УДК: 616.12-005-02: 577.112.386

Уровень гомоцистеина, как фактор риска ишемической болезни сердца

М.Ф. Исаева, Р.Ф.Абдуллаев, С.А.Мурадова, И.А.Абдуллаева
Научно-исследовательский институт кардиологии им. Дж. Абдуллаева, г.Баку

Адрес электронной почты автора: milaisayeva@mail.ru

Açar sözlər: xronik koronar sindromu, ürəyin işemik xəstəliyi, homosistein, hiperhomosisteinemiya, risk faktoru
Ключевые слова: хронический коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, фактор риска
Key words: chronic coronary syndrome, ischemic heart disease, homocysteine, hyperhomocysteinemia, risk factor

Сердечно-сосудистые заболевания являются распространенной причиной заболеваемости и смертности в развитых странах. Около 90-95% случаев летального исхода в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС). В последнее время научное сообщество активно расширяет представления о факторах риска развития ИБС [2,3]. Помимо уже известных факторов, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, ожирение и сахарный диабет, также акцентируется внимание на уровне гомоцистеина. Гомоцистеин, являющийся одним из новых факторов риска, позволяет прогнозировать вероятность развития заболевания на ранних этапах и оценивать эффективность лечения [1,5,7].

Гомоцистеин является серосодержащей аминокислотой, которая образуется в организме эндогенным путем из метионина. Его обмен основан на двух биохимических процессах – реметилировании и транссульфирировании, причем уровень гомоцистеина определяется балансом между этими двумя механизмами. Патологическому накоплению гомоцистеина могут способствовать как генетически обусловленные дефекты в ферментах, участвующих в указанных процессах, так и недостаток витаминов B6, B12 и фолиевой кислоты в рационе питания [4,8].

Гипергомоцистеинемия представляет собой патологическое состояние, проявляющееся повышенным уровнем гомоцистеина в крови. Термин «гипергомоцистеинемия» не всегда считается полностью оправданным, так как нет четких количественных критериев для этого состояния. В многочисленных исследованиях уровень гомоцистеина в крови обычно считается повышенным, если превышает 10-20 мкмоль/л, в то время как нижний порог обычно устанавливается на уровне 5 мкмоль/л. Эти значения могут варьироваться в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности и уровня потребления фолатов [9, 10].

На сегодняшний день был выявлен ряд негативных эффектов гипергомоцистеинемии в организме. Среди них повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции, увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс, что приводит к апоптозу, а также усиление атерогенеза, тромбогенеза и коагуляции [1, 9, 11].

Наибольшее прогностическое значение приобретает определение уровня гомоцистеина и изучение его неблагоприятных влияний у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [3, 5]. В последние три десятилетия проводятся крупные клинико-эпидемиологические исследования, изучающие связь гипергомоцистеинемии с сердечнососудистой патологией. В частности, взаимосвязь между увеличением концентрации гомоцистеина в плазме крови и риском сердечнососудистых заболеваний была доказана в рамках Фрамингемского исследования [6]. И в различных перспективных исследованиях [7, 10]. Установлена связь между возникновением инфаркта миокарда, а также смерти от ИБС с высоким содержанием гомоцистеина в плазме. Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, снижение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л приводит к снижению смертности от заболеваний коронарных артерий у мужчин на 10% и на 6% у женщин [6].

Целью данного исследования явилось исследование уровня гомоцистеина в ассоциации с традиционными факторами риска (возраст, дислипидемия, сахарный диабет, курение) у больных с хроническим коронарным синдромом (ХКС).

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 61 больной со стабильной стенокардией напряжения II-III FK в возрасте от 50 до 69 лет. Средний возраст составил 57,8±2,6 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимые по возрасту, средний возраст которых составил 4,1±2,7 лет. Всем больным проводилось клиническое обследование, изучение показателей липидного обмена и сахара в крови. Инструментальное обследование включало ЭКГ И ЭХОКГ. Диагноз ИБС был верифицирован клинически и коронарографически. Уровень гомоцистеина определяли методом конкурентного твердофазового и хемилюминисцентного иммуноытерментного анализа венозной крови (анализатор фирмы ABBOT ARCHİTECT 11000 США) с использованием реагентов той же фирмы. Статистическую обработку, полученных результатов проводили при помощи программы ABM SPSS STATISTICS 22. Для характеристики группы однородных единиц были определены их средние арифметические величины и их стандартные ошибки (м). Различия считали достоверными при значении p<0,05. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови выше 15,0 мкмоль/л расценивали как гипергомоцистеинемию.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлены результаты среднего уровня гомоцистеина в сыворотке крови обследованных лиц в зависимости от возраста.

