

УДК 616.127:546.23

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОМОЦИСТЕИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

А. В. Пырочкин

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В работе проведена оценка функционального состояния эндотелия при помощи ультразвука высокого разрешения у больных с перенесенным инфарктом миокарда. Концентрация гомоцистеина плазмы крови отрицательно коррелирует со степенью эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии и показателем чувствительности эндотелия к напряжению сдвига. Наличие умеренной гипергомоцистеинемии может служить полезным биомаркером наличия дисфункции эндотелия у больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия, инфаркт миокарда.

We have evaluated the functional condition of the endothelium in patients with myocardial infarction by means of high resolution ultrasound. We have found the negative correlation between the plasma homocysteine concentration and endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery, sensitivity to shifttension. The presence of moderate hyperhomocysteinemia may be the useful biomarker of the endothelial dysfunction in patients with myocardial infarction.

**Key words:** hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, myocardial infarction.

### Введение

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) – это повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) плазмы крови выше 10 мкмоль/л [10, 21]. На данный момент не вызывает сомнений, что тяжелая ГГЦ (>100 мкмоль/л) является модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Даже частичное снижение уровня ГЦ существенно уменьшает частоту осложнений у пациентов с гомоцистеинурией [23]. Многочисленные эпидемиологические исследования и мета-анализы свидетельствуют об ассоциации между умеренной ГГЦ и повышенным риском ССЗ. Уровень ГЦ является доказанным маркером сердечно-сосудистого неблагополучия и предиктором фатальной сердечной патологии [6, 19]. Экспериментальные работы, проведенные на животных и с участием добровольцев в различных странах, указывают на то, что умеренная ГГЦ является фактором риска ССЗ [7, 16]. Однако результаты серии крупных мультицентровых исследований [13, 15, 20], оценивающих последствия снижения уровня ГЦ, вопреки ожиданиям, оказались отрицательными, что породило у части ученых сомнение о наличии причинно-следственных связей между ГЦ и ССЗ. Возможные причины отсутствия положительного эффекта проанализированы в нескольких работах [2, 4].

Предполагаемыми основными патогенетическими механизмами ГГЦ являются: оксидативное повреждение эндотелия сосудистой стенки и снижение активности глутатионпероксидазы, ускорение старения эндотелиоцитов, подавление выработки NO путем прямого связывания эндотелий-зависимого релаксирующего фактора и снижения активности NO-синтазы, ухудшение катаболизма асимметричного диметиларгинина (ингибитора NO), пролиферация гладкомышечных клеток и повышенная выработка коллагена, а также нарушение системы гемостаза [1].

Изучению функционального состояния эндотелия у лиц с различной концентрацией ГЦ посвящено ряд работ. Однако до сих пор нет единого мнения о связи между этими показателями [5, 15, 17].

Целью данной работы было изучение взаимосвязи между уровнем ГЦ плазмы крови и дисфункцией эндотелия (ДЭ) у больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ).

### Материалы и методы

Обследовано 116 больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте от 40 до 60 лет. Средний возраст составил 50±6,84 года. Среди них было 105 мужчин и 11 женщин. 97 человек перенесли крупноочаговый (Q – ИМ), 19 – мелкооча-

