УДК 616.12

ГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. ПЛЕОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ¹

© 2007 Е.В. Соболева, П.А. Лебедев²

Цель исследования — изучение взаимосвязи гомоцистеина с другими факторами риска ишемической болезни сердца и оценка влияния терапии симвастатином (Вазилип, КРКА) на параметры липидного обмена, гомоцистеин и функцию эндотелия у больных ИБС.

В исследование были включены 85 больных ишемической болезнью сердца. Жесткость системных артерий и их реактивность оценивалась методом пальцевой компьютерной фотоплетизмографии. Толщина комплекса интима-медиа в левой и правой общей сонной артерии (ТИМ ОСА) определялась методом ультразвуковой доплерографии в В-режиме. Оценка липидного профиля, гомоцистеина плазмы крови проводилась иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе. 15 пациентам в течение 12 недель в дополнение к основной терапии проводили лечение Вазилипом в дозе 20 мг в сутки. Уровень гомоцистеина и липидов у пациентов этих групп, а также параметры ФПГ, определяли исходно и через 12 недель. У всех больных с хроническими формами выявлена дисфункция эндотелия. Процессы сосудистого ремоделирования в значительной степени является следствием гомоцистеинемии. Симвастатин улучшает функцию эндотелия, снижая повышенные концентрации гомоцистеина и атерогенных липидов.

Взаимосвязь между повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением риска сердечно-сосудистой патологии достоверно установлена в ходе Фремингемского исследования (1996).

Связь эта оказалась настолько значимой и интересной, что послужила основанием для создания гомоцистеиновой теории атеросклероза [1]. Исследование European Collaborative Study выявило, что гипергомоцистеинемия представляет собой независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [2,3]. Наиболее достоверные доказательства связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и гомоцистеином получены в ходе проспективных когортных исследований — Physicians Health Study, British United Provident Study, Trombo Study, British Regional Heart Study [4].

С. Bousheu и соавт. [5] в крупном метаанализе обнаружили следующую закономерность: при повышении уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л риск инфаркта миокарда и ОНМК возрастает на треть, как и при повышении

¹Представлена доктором медицинских наук профессором И.Г. Кретовой.

²Соболева Елена Владимировна, Лебедев Петр Алексеевич, кафедра терапии ИПО Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия.

концентрации холестерина на 0,5 мкмоль/л. Выраженность гомоцистеинемии коррелирует с риском смерти в первые 5 лет с момента диагностики сердечно-сосудистого заболевания [6]. Установлена достоверная связь между уровнем гомоцистеина и смертностью у пациентов с ангиографически подтвержденными заболеваниями коронарных артерий.

В плазме гомоцистеин легко окисляется с образованием гомоцистина, смешанных дисульфидов гомоцистеина и гомоцистеин-тиолактона. В процессе окисления сульфгидрильных групп образуются реактивные субстанции кислорода, токсичные для клеток эндотелия. Гомоцистеин приводит к ингибированию эффектов оксида азота, снижает его биодоступность, влияет на чувствительность тканей к нему [7].

В условиях гомоцистеинемии понижается синтез простаглицлина, а также усиливается рост артериальных гладкомышечных клеток. Гомоцистеин способствует образованию дисульфидных производных белков, накоплению в мембранах клеток и межклеточном пространстве липопротеинов низкой и очень низкой плотности и их окислению а также уменьшению синтеза серусодержащих гликозаминогликанов. Окисленные липиды стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов, инактивируют азотную окись, являются цитотоксичными по отношению к эндотелиоциту. В итоге сосуды теряют эластичность, снижается их способность к дилатации, что в значительной степени обусловлено дисфункцией эндотелия. С одной стороны, повреждение эндотелия способствует активации некоторых факторов гемостаза, с другой — ингибирует экспрессию тромбомодулина на поверхности клеток. Кроме того, в литературе имеются многочисленные сведения о том, что гомоцистеин повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства, нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, блокируя его связывание с эндотелиоцитами, увеличивает сродство липопротеина(а) с фибрином, а также ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III и протеин С, повышая тем самым активность тромбина. Кроме того, гомоцистеин стимулирует некоторые факторы свертывания — V (за счет гомоцистеин-индуцированного повреждения эндотелия), X и XII [8].

Таким образом, гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада [9–12].

