

УДК 616.127:546.23

УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И РАЗЛИЧНЫМ ФОЛАТ-ГОМОЦИСТЕИНОВЫМ СТАТУСОМ

А.В. Пырошкин, В.М. Пырошкин

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В работе проведена оценка упруго-эластических свойств общей сонной артерии при помощи ультразвука высокого разрешения у больных с перенесенным инфарктом миокарда с различным фолат-гомоцистеиновым статусом. При низком фолат-гомоцистеиновом статусе (низкий фолат, высокий гомоцистеин плазмы крови) упруго-эластические свойства общей сонной артерии нарушены в большей степени, чем при высоком. Снижены коэффициенты эластичности и растяжимости. Повышена толщина комплекса интима-медиа и коэффициент упругости.

Ключевые слова: фолат, гомоцистеин, инфаркт миокарда.

We have evaluated the elastic properties of common carotid artery in patients with myocardial infarction with different folate-homocysteine status by means of high resolution ultrasound. In patients with low folate-homocysteine status (low plasma folate, high homocysteine) the elastic properties of common carotid artery are decreased in greater degree, than at the high folate-homocysteine. Elasticity and extensibility coefficients are lowered. The thickness of a complex of intima-media and elasticity factor are raised.

Key words: folate, homocysteine, myocardial infarction.

Введение

В настоящее время проведена серия когортных эпидемиологических исследований с целью выявления повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при низком фолатном статусе, результаты которых неоднозначны. По данным одних исследовательских групп, низкие концентрации фолатов (ФТ) плазмы были связаны с увеличенной за последние 15 лет смертностью от ИБС [11], 40% ростом риска развития ИМ [2]. Другие исследователи не выявили подобных закономерностей [8,10], или фактором риска считали только наличие гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая чаще всего и развивается при дефиците ФТ [3]. Низкий уровень ФТ в пище и/или низкая концентрация ФТ в сыворотке крови ассоциировались с повышенным риском развития ИБС [1], а риск развития ИБС оказался значительно ниже у женщин с высоким потреблением ФТ с пищей [7]. Ранее в серии экспериментов на животных было продемонстрировано, что ГГЦ способствовала снижению эластических свойств сосудистой стенки, прогрессированию атеросклероза и возрастанию предрасположенности к атеротромбозу независимо от того, каким именно образом была вызвана [4, 5]. Отмечено также увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) у мужчин с уровнем ГЦ $>11,5$ мкмоль/л [1]. Коэффициент различия толщины КИМ составил 3,15 для высшего квинтиля содержания ГЦ в плазме в сравнении с низшим квинтилем ($<5,8$ мкмоль/л) [2]. Несколько непродолжительных по времени исследований показали, что снижение уровня гомоцистеинемии с помощью фолиевой кислоты и витаминов группы В благоприятно влияют на суррогатные конечные точки в виде уменьшения толщины КИМ ОСА и улучшения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии [6, 9, 14, 15]. По результатам 7 исследований, в группах витаминотерапии толщина КИМ снизилась на $-0,1$ мм ($-0,2$; $-0,01$ 95% доверительный интервал), что, согласно последним систематическим обзорам и мета-анализам, является предиктором 10-15% снижения риска развития ИМ и 13-18% умень-

шения риска развития ОНМК [12]. В доступной нам литературе мы не нашли исследований, посвященных комплексному изучению упруго-эластических свойств ОСА у больных с перенесенным ИМ и различным фолатным статусом. Важное значение имеет определение не только толщины КИМ, но и коэффициента растяжимости (КР), который соотносит изменение площади ОСА при изменении АД к исходной площади сосуда, а также коэффициента эластичности (КЭ), который показывает, на сколько изменится площадь ОСА при повышении АД на 1 мм рт. ст. КР и КЭ характеризуют пульсационный и циркуляторный стресс артериальной стенки и отражает изменение буферной функции ОСА. Расчет коэффициента упругости (КУ), характеризующего эластичность артерии на единицу ее толщины, позволяет выявить основное звено, определяющее снижение растяжимости ОСА. Этот параметр может зависеть не только от толщины КИМ, но и повышения жесткости ОСА или комбинации этих факторов.