говый ИМ (не Q – ИМ), у 77 (66%) пациентов диагностирован ИМ передней стенки, у 38 (33%) – задней стенки левого желудочка. 85 больных (73%) были обследованы через месяц от начала ИМ, у 31 человека (27%) был постинфарктный кардиосклероз. У 84 пациентов (72%) отсутствовала артериальная гипертензия (АГ) I-II степени, по классификации ВОЗ. Критериями исключения из исследования были: возраст старше 60 лет, АГ III ст., хроническая сердечная недостаточность выше ФК I по NYHA, наличие сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких и почечной недостаточности. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от концентрации ГЦ в плазме крови. В первую группу вошли 32 пациента с концентрацией ГЦ <10,0 мкмоль/л, во вторую – 84 пациента с концентрацией ГЦ >10,0 мкмоль/л. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Кроме того, больные были разделены на 4 подгруппы в соответствии с квартилями распределения концентрации ГЦ: 1 подгруппа – концентрация ГЦ до 9,79 мкмоль/л, 2 подгруппа – от 9,8 до 11,94 мкмоль/л включительно, 3 подгруппа – от 12 до 14 мкмоль/л, 4 подгруппа – от 14,1 до 23,9 мкмоль/л. Среди всех обследованных лишь у одного пациента была определена концентрация ГЦ в 63 мкмоль/л, что соответствует ГГЦ средней тяжести. Из дальнейшего анализа он был исключен.

При изучении функции эндотелия использовалась проба с реактивной гиперемией по методике, описанной D. Celermajer [8]. Перед оценкой функционального состояния эндотелия пациентам отменялись вазоактивные препараты за 48 часов. Изменения диаметра плечевой артерии (ПА) оценивали с помощью линейного датчика 7,5 МГц ультразвуковой системы Philips P700 на 2-5 см выше локтевого сгиба. Артериальное давление (АД) на левой руке по методу Короткова. В исходном положении измеряли диаметр и максимальную линейную скорость кровотока. Манжетку накачивали на 5 минут до давления, превышающего систолическое на 50 мм рт. ст. Сразу после декомпрессии манжетки в течение 15 секунд определяли скорость кровотока и к концу 1 минуты – диаметр. Реакцию на усиление кровотока рассчитывали как разницу диаметра на фоне реактивной гиперемии и исходного уровня. Нормальной реакцией ПА принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или парадоксальная вазоконстрикция считается патологической. Кроме того, были рассчитаны показатели напряжения сдвига на эндотелии по формуле

$\tau=4*\eta*V/D$ , где  $\eta$  – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз), V – максимальная линейная скорость кровотока, D – диаметр ПА, и чувствительность ПА к напряжению сдвига  $K = (\Delta D/D_0)/(\Delta\tau/\tau_0)$ . Чем выше показатель K, тем лучше чувствительность ПА к напряжению сдвига. Образцы крови обследованных лиц были стабилизированы ЭДТА и после получения плазмы крови замораживались при -70°C. Уровень общий ГЦ плазмы определяли SBD-F-реагентом (ammonium-7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonate) и сепарацией на высокоэффективной жидкостной хроматографии с небольшими модификациями [9].

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.0, StatSoft Corp., США. Значения изучаемых показателей представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Непрерывные переменные были проверены на соответствие нормальному распределению при помощи критериев Шапиро-Уилка. Поскольку показатели ДЭ, уровней ГЦ, АД, липидограммы не удовлетворяли критериям нормальности, то сравнение двух независимых групп проводилось путем проверки статистических гипотез с применением непараметрического критерия Манна-Уитни, а трех и более – ANOVA по Краскелу-Уоллису с последующим попарным сравнением по Манну-Уитни. Для сравнения групп по качественному признаку использовался  $\chi^2$  Пирсона. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми различия в группах были приняты при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных ИМ

Показатели	Группы	I группа (ГЦ<10 мкмоль/л), n=32	II группа (ГЦ>10 мкмоль/л), n=84	p
Возраст, годы		51,6±5,9	49,7±0,8	0,16
Курение в анамнезе		27	62	0,35**
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		28,71±3,65	28,9±6,08	0,72
САД, мм рт.ст.		124±11	128±14	0,21
ДАД, мм рт.ст.		79±7,8	82±7	0,14
Артериальная гипертензия		25	59	0,39**
Общий холестерин, ммоль/л		5,58±0,93	5,58±1,28	0,76
ХЛНП, ммоль/л		3,03±0,9	2,67±0,81	0,055
ХЛВП, ммоль/л		1,3±0,32	1,36±0,37	0,34
Гиперхолестеринемия, n		19 (59%)	51 (60%)	0,89**
Гомоцистеин, мкмоль/л		8,6±1,07	13,6±2,68	<0,001*

\* – статистически значимо,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистическая значимость проверки гипотез по  $\chi^2$  Пирсона.