Эти данные свидетельствуют о том, что спектр вмешательств, потенциально способных снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений, не должен ограничиваться воздействием на классические факторы риска.

Общепризнанным является применение с целью снижения степени гомоцистеинемии фолиевой кислоты, фолиевой кислоты в комбинации с витаминами B₆ и B₁₂ и комбинации витаминов B₆ и B₁₂. Перспективным направлением в лечении гомоцистеинемии может быть применением ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов). Получены результаты, позволяющие предполагать, что снижение уровня гомоцистеина является

одним из нелипидных эффектов статинов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Целью работы было определение взаимосвязи гомоцистеина плазмы крови с другими факторами риска ИБС и оценка влияния терапии симвастатином (Вазилип, КРКА) на уровень гомоцистеина и функцию эндотелия у больных хроническими формами ИБС.

1. Материал и методы

В исследование были включены 85 больных с документированной ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией напряжения, постинфарктным кардиосклерозом). Диагноз верифицирован на основании данных анамнеза, ЭКГ, ЭхоКГ, велоэргометрии. Среди обследованных — 32 женщины и 53 мужчины в возрасте от 32 до 76 лет, средний возраст $55,6 \pm 1,6$ лет. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 16 человек (18%), у 77 человек (80%) на момент исследования диагностирована стабильная стенокардия напряжения 2–3 ф.к.. У 71 больного сопутствующей патологией была гипертоническая болезнь. Постоянную антиангинальную терапию не получали 18 человек, 56 человек использовали нитраты пролонгированного действия, β -адреноблокаторы — 44 чел., ингибиторы АПФ — 48 чел., антагонисты кальция — 14 чел., диуретики — 24 чел., антиагреганты — 53 чел., статины — 22 чел. Критерии невключения: ХСН 2Б-3 ст., острый инфаркт миокарда, хроническая почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень ГЦ. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц с благоприятным в отношении атеросклероза семейным анамнезом и отсутствием факторов риска, сопоставимые по полу и возрасту.

Уровень общего холестерина, α -холестерина, триглицеридов в сыворотке крови определялся ферментативным методом на автоанализаторе FR — 901 ("Labsystems", Финляндия). Содержание ХС ЛНП рассчитывалось по формуле Friedwald W.T. Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе AxSYM (Abbot Laboratories S.A.). Кровь для исследования брали натощак из локтевой вены. Показатели гомоцистеина и липидного обмена в группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели общего гомоцистеина и липидов в группах контроля и больных ишемической болезнью сердца ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля (n = 20)	Группа больных ИБС (n = 85)
оГЦ, мкмоль/л	$9,6 \pm 0,35$	$14,77 \pm 0,65^{****}$
ОХС, ммоль/л	$4,3 \pm 0,46$	$6,53 \pm 0,84^{****}$
ХС ЛНП, ммоль/л	$2,3 \pm 1,01$	$4,34 \pm 0,84^{****}$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,11 \pm 0,02$	$1,06 \pm 0,26$
ТГ, ммоль/л	$1,43 \pm 1,02$	$2,43 \pm 1,22^{**}$
Коэффициент атерогенности	$3,8 \pm 0,75$	$4,45 \pm 0,35^{**}$

Примечание. **** $p < 0,001$, ** $p < 0,1$.

Всем больным определялась толщина комплекса интима-медиа в левой и правой общей сонной артерии на расстоянии 1 см от ее бифуркации [13] методом ультразвуковой доплерографии в В-режиме, а также наличие атером и степень стенозирования общих сонных артерий. Утолщением ТИМ ОСА считалось ее увеличение более 1 мм. Локальное утолщение свыше 1,3 мм расценивалось как атерома [14]. Оценка распространенности атеросклеротического поражения проводилась в соответствии с классификацией Т.В. Балахоновой и соавт. [15]. Процент стеноза определялся при поперечном сканировании сонных артерий сосуда [16].

