

Прогностическое значение гомоцистеина и витамина Д у больных с ишемической болезнью сердца перед операцией аортокоронарного шунтирования

Никоненко А. С.^{1,2}, Чмуть К. О.², Никоненко А. А.², Осауленко В. В.¹, Ефименко Н. Ф.¹

¹ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»

²Запорожский государственный медицинский университет

Заболевания сердечно-сосудистой системы – одна из острейших медицинских и социальных проблем современного общества. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт головного мозга были и остаются основной причиной смертности и инвалидизации. Установлено, что к факторам развития ИБС и ее осложнений в настоящее время относят гипергомоцистеинемию и дефицит витамина Д. Поэтому целью нашего исследования было изучение влияния гипергомоцистеинемии и дефицита витамина Д на течение ишемической болезни сердца.

В исследовании проанализированы данные 65 пациентов, разделенных на две группы на основании распространенности атеросклероза. У всех пациентов с ишемической болезнью сердца был дефицит витамина Д и гипергомоцистеинемия, более выраженные при мультифокальном атеросклерозе, что следует учитывать при назначении медикаментозной терапии после реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, витамин Д общий, дислипотеинемия.

Благодаря продолжающимся популяционным исследованиям количество возможных сердечно-сосудистых факторов риска продолжает увеличиваться. К числу доказанных, наряду с артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа, дислипотеинемией и курением, в настоящее время относят гипергомоцистеинемию, значение которой установлено в развитии ИБС и ее осложнений, а также атеросклеротического поражения сонных и периферических артерий, мозговых инсультов [1, 2].

Впервые данные о гомоцистеине (ГЦ) как факторе атерогенеза были опубликованы в 1969 г. K.S. McCully, который сообщил о наличии у больных гомоцистеинурией атеросклеротических повреждений и выдвинул теорию о существовании патогенетической связи между атеросклерозом и гомоцистеинемией [3].

Считается, что механизмы повреждающего действия гомоцистеина на сосудистую стенку аналогичны предложенным для липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и реализуются главным образом через индукцию дисфункции эндотелиоцитов с последующей активацией эндотелий-зависимого звена гемостаза и выраженным нарушением эндотелий-опосредованной составляющей вазодилатации, а также через стимуляцию пролиферации гладкомышечных клеток [3]. Поэтому поиск связи гипергомоцистеинемии с различными формами ИБС, в том числе оценка ее значения в дестабилизации атеросклеротической бляшки, клинически проявляющейся раз-

витием острого коронарного синдрома, представляет существенный интерес, прежде всего с точки зрения обоснования медикаментозного воздействия на повышенную концентрацию гомоцистеина у подобных больных [3, 4]. В литературе имеются сообщения о неблагоприятном воздействии гипергомоцистеинемии на результаты хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

В последние годы признано несколько новых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе дефицит витамина Д [25 (ОН) D <20 нг/мл]. В дополнение к его четко определенной роли в метаболизме костей и кальция, витамин Д был определен как важный фактор в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Цель работы – изучить влияние гипергомоцистеинемии и дефицита витамина Д на течение ишемической болезни сердца у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и с изолированным поражением коронарных артерий.

Материалы и методы. Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии Запорожского медицинского университета в отделении сердечно-сосудистой хирургии. Согласно цели исследования, в статье анализируются данные историй болезни пациентов. В исследование включены пациенты за период с января 2016 года по март 2017 года. Проанализированы данные 65 пациентов – 56 мужчин и 9 женщин. Возраст пациентов – 57,4±7,98 года.

У 95,4% больных была гипертоническая болезнь 2–3 стадии. Большинство пациентов имели избыточную массу тела, средний ИМТ составил $30,09 \pm 4,197$. Перенесенный инфаркт миокарда был у 33 больных (50,8%). Согласно Классификации стенокардии сердечно-сосудистой системы Канады (CCSA), пациентов с IV классом стенокардии было 24 (36,9%), стенокардии III – 22 (33,8%), с нестабильной стенокардией – 19 (29,2%). Сердечная недостаточность I стадии отмечена у 33 (50,8%) пациентов, II стадии – у 32 (49,2%).