Таблица 1
Показатели среднего уровня гомоцистеина в сыворотке крови в зависимости от возраста пациентов (M±m)

Признак	Больные с ИБС				Контрольная группа
Возраст	50-55 лет (n=16)	56-60 лет (n=13)	61-65 лет (n=21)	66-69 лет (n=11)	57-60 лет (n=20)
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,6±1,1	14,2±0,9	15,1±0,7	21,3±2,5	9,6±0,7
P	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,001	

P – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

Средний уровень гомоцистеина в сыворотке крови лиц контрольной группы составил 9,6 ±мкмоль/л. Средний уровень гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с ИБС составил 16.1±1,3 мкмоль/л, в 1,7 раз выше контрольных показателей, P<0,001. Наиболее высокие значения гомоцистеина -21,3±2,5 мкмоль/л (P<0,001) были выявлены в группе пациетов в возрасте 66-69 лет.

В группах пациентов 50-55 лет, 56-60 лет, 61-65 лет средние показатели гомоцистеина в сыворотке крови составили 13,6±1,1 мкмоль/л (P<0,01), 14,2±0,9мкмоль/л (P<0,01) и 15,1±0,7 мкмоль/л (P<0,01) соответственно.

Достоверные различия также были установлены при сравнении всех возрастных групп по отношению к группе 66-69 лет (P<0,05).

Гипергомоцистеинемия была выявлена у 27 (44,2%) обследованных больных.

Проведенный анализ показал, что с увеличением возраста пациентов, страдающих ИБС, наблюдается тенденция к повышению среднего уровня гомоцистеина. Эта тенденция достигает максимального значения в старшей возрастной группе, что также подтверждают данные литературных источников [2, 10].

В исследовании мы руководствовались классификацией гомоцистеинемии, согласно которой уровень гоцистеина в сыворотке крови 5-15 мкмоль/л считается нормогомоцистеинемией, 15-30 мкмоль/л – умеренной гипергомоцистеинемией, 30-100 мкмоль/л – средней гипергомоцистеинемией и >100 мкмоль/л – выраженной гипергомоцистеинемией [10].

В проведенном исследовании было установлено, что у пациентов с ИБС, часто наблюдается умеренная гипергомоцистеинемия. Этот факт, вероятно, можно объяснить особенностями питания, которое характеризуется высоким содержанием в рационе овощей, фруктов и зелени. Эти продукты богаты фолиевой кислотой и витаминами группы В, которые необходимы для нормального метаболизма гомоцистеина.

Для проведения дальнейшего анализа все пациенты были разделены на две подгруппы по уровню гомоцистеина в сыворотке крови: с нормогомоцистеинемией (до 15 мкмоль/л) ис умеренной гипергомоцистеинемией (более 15 мкмоль/л). В таблице 2 приведены показатели липидного обмена у пациентов с ИБС в зависимости от уровня гомоцистеина в сыворотке крови.

Анализ полученных результатов показал, что у пациентов с гипергомоцистеинемией отмечается достоверное повышение в сыворотке крови общего холестерина (6,9±0,3 ммоль/л, p<0,01), ЛПНП (3,8±0,2 ммоль/л, p<0,01) и коэффициента атерогенности (3,6± 0,5 ед., p<0,01).