Материалы и методы

Обследовано 116 больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте от 40 до 60 лет. Средний возраст составил $50 \pm 6,84$ года. Среди них было 105 мужчин и 11 женщин. 97 человек перенесли крупноочаговый (Q – ИМ), 19 – мелкоочаговый 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 (ПИКЗ). 84 пациента (72%) страдали артериальной гипертензией (АГ) I-II степени (по классификации ВОЗ). Критериями исключения из исследования были: возраст старше 60 лет, АГ III ст., хроническая сердечная недостаточность выше ФК II по NYHA, наличие сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких и почечной недостаточности. В качестве контрольной группы обследовано 45 практически здоровых лиц. Клиническая характеристика больных ИМ и здоровых лиц представлена в таблице 1. Пациенты были разделены на группы в соответствии с тертилью

концентрации ФТ в плазме крови (см. таблицу 2). Кроме того, проводился анализ подгрупп пациентов с наличием ГГЦ и без нее, а также четырех подгрупп в соответствии с квантилями распределения концентрации ГЦ в плазме крови.

Изучение сонных артерий проводилось при положении больного лежа на спине, под голову подкладывался небольшой валик, голова несколько отклонялась в сторону, противоположную исследуемой, подбородок приподнимался вверх. Использовался линейный датчик ультразвуковой системы Philips P700 с частотой сканирования 4-10 МГц, частотой доплеровского исследования 7,5 МГц. При эхосканировании ОСА в ее дистальной части оценивалась КИМ, измерялись систолический и диастолический диаметры, индекс резистивности Пурселота (RI), пиковая систолическая (S, кГц) и конечно-диастолическая скорость (D, кГц). Рассчитывались важнейшие параметры, характеризующие упруго-эластические свойства ОСА: $KP = (\Delta A/A)/DP$ (мм рт.ст.⁻¹), где A – площадь поперечного сечения артерии, ΔA – изменение площади поперечного сечения при данном изменении АД, ΔP – изменение АД, $KЭ = \Delta A/\Delta P$, ($KУ \cdot 10^{-5}$ Н/м²) рассчитывался по формуле:

$$KУ = \frac{\Delta P}{\Delta d_n} \times \frac{2 d_n \times d_v^2 (1-G^2)}{(d_n^2 - d_v^2)}$$

где d_n и d_v – соответственно, наружный и внутренний диаметры артерии, Δd_n – изменение наружного диаметра, G – коэффициент Пуассона (для артерий человека он равен 0,5).

Образцы крови обследованных лиц были стабилизированы ЭДТА, полученная плазма замораживалась при -70°C. Уровень общего 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 [15]. Для анализа количества ФТ плазмы использовали наборы радиоиммунного исследования SimulTRAC-SNB (MP Biomedicals, Orangeburg, США). Высокочувствительный С-реактивный белок (вч СРБ) определялся иммуно-турбидиметрическим методом на анализаторе Architect ci-8200 (Abbott Laboratories, США). Исследование параметров липидного обмена проводилось в сыворотке, полученной сразу же после взятия крови из вены на автоматизированном фотометре РА 2660 ЗАО «СОЛАР».

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.0, StatSoft Corp., США. Величины изучаемых показателей представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Сравнение двух независимых групп проводилось путем проверки статистических гипотез с применением непараметрического критерия Манна-Уитни (U), а трех и более – ANOVA по Краскелу-Уоллису (H) с последующими попарным сравнением по Манну-Уитни. Для сравнения групп по качественному признаку использовался χ^2 Пирсона. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Достоверность различий в группах была принята при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Обследованные контрольной группы не отличались от больных, перенесших ИМ по возрасту, половому составу и уровню общего холестерина (таблица 1). В группе больных было больше лиц, куривших в анамнезе, с избыточным весом (индекс массы тела ИМТ), высоким уровнем вч СРБ, как маркера воспаления сосудистой стенки, фибриногена, как показателя повышенной склонности к тромбообразованию, и ГЦ плазмы крови. Уровень ЛПВП был выше в группе здоровых лиц, уровень ФТ более чем в 1,6 раза превышал таковой у больных ИБС, а частота встречаемости ГГЦ была значительно меньше (33% и 73%, соответственно). Среди здоровых лиц уровень ГЦ плазмы выше 14 мкмоль/л (критерий умеренной ГГЦ для здоровых лиц) оказался всего у 2 человек.