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени распространенности атеросклероза. Первую группу составили 45 больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением (поражение коронарных и сонных артерий): 39 (86,8%) мужчин, 6 (13,3) женщин; средний возраст составил $59,1 \pm 7,34$ года. Вторая группа – больные с поражениями коронарных артерий: 17 (85%) мужчин, 3 (15%) женщины; средний возраст – $53,5 \pm 8,37$ года. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Со стороны значимой сопутствующей патологии следует отметить наличие недостаточности или стеноза аортального клапана – 3 (4,61%), недостаточности митрального клапана – 1 (1,5%), онкологические заболевания (почки, толстый кишечник) – 2 (3,07%).

Обследование больных (помимо общеклинического (сбор жалоб, анамнеза, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), лабораторного (общий анализ крови, глюкоза, креатинин, мочевины крови), эхокардиоскопического и электрокардиографическо-

го обследования) включало исследование показателей липидограммы, уровня ГЦ, витамина Д плазмы крови, проведение селективной коронарографии, ангиографии ветвей дуги аорты, ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий. Определение концентрации 25-гидрооксивитамина Д, гомоцистеина проводилось в биохимической лаборатории ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины» методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. По результатам селективной коронарографии у 61 (93,8%) пациента выявлено многососудистое поражение коронарных артерий в бассейне как правой, так и левой коронарных артерий, у 4 (6,2%) больных было изолированное поражение одной коронарной артерии. В группе 1 преобладали 3- и 4-сосудистые поражения коронарных артерий, что составило 77,7%, а в группе 2 преобладали 2-сосудистые поражения КА – 35%. В группе 1 у 44 больных (67,7%), по результатам ангиографии ветвей дуги аорты (дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий) выявлены поражения брахиоцефальных артерий и у одного пациента – стеноз левой почечной артерии. В группе 2 поражений брахиоцефальных артерий не было.

У всех пациентов нами проанализированы уровни гомоцистеина, витамина Д и общего холестерина. Среднее значение ГЦ в группе пациентов с мультифокальным атеросклерозом составило $19,38 \pm 9,88$ мкмоль/л (от 6,64 до 45,41), что выше, чем у пациентов 2-й группы – $16,2 \pm 8,38$ мкмоль/л (от 7,55 до 40,82). Среднее значение уровня витамина Д в группе 1 составило $25,36 \pm 12,54$ нг/мл., а в группе 2 – $26,2 \pm 12,6$ нг/мл. что свидетельствует о дефиците витамина Д как у пациентов с распространенным атеросклерозом, так и у лиц с изолированной коронарной патологией. Уровень общего холестерина составил в 1-й группе $4,92 \pm 1,21$ моль/л, во 2-й – $4,73 \pm 1,3$ моль/л. Таким образом, средний уровень общего холестерина находился в пределах нормальных значений у пациентов как первой, так и второй группы. В результате проведенного анализа не обнаружено связи между показателями липидограммы и уровнем гомоцистеина плазмы крови.

Практический интерес представляет проведенный анализ значений концентрации гомоцистеина плазмы крови в зависимости от локализации атеросклеротического поражения. В нашей работе у представителей первой группы медиана концентрации гомоцистеина плазмы крови составила $19,38$ мкмоль/л, у второй группы – $16,2$ мкмоль/л. Причем имелась четкая зависимость между высокой концентрацией гомоцистеина и распространенностью атеросклеротического поражения. Эти результаты могут свидетельствовать о возможной дестабилизации течения атеросклероза

