

**В.А. Візір,
В.В. Буряк,
Є.І. Попльонкін**

ВЕЛИЧИНА ОБ'ЄМНОГО МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ ТА РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ ПЛАЗМИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Запорізький державний медичний університет
кафедра внутрішніх хвороб 2
(зав. – д.мед.н., проф. В.А. Візір)*

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, брахіоцефальні артерії, стенози артерій, мозкова гемодинаміка, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія*

Key words: *arterial hypertension, brachiocephal arteries, arterial stenosis, cerebral blood flow, homocysteine, hyperhomocysteinemia*

Резюме. *Обследовано 53 пациента с артериальной гипертензией (АГ) и 15 практически здоровых лиц. Все пациенты были распределены на две группы. В состав первой группы были включены больные гипертонической болезнью II ст., вторую - составили пациенты с АГ, ассоциированной с окклюзионно-стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий (ОСП БЦА). Всем пациентам была проведена дуплексная цветная импульсно-волновая доплерография БЦА по общепринятой методике. Уровень гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови определялся иммуноферментным методом. Полученные данные свидетельствуют о негативной роли ГЦ в интенсификации процессов ремоделирования артерий у пациентов с АГ, ассоциированной с ОСП БЦА вне зависимости от степени ее тяжести. Элевация плазменной концентрации ГЦ может быть рассмотрена в качестве одного из дополнительных факторов стратификации пациентов с АГ в группы высокого риска цереброваскулярных осложнений.*

Summary. *53 hypertension patients and 15 health volunteers were inspected. All patients were randomized into two groups. Into the first group patients with essential hypertension, into the second group patients with arterial hypertension associated with occlusive-stenotic lesion of brachiocephal arteries (OSL BCA) were included. Color duplex pulse-wave Doppler of brachiocephal arteries according to conventional methods was carried out. Homocysteine plasma level was examined by RIA. Analysis of the obtained outcomes testified to a negative role of homocysteine in vascular remodeling in hypertensive patients associated with OSL BCA. Elevation of homocysteine plasma level may be considered as an additional factor for stratification of hypertension patients into high risk groups of cerebrovascular complications.*

До цього часу патологія серцево-судинної системи залишається основною причиною захворюваності і смертності серед дорослого населення у всіх країнах світу. У зв'язку з цим продовжується активний пошук нових факторів ризику, ідентифікація яких дозволила б впливати на рівень кардіо- та цереброваскулярної смертності. Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що в патогенезі судинних пошкоджень та атеросклерозу важливу роль відіграють циркулюючі в крові фактори запалення та прокоагулянти.

У 1969 р. К. McCully вперше, спостерігаючи дітей з високим (понад 100 мкмоль/л) рівнем гомоцистеїну (ГЦ) крові, відзначив раннє виникнення тяжких форм ураження периферичних артерій. Виходячи з цього, було зроблено припущення про те, що високий рівень гомоцистеїнемії (гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ)) являє собою фактор ризику розвитку як атеросклеротичного, так і тромбогенного ураження судин.

ГЦ – це сірковмісна амінокислота, яка утворюється в процесі гідролізу S-аденозилгомоцистеїну, що є продуктом метаболізму метіоніну та цистеїну, безпосередньо потрапляючих до організму у складі білка з їжею.

Останніми роками з'явилися численні дані, що вказують на ГЦ як незалежний модифікований фактор ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [10,11,14,16]. ГЦ у плазмі підлягає окисненню, у процесі якого утворюються вільні радикали, токсичні для клітин ендотелію, ініціюючи тим самим структурно-функціональні зміни судин. Наслідком пошкодження ендотеліального шару артерій є проліферація гладком'язових клітин, а також стимуляція тромбоцитів, лейкоцитів та активація коагуляційного каскаду [2,10,17]. Процес окиснення ГЦ сприяє й окисненню ліпопротеїдів низької щільності, що стимулює процеси атерогенезу [9]. У зв'язку з

цим останніми роками активно вивчаються метаболізм ГЦ та чинники, що впливають на нього.