Больные были разделены на 2 группы с концентрацией общего гомоцистеина до 10 мкмоль/л и с концентрацией > 10 мкмоль/л [21]. Данные представлены в табл. 2

Таблица 2

Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца с повышенным и нормальным уровнем общего гомоцистеина

Показатель	оГЦ < 10 мкмоль/л, n = 15 (1-я группа)	оГЦ ≥ 10 мкмоль/л, n = 70 (2-я группа)
Возраст, лет	52,9 $\pm$ 0,01	57,1 $\pm$ 0,63***
Курение, n (%)	3 (20)	32(45,7)***
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (40)	54(77)***
Общий холестерин, ммоль/л	5,82 $\pm$ 1,23	6,73 $\pm$ 1,86***
ТИМ ОСА	1,01 $\pm$ 0,82	1,14 $\pm$ 0,57***
Атеросклеротические бляшки, n (%)	4 (26,6)*	50(72)*
Единичная бляшка, стеноз $< 50\%$, n (%)	3 (20)*	11(22)*
Множественные бляшки, стеноз $< 50\%$, n (%)	1 (6,7)*	20(40)*
Единичная бляшка, стеноз $> 50\%$, n (%)	0	10(20)*
Множественные бляшки, стеноз $> 50\%$, n (%)	0	9(18)*

Примечание. Достоверность отличий между группами: *** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

Из таблицы видно, что с возрастанием концентрации общего гомоцистеина плазмы крови увеличивается возраст пациентов, количество курящих среди них, а также повышается содержание ОХС в плазме, возрастает ТИМ ОСА, количество атером в сонных артериях и степень их стенозирования.

Жесткость системных артерий и их реактивность оценивалась мето-

дом пальцевой компьютерной фотоплетизмографии. Метод представляет собой регистрацию объемной пульсовой волны с пальца верхней конечности с последующим компьютерным анализом и позволяет оценить процессы сердечно-сосудистого ремоделирования по показателям индекса жесткости (ИЖ, м/с), индекса отраженной волны (ИО,%), времени отражения (Т, м/с) [15]. Реактивность артерий оценивалась по проценту снижения индекса отражения (ПФЭ,%) на 3 минуте пробы с реактивной гиперемией [17].

Для оценки терапии симвастатином мы проследили динамику показателей липидного обмена, гомоцистеина и функции эндотелия у пациентов с уровнем общего холестерина более 5,2 ммоль/л, не получавших статины в течение как минимум 3-х месяцев до исследования. С этой целью больные были рандомизированы в 2 группы: группу А, состоящую из 15 больных, которым в течение 12 недель в дополнение к основной терапии мы проводили лечение Вазилипом в дозе 20 мг в сутки и группу Б, не получавших статины. Уровень гомоцистеина и липидов у пациентов этих групп, а также параметры ФПГ, определяли исходно и через 12 недель.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6,0. Данные представлены в виде средних арифметических и ошибки средней ($M \pm m$). Существенность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

2. Результаты и их обсуждение

Содержание гомоцистеина в сыворотке больных общей группы варьировало в пределах от 9,0 до 26,7 мкмоль/л, при средней концентрации 14,77 мкмоль/л, что на 36,5% превышало среднее значение у здоровых людей ($9,6 \pm 0,35$). У 63,2% больных концентрация гомоцистеина превышала 10,5 мкмоль/л (пограничное значение, превышение которого рассматривается как независимый фактор риска атеротромбоза). У большинства пациентов (82,3%) концентрация общего гомоцистеина превышала 10 мкмоль/л, у 35% обнаружена гипергомоцистеинемия легкой степени, у 21,4% — промежуточной степени. Тяжелая степень гипергомоцистеинемии в исследуемой группе не встречалась. Содержание общего холестерина в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца колебалось от 5,2 до 8,0 ммоль/л при среднем значении 6,53 ммоль/л, превышающем норму на 27,5%.

В нашем исследовании уровень гомоцистеина положительно коррелировал с возрастом пациентов ($r = 0,53$, $p < 0,001$), курением ($r = 0,43$, $p < 0,001$), концентрацией ОХС ($r = 0,56$, $p < 0,001$), ТИМ ОСА ($r = 0,56$, $p < 0,001$).

В группе больных ИБС выявлены более высокие исходные показатели ФПГ по сравнению с группой контроля (табл. 3).