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	1 группа (n= 45)	2 группа (n= 20)
Гипертоническая болезнь (%)	42 (93,3%)	20 (100%)
Постинфарктный кардиосклероз (%)	25 (55,5%)	8 (40%)
Сахарный диабет (%)	8 (17,7%)	6 (30%)
Средний ИМТ	29,3	31,8
Стенокардия, класс IV (%)	19 (42,2%)	5 (25%)
Стенокардия, класс III (%)	14 (31,1%)	8 (40%)
Нестабильная стенокардия (%)	12 (26,6%)	7 (35%)
Сердечная недостаточность, класс I (%)	22 (48,8%)	11(55%)
Сердечная недостаточность, класс II (%)	23 (51,1%)	9 (45%)
Гомоцистеин	$19,38 \pm 9,88$	$16,2 \pm 8,38$
Витамин Д общий	$25,36 \pm 12,54$	$26,2 \pm 12,6$
Холестерин	$4,92 \pm 1,21$	$4,73 \pm 1,3$

при гипергомоцистеинемии в сочетании с дефицитом витамина Д. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом (1-я группа) были достоверно выше показатели гомотеина и более выражен дефицит витамина Д.

Повышенный уровень гомотеина как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний рассматривался еще с 1990-х годов. В метаанализе, опубликованном в 1995 году в журнале JAMA, представлены данные 27 исследований с участием более 4000 пациентов: авторы пришли к выводу, что гомотеин является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7, 9]. Наиболее распространенным и вероятным механизмом повышения риска развития ИБС при гипергомоцистеинемии является эндотелиальная дисфункция, которая, как считается, возникает главным образом в результате окислительного стресса [7–9].

Гомотеин обладает многокомпонентным патогенетическим действием. Он повреждает тканевые структуры артерий, инициируя высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления [10]. Не менее важен тот факт, что у обследованных больных – как в одной, так и в другой группе – был обнаружен значимый дефицит витамина Д.

Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что низкий уровень витамина Д играет важную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая ИБС, застойную сердечную недостаточность, клапанные кальцификации, инсульт, гипертонию. Дефицит витамина Д провоцирует множество неблагоприятных эффектов, способствуя эндотелиальной дисфункции, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, кальцификации стенок артерий. Кроме того, дефицит витамина Д оказывает неблагоприятное влияние на системные состояния, способствующие развитию атеросклероза, – такие, как резистентность к инсулину, дисфункция β -клеток, дислипидемия. Таким образом, можно утверждать, что дефицит витамина Д, действуя прямо или косвенно, негативно влияет на функции клеток и тканей, вовлеченных в атерогенный процесс, усиливает их патологию [11].

Как показало наше исследование, у всех больных ишемической болезнью сердца был дефицит витамина Д и гипергомоцистеинемия. Следовательно, имеется двойное неблагоприятное воздействие на течение ишемической болезни сердца и результаты реваскуляризации миокарда, что следует учитывать в медикаментозной терапии после перенесенной операции.

Выводы

1. Гипергомоцистеинемия, дефицит витамина Д являются фактором риска развития ишемической болезни сердца и ассоциированы с неблагоприятным течением коронарной патологии.
2. У всех пациентов с ишемической болезнью сердца был дефицит витамина Д и гипергомоцистеинемия, более выраженные при мультифокальном атеросклерозе, что следует учитывать при назначении медикаментозной терапии после реваскуляризации миокарда.

