

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

© Колектив авторів, 2012.

## КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУЖЕННЯ І БЕЗБОЛЬОВОЇ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ І ЇЇ КОРЕКЦІЯ

**О.В. Ушаков, І.Я. Горянська, Н.Ю. Драненко, А.А. Гагарина, Т.О. Кожанова**

*Кафедра внутрішньої медицини № 1 (зав. кафедрою - проф. О.В. Ушаков),  
ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського», г. Сімферополь.*

### CLINICAL CHARACTERISTICS OF EXERTIONAL ANGINA PECTORIS AND SILENT FORM ISCHEMIC HEART DISEASE BY HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ITS CORRECTION

**A.V. Ushakov, I.Y. Goryanskay, N. U. Dranenko, A.A. Gagarina, T.A. Kozhanova**

#### SUMMARY

The article is dedicated to the issue of increasing the effectiveness treatment of patients with stable angina pectoris with episodes of silent myocardial ischemia on basis of measuring homocysteinemia level and by complementing conventional therapy with pathogenetically grounded administration of vitamins B6, B12 and folic acid.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ И БЕЗБОЛЕВОЙ ФОРМЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ

**А.В. Ушаков, И.Я. Горянская, Н.Ю. Драненко, А.А. Гагарина, Т.А. Кожанова**

#### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена вопросу повышения эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения с эпизодами безболевого ишемии миокарда с учетом уровня гомоцистеинемии путем дополнения к базисной терапии патогенетически обоснованного приема витаминов B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, ішемічна хвороба серця, стенокардія напруження, безбольова ішемія міокарда, лікування.

За поширеністю і соціальною значимістю на одне з перших місць у більшості країн світу вийшла ішемічна хвороба серця (ІХС) [1, 5, 11]. За прогнозами ВООЗ до 2020 р. на частку ІХС буде припадати до 40 % смертності. Незважаючи на широкий спектр засобів, які спрямовані на профілактику та зменшення несприятливого впливу факторів ризику розвитку коронарогенних захворювань, проблема лікування ІХС збільшується низькою ефективністю лікування. Останнім часом серед факторів ризику приділяється увага підвищенню концентрації гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі крові у осіб з серцево-судинними захворюваннями [2, 8, 9].

Різноманітні впливи ГЦ на судини і систему згортання крові змушують шукати шляхи профілактики і зменшення цих явищ на організм шляхом зниження і нормалізації рівня ГЦ в плазмі крові.

Наявні дані про вплив гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) та методи її корекції вимагають подальшого вивчення з метою використання їх для підвищення ефективності лікування хворих на ІХС. Однак подібні дослідження нечисленні і відрізняються суперечливістю аж до заперечення ролі ГЦ в розвитку атеросклерозу [3, 5, 7, 12].

ІХС, як причина зниження тривалості і якості життя хворих, визначає показники інвалідизації і летальності

[4, 6, 10]. Впровадження в практику методів виявлення збільшення концентрації ГЦ в плазмі крові, а також розробка способів корекції даного стану сприятимуть ранній діагностиці, лікуванню й профілактиці захворювань серцево-судинної системи.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було обстежено 115 хворих ІХС віком від 40 до 76 років (у середньому  $58,30 \pm 0,86$  років), у яких була діагностовано ІХС зі стенокардією напруження I–IV функціональних класів (ФК).

Виділено 26 хворих ІХС зі стенокардією напруження I–II ФК, що склали 1-у групу; 46 пацієнтів з III ФК стенокардії напруження увійшли в 2-у групу і 23 хворих з IV ФК – у 3-ю групу. Пацієнти цих груп одержували терапію, доповнену спеціальним антигомоцистеїновим комплексом. Контрольну групу склали 20 хворих ІХС зі стенокардією напруження I–IV ФК, у яких не проводилася корекція гомоцистеїнемії. Групи обстежених були зіставлені за статтю і віком.

Оцінка стану хворих проводилася за результатами амбулаторних і клінічних спостережень, традиційних лабораторних та інструментальних методів досліджень.

Для кількісного визначення загального ГЦ в плазмі крові методом імуноферментного аналізу

(ІФА) використовувалася тест-система фірми Axis Biochemicals (Oslo, Norway). Безпечною вважалася концентрація ГЦ в плазмі крові менш 10 мкмоль/л, субнормальною у межах 10–14 мкмоль/л. Від 14 до 24 мкмоль/л розцінюють як легку гіпергомоцистеїнемію, 25–50 мкмоль/л – середню ГГЦ, а понад 50 мкмоль/л – важку ГГЦ [3, 7, 11].