Таблица 2
Показатели липидного обмена у пациентов с ИБС в зависимости от уровня гомоцистеина(M±m)

Показатели	Уровень гомоцистеина ≥15,0 мкмоль/л (n=27)	Уровень гомоцистеина <15,0 мкмоль/л (n=34)	p
общий холестерин, ммоль/л	6,9±0,3	5,7±0,2	<0,01
ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,2	3,0±0,1	<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,2	1,7±0,3	>0,5
триглицериды, ммоль/л	1,6±0,3	1,4±0,1	>0,05
коэффициент атерогенности, ед.	3,6±0,5	2,3±0,3	<0,05

Результаты анализа нарушений липидного обмена, полученные из популяционных исследований, позволяют отнести гипертриглицеридемию к независимым факторам риска развития ИБС [3]. Однако в нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимой зависимости между уровнем гомоцистеина и уровнем триглицеридов (p=0,529). Также не было обнаружено значимых различий между уровнем ЛПВП и наличием гипергомоцистеинемии (p=0,581).

Следующим фактором риска сердечно сосудистых событий, который был изучен у обследованных больных, явилось наличие у них сахарного диабета 2-го типа. Установлено, что у больных с гипергомоцистеинемией сахарный диабет 2-го типа был отмечен в 6 (22,2%) наблюдениях, что было в 2 раза чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем гомоцистеина - в 3 (8,8%) случаях (OR=2,952+/-0,761) [95% CI 0,664-13,133].

Анализ факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС показал, что среди обследованных мужчин 12 (46,1%) человек не являлись курильщиками, 10 (38,5%) курили в прошлом, 4 (15,4%) пациента курят по настоящее время. В группе больных с гипергомоцистеинемией к курению имели отношение 17 (63,0%) пациентов, в то время как в группе больных с нормальным уровнем гомоцистеина на факт курения указывали 15 (24,1%) человек.

Из представленных данных можно сделать вывод, что курение, как модифицируемый фактор риска, способствует развитию гипергомоцистеинемии и усугубляет процессы атерогенеза у пациентов с ИБС. Был проведен расчет значения относительного риска развития гипергомоцистеинемии с учетом фактора курения среди обследованных пациентов. Установлено, что у курильщиков с умеренной гипергомоцистеинемией, шанс развития ИБС был в 2,1 раза выше (OR=2,153±0,527 [95% CI 0,766-6,054]), чем у больных с нормальным уровнем гомоцистеина, которые воздерживались от курения.

Одним из наиболее интересных результатов нашего исследования является то, что повышенный уровень гомоцистеина (более 15,0 мкмоль/л) сопровождался значительным увеличением общего холестерина, ЛПНП и коэффициента атерогенности. Это свидетельствует о возможной роли гипергомоцистеинемии в развитии атерогенеза. Важно отметить, что анализ взаимосвязей между повышенным уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и другими факторами риска ИБС выявил тесную связь с наличием сахарного диабета 2 типа и курением. Эти результаты подчеркивают важность гипергомоцистеинемии как неблагоприятного признака, влияющего на другие факторы риска ИБС.

Выводы:

1)У больных с коронарным синдромом уровень гомоцистеина в крови составил в среднем 16,1±1,3 мкмоль/л, а у практически здоровых лиц 9,6±0,7 мкмоль/л (p<0,001)

2)У больных с гипергомоцистеинемией в сравнении с контрольной группой отмечены статически значимое повышение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и коэффициента атерогенности, усиливающиеся по мере нарастания возраста больных.

3)У больных с хроническим коронарным синдромом при наличии гипергомоцистеинемии частота встречаемости сахарного диабета 2 типа и курящих составили 2,5 и 2,6 раза больше соответственно, чем у лиц с нормогомоцистеинемией.

4)Представляется необходимой интенсификация исследований по выявлению гипергомоцистеинемии, как независимого фактора риска ишемической болезни сердца, а также организация регистра таких больных в нашей республике.

ЛИТЕРАТУРА

1.Абдуганиева Э.А. Роль гомоцистеина как патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний // Сибирское медицинское обозрение, 2023, №2, с.8-16

2.Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В. и др. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах. Российские биомедицинские исследования,2022, №1, с. 4–59.

3.Марцева Е.М., Евдокимова Н.В., Прокопьева Н.Э. Роль гомоцистеина в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и коморбидных заболеваниях // Children's medicine of the North-West, 2023, 11 (4), p.39-46.

