

УДК 616–005.4+616.131+616.12–009.72:577.122.3:616–008

© И.Я. Горянская, 2013.

## БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**И.Я. Горянская**

Кафедра внутренней медицины № 1 (зав. кафедрой – профессор А.В. Ушаков),  
ГУ «Крымский государственный медицинский университета им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь.

### SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA AND THE LEVEL OF HOMOCYSTEINEMIA IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

I.Ya. Goryansray

#### SUMMARY

The purpose of the study – the analysis of the severity of homocysteinemia in patients with coronary heart disease with episodes of SMI and its correction in vitamins B1, B6, B12 and folic acid. The study included 115 (95 – and 20 primary – control group), ischemic heart disease patients with angina pectoris I-IV functional class (FC), which were observed in the cardiology department of a specialized clinic Simferopol. Supplementing with B vitamins in combination with folic acid in doses of B6 –25 mg / day, B12 –250 mg / day, folivoy acid 2.5 mg / day significantly lowers total plasma homocysteine levels in 79% of patients, and also reduced the number and duration of episodes of SMI.

### БЕЗБОЛЬОВА ІШЕМІЯ МІОКАРДА І РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕІНЕМІЇ У ХВОРИХ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

I.Я. Горянська

#### РЕЗЮМЕ

Мета дослідження – аналіз вираженості гомоцистеїнемії у хворих на ішемічну хворобу серця з епізодами безбольової ішемії міокарда, а також її корекція вітамінами B1, B6, B12 і фолієвою кислотою. Обстежено 115 хворих на ішемічну хворобу серця зі стенокардією напруги I-IV функціонального класу. Були отримані дані, що свідчать про те, що поєднання гіпергомоцистеїнемії і частих епізодів безбольової ішемії міокарда реєструвалися в основному у хворих з високим функціональним класом стенокардії напруги. Прийом вітамінів групи В з фолієвою кислотою дозволяє достовірно зменшити концентрацію гомоцистеїну в плазмі крові, і менш істотно – частоту епізодів безбольової ішемії міокарда і нападів стенокардії.

**Ключові слова:** гіпергомоцистеїнемія, ішемічна хвороба серця, безбольова ішемія.

До настоящего времени патология сердечно-сосудистой системы остается основной причиной заболеваемости и смертности среди населения во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место среди причин смертности в большинстве развитых стран, и составляет около 30% от общей смертности и при этом отсутствует тенденция к снижению этого показателя. Согласно статистике ВОЗ отмечают неуклонное прогрессирование данной патологии: если в 2001 г. Сердечно-сосудистые заболевания унесли жизни около 16 млн человек, что составило около трети глобальной мировой смертности, то к 2025 г. это количество может возрасти до 25 млн и почти в половине случаев будет обусловлено ИБС [9,11,13]. На Украине смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в общей структуре смертности составляет 59% [1].

В связи с этим продолжается поиск новых факторов риска, идентификация которых позволила бы влиять на уровень смертности от этих заболеваний. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что в патогенезе сосудистых повреждений и

атеросклероза важную роль играют циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянт-ты [3,7,10].

Многочисленные исследования, проводимые в последние годы, установили, что одним из факторов риска рецидивирующего тромбоза, ИБС и цереброваскулярной патологии является гомоцистеин (ГЦ) [2,5,7,11].

ГЦ – серусодержащая, не участвующая в рибосомальном синтезе аминокислота (-SH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH-), представляет собой деметилированное производное незаменимой аминокислоты метионин, являющейся у людей и животных единственным метаболическим предшественником ГЦ. Пищевые продукты в условиях обычной диеты содержат пренебрежимо малое количество ГЦ. Необходимо низкое содержание этой потенциально цитотоксичной аминокислоты в клетках обеспечивается путем реметилирования до метионина, путем транссульфирования до цистеина или путем образования окисленных форм, преимущественно дисульфидов [8,12,13]. В плазме крови ГЦ представлен в следующих видах:

около 1% циркулирует в крови с сульфгидрильной группой в свободном состоянии;

70–80% связано преимущественно с альбумином посредством сульфгидрильной группы;

20% образуют гомоцистеиновые димеры или связаны с другими тиолсодержащими веществами, в том числе с цистеином.