Таблица 3

**Исходные параметры ФПГ в группе контроля
и больных ИБС (M±m)**

	Группа контроля (n = 30)	Группа больных ИБС (n = 85)
Возраст	51,67 ± 0,46	55,6 ± 1,6
ИМТ, кг/м ²	26,83 ± 1,02	28,05 ± 1,55
САД, мм рт. ст.	119,25 ± 1,17	154,32 ± 1,23
ДАД, мм рт. ст.	131,21 ± 0,27	144,43 ± 2,38
ПАД, мм рт. ст.	86,25 ± 1,29	89,43 ± 1,26
ЧСС, уд. в мин.	44,96 ± 1,02	55,0 ± 1,12
ИО, %	55,46 ± 2,26	67,16 ± 2,26****
T, мс	201,33 ± 4,02	159,29 ± 1,52****
ИЖ, м/с	9,56 ± 0,23	14,29 ± 0,38

Примечание. Достоверность отличий между группами: **** $p < 0,001$.

Индекс жесткости ИЖ в группе контроля и больных ИБС коррелировал с возрастом ($r = 0,53$, $p < 0,01$), с уровнем холестерина ($r = 0,42$, $p < 0,01$); гомоцистеина ($r = 0,48$, $p < 0,01$), коэффициентом атерогенности ($r = 0,37$, $p < 0,01$).

Данные параметров ФПГ в группе контроля и больных ИБС в ходе ишемической пробы представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Параметры ФПГ в группах контроля и больных ИБС
в ходе пробы с ишемией верхней конечности (M±m)**

Параметр	Контроль (n = 30)		ИБС (n = 85)	
	Исходно M±m	Через 2 мин M±m	Исходно M±m	Через 2 мин M±m
ИО, %	55,46 ± 2,26	39,02 ± 2,13***	67,16 ± 2,26*	75,12 ± 1,13*
T, м/с	201,33 ± 4,02	246,57 ± 1,65***	159,29 ± 1,52*	167,25 ± 1,97*
ΔT, %		22,97 ± 1,37		4,11 ± 1,75*
ΔИО, %		18,75 ± 1,21		4,04 ± 1,64*

Примечание. Достоверность отличий в группе больных ИБС по сравнению с группой контроля, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

На 3 минуте постокклюзионного кровотока происходит увеличение T, процентное отношение амплитуды отраженной волны к прямой (ИО) снижается. В ответ на увеличенный поокклюзионный кровоток происходит увеличение напряжения сдвига на эндотелии с выработкой им вазодилатирующих субстанций - оксида азота и простациклина [18]. В ходе пробы с реактивной гиперемией снижение ИО и увеличение времени отражения произошло только в группе здоровых. Показатели реактивности артерий были достоверно ниже в группе больных. В группе больных выявлена корреляция ПФЭ% и общего гомоцистеина ($r = -0,65$, $p < 0,001$), общего холестерина и ПФЭ% ($r = -0,46$, $p < 0,001$).

В группе больных, получавших симвастатин, по истечении 12 недель отмечено достоверное улучшение показателей жесткости и реактивности артерий, в то время как в группе контроля подобных изменений отмечено не было (табл. 5).

Таблица 5

Динамика параметров фотоплетизмографии в ходе лечения симвастатином

Показатель	Группа А (n = 15) Симвастатин+		Группа Б (n = 15) Симвастатин-	
	исходно	Через 3 мес	исходно	Через 3 мес
ИЖ, м/с	13,60 ± 0,33	12,54 ± 0,39*	13,45 ± 0,23	13,42 ± 0,8
ИО, %	74,43 ± 2,16	67,34 ± 1,18**	74,23 ± 1,23	74,18 ± 1,13
Т, м/с	131,56 ± 0,97	153,76 ± 2,01**	129,56 ± 1,22	129,20 ± 0,76
ПФЭ, %	1,41 ± 0,72	6,11 ± 1,23***	1,34 ± 1,54	1,30 ± 0,43

Примечание. *** $p < 0,01$, ** $p < 0,1$, * $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения.

Также в этой группе больных к концу 12-и недельного периода лечения уровень гомоцистеина достоверно снизился на 25%, общего ХС — на 26%, уровень ХС ЛНП снизился на 35% (табл. 6).