Існують роботи, в яких надані дані щодо вивчення взаємовідносин вмісту ГЦ з іншими факторами ризику розвитку атеросклеротичного процесу, наприклад, артеріальною гіпертензією (АГ) [1,6]. При цьому ГЦ розглядається як можливий модулятор атеросклеротичного ураження артерій, який реалізує даний ефект через безпосередні механізми, що беруть участь у процесах розвитку і становлення АГ [13]. Дане спостереження підтверджується роботами, в яких встановлені тісні кореляційні взаємозв'язки між концентрацією ГЦ плазми крові та систолічним артеріальним тиском (САТ) [8,15].

Встановлено, що погіршення цереброваскулярної реактивності та зниження об'ємної мозкової перфузії у пацієнтів з АГ є валідними предикторами цереброваскулярних катастроф [7]. При цьому в основі порушень ауторегуляції мозкового кровотоку при АГ можуть мати місце опосередковані механічними, нейрогуморальними, імунологічними і ліпідними впливами дисфункція ендотелію, процеси ремоделювання та оклюзивно-стенотичні ураження брахіоцефальних артерій (ОСУ БЦА). У дослідженнях на тваринах було продемонстровано посилення гіперплазії неоінтими після пошкодження судини на фоні ГЦ [4,5].

За даними низки авторів, ГЦ є незалежним маркером високої смертності від ССЗ разом з САТ та рівнем С-реактивного протеїну [12].

Беручи до уваги несприятливий епідеміологічний прогноз щодо ССЗ, актуальною залишається проблема, присвячена вивченню та пошуку нових факторів їх виникнення та прогресування. Враховуючи можливу етіопатогенетичну роль ГЦ відносно низки вищевказаних захворювань, у тому числі і АГ, певний інтерес становить питання щодо встановлення їх взаємозв'язку із структурними змінами екстракраніальних артерій та варіантами порушення брахіоцефального кровотоку.

Метою даного дослідження є вивчення взаємозв'язку між станом мозкової гемодинаміки та плазмовим рівнем ГЦ у пацієнтів з АГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим спостереженням знаходилося 53 пацієнти з АГ та 15 практично здорових осіб у віці 34-67 років. Критеріями включення хворих у групу спостереження були верифікація АГ, вік хворих більше 18 років, письмова добровільна згода щодо участі у дослідженні. Як критерії

виключення були використані гострі порушення мозкового кровообігу та синкопальні стани протягом 12 місяців до рандомізації, мозковий інсульт або мозкові крововиливи в анамнезі, перенесений Q-інфаркт міокарда, маніфестна серцева недостатність, атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, фібриляція передсердь, вагітність та період лактації.

Відібрані згідно з критеріями включення/виключення хворі були розподілені на дві групи. До складу першої групи (n=26) були включені хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) II ст., другої (n=27) - пацієнти з АГ, асоційованою з документованим асимптоматичним стенозом (атерома) БЦА.

Усім хворим була проведена дуплексна кольорова імпульсно-хвильова доплерографія БЦА за допомогою апарату SONOLINE Versa Plus (SIEMENS, Німеччина). Верифікація й вимірювання структурних характеристик та потоків крові в сонних артеріях (СА) були проведені відповідно до рекомендацій De Bray J.M. і Glatt B. [3]. Після обробки кривих не менш ніж у трьох кардіоциклах розраховували об'ємну швидкість (FV) кровотоку. Сумарна об'ємна швидкість кровотоку (ΣFV) розраховувалася шляхом складання FV у внутрішній сонній (BCA) та хребцевій (XA) артеріях. Розрахунок величини стенозу СА здійснювався відповідно до критеріїв NASCET. Усім пацієнтам одноразово проводилося визначення вмісту ГЦ плазми крові, забраної з вени натщесерце, на основі вимірювання оптичної щільності досліджуваних зразків з використанням фотометра «Digiscan» та реактивів фірми «Axis-Shield Diagnostics».

Отримані дані обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми SPSS для Windows'98 за допомогою критерію Р Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих результатів показав, що у всіх пацієнтів з АГ середні значення ΣFV та FV у BCA та XA були достовірно нижче ($P<0,05$), ніж у здорових осіб (табл. 1). Це асоціювалося з прогресуючим збільшенням плазмової концентрації ГЦ, що достовірно перевищує контрольний рівень в обох групах порівняння ($p<0,05$).

У пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, плазмовий рівень ГЦ істотно відрізнявся не тільки від рівня здорових осіб, але й достовірними були відмінності з групою хворих на ГХ ($p<0,05$).