Комбинацию всех возможных форм ГЦ принято обозначать термином « плазменный гомоцистеин» [1,4,7].

В норме уровень ГЦ в плазме крови составляет 5–15 мкмоль/л. У детей и подростков этот показатель равен приблизительно 5 мкмоль/л, в течение жизни средний уровень ГЦ увеличивается на 3–5 мкмоль/л, и он несколько выше у мужчин по сравнению с женщинами. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) диагностируют в том случае, если уровень ГЦ в крови превышает 15 мкмоль/л. Концентрация ГЦ в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной ГГЦ, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой [2,3,9,12,13].

Точками приложения ГГЦ, как фактора агрессии, могут быть эндотелиальные и гладкомышечные клетки стенок кровеносных сосудов, тромбоциты, клетки эндотелия, липиды крови, оксид азота и факторы коагуляции [3,4,6,7]. Повреждение структуры стенки сосудов и функции эндотелия наблюдаются и при умеренной концентрации ГЦ в плазме крови. ГГЦ приводит к характерным, для атеросклероза изменениям в стенках сосудов, помимо этого происходит нарушение регуляции сосудодвигательной функции и антикоагулянтных свойств эндотелия [1,6,11,12].

У больных ИБС, вне зависимости от клинической формы, выявляются как повышенный уровень ГЦ в плазме крови, так и эпизоды безболевой ишемии миокарда (БИМ).

БИМ – это преходящее нарушение перфузии, метаболизма, функциональной или электрической активности миокарда, которое не сопровождается приступом стенокардии напряжения или ее эквивалентом [7]. По современным представлениям, феномен БИМ обнаруживают у 2–5 % здорового населения, у 30% больных с постинфарктным кардиосклерозом и 40–100% пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией [13], при этом доля эпизодов БИМ доходит до 75–89% от общего числа случаев ишемии миокарда у этих больных [6,9,11]. Обнаружение БИМ в сочетании с другими критериями высокого риска у больного с ИБС и подтвержденным синдромом стенокардии является показанием к хирургическому лечению и значительно увеличивает вероятность возникновения фатального коронарного осложнения в ближайшее время. В исследованиях, проведенных в пяти организованных популяциях за 5–10 лет у мужчин

в возрасте 40–63 лет, установлено, что у пациентов с БИМ вероятность смерти от ИБС – внезапной коронарной смерти, фатального инфаркта миокарда – в 4,7 – 13,4 раза выше, чем у обследованных без изменений ЭКГ при максимальной физической нагрузке [11,13].

Наряду с ГГЦ, наличие БИМ расценивают в качестве одного из факторов риска развития осложнений ИБС, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и прогностически неблагоприятные нарушения ритма сердца [1,4,7,10]. Не исключено, что сочетание ГГЦ и эпизодов БИМ ухудшает течение ИБС. Нами предположена взаимосвязь между уровнем ГЦ в плазме крови у больных ИБС и частотой возникновения эпизодов БИМ. Это можно объяснить сходными моментами в патогенезе развития БИМ и точками приложения, где ГГЦ оказывает повреждающее действие.

В терапии ГГЦ центральное место занимает фолиевая кислота и ее производные. При назначении фолиевой кислоты происходит снижение изначально повышенного уровня ГЦ во всех случаях, вне зависимости от причины данного повышения [1,3,5,7].

Цель исследования – анализ выраженности гомоцистеинемии у больных ИБС с эпизодами БИМ, а также ее коррекция витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислотой.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 115 (95 – основная и 20 – контрольная группа) больных ИБС со стенокардией напряжения I–IV функционального класса (ФК), которые наблюдались в кардиологическом отделении специализированного диспансера г.Симферополя. Средний возраст пациентов составил 58,3±0,86 лет, из них мужчин было 67 (56,6±1,3 лет) и женщин – 48 (52,5±1,6 года). В исследование не включались больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, а также больные с признаками клапанных пороков, с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности III стадии (по классификации Стражеско – Василенко), миокардиопатии и эндокринной патологией. Исключались из исследования также больные с любой патологией почек и мочевыделительной системы.

20 больных ИБС контрольной группы со стенокардией напряжения III–IV ФК получали стандартную антиангинальную терапию.

Проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование на основе рекомендаций ВОЗ. При изучении частоты и особенностей БИМ использовали ЭКГ по стандартной методике, ЭхоКГ в двухмерном режиме, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), велоэргометрию, ЭКГ с дозированной физической нагрузкой после отмены антиангинальной терапии, кроме нитро-

глицирина, который применяли в случае возникновения приступа стенокардии.

Всем больным ИБС была определена концентрация ГЦ в плазме крови в 1-ые и на 14-ые сутки пребывания в стационаре. Забор крови проводился натощак после 12-часового голодания из кубитальной вены в количестве 10мл. Для количественного определения общего ГЦ в плазме крови методом ИФА использовалась тест-система фирмы Axell Biochemicals (Oslo, Norway).

Помимо стандартной антиангинальной терапии, для коррекции ГЦ больные дополнительно получали витамины группы В: В<sub>1</sub> в дозе 150 мг/сут, В<sub>6</sub> – 150 мг/сут и В<sub>12</sub> – 3 мг/сут и фолиевую кислоту – 2,5 мг/сут.

Эффективность лечения оценивали по повторному определению концентрации ГЦ в плазме крови на 14-ые сутки, а также по частоте и интенсивности приступов стенокардии и толерантности к физическим нагрузкам.

Статистическая обработка данных, полученных в исследованиях, проводилась с использованием вариационной статистики на основе программы Statistica 5.0 for Windows, включающей определение t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа. Статистически достоверными считались различия, начиная с  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для удобства сравнительной характеристики больных ИБС разделили на 3 группы, в зависимости от ФК стенокардии напряжения. В 1-гр. (n=26) вошли больные с I-II ФК, во 2-гр. (n=46) – больные с III ФК и 3-гр. (n=23) составили пациенты с IV ФК. У пациентов 1-гр. наблюдалось более легкое течение ИБС, меньшее количество осложнений, чем во 2–3 группах. Так, развитие документально подтвержденного постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), отмечалось в 11,5% случаев, а эпизоды БИМ в 11,7%, у больных 2-гр. ПИКС был в 32,6% случаев, эпизоды БИМ – в 38,4%, в то время как у больных 3-гр. ПИКС был зафиксирован в 69,6% случаев, и в 72,3% – эпизоды БИМ. При анализе гомоцистеинемии у больных ИБС мы обращали внимание на уровень ГЦ в сочетании с сопутствующей патологией или при перенесенном в анамнезе инфарктом миокарда. Так, наибольшая концентрация ГЦ отмечена у больных ИБС с ПИКС и составила в среднем  $18,6 \pm 2,6$  мкмоль/л по сравнению с больными ИБС без осложнений –  $15,6 \pm 0,8$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Достаточно высоким уровнем ГЦ отметились больные ИБС в сочетании с гипертонической болезнью –  $17,3 \pm 1,3$  мкмоль/л по сравнению с больными без артериальной гипертензии. При сочетании ИБС с ПИКС и ГБ уровень ГЦ оставался повышенным –  $16,9 \pm 1,7$  мкмоль/л.

Среди больных входящих во 2 и 3 группу отмечены наибольший процент сопутствующей

патологии, такой как ГБ – 32,6% и 56,5% соответственно. Сочетание гипертонической болезни и гипергомоцистеинемии значительно увеличивают риск развития атеросклероза и тем самым ухудшает прогноз и течение ИБС, вплоть до развития осложнений, таких как инфаркт миокарда.

БИМ диагностирована у 30 больных (31,9 %) из общего количества обследованных с ИБС в форме стабильной стенокардии I-IV ФК, имеющих в анализе ПИКС в 34 (35,8 %) случаях (табл.1).

Длительность и частота эпизодов БИМ прямо зависит от тяжести течения коронарной патологии и имеет место у больных ИБС с высоким ФК стабильной стенокардии, т.е. в 2–3 гр, а так же у лиц перенесших инфаркт миокарда. После перенесенного инфаркта миокарда 45% пациентов с ИБС, у которых до этого были приступы стенокардии, перестают ощущать типичную для стенокардии боль, поэтому изучение частоты выявления БИМ у этих больных имеет немаловажное значение. При проведении тестов с физической нагрузкой у больных ИБС в позднем постинфарктном периоде, несмотря на отсутствие у большинства пациентов приступов стенокардии, почти у 43,7% из них выявлены эпизоды БИМ.