Таблица 6

Динамика показателей гомоцистеина и липидов в ходе лечения симвастатином

Показатель	Группа А (n = 15) Симвастатин+		Группа Б (n = 15) Симвастатин-	
	исходно	Через 3 мес	исходно	Через 3 мес
Гомоцистеин, ммоль/л	15,36 ± 0,89	11,65 ± 0,54***	15,87 ± 0,83	13,45 ± 1,12
ОХС, ммоль/л	6,61 ± 0,97	5,26 ± 0,65***	6,16 ± 0,84	6,21 ± 1,05
Триглицериды, ммоль/л	2,65 ± 0,98	2,27 ± 1,21	2,43 ± 1,22	2,56 ± 0,6
ХСЛПВП, ммоль/л	1,06 ± 0,26	1,16 ± 0,29	1,11 ± 0,30	1,10 ± 0,29
ХСЛПНП, ммоль/л	4,34 ± 0,83	3,12 ± 0,59***	3,23 ± 0,82	3,27 ± 1,06
Индекс атерогенности	4,33 ± 1,30	3,03 ± 1,22**	3,26 ± 1,32	3,32 ± 1,13

Примечание. *** $p < 0,01$, ** $p < 0,1$ в сравнении с показателями до лечения.

3. Обсуждение

Гомоцистеин является атерогенным фактором, играющим важную роль на ранних стадиях атерогенеза: ингибирование роста эндотелиальных клеток, прооксидантное воздействие, митогенное влияние на гладкомышечные

клетки, стимулирование аккумуляции белков в атероме и биосинтеза коллагена [19]. Результатом этих процессов является развитие дисфункции эндотелия, а затем и структурно-геометрических изменений сосудистой стенки.

Выявлено, что в группе больных ИБС 70 человек (87%) имели уровень оГЦ ≥ 10 мкмоль/л. Согласно зарубежным данным, повышение оГЦ у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями ≥ 10 мкмоль/л встречается в 40–50% случаев, в общей популяции — в 5–10% [20]. В нашем исследовании более высокий уровень гомоцистеинемии может быть связан с особенностями питания.

Плазменный уровень гомоцистеина имеет тенденцию к увеличению с возрастом [21], что связано с возрастными физиологическими изменениями — дефицитом фолатов, витаминов вследствие алиментарных причин, нарушения процессов всасывания, развитием атрофического гастрита, заболеваниями почек. Данные ряда авторов [22] свидетельствуют о том, что гомоцистеин является фактором риска ССЗ, независимым от возраста, пола, курения, массы тела, уровня АД. В нашем исследовании уровень гомоцистеина положительно коррелировал с возрастом пациентов, курением и уровнем общего холестерина, что согласуется с данными других авторов. При гипергомоцистеинемии выявлены усиление синтеза холестерина в клетках печени, а также активация перекисного окисления липидов [23].

Курение является одним из сильных факторов, влияющих на уровень гомоцистеинемии. В Хордаландском исследовании уровень ГЦ в плазме крови повышался почти пропорционально количеству выкуриваемых сигарет в день [24]. Различий по индексу массы тела, уровню САД и ДАД, наличию артериальной гипертензии у пациентов с повышением уровня гомоцистеина мы не обнаружили.

Гомоцистеин может рассматриваться как фактор риска в преклинической стадии ИБС, так как его концентрация прямо связана с толщиной интимо-медиального сегмента сонной артерии [25]. Нами также установлена тесная связь гомоцистеинемии и ТИМ ОСА ($r = 0,58$, $p < 0,01$).

С нарастанием концентрации гомоцистеина увеличивалось количество атером в общих сонных артериях и степень их стенозирования, ТИМ ОСА. Полученные результаты согласуются с данными ряда работ. Так, в исследовании J. Selhub и соавт. продемонстрирована связь между концентрацией гомоцистеина и экстракраниальными каротидными стенозами [26]. Streifler J. и соавт. [27] обнаружили, что у лиц с гемодинамически значимыми стенозами ($> 50\%$) и очаговой мозговой симптоматикой ГГЦ встречается в три раза чаще, чем у бессимптомных пациентов с теми же степенями стенозов.