Величина ΣFV та рівень ГЦ плазми крові здорових осіб та пацієнтів з АГ ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи, n=15	ГХ, n=26	АГ, асоційована з ОСУ БЦА, n=27
FV ВСА, мл/хв	620±30,3	495,6±15,3*	428,1±10,7*#
FV ХА, мл/хв	200±12,3	172,4±10,2	130,6±9,2*#
ΣFV , мл/хв	820±37,0	767,0±16,2*	558,7±11,2*#
ГЦ, мкмоль/л	9,3±0,4	27,7±3,4*	65,4±3,5*#

Примітка: * - достовірність відмінностей ($P < 0,05$) між значеннями показників у пацієнтів з АГ та здорових осіб; # - достовірність відмінностей ($P < 0,05$) між значеннями показників у групах порівняння

У таблиці 2 наведені дані, що характеризують величину FV та рівень ГЦ плазми крові у пацієнтів з АГ в залежності від ступеня її тяжкості.

Звертає на себе увагу той факт, що збільшення ступеня тяжкості АГ у хворих на ГХ асоціюється з прогресуючим підвищенням FV у басейнах БЦА ($p < 0,05$), проте плазманий рівень ГЦ при цьому залишається фактично стабільною

величиною. Навпаки, у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, збільшення ступеня тяжкості АГ супроводжується достовірним зниженням як ΣFV , так і FV у ВСА та ХА ($p < 0,05$). Це асоціюється з прогресуючим підвищенням плазманий рівня ГЦ, що досягає достовірно найбільших значень у групі хворих з тяжкою АГ ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Стан FV та рівень ГЦ плазми крові у пацієнтів з АГ в залежності від ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Показник	Тяжкість АГ		
	м'яка	помірна	тяжка
ГХ			
FV ВСА, мл/хв	480,1±11,6	502,6±9,0	533,1±7,7#!
FV ХА, мл/хв	139,6±6,2	154,1±5,3*	170,1±6,1#!
ΣFV , мл/хв	619,7±15,1	656,7±12,5*	703,2±12,4#!
ГЦ, мкмоль/л	25,3±2,1	26,1±2,5	31,7±2,9
АГ, асоційована з ОСУ БЦА			
FV ВСА, мл/хв	450,4±10,2	440,1±9,2	389,6±12,7#!
FV ХА, мл/хв	148,0±5,4	130,6±2,7*	117,8±5,3#!
ΣFV , мл/хв	598,4±11,8	570,7±10,1	507,4±15,0#!
ГЦ, мкмоль/л	47,6±4,5	57,2±4,3	91,3±11,4!

Примітки: * - достовірність відмінностей ($P < 0,05$) між значеннями показників у пацієнтів з м'якою та помірною АГ; # - достовірність відмінностей ($P < 0,05$) між значеннями показників у пацієнтів з помірною та тяжкою АГ, ! - достовірність відмінностей ($P < 0,05$) між значеннями показників у пацієнтів з м'якою та тяжкою АГ

Становить інтерес взаємозв'язок тяжкості стенотичних уражень БЦА, величини FV та плазманий концентрації ГЦ (табл. 3). Аналіз отриманих даних показав, що у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА збільшення кількості стенотичних уражень БЦА асоціюється з достовірним зниженням ΣFV та статистично значущим підвищенням плазманий рівня ГЦ ($p < 0,001$).

Покроковий регресійний аналіз дозволив виявити наявність тісного взаємозв'язку між плазманий рівнем ГЦ та величиною артеріального тиску (АТ) ($r = 0,62$; $p < 0,02$), ΣFV ($r = -0,82$; $p < 0,05$), а також кількістю уражених БЦА ($r = 0,88$; $p < 0,05$) тільки в когорті пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА. У хворих на ГХ асоціації між плазманий концентрацією ГЦ, ΣFV та тяжкістю АГ встановлено не було.