Больные всех трех групп (таблица 2) были сопоставимы по полу, возрасту, наличию факторов риска и основным биохимическим показателям. Однако выявлена тенденция к снижению уровней вч СРБ и фибриногена с

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных с перенесенным инфарктом миокарда и практически здоровых лиц

Показатели	Группы	Больные ИМ, n=116	Здоровые контроль, n=45	p
Возраст, годы		50±6,84	49±7,41	0,26
Пол (М/Ж)		105/11	37/9	0,08**
Курение в анамнезе, n		89 (77%)	24 (52%)	0,02**
Индекс массы тела, кг/м ²		29±5,5	26±3,4	<0,001*
Вч СРБ, мг/л		3,89±4,32	1,44±1,64	<0,001*
Фибриноген		2,81±0,80	2,26±0,43	0,02*
Общий холестерин, ммоль/л		5,58±1,19	5,60±0,89	0,58
ХЛНП, ммоль/л		2,76±0,87	1,10±0,37	<0,001*
ХЛВП, ммоль/л		1,35±0,36	1,64±0,47	<0,001*
Гиперхолестеринемия, n		77 (89%)	30 (65%)	0,89**
ГЦ, мкмоль/л		12,23±3,25	9,32±2,41	<0,001*
ГГЦ, n (%)		84 (73%)	15 (33%)	<0,001**
ФТ, ммоль/л		10,79±5,78	17,91±12,72	<0,001*

* – статистически значимо, $p < 0,05$

** – статистическая значимость проверки гипотез по χ^2 Пирсона

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных с перенесенным инфарктом миокарда в зависимости от тертиль распределения концентрации фатов плазмы крови

Показатели	Группы	1 тертиль ФТ, n=39	2 тертиль ФТ, n=40	3 тертиль ФТ, n=37	p
Возраст, годы		51±6,2	50±5,9	48±7,9	0,07
Пол (М/Ж)		35/3	37/3	33/5	0,62**
ИМ, n (%)		28 (32%)	28 (32%)	28 (32%)	0,85**
ПИКЗ, n (%)		10 (11%)	12 (14%)	9 (10%)	0,85**
АГ, n (%)		24 (28%)	31 (36%)	29 (33%)	0,24**
Курение в анамнезе, n		28 (32%)	33 (38%)	28 (32%)	0,75**
ИМТ, кг/м ²		29,52±7,85	28,0±3,83	29,1±3,88	0,5
Вч СРБ, мг/л		4,08±4,05	4,09±5,11	3,48±3,75	0,30
Фибриноген		2,86±0,87	2,90±0,74	2,52±0,75	0,32
Общий холестерин, ммоль/л		5,46±1,02	5,68±1,48	5,58±0,97	0,34
ХЛНП, ммоль/л		1,29±0,51	1,38±1,0	1,05±0,60	0,07
ХЛВП, ммоль/л		2,67±0,73	2,76±0,89	2,85±0,96	0,42
ХЛВП, ммоль/л		1,36±0,30	1,39±0,43	1,29±0,35	0,12
ТГ, ммоль/л		2,26±1,27	1,96±0,97	2,33±1,12	0,73
КА		3,82±1,15	3,44±1,52	3,75±1,36	1,02
Гиперхолестеринемия, n		21 (24%)	28 (32%)	27 (31%)	0,16**
ГЦ, мкмоль/л		14,2±3,39	11,9±2,31	10,45±2,87	<0,001*
ГГЦ, n (%)		36 (41%)	31 (36%)	17 (20%)	<0,001**
ФТ, ммоль/л		5,69±1,19	9,35±1,17	17,71±4,89	<0,001*

* – статистически значимо при попарном сравнении 1 и 3 тертиль ФТ, $p < 0,05$

** – статистическая значимость проверки гипотез по χ^2 Пирсона

ростом концентрации ФТ плазмы. Среди пациентов в 3 тертили ФТ статистически значимо реже встречались лица с ГГЦ, уровни ГЦ приближались к значениям группы контроля.

Показатели упруго-эластических свойств общей сонной артерии у больных с перенесенным инфарктом миокарда и здоровых лиц представлены в таблице 3.

У больных ИБС скоростные показатели ОСА (S, D), коэффициенты эластичности (КЭ) и растяжимости (КР) сосудистой стенки были снижены в сравнении со здоровыми лицами, а толщина КИМ и коэффициент упругости (КУ) были достоверно выше.