При анализе гомоцистеинемии у больных ИБС была выявлена тенденция к достоверному увеличению уровня ГЦ с возрастанием ФК стенокардии напряжения. Так у больных 1-гр. средний уровень гомоцистеинемии составил  $11,6 \pm 1,1$  мкмоль/л, во 2-гр. концентрация ГЦ достигла  $15,7 \pm 0,9$  мкмоль/л, в 3-гр.  $18,9 \pm 0,8$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), то есть у больных со стенокардией напряжения IV ФК концентрация ГЦ возросла на 38,6%. При повторном определении концентрации ГЦ после приема витаминов группы В в сочетании с фолиевой кислотой получены следующие данные. Анализируя концентрацию ГЦ в среднем по группам отмечено достоверное ее снижение ( $p < 0,05$ ). Так, средний уровень ГЦ – в 1 группе до лечения был  $11,6 \pm 1,1$  мкмоль/л, а на 14-сутки он составил  $9,2 \pm 0,9$  мкмоль/л. Во 2 группе в 1-ые сутки уровень ГЦ –  $15,7 \pm 0,9$  мкмоль/л, на 14-ые –  $13,3 \pm 0,8$  мкмоль/л, а в 3-ей группе изменился с  $18,3 \pm 0,8$  до  $15,3 \pm 1,1$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Таким образом уровень ГЦ существенно не изменился в 1 группе, а во 2-й в 3-й группах уменьшился в 1,2 раз. В контрольной группе уровень ГЦ существенно не изменился (табл. 2).

У больных 1-гр. существенного снижения уровня ГЦ не наблюдалось, зато во 2- и в 3-гр. концентрация ГЦ уменьшилась в 1,2 раза, что составило  $13,5 \pm 1,1$  мкмоль/л и  $15,3 \pm 0,9$  мкмоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при дополнительном приеме витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в комплексе с антиангинальной терапией ИБС, достоверно снижается

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных ИБС в зависимости от функционального класса

| Клинический признак и уровень ГЦ | 1гр.(I-II ФК) n=26 |      | 2гр.(III ФК) n=46 |      | 3гр.(IVФК) n=23 |      |
|----------------------------------|--------------------|------|-------------------|------|-----------------|------|
|                                  | Абс.               | %    | Абс.              | %    | Абс.            | %    |
| Эпизоды БИМ                      | 3                  | 11,5 | 15                | 32,6 | 12              | 52,2 |
| ГЦ < 10 мкмоль/л                 | 9                  | 34,6 | 9                 | 19,5 | --              | --   |
| ГЦ 10–15 мкмоль/л                | 12                 | 46,2 | 24                | 52,2 | 9               | 39,1 |
| ГЦ > 15 мкмоль/л                 | 5                  | 19,2 | 13                | 28,3 | 14              | 60,9 |
| ПИКС                             | 3                  | 11,5 | 15                | 32,6 | 16              | 69,6 |
| ГБ 1–3 ст.                       | 10                 | 38,5 | 20                | 43,5 | 15              | 65,2 |

Таблица 2

## Динамика изменения концентрации ГЦ в плазме крови у больных ИБС под влиянием приема витаминов группы В

| Группы больных   | Уровень ГЦ, мкмоль/л, m±M |                | p     |
|------------------|---------------------------|----------------|-------|
|                  | В 1-ые сутки              | На 14-ые сутки |       |
| 1 гр. (n=26)     | 11,6±1,1                  | 9,2±0,9        | <0,1  |
| 2 гр. (n=46)     | 15,7±0,9                  | 13,3±0,8       | <0,05 |
| 3 гр. (n=23)     | 18,9±0,8                  | 15,3±1,1       | <0,05 |
| Контр.гр. (n=20) | 16,4±0,6                  | 18,3±0,9       | <0,1  |

уровень ГЦ в плазме крови у всех больных ИБС, причем у пациентов с исходной ГЦ снижение было более выраженным. В контрольной группе, где больные не получали дополнительно витаминный комплекс, концентрация ГЦ после 14-дневной стандартной терапии ИБС оставалась увеличенной: 16,4±0,6 – 17,2±0,9 мкмоль/л.