4.Пристром АМ. Роль фолатов в сердечно-сосудистой профилактике: современное состояние проблемы // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье, 2020, 1, p.62-77

5.Танделова И. С., Нухаев А.Р. Значение гомоцистеина в формировании сердечно-сосудистых заболеваний // Молодой ученый, 2023, 7(454), с.90-91

6.Alawneh I., Saymeh A., Daraghmeh M. et al. Role of plasma homocysteine levels and other associated factors with coronary artery disease among Palestinian patients in North Palestine: a case control study // Pan African Medical Journal, 2022, 42, p.180.

7.Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups // International Journal of Molecular Science, 2020, 21, p.1421

8.Bajic Z., Sobot T., Skrbic R. et al. Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure-How Strong Is Th at Link? // Biomolecules, 2022, 12(4), p.536

9.Bosevski M., Zlatanovikj N, Petkoska D. Plasma Homocysteine in Patients with Coronary and Carotid Artery Disease: A Case Control Study // Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2020, 41(1), p.15-22

10.Paganelli F., Mottola G., Fromonot J. Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? // Int J Mol Sci. 2021, 22(4), p.1690.

11. Rehman T., Shabbir M.A., Inam-Ur-Raheem M. et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases // FoodScienceNutrition, 2020, 8 (9), p.4696-4707

Xülasə

Homosistein səviyyəsi ürək işemiya xəstəliyi üçün risk faktoru kimi

M.F. İsayeva, R.F. Abdullayev, S.A.Muradova, İ.A. Abdullayeva

Tədqiqatın məqsədi xronik koronar sindromlu xəstələrdə yaş, lipid mübadiləsi, şəkərli diabet və siqaret çəkmə vərdişi nəzərə alınaraq homosisteinin səviyyəsini araşdırmaqdan ibarət olmuşdur Tədqiqata 50-69 yaş arası orta II-III FS divarları olan 61 xəstə daxil edilmişdir. Ürəyin işemik xəstəliyindən əziyyət çəkən xəstələrin 44,2%-də hiperhomosisteinemiya diaqnozu qoyulub. Müəyyən edilmişdir ki, homosisteinin orta səviyyəsi (15,0 μmol/l-dən çox) yaş artdıqca artmış və 66 yaşdan sonra (21,3±2,5 mkmol/l) maksimum dəyərə çatmışdır. Homosistein səviyyəsinin yüksəlməsi (15,0 μmol/l-dən çox) ümumi xolesterinin, LDL-nin və aterogenlik əmsalının əhəmiyyətli dərəcədə artması ilə müşayiət olunurdu. Yüksək zərdabda homosistein səviyyələri və digər koronar ürək xəstəliyi risk faktorları arasında tip 2 şəkərli diabet və siqaret çəkmə ilə sıx əlaqəni olduğu müəyyən edilmişdir. Tədqiqat bir daha təsdiqlədi ki, hiperhomosisteinemiya koronar ürək xəstəliyinin patogenezində mühüm rol oynayır və bu xəstəliyin inkişafı üçün müstəqil risk faktoru sayıla bilər.

Summary
Homocysteine level as a risk factor for ischemic heart disease
M.F. Isayeva, R.F. Abdullayev, S.A. Muradova, I.A. Abdullayeva

The aim of the study was to examine the homocysteine level in patients with chronic coronary syndrome, taking into account age, lipid metabolism, diabetes mellitus and smoking. The study included 61 patients with medium-tension walls II-III FC aged 50 to 69 years. Hyperhomocysteinemia was diagnosed in 44.2% of patients suffering from ischemic heart disease. It was found that the average level (more than 15.0 μmol / l) of homocysteine increased with age and reached a maximum value after 66 years (21,3±2,5 μmol / l). Elevated homocysteine levels (over 15.0 μmol/l) were accompanied by a significant increase in total cholesterol, LDL, and atherogenicity coefficient. Analysis of the relationships between elevated serum homocysteine levels and other coronary heart disease risk factors revealed a close relationship with type 2 diabetes mellitus and smoking. The study once again confirmed that hyperhomocysteinemia plays a significant role in the pathogenesis of coronary heart disease and can be considered an independent risk factor for the development of this disease.

Daxil olub: 25.11.2024