В группе больных ИБС выявлены более высокие исходные показатели ФПГ по сравнению с группой контроля. Увеличение индекса жесткости связано со снижением податливости эластических артерий, что приводит к увеличению скорости пульсовой волны. ИЖ в группе контроля и больных ИБС коррелировал с возрастом ($r = 0,53$, $p < 0,01$), что отражает есте-

ственные процессы старения, выражающиеся в уменьшении эластических волокон наряду с увеличением отложений коллагена и эластина, утолщением артериальной стенки и увеличением скорости пульсовой волны. Следующим этапом исследования была оценка реактивности артерий. Снижение ИО и увеличение времени отражения произошло только в группе здоровых. Показатели реактивности артерий были достоверно ниже в группе больных. Отсутствие значимой динамики этих показателей свидетельствует о нарушении способности артерий расширяться в ответ на стрессовое воздействие и обеспечивать увеличение кровотока у больных ИБС в отличие от здоровых, демонстрирующих вазодилататорную реакцию в ходе ишемической пробы, а значит сохраненную функцию эндотелия. Таким образом, параметры ФПГ позволяют выявить процессы сосудистого ремоделирования и дисфункцию эндотелия у больных ИБС. При этом в группе больных была выявлена отрицательная корреляционная зависимость уровня гомоцистеина и показателя функции эндотелия (ПФЭ, %) ($r = -0,63$, $p < 0,001$), также, в меньшей степени, с уровнем общего холестерина ($r = -0,68$, $p < 0,01$). Таким образом, нами была обнаружена четкая связь между повышением плазменного гомоцистеина и снижением эндотелийзависимой вазодилатации. Влияние повышенной концентрации ГЦ на функциональное состояние эндотелия подтверждается наличием корреляционной связи между уровнем ГЦ и ПФЭ ($r = -0,76$, $p < 0,001$), ИЖ ($r = 0,48$, $p < 0,01$). Kredan M. V. et al. в 1998 г. обнаружена связь гомоцистеина с продукцией NO через NO-синтазу, что позволило объяснить механизм дисфункции эндотелия [28].

Наличие корреляции между ГЦ и ИЖ свидетельствует об ингибировании роста эндотелиальных клеток и митогенном влиянии гомоцистеина на гладкомышечные клетки, стимулировании биосинтеза коллагена [29]. Его высокая прооксидантная активность позволяет вмешиваться в дисульфидообразование, что помимо функциональных расстройств эндотелиоцитов стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток артериальных сосудов, тем самым увеличивая жесткость сосудов и вызывая их ремоделирование. Таким образом, длительное воздействие факторов риска атеросклероза ведет к развитию процессов сосудистого ремоделирования, которое проявляется в утолщении интимы артерий, изменении состава внеклеточного матрикса, повышении жесткости сосудов, функциональными последствиями которого являются уменьшение вазодилататорного резерва, уменьшение эластичности артерий, локальные препятствия кровотоку [30].

Таким образом, в изучаемой группе у всех больных была выявлена выраженная в той или иной степени дисфункция эндотелия, наличие которой коррелировало с повышением плазменных концентраций гомоцистеина и общего холестерина, утолщением интимо-медиального сегмента сонных артерий.

Заключительным этапом работы была оценка влияния симвастатина на показатели липидного обмена, гомоцистеин и функцию эндотелия у боль-

ных ИБС. Основным эффектом статинов считается положительное влияние на липидный спектр за счет обратимого ингибирования гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, ведущего к появлению дополнительных рецепторов на поверхности гепатоцитов и усилению катаболизма ЛПНП [31]. Снижение уровня ХСЛПНП приводит к улучшению функции эндотелия [32]. Терапия статинами приводит к уменьшению дисфункции эндотелия и снижению сердечно-сосудистого риска [33].

Влияние статинов на гомоцистеинемия в настоящее время является предметом дискуссии. В ряде исследований не получено убедительных данных, свидетельствующих о гомоцистеинснижающем эффекте симвастатина, однако такой эффект показан для аторвастатина [34]. Другие авторы обнаружили влияние симвастатина на уровень гомоцистеина только в сочетании с гормонзаместительной терапией. Обсуждаются возможные механизмы, влияющие на этот плеотропный эффект, однако единого мнения на сегодняшний день не существует.

Мы обнаружили достоверное снижение уровня общего гомоцистеина у больных, исходно имеющих его повышенный уровень, что может быть объяснено взаимосвязью ферментативных реакций гомоцистеина с участием 3-гидроксиметилглутарил-Ко-редуктазы. В исследовании H.Li и соавт., выполненном на культуре клеток эндотелия человека, получены доказательства непосредственного влияния гомоцистеина при условии повышенной концентрации его в культуральной среде на синтез и обмен холестерина. Показано, что гомоцистеин стимулирует экспрессию ГМК-КоА-редуктазы — ключевого фермента синтеза холестерина. В связи с этим предполагают, что статины — ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы могут оказывать положительный эффект у больных с гипергомоцистеинемией [23].

