. № 1. С. 32.
- [5] Швальб П.Г., Шанаев И.Н., Поздеев Д.В., Аганов А.Б. Анализ путей венозного оттока после операции дистанционной окклюзии задних большеберцовых вен // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. № 1. С. 74—81.
- [6] Clarke R., Sherliker P., Hin H. et al. Detection of vitamin B₁₂ deficiency in older people by measuring vitamin B₁₂ or the active fraction of vitamin B₁₂, holotranscobalamin // Clin Chem. May. 2007. Vol. 53(5). P. 963—970.

- [7] Clayton P.T. B₆-responsive disorders: a model of vitamin dependency // *J Inherit Metab Dis.* Apr-Jun 2006. Vol. 29(2—3). P. 317—326.
- [8] Finkelstein J.D. Methionine metabolism in mammals. // *J Nutr Biochem.* 1990. Vol. 1. P. 228—237.
- [9] Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? // *Clev. Clin. J. Med.* 2004. Vol. 71. P. 729—734.
- [10] McDowell I.F., Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130. P. 369—372.
- [11] Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? // *Clin. Biochem. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 27—30.
- [12] Stühlinger M.C., Stanger O. Asymmetric Dimethyl-L-Arginine (ADMA): a possible link between homocysteine and endothelial dysfunction // *Current Drug Metabolism.* 2005. Vol. 6. № 1. P. 3—14.
- [13] Ueland P.M. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status // *Clin Chem.* 1995. Vol. 41. P. 340—342.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ITS CORRECTION IN POSTTHROMBOTIC SYNDROME OF THE LOWER LIMBS

**R.E. Kalinin, I.A. Suchkov,
I.N. Rudakova, L.V. Nikiforova**

Ryazan' State medical University n.a. Acad. I.P. Pavlov
Department of angiology, vascular, operative surgery and topographic anatomy
Vysokovol'tnaya st., 9, Ryazan', Russia, 390026

The article is about hyperhomocysteinemia which retards recanalization processes after deep vein thrombosis and leads to the lower extremities post-thrombotic syndrome. Levels of blood homocysteine were determined at admission, after 1 and 3 months after the acute thrombosis of the deep veins of the lower extremities. Increased levels of homocysteine were revealed. Maximum concentration of homocysteine was 31.6 mmol/l, which corresponds to moderate hyperhomocysteinemia. In patients receiving anticoagulants for 3 months the level of homocysteine slightly decreased. Prescription of vitamins B₆, B₉, B₁₂ allows significantly decrease the homocysteine levels, improve health outcomes, reduce the number of patients with class C_{3–4}.

Key words: post-thrombotic syndrome, homocysteine, folic acid, vitamins B₆, B₁₂.

REFERENCES

- [1] Kalinin R.E., Suchkov I. A, Zhreb'yateva S.R., Pshennikov A.S. Operations on the vessels. M.: GEOTAR-Media, 2015.
- [2] Kalinin R.E., Suchkov I.A., Narizhny M.V. Clinical examination of patients with venous thromboembolic complications. *Russian medical and biological Bulletin n.a. Acad. Pavlov.* 2011. N 3. P. 104—109.
- [3] Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Agapov A.B. Evaluating the effectiveness and safety of different options for anticoagulant therapy for venous thrombosis. *Surgery News.* 2015. Vol. 23. N 4. P. 416—423.

- [4] Kozlova T.V. The prevalence of hyperhomocysteinemia and its relation with mutations in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase in patients with venous thrombosis and healthy individuals. *Angiology and Vascular Surgery*. 2006. Vol. 12. N 1. P. 32.
- [5] Shval'b P.G., Shanaev I.N., Pozdeev D.V., Agapov A.B. Analysis of the venous outflow tract after surgery of remote occlusion of posterior tibial veins. *Young Science (Eruditio Juvenium)*. 2015. N 1. P. 74–81.
- [6] Clarke R., Sherliker P., Hin H. et al. Detection of vitamin B₁₂ deficiency in older people by measuring vitamin B₁₂ or the active fraction of vitamin B₁₂, holotranscobalamin. *Clin Chem*. May. 2007. Vol. 53 (5). P. 963–970.
- [7] Clayton P.T. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis*. Apr-Jun 2006. Vol. 29 (2–3). P. 317–326.
- [8] Finkelstein J.D. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*. 1990. Vol. 1. P. 228–237.
- [9] Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Clev. Clin. J. Med*. 2004. Vol. 71. P. 729–734.
- [10] McDowell I.F., Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J. Nutr*. 2000. Vol. 130. P. 369–372.
- [11] Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? *Clin. Biochem. Rev*. 2008. Vol. 29. P. 27–30.
- [12] Stühlinger M.C., Stanger O. Asymmetric Dimethyl-L-Arginine (ADMA): a possible link between homocysteine and endothelial dysfunction. *Current Drug Metabolism*. 2005. Vol. 6. N 1. P. 3–14.
- [13] Ueland P.M. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem*. 1995. Vol. 41. P. 340–342.