По клинической характеристике больных ИМ первая и вторая группы были сопоставимы по всем изучаемым показателям и частоте встречаемости факторов риска, включая курение, наличие гиперхолестеринемии и АГ.

ГЦ была выявлена у 68% больных (n=84), ДЭ – у 87% (n=105) человек. Результаты исследования функционального состояния эндотелия представлены в табл. 2.

Исходный диаметр плечевой артерии не отличался в обеих группах. Среднее значение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в I группе пациентов в 1,54 раза превышало таковое во II, а чувствительность ПА к напряжению сдвига в группе больных с ГГЦ оказалась в 1,52 раза ниже, чем без последней. ДЭ была выявлена у 25 лиц I группы (78%) и у 80 (95%) пациентов II группы. Изучаемые показатели в 1-4 подгруппах представлены в таблице 3.

В 1-4 подгруппах пациентов статистически значимо отличалась степень эндотелий-зависимой вазодилатации. В последующем попарном сравнении 1 и 4 подгрупп по Манну-Уитни чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига K также достоверно различалась (U=194, p=0,008). Эндотелиальная дисфункция была выявлена у 24 человек (82%) 1 подгруппы, 26 (89%) второй и третьей, 29 (100%) 4 подгруппы.

Таблица 2 – Функциональное состояние эндотелия у больных с различной концентрацией гомоцистеина

Показатели	Группы	I группа (ГЦ<10 мкмоль/л), n=32	II группа (ГЦ>10 мкмоль/л), n=84	p
Исходный диаметр плечевой артерии, см		0,38±0,06	0,39±0,05	0,08
Исходная максимальная скорость кровотока, КГц		1,73±0,44	1,79±0,53	0,56
ЭЗВД, %		6,16±4,07	4,0±3,2	0,01*
Прирост скорости кровотока, %		75,16±52,3	72±50,7	0,88
Чувствительность ПА к напряжению сдвига K, условные единицы		0,140±0,18	0,092±0,10	0,021*
Дисфункция эндотелия, n		25	80	0,049**

\* – статистически значимо,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистическая значимость проверки гипотез по  $\chi^2$  Пирсона

Таблица 3 – Функциональное состояние эндотелия в зависимости от квартиля содержания гомоцистеина в плазме крови

Показатели	Номера подгрупп	1 n=29	2 n=29	3 n=29	4 n=29	Н по Краскелу-Уоллису, p
Исходный диаметр плечевой артерии, см		0,38±0,06	0,39±0,05	0,39±0,05	0,40±0,03	1,43 p=0,27
ЭЗВД, %		5,88±3,56	4,9±3,79	4,69±3,64	2,90±2,73	10,26 p=0,016*
Прирост скорости кровотока, %		74±53	74±43	72±62	73±45	0,69 p=0,87
Чувствительность ПА к напряжению сдвига K, условные единицы		0,129±0,24	0,120±0,15	0,112±0,13	0,061±0,08	6,97 p=0,07
ДЭ, n		24	26	26	29	

\* – статистически значимо,  $p < 0,05$ .

Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты корреляционного анализа изучаемых показателей

Показатели	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена r	p
ГЦ и ЭЗВД	-0,30	0,001*
ГЦ и K	-0,24	0,013*
ГЦ и САД	0,10	0,27
ГЦ и ДАД	0,19	0,042*
ГЦ и возраст	-0,05	0,57
ГЦ и гиперхолестеринемия	0,027	0,76

\* – статистически значимо,  $p < 0,05$ .

Уровень гомоцистеина плазмы крови отрицательно коррелировал с эндотелий-зависимой вазодилатацией и чувствительностью плечевой артерии к напряжению сдвига, а также с уровнем диастолического давления крови.