4. Заключение

Снижение повышенного уровня гомоцистеина, ХС ЛНП и улучшение функции эндотелия является приоритетным направлением во вторичной профилактике ИБС. Поэтому назначение статинов больным ИБС патогенетически оправдано не только с точки зрения их гиполипидемического эффекта, но также и за счет плеотропных свойств — снижения уровня гомоцистеина и улучшения функции эндотелия.

Условные обозначения

- АГ — артериальная гипертензия
- ГГЦ — гипергомоцистеинемия
- ДАД — диастолическое артериальное давление
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИГ — индекс гипертрофии
- ИЖ — индекс жесткости
- ИМТ — индекс массы тела
- ИО — индекс отражения
- КА — коэффициент атерогенности

оГЦ – общий гомоцистеин
ОХС – общий холестерин
ПАД – пульсовое артериальное давление
ПФЭ – показатель функции эндотелия
САД – систолическое артериальное давление
ССН – стабильная стенокардия напряжения
ССС – сердечно-сосудистая система
Т – время отражения
ТИМ ОСА – толщина комплекса интима-медия общих сонных артерий
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений

Литература

- [1] Closed - loop and strangulating intestinal obstructions: CT signs / E.J. Balthazar [et al.] // Radiology. – 1992. – V.185. – P. 769–775.
- [2] McCully, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis / K.S. McCully // Amer. J. Pathol. – 1969. – V. 56. – P. 111–128.
- [3] Stampfer, M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? / M. Stampfer, M. Malinow. – N Engl J Med., 1995. – 332. – 328–9.
- [4] Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project / M. Graham [et al.]. JAMA 1997. – 277 (22): 1775–81.
- [5] Hankey, G.J. Homocysteine and vascular disease / G.J. Hankey, J.W. Eikelboom // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 407–413.
- [6] A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. probable benefits of increasing folic acid intakes / C.J. Boushey [et al.] // J. Amer. Med. Assoc. – 1995. – V. 274. – P. 1049–1057.
- [7] Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nyga [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – V. 337. – P. 230–236.
- [8] Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo / W. Fu [et al.] . Atherosclerosis 2002; 161 (1): 169–76.
- [9] Mayer, E. Homocysteine and coronary atherosclerosis / E. Mayer, D. Jacobsen, K. Robinson // J Am Coll Cardiol. – 1996. – 27: 517–27.
- [10] Genser, D. Homocysteine, vitamins, and restenosis after percutaneous coronary intervention / D. Genser. – Cardiovasc Rev Rep 2003. – 24 (5): 253–8.

- [11] Hyperhomocyst(e)inemia is associate with impaired endothelium-dependant vasodilatation in humans / A. Tawakol [et al.] // *Circulation*. – 1997. – 95: 1119–21.
- [12] Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospital-bases population / X. Wang [et al.] // *Atherosclerosis* 1999. – 146: 133–13.
- [13] Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis / Coppola A. [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2000. – 26: 243–54.
- [14] Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women / Bonitton-Kopp C. [et al.]. *Ibid*, 1993. – 24:1837–1843.
- [15] Drechlsler, D. Assessment of carotid arteries and pulse wave velocity in patients with three-vessel coronary artery disease / D. Drechlsler, Z. Kornacewicz-Jach // *Kardiologia Polska*. – 2002; 57:254–259.
- [16] Атеросклеротические изменения сонных артерий у больных ишемической болезнью сердца. Визуализация в клинике / Балахонова Т.В. [и др.]. – 2002. – №12. – С. 8–12.
- [17] Bluth, F.I. The identification of ulcerative plaque with high resolution duplex scanning / F.I. Bluth, L.V. McWay, C. Merrit // *J Ultrasound Med*. – 1988. – 7:73–76.
- [18] Фотоплетизмограмма в оценке ремоделирования и реактивности артерий у больных с гипертонической болезнью / Лебедев П.А. [и др.]. // Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ "Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии". – С.-Пб., 2003. – С. 164.
- [19] Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperaemia in the human forearm / K.A. Engelke [et al.] // *J Appl Physiol*. – 1996. – Vol.81. – P. 1807–1814.
- [20] Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease plasma levels in health, disease, and drug therapy / P.M. Uel, H. Refsum // *J Lab Clin Med*. – 1989. – 114: 473–501.
- [21] DACH-LIGA homocystein (german, Austrian and swiss homocysteine society) consensus paper on the rational 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. – 41:1392–1403.
- [22] Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease / P. Verhoef [et al.] // *Eur. Heart J*. – 1999. – Vol. 20. – P. 1234–1244.
- [23] Townend, G. Hyperhomocysteinemia and vascular disease / G. Townend, G. Sullivan, G.T. Wilde // *Blood Rev*. – 1998. – 12:23–34.
- [24] Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaril coenzyme a reductase in vascular endothelial cells. A mechanism for development of atherosclerosis? / H. Li [et al.]. – *Circulation* 2002. – 105:1037–1042.