Пробу з дозованим фізичним навантаженням, холтеровське моніторування (ХМ ЕКГ) і метод імуноферментного аналізу для визначення рівня ГЦ проводили двічі: у 1-у добу і для контролю - на 14-у добу перебування в стаціонарі.

Для корекції ГГЦ хворим додатково до стандартної терапії призначали вітаміни групи В у комплексі з фолієвою кислотою. Частина пацієнтів (n = 50) одержувала препарат «Кардонат» («Сперко» Україна) в дозі 1 капсулу х 3 рази в добу. Інша частина хворих (n = 45) - комбінацію препаратів «Нейровітан» (Nikma Pharmaceutical, Japan-Yordan) і фолієву кислоту по 1 таб. х 3 рази на добу. У контрольній групі хворі отримували тільки стандартну антиангінальну терапію.

Обробка даних проводилася з використанням варіаційної статистики згідно з програмою Statistica 5.0 for Windows, що включає визначення t-критерію Стьюдента та кореляційний аналіз. За статистикою достовірними вважалися розходження, починаючи з  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних про початковий рівень гомоцистеїну показав, що лише в 18,9 % обстежених пацієнтів зазначений показник був у нормальних межах і не перевищував безпечний поріг – 10 мкмоль/л, тоді як

у 81,8 % він був підвищений: у 44,2 % до субнормального рівня ГЦ (10–14 мкмоль/л), у 33,7 % була легка стадія ГГЦ й у 3,2 % - ГГЦ середньої виразності. При порівнянні груп хворих за ФК стенокардії напруження виявлено достовірне збільшення концентрації ГЦ при посиленні ФК. Так, у хворих з I-II ФК рівень ГЦ склав  $11,6 \pm 1,1$  мкмоль/л, у хворих з III ФК –  $15,7 \pm 0,9$  мкмоль/л, а в хворих з IV ФК він уже був  $18,9 \pm 0,8$  мкмоль/л ( $p < 0,005$ ). У контрольній групі рівень ГЦ –  $16,4 \pm 0,6$  мкмоль/л. Механізм ушкодження стінки судин при надлишковому рівні ГЦ розшифрований поки що недостатньо. Виявлена тенденція побічно свідчить на користь даних, пов'язаних з високим рівнем ГЦ зі зниженням просвіту кровоносних судин.

При порівнянні груп страждаючих ІХС без ознак інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі з групою хворих, у яких був ІМ і з групою пацієнтів ІХС із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ), виявлений вірогідно більший рівень ГЦ в групі з постінфарктним кардіосклерозом (ПІКС) і при сполученні ІХС із АГ. Так, середня концентрація ГЦ у хворих з ознаками ПІКС склала  $18,6 \pm 2,6$  мкмоль/л, без такого –  $15,6 \pm 0,8$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Почасти це можна пояснити тим, що високий рівень ГЦ вірогідно пов'язаний з гострим дисрегулюванням функції ендотеліальної вистилки кровоносних судин і може сприяти розвитку ІМ [1, 10, 11].

Для оцінки частоти і тривалості епізодів ішемії проводилося ХМ ЕКГ. При аналізі даних, отриманих ХМ ЕКГ про кількість і тривалість епізодів безбольової ішемії (БІМ) (табл. 1), було виявлено, що частота і тривалість цих епізодів прямо залежали від важкості перебігу коронарної патології і мали місце у хворих

Таблиця 1

**Больові і безбольові епізоди ішемії міокарда у хворих зі стабільною стенокардією напруження за даними ХМ ЕКГ, проведеної в 1-у добу, залежно від рівня ГЦ у плазмі крові**

Рівень ГЦ у плазмі, мкмоль/л	1-а група (n=26)		2-а група (n=46)		3-я група (n=23)		Контрольна група (n=20)	
	Число епізодів ішемії міокарда							
	больові	безбол.	больові	безбол.	больові	безбол.	Больові	безбол.
< 10	2,1±0,6	0,5±0,3	3,6±0,7	0,8±0,5	–	–	2,8±0,4	0,4±0,2
10–14	2,9±0,8	0,8±0,6	5,4±0,8 <sup>#</sup>	2,6±0,8*	5,7±0,5	1,3±0,9*	4,7±0,6	1,6±0,5*
15–24	5,3±0,6 <sup>#</sup>	1,8±0,5*	5,8±0,7 <sup>#</sup>	2,9±0,8*	6,1±0,5	3,2±0,4*	5,4±0,8	2,6±0,6*
25–50	–	–	–	–	6,4±0,8	3,6±0,5*	6,2±0,7	3,1±0,5*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  щодо числа епізодів БІМ у хворих 1-ї групи з нормальним рівнем ГЦ в плазмі крові (< 10 мкмоль/л);