При разделении больных на группы в зависимости от различного содержания ФТ плазмы (таблица 4) при попарном сравнении 1 и 2, а также 2 и 3 группы больных не было выявлено различий по всем изучаемым показателям, кроме КИМ. Толщина КИМ, диаметр ОСА и пациентов 1 и 3 тертили достоверно отличались и были меньше в группе с высоким фолатным статусом, а упруго-эластические свойства ОСА значительно лучше в той же группе. У больных с наличием ГГЦ и нормальным уровнем ГЦ статистически значимо отличался КУ ОСА ($7,070 \pm 3,935$ и $5,494 \pm 3,365 \cdot 10^5 \text{ Н/м}^2$, соответственно, $U=787$, $p=0,02$). При сравнении четырех подгрупп в соответствии с квартилями распределения концентрации ГЦ, ранговым анализом вариаций по Краскеллу-Уоллису было выявлено достоверное отличие КУ ($N=8,19$, $p=0,042$) и тенденция к росту толщины КИМ с увеличением уровня ГЦ ($N=7,73$, $p=0,05$). При последующем попарном анали-

Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа изучаемых показателей

Показатели	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена г	p
ФТ и ГЦ	-0,47	<0,001*
S, D и САД	-0,22	0,02*, 0,04*
S, D и ДАД	-0,36	<0,001*
S, диаметр ОСА и возраст	-0,27, 0,26	0,005*
диаметр ОСА и ИМТ	0,30	0,001*
КИМ и ФТ	-0,31	<0,001*
КИМ и ГЦ	0,21	0,02*
КИМ и СРБ	0,27	0,003*
КИМ и возраст	0,40	<0,001*
КИМ и холестерин	0,21	0,02*
КР и ФТ	0,20	0,037*
КР и ГЦ	-0,18	0,06
КЭ и ФТ	0,23	0,01*
КЭ и ГЦ	-0,20	0,04*
КУ и ФТ	-0,33	<0,001*
КУ и ГЦ	0,20	0,04
КУ и холестерин	0,22	0,02

* – статистически значимо, $p < 0,05$

зе по Манну-Уитни, у пациентов 1 и 4 квартиля ГЦ плазмы крови статистически значимо отличались КУ ($5,394 \pm 3,506$ и $7,437 \pm 4,069 \cdot 10^5 \text{ Н/м}^2$, $U=212$, $p=0,02$) и КР ($0,0035 \pm 0,0023$ и $0,0023 \pm 0,0014 \text{ мм рт. ст.}$, $U=258$, $p=0,043$) и уровень ГЦ ($0,94 \pm 0,2$ и $1,1 \pm 0,3 \text{ мм}$, $U=284$, $p=0,034$).

Обсуждение

Скоростные показатели ОСА были снижены у больных ИБС, вероятно, из-за некоторого падения насосной функции сердца после перенесенного инфаркта миокарда. Диаметр ОСА, толщина КИМ увеличивались с возрастом и ростом ИМТ. Выявлена также положительная корреляция между толщиной КИМ и уровнем общего холестерина, что соответствует данным многочисленных исследований. Следует обратить внимание на положительную ассоциацию уровня вч СРБ и толщиной КИМ, что указывает на определенную роль процессов воспаления в патогенезе атеросклероза. Толщина КИМ ОСА прямо пропорционально коррелирует с уровнем ГЦ, что согласуется с другими авторами [1, 2], и обратно пропорционально уровню ФТ плазмы. Однако при вычислении частных корреляций в 4 квартиле распределения ГЦ плазмы уровень ГЦ в большей степени ($r=0,47$, $p=0,01$), чем ФТ ($r=-0,43$, $p=0,02$) ассоциировался с толщиной КИМ ОСА. Это можно объяснить большим повреждающим действием повышенных концентраций ГЦ на эндотелий сосудистой стенки, наличием обратной корреляции между ГЦ и ФТ плазмы ($r=-0,47$, $p<0,001$), а также тем, что повышенный ГЦ, в отличие от ФТ плазмы, является более точным функциональным маркером дефицита ФТ на тканевом уровне.

В нашем исследовании выявлены статистически значимые корреляции между КР, КЭ, КУ и уровнями ФТ и ГЦ плазмы крови вне зависимости от возраста, наличия АГ, гиперхолестеринемии, факта курения, что подтверждается процентильным анализом (таблица 4). Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. У больных с перенесенным инфарктом миокарда и различным фолат-гомоцистеиновым статусом в разной степени нарушены упруго-эластические свойства общей сонной артерии.