- [25] Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study / O. Nygard [et al.] // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1526–1533.
- [26] Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of MTHFR is an independent risk determinant of carotid wall thickening / McQuillan B.M. [et al.] // Circulation. – 1999. – 99:2383–2388.
- [27] Selhub, J. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis / J. Selhub, P.F. Jacques, A.G. Bostom. – Stroke, 1995. – 32:286–291.
- [28] Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (Leu 33Pro) polymorphism / J. Streifler [et al.] // Stroke, 2001. – 32:2753–2759.
- [29] Vitamin C inhibits homocysteine-induced superoxide anion production in cultured porcine aortic endothelial cells / M.B. Kredan [et al.]. – Vienna, 1998. – Abstr:991.
- [30] Uel, P.M. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis R. B., Jr. ed. Atherosclerosis cardiovascular disease, hemostasis and endothelium function / P.M. Uel, H.M. Refsum. – New York: Dekker, 1992. – С. 183–236.
- [31] Гуревич, М.А. Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца: рук-во для врачей / М.А. Гуревич. – М.: изд. "Берег", 1999. – 160 с.
- [33] Сусеков, А.В. Обоснование повышения доз статинов в клинической практике / А.В. Сусеков // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73. – № 4. – С. 76–80.
- [34] Kredan, M.B. Homocysteine-induced endothelial superoxide anion production is inhibited by tetrahydrobiopterin and folate / M.B. Kredan, D. Lang, M.J. Lewis // Eur Heart J. – 1999. – 20:41.
- [35] For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia / J. Shepherd [et al.] // N Engl J Med. – 1995. – 333: 1301–1307.
- [36] 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. – V. 98. – P. 204–210.

Поступила в редакцию 13/XII/2006;
в окончательном варианте — 13/XII/2006.

**HOMOCYSTEINE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
IN ISCHAEMIC HEART DISEASES PATHOGENESIS.
PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS³**

© 2007 E.V. Soboleva, P.A. Lebedev⁴

The aim of the study was to analyse the relation between homocysteine and other risk factors for ischaemic heart disease (IHD) and to assess an impact of Simvastatin therapy (Vasilip, KRKA) on lipid metabolism, homocysteine and endothelial function in patients with IHD. In total 85 patients with IHD were recruited into the study. Hardness, elasticity and reactivity of systemic arteries were measured by digital computer photoplethysmography. Ultrasound dopplerography in B-regimen was used to assess thickness of intima-media complex in the left and right common carotid artery (TIMCCA). Lipid profile and plasma homocysteine were measured by immuno-enzyme method using automated analyser. Fifteen patients were administered Vasilip 20 mg daily for 12 weeks in addition to the main therapy. The level of homocysteine and photoplethysmography parameters were measured initially and after 12 weeks. Endothelial dysfunction was detected in all patients with chronic forms of IHD. Vascular remodelling processes including increased hardness of arteries and resistance vessels tonus are largely result of homocysteiny. Simvastatin improves endothelial function by reducing homocysteine and atherogenic lipids concentration.

Paper received 13/*XII*/2006.

Paper accepted 13/*XII*/2006.

³Communicated by Dr. Sci. (Med.) Prof. I.G. Kretova.

⁴Soboleva Elena Vladimirovna, Lebedev Petr Alexeevich, Dept. of Therapy, Samara State Medical University, Samara, 443099, Russia.