Путем снижения уровня ГЦ мы добились у больных улучшение качества жизни, путем уменьшения количества приступов стенокардии и тем самым уменьшением применения нитроглицерина в неделю, по сравнению с контрольной группой.

Так во 2 группе на 24,7% уменьшилось количество таблеток нитроглицерина, употребляемых больными по истечению 14 дней, в 3 группе это составило 32,5%. В контрольной группе заметно выраженного уменьшения потребления нитроглицерина не выявлено ( $p < 0,05$ ).

На фоне проводимого лечения пациенты отмечали улучшение общего самочувствия, снижение частоты и интенсивности приступов стенокардии, а также повышения переносимости физической нагрузки.

У больных ИБС в форме стенокардии напряжения с высоким функциональным классом в сочетании с ПИКС, ГЦЦ отмечается дестабилизация коронарного кровотока, которая проявляется наличием эпизодов «немой» ишемии миокарда.

Существует необходимость ранней диагностики БИМ и лечение таких больных должно сочетать в себе комплексную медикаментозную терапию, направленную на коррекцию ГЦЦ. Последнее способствует более позднему развитию стенокардии с высо-

ким функциональным классом, и тем самым уменьшением количества и длительности эпизодов БИМ.

## ВЫВОДЫ

1. Уровень плазменного ГЦ прямо пропорционален функциональному классу стенокардии, чем выраженнее гомоцистеинемия, тем тяжелее клинические проявления стабильной стенокардии напряжения.

2. Дополнительный прием витаминов группы В в сочетании с фолиевой кислотой в дозах  $V_6$  – 25 мг/сут,  $V_{12}$  – 250 мг/сут, фолиевой кислоты – 2,5 мг/сут статистически достоверно снижает уровень общего гомоцистеина в плазме крови у 79 % больных, а также уменьшается количество и длительность эпизодов БИМ.

3. Нарушение обмена гомоцистеина закономерно возрастает с прогрессированием ишемической болезни сердца и повышением функционального класса стенокардии напряжения, а также у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Геник С.М., Олексін В.І. Роль тканевого фактору і гомоцистеїну в тромбогенезі. // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т.9, № 1 – С.133–134.
2. Дербенева С.А., Погожева А.В. Гомоцистеин как фактор коронарного риска. // Вопросы питания. – 2003. – Т.72, № 5. – С. 43–48.
3. Коваль Е.А., Каплан П.А. Гипергомоцистеинемия и целесообразность ее коррекции у больных ишемической болезнью сердца. // Международный медицинский журнал. – 2004. – №1. – С.15–17.

4. Соболева Е.В. Новые возможности в терапии ишемической болезни сердца. // *Consillium medicum* – 2008. – №8. – С. 28–32.
5. Сырцова М.В., Фомина И.Г. Современные подходы к диагностике и лечению безболевого ишемии миокарда. // *Российский кардиологический журнал*. – 2002. – №1(33). – С.71–77.
6. Albert CM. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. // *JAMA* – 2008. – Vol.299. – P.2027–2036.
7. D'Angelo A., Coppola A., Modonna P., et al. The role of vitamin B<sub>12</sub> in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the MTHFR gene, a case – control study of patients with early – onset thrombotic events. // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol.83 – P. 563–570.
8. Ebbing M. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. // *JAMA* – 2008. – Vol.300. – P.795–804.
9. Homocysteine lowering Trialists Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomized trials. // *Br Med J.* – 1998. – №316 – P. 894–898.
10. House AA. Effect of B-vitamin on progression of diabetic nephropathy: A controlled trial. // *JAMA* – 2010. – Vol.303. – P.603–1309.
11. Lonn E. Homocysteine-lowering B vitamin therapy in cardiovascular prevention – Wrong again? // *JAMA* – 2008. – Vol.299. – P. 2086–2087.
12. Meleady R., Lindgren A., Boers G. H. J. Et al. Plasma homocysteine as a prognostic risk factor for vascular disease Congress of the European Society of Cardiology, 20th. – Vienna, 1998. – Abstr. – P. 214.
13. SEARCH Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardialinfarction survivors: A randomized trial. // *JAMA* – 2010. – Vol.303. – P. 2486–2494.