Таблица 3 – Упруго-эластические свойства общей сонной артерии у больных с перенесенным инфарктом миокарда и здоровых лиц

Группы	Больные ИМ, n=116	Здоровые, n=45	p
Параметры			
САД, мм рт.ст.	127±14	124±13	0,26
ДАД, мм рт.ст.	82±8	80±8	0,35
S, кГц	1,91±0,48	2,21±0,65	<0,001*
D, кГц	0,53±0,13	0,60±0,14	0,001*
RI	0,72±0,077	0,72±0,062	0,35
d, мм	0,65±0,083	0,62±0,08	0,13
КИМ, мм	1,026±0,30	0,70±0,21	<0,001*
КЭ, мм ² /мм рт.ст.	0,090±0,048	0,163±0,081	<0,001*
КР, мм рт.ст.	0,00287±0,00175	0,00553±0,00265	<0,001*
КУ, $\cdot 10^5 \text{ Н/м}^2$	7,144±3,988	4,821±3,829	<0,001*

* – статистически значимо, $p < 0,05$

Таблица 4 – Упруго-эластические свойства общей сонной артерии в зависимости от различных концентраций фолата плазмы крови у больных инфарктом миокарда

Группы	1 тертиль ФК, n=39	2 тертиль ФК, n=40	3 тертиль ФК, n=37	p
Параметры				
САД, мм рт.ст.	127±15	127±13	128±13	0,53
ДАД, мм рт.ст.	81±8	81±7,8	82±7,4	0,22
S, кГц	1,84±0,36	1,87±0,47	2,03±0,57	0,14
D, кГц	0,53±0,12	0,52±0,14	0,53±0,12	0,68
RI	0,71±0,1	0,72±0,06	0,73±0,06	0,09
d, мм	0,67±0,08	0,64±0,09	0,63±0,07	0,1
КИМ, мм	1,097±0,244**	0,944±0,231	0,893±0,253	<0,001*
КЭ, мм ² /мм рт.ст.	0,075±0,046	0,083±0,046	0,102±0,061	0,015*
КР, мм рт.ст.	0,0022±0,0014	0,0028±0,0022	0,0036±0,0022	0,001*
КУ, $\cdot 10^5 \text{ Н/м}^2$	7,880±3,814	6,861±4,249	5,149±2,840	<0,001*

* – статистически значимо при попарном сравнении 1 и 3 тертиль ФТ, $p < 0,05$

** – статистически значимо при попарном сравнении 1 и 2 тертиль ФТ, $p=0,005$

2. Концентрация фолатов плазмы положительно, а гомоцистеина – отрицательно коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа и коэффициентом упругости общей сонной артерии.

3. Концентрация фолатов плазмы отрицательно, а гомоцистеина – положительно коррелирует с коэффициентами растяжимости и эластичности общей сонной артерии.

Литература

1. Низкое потребление фолатов с пищей ассоциируется с повышенной частотой острых коронарных событий: КИИТ исследование / Войтилайнен С. [и др.] // Питание и обмен веществ: сб. научных статей / Ин-т биохимии НАН Беларуси; под науч. ред. А. Г. Мойсеев. – Гродно, 2002. – С. 13 – 28.
2. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of infarction in US physicians / L. Chasan-Taber [et al.] // J. Am. Col. Nutr. - 1996. – № 15. – P. 136 – 142.
3. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease / C. Boushey [et al.] // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1049 – 1057.
4. 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.
5. Dayal, S. Role of redox reactions in the vascular phenotype of hyperhomocysteinemic animals / S. Dayal, S. R. Lentz // Antioxid. Redox. Signal. – 2007. – № 18. – P. 189 – 195.
6. Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, vitamins B6 and B12 / U. Till [et al.] // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 181. – P. 131 – 135.
7. Folate acid, vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women / E. Rimm [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 359 – 364.
8. Folate and vitamin B-12 and risk of fatal cardiovascular disease: cohort study from Busselton, Western Australia / J. Hung [et al.] // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 131 – 137.
9. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocystinemia / K. S. Woo [et al.] // JAMA. – 1999. – Vol. 34. – P. 2002 – 2006.
10. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / A. R. Folsom [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 204 – 210.
11. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease / Morrison H. I. [et al.] // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 1893 – 1896.
12. The effect of long-term homocysteine-lowering on carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilation in stroke patients: a randomized controlled trial and meta-analysis / K. Potter [et al.] // BMC. Cardiovasc. Disord. – 2008. – № 8. – P. 8 – 24.
13. Ubbink, J. B. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum / J. B. Ubbink, W. J. Vermaak, S. Bissbort // J. of Chromatography. – 1991. – Vol. 565. – P. 441 – 446.
14. Uremic hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events / A. C. Vianna [et al.] // Hemodialysis. International. – 2007. – Vol. 11. – P. 210 – 216.
15. Vitamin supplementation reduces the progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemic renal-transplant recipients / R. Marcucci [et al.] // Transplantation. – 2003. – Vol. 75. – P. 1551 – 1555.

Поступила 01.04.09