Величина ΣFV у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА (M \pm m)

Показник	Пацієнти з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА		P
	ізольовані стенози СА	стенози СА + стенози ХА	
FV ВСА, мл/хв	462,1 \pm 11,6	428,1 \pm 5,5	<0,01
FV ХА, мл/хв	160,2 \pm 9,2	100,1 \pm 15,9	<0,001
ΣFV , мл/хв	622,3 \pm 12,5	528,2 \pm 18,6	<0,001
ГЦ, мкмоль/л	38,9 \pm 16,6	97,6 \pm 9,3	<0,001

Результати даного дослідження свідчать, що у пацієнтів з АГ має місце варіабельність ΣFV , багато в чому залежна як від тяжкості стенотичних уражень БЦА, так і від рівня ГЦ. Безпосередній вплив на величину ΣFV у хворих на ГХ спричинює фактичний рівень АГ, тоді як у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, ΣFV тісно асоціюється ще й з рівнем ГЦ. Це свідчить про більш глибоке порушення ауторегуляції мозкового кровотоку у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА незалежно від фактичної тяжкості АГ.

Таким чином, отримані дані демонструють негативну роль ГЦ в інтенсифікації процесів ремоделювання артерій у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, незалежно від ступеня її тяжкості.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією елевація плазмової концентрації гомоцистеїну

асоціюється з виникненням стенотичних уражень брахіоцефальних артерій.

2. Гіпергомоцистеїнемія у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з оклюзивно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій, тісно пов'язана з істотним зниженням сумарного об'ємного мозкового кровотоку.

3. Рівень гомоцистеїну плазми може бути розглянутий як один із додаткових факторів стратифікації пацієнтів з артеріальною гіпертензією у групи високого цереброваскулярного ризику.

Перспективою подальшого наукового пошуку в даному напрямі є вибір лікарських засобів та оцінка їх впливу на динаміку гіпергомоцистеїнії, а також процеси патологічного ремоделювання екстракраніальних артерій та порушення брахіоцефального кровотоку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Соболева Е. В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца. Эффекты симвастатина // Российский медицинский журнал. - 2007. - № 15. - С. 340-343.

2. Booth G. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events / G. Booth, E. Wang // CMAJ. - 2000. - Vol. 163, N1. - P. 21-29.

3. De Bray J.M., Glatt B. Quantification of atherosclerotic stenosis in the extracranial internal carotid artery // Cerebrovasc. Dis. - 1995. - Vol. 5. - P. 414-426.

4. Genser D. Homocysteine, vitamins, and restenosis after percutaneous coronary intervention // Cardiovasc. Rev. Rep. - 2003. - Vol. 24, N 5. - P. 253-258.

5. Hansrani M., Gillespie J., Stansby G. Homocysteine in myointimal hyperplasia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2002. - Vol. 23. - P. 3-10.

6. Homocysteinemia and vascular disease. Does homocysteine contribute to postmenopausal vascular disease

risk? / R. Meleady, P. Verhoef, L. Daly [et al.] // Eur. Heart. J. - 1996. - Vol. 17. - P. 433.

7. Kaiser D.R., Mullen K., Bank A.J. Brachial Artery Elastic Mechanics in Patients With Heart Failure // Hypertension. - 2001. - Vol. 38. - P. 1440-1445.

8. Lim U., Cassano P.A. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // Am. J. Epidemiol. - 2002. - Vol. 156. - P. 1105-1113.

9. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia // J. Clin. Invest. - 1996. - Vol. 98, N 1. - P. 5-7.

10. Mayer E., Jacobsen D., Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 27. - P. 517-527.

11. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project / M. Graham, L. Daly, H. Refsum [et al.] // JAMA. - 1997. - Vol. 277, N 22. - P. 1775-1781.

12. Relation of plasma homocysteine to cardiovascular mortality in a French population / J. Blacher, A.

Benetos, J. Kirzin [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2002. – Vol. 90, N 6. – 591-595.

13. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension / S. Kuroda, T. Uzu, T. Fujii [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 1999. - Vol. 13. - P. 257-262.

14. Stampfer M., Malinow M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 328-329.

15. Total plasma homocysteine and cardiovascular

risk profile. The Hordaland Homocysteine study / O. Nygard, S. E. Vollset, H. Refsum [et al.] // JAMA. - 1995. - Vol. 274. - P. 1526-1533.

16. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine // Prog. Cardiovasc. Nurs. – 2002. – Vol. 17. – P. 35-41.

17. Welch G., Upchurch G., Loscalo J. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis // Ann. NY. Acad. Sci. – 1997. – Vol. 811. – P. 48-58.