**Обсуждение**

Доказано, что ДЭ вносит вклад в развитие ИБС, АГ, ХСН, СД, патологии периферических артерий, участвует в патогенезе атеросклероза, а также увеличивает риск осложнений при данных заболеваниях [22], что определяет отношение к ЭД как к самостоятельному объекту терапевтического воздействия. ДЭ развивается при воздействии на него разнообразных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных и др.), меняет направление эндокринной активности эндотелия в сторону вазоконстрикции, гиперкоагуляции и воспаления. При изменении ламинарного кровотока на турбулентный напряжение сдвига уменьшается, что приводит к снижению продукции NO. Это подтверждается данными о том, что атеросклеротические изменения раньше всего развиваются в области разветвления сосудов. С другой стороны, чем больше дав-



ление и скорость движущейся крови, тем реже образуются тромбы в стенке артерий. Существует тесная взаимосвязь между наличием ряда факторов риска атеросклероза и повреждением эндотелия. К ним относятся: повышение АД, курение, нарушение углеводного обмена, возраст. Наиболее хорошо изучена роль дислипидемии. ГЦ является чрезвычайно активным веществом, способным вступать во взаимодействие напрямую с NO с образованием нитрозогомоцистеина и последующим запуском каскада свободнорадикальных процессов, результатом которых является развитие ДЭ, а впоследствии – структурных изменений сосудистой стенки.

В нашем исследовании выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы ( $r=-30$ ,  $p=0,001$ ) между уровнем ГЦ и степенью ЭЗВД, показателем чувствительности ПА к напряжению сдвига на эндотелии ( $r=-24$ ,  $p=0,013$ ). Однако процентильный анализ показал, что именно в 4 подгруппе с самым высоким содержанием ГЦ показатели вазодилатации более чем в 2 раза ниже, чем в 1 подгруппе. Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Однако ряд авторов не выявили зависимости ЭЗВД с концентрацией ГЦ в плазме крови [12, 17].

В нашем исследовании не было обнаружено значимых корреляций между наличием ДЭ или содержания ГЦ и возрастом, что связано с узкими возрастными рамками, принятыми в протоколе исследования. Не были выявлены достоверные связи между наличием гиперхолестеринемии и ДЭ, содержанием ГЦ. Мы объясняем это достаточно невысокими цифрами холестерина у обследованных больных в сравнении с аналогичными исследованиями, а также тем, что большинство пациентов не продолжительно (2-4 недели) получали в стационаре липидснижающую терапию в небольших дозировках. В исследование не включались пациенты с сопутствующими заболеваниями, которые сами по себе ассоциированы с высоким содержанием ГЦ в плазме крови. Больные с нормальным и повышенным уровнем ГЦ не различались по факту курения, индексу массы тела, уровню систолического и диастолического АД, наличию АГ. Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых установлено, что ГЦ является фактором риска ССЗ, независимым от возраста, массы тела, курения и уровня АД [11], хотя в нашей работе найдена статистически значимая положительная корреляция между уровнем ГЦ и диастолическим АД ( $r=0,19$ ,  $p=0,042$ ).

В странах запада распространенность ГЦ у больных ССЗ встречается более чем у 40%. В нашей работе умеренная ГЦ выявлена у 68% больных ИМ, что может быть объяснено различными типами питания населения западных стран и Беларуси, недостатком в нашем рационе продуктов, богатых фолатами и другими витаминами группы В, большей потребностью в фолиевой кислоте больных ИБС. Это доказывается более низким содержанием фолатов плазмы крови больных ИМ, по сравнению со здоровыми лицами, что показано нами ранее [3].