Литература

1. Nehler M. R. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review / M. R. Nehler, L. M. Jr. Taylor, J. M. Porter // *Cardiovasc. Surg.* – 1997. – Vol. 6. – P. 559–567.
2. The oxidative stress maybe induced by the elevated homocysteine in schizophrenic patients / Dietrich-Muszalska A., Malinowska J., Ols B. et al. // *Neurochem. Res.* – 2012. – Vol. 37 (5). – P. 1057–62. doi:10.1007/s11064-012-0707-3.
3. McCully K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis // *Amer. J. Pathology.* – 1969. – Vol. 56. – P. 111–128.
4. Serum level of homocysteine is correlated to carotid artery atherosclerosis in Chinese with ischemic stroke / Wang H., Fan D., Zhang H. et al. // *Neurol. Res.* – 2006. – Vol. 28. – P. 25–30.
5. Role of Vitamin D in Atherosclerosis / Eva Kassi, Christos Adamopoulos, Efthimia K. Basdra et al. // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 2517–2531.
6. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: the Hordal and Homocysteine Study / Nygard O., Vollset S. E., Refsum H. et al. // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274. – P. 1526–1533.
7. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, homocysteine, cholesterol and vascular endothelial function / Bilsborough W., Green D. J., Mamotte C. D. S. et al. // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 169 (1). – P. 131–138.
8. Role of oxidant stressing endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans / Kanani P. M., Sinkey C. A., Browning R. L. et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100 (11). – P. 1161–1168.
9. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease / Cavalca V., Cighetti G., Bamonti F. et al. // *Clin Chem.* – 2001. – Vol. 47 (5). – P. 887–892.
10. Perna A. F. Homocysteine and oxidative stress / A. F. Perna, D. Ingrosso, N. G. DeSanto // *AminoAcids.* – December 2003. – Vol. 25, Issue 3–4. – P. 409–417.
11. Bosn J. Association between serum vitamin D levels and subclinical coronary atherosclerosis and plaque burden/composition in young adult population // *BasicMed-Sci.* – 2015 Feb 8. – Vol. 15 (1). – P. 67–72. doi: 10.17305/bjbm.2015.238.

Prognostic value of homocysteine and vitamin D in patients with ischemic heart disease before aorto-coronary bypass surgery.

Nikonenko A. S.^{1,2}, Chmul K. O.², Nikonenko A. A.², Osaulenko V. V.¹, Efimenko N. F.¹

¹Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education

²Zaporozhye State Medical University

Diseases of the cardiovascular system is one of the most acute medical and social problems of modern society. Ischemic heart disease (IHD) and cerebral stroke were and remain the leading cause of death and disability. It is established that in the development of IHD and its complications, at present, hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency are considered. The aim of the study was to study the effect of hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency on the course of coronary heart disease. The study analyzed the data of 65 patients who were divided into two groups, based on the prevalence of atherosclerosis. In all patients with ischemic heart disease, vitamin D deficiency and hyperhomocysteinemia were more pronounced in case of multifocal atherosclerosis, which should be taken into account when prescribing medication after myocardial revascularization.

Key words: *ischemic heart disease, homocysteine, hyperhomocysteinemia, vitamin D total, dyslipoproteinemia.*

Прогностичне значення гомоцистеїну та вітаміну Д у хворих з ішемічною хворобою серця перед операцією аортокоронарного шунтування

Никоненко О. С.^{1,2}, Чмуть К. О.², Никоненко А. О.², Осауленко В. В.¹, Єфименко Н. Ф.¹

¹ ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

² Запорізький державний медичний університет

Захворювання серцево-судинної системи – одна з найгостріших медичних і соціальних проблем сучасного суспільства. Ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт головного мозку були і залишаються основною причиною смертності та інвалідизації. Встановлено, що до факторів розвитку ІХС та її ускладнень наразі відносять гіпергомоцистеїнемію і дефіцит вітаміну Д. Метою дослідження було вивчення впливу гіпергомоцистеїнемії та дефіциту вітаміну Д на перебіг ішемічної хвороби серця. У дослідженні проаналізовано дані 65 пацієнтів, розділених на дві групи на підставі поширеності атеросклерозу. В усіх пацієнтів з ішемічною хворобою серця був дефіцит вітаміну Д і гіпергомоцистеїнемія, більш виражені при мультіфокальному атеросклерозі, що слід урахувувати при призначенні медикаментозної терапії після ревазуляризації міокарда.

Ключові слова: *ішемічна хвороба серця, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія, вітамін Д загальний, дисліпопротеїнемія.*