#### Выводы

1. У больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда гипергомоцистеинемия умеренной степени встречается у 68% человек.
2. Нарушение функционального состояния эндотелия выявляется у 87% больных с перенесенным инфарктом миокарда.
3. Концентрация гомоцистеина плазмы крови отрицательно коррелирует с степенью эндотелий-зависимой вазодилатации и показателем чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.
4. Увеличение уровня гомоцистеина в плазме крови выше 14,1 мкмоль/л сопровождается более выраженным снижением эндотелий-зависимой вазодилатации плече-

вой артерии и снижением чувствительности к напряжению сдвига.

5. Наличие умеренной гипергомоцистеинемии может служить полезным биомаркером наличия дисфункции эндотелия у больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда.

#### Литература

1. Пырочкин, А. В. Значение гипергомоцистеинемии в развитии заболеваний артериальных сосудов и сердца / А. В. Пырочкин // Журнал ГрГМУ. – 2008. – № 1. – С. 10-14.
2. Пырочкин, А. В. Оценка эффективности коррекции гипергомоцистеинемии с позиций доказательной медицины / Пырочкин А. В. // Журнал ГрГМУ. – 2008. – № 2. – С. 3-7.
3. Пырочкин, А. В. Показатели фолат-гомоцистеинового метаболизма и некоторых элементов антиоксидантной защиты у больных с перенесенным инфарктом миокарда / А. В. Пырочкин, А. Г. Мойсеев // Журнал ГрГМУ. – 2008. – № 1. – С. 65-68.
4. Родионов, Р. Н. Современные представления о гипергомоцистеинемии как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Н. Родионов, С. П. Лентц // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 1. – С. 110-115.
5. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с различной концентрацией гомоцистеина в крови / И. В. Черникова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 3. – С. 52-57.
6. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease / C. Boushey [et al.] // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1049-1057.
7. Augmented effects of methionine and cholesterol in decreasing the elastic lamina while thickening the aortic wall in the rat aorta / A. Zulli [et al.] // Clin. Sci. (Colch.). – 1998. – Vol. 95, № 5. – P. 589-593.
8. Celermajer, D. S. Tensing endothelial function using ultrasound / D. S. Celermajer // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 32 (suppl. 3). – P. 29-32.
9. Clarke, R. Homocysteine and cardiovascular disease. Overview // J. Cardiovasc. Risk. – 1998. – Vol. 4, № 5. – P. 213-215.
10. DACH-LIGA homocysteine (German, Austrian and Swiss homocysteine society): consensus paper on therapeutic clinical use of homocysteine, folic acid and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations / O. Stanger [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2003. – V. 41, № 11. – P. 1392-1403.
11. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients / C.J. Glueck. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 75. – P. 132-136.
12. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering / Doshi S. N. [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105, № 1. – P. 22-26.
13. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction / K. H. Bonaa [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1578-1588.
14. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators / E. Lonn [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1567-1577.
15. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans / A. Tawakol [et al.] // Circulation. – 1997. – V. 95, № 5. – P. 1119-1121.
16. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults / M.F. Bellamy [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – № 18. – P.1848 – 1852.
17. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine / Chambers J. C. [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 20. – P. 2479 – 2483.
18. Physiological increments in plasma homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects / J. C. Chambers [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19, № 12. – P. 2922-2927.
19. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nygard [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 1337. – P. 230-236.
20. Proceedings of American Heart Association 2006 Scientific Sessions [Electronic resource] / Ed. C. Albert. – Chicago, IL. – 2006. – Mode of access : <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3043436> – Date of access: 20.01.2008
21. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey / P. A. Jacques [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – № 69. – P. 482-489.
22. The clinical implications of endothelial dysfunction / M. E. Widlansky [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1149-1160.
23. Yap, S. Homocysteinemia due to cystathionine- $\beta$ -synthase deficiency in Ireland: 25 years experience of newborn screened and treated population with reference to a clinical outcome and biochemical control / S. Yap, E. Naughten // J. Inherit. Metab. Dis. – 1998. – № 21. – P. 738-747.

Поступила 09.02.09