<sup>#</sup> -  $p < 0,05$  щодо числа епізодів больової ішемії міокарда в хворих 1-ї групи з нормальним рівнем ГЦ в плазмі крові (< 10 мкмоль/л)

ІХС із високим ФК стабільної стенокардії, ПІКС і супутньої АГ. Так, у 1-й групі ПІКС мав місце у 11,5 % хворих і в усіх них фіксувалася БІМ, у 2-й групі ПІКС

у 32,6 % випадків, БІМ - 32,6 %, у 3-й групі ПІКС - у 69,6 % і БІМ - у 52,2 % випадків. На прикладі 3-ї групи помітний взаємозв'язок БІМ із функціональним кла-

сом стенокардії напруження. Ризик виникнення безболісних епізодів у групах обстежуваних мав достовірний зв'язок з рівнем ГЦ в плазмі крові. Найбільше число епізодів БІМ у 1-й та 2-й групах було відзначено при концентрації ГЦ у межах від 15 до 24 мкмоль/л –  $1,8 \pm 0,5$  і  $2,9 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ) порівняно з такими епізодами при нормальному рівні ГЦ ( $< 10$  мкмоль/л) –  $0,5 \pm 0,3$ . У 3-й групі максимальна кількість епізодів БІМ була виявлена в пацієнтів із ГГЦ середнього ступеня ( $25-50$  мкмоль/л), що склало  $3,6 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ). Дані ХМ ЕКГ в контрольній групі не відрізнялися від даних обстежуваних груп, кількість епізодів БІМ зростала при збільшенні концентрації ГЦ ( $p < 0,05$ ).

Подібний взаємозв'язок був відзначений і за епізодами болісної ішемії міокарда, число яких зростало при збільшенні рівня ГЦ в плазмі крові і посиленні ФК стенокардії напруги. Так, у групах при субнормальному рівні гомоцистеїнемії число больових епізодів склало  $2,9 \pm 0,8$ ;  $5,4 \pm 0,8$  і  $5,7 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ), при

помірній ГГЦ –  $5,3 \pm 0,6$ ;  $5,8 \pm 0,7$  і  $6,1 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ).

Аналіз даних ЕКГ, ЕхоКГ показав, що найбільше число епізодів БІМ відзначалося у хворих із супутньою АГ в міру збільшення гіпертрофії лівого шлуночка (з 13,8% до 28,7% випадків,  $p < 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено, що рівень ГЦ корелює з кількістю епізодів БІМ ( $r = 0,44$ ), а також з ознаками гіпертрофії лівого шлуночка, отриманих при ехокардіографічному дослідженні: товщиною міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд) ( $r = 0,32$ ), товщиною задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗС ЛШд) ( $r = +0,31$ ), індексом маси лівого шлуночка (ІММЛШ) ( $r = 0,34$ ), а також зі збільшенням кінцево-діастолічного розміру порожнини лівого шлуночка (КДР ЛШ) ( $r = 0,18$ ). Підвищений рівень ГЦ пов'язаний зі зменшенням скорочувальної здатності міокарда і розвитком серцевої недостатності. Зокрема фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка знижується при підвищенні змісту ГЦ ( $r = -0,38$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

Зв'язок рівня гомоцистеїну в плазмі крові з параметрами серцево-судинної системи

Показник	Величина показника в групах (М ± m)				Коефіцієнт кореляції з рівнем ГЦ
	З безпечним рівнем ГЦ (n = 18)	Із субнормальним рівнем ГЦ (n = 42)	З ГГЦ легкого ступеня (n = 32)	З ГГЦ помірного ступеня (n = 3)	
ГЦ, мкмоль/л	9,8±0,4	13,6±0,7*	21,8±0,8*	32,1±1,8*	
БІМ, кількість епізодів	0,7±0,3	1,6±0,8	2,6±0,7*	3,6±0,5*	0,44*
КДР ЛШ, мм	4,9±0,6	5,3±0,8	5,8±0,7	6,5±0,5*	0,18
ТЗС ЛШд, мм	11,4±0,6	12,6±0,8	13,5±0,8*	14,2±0,5*	0,31*
ТМШПд, мм	11,1±0,8	12,7±0,6	13,8±0,5*	14,3±0,6*	0,32*
ІММЛШ, %	125,2±3,5	134,7±4,8	148,6±5,8*	169,8±4,9*	0,34*
ФВ, %	62,3±1,8	58,8±3,2	45,7±2,6*	41,5±2,3*	-0,38*
ПІКС, %	2,1	8,4	21,1*	2,1	

Примітка: \* -  $p < 0,05$  різниця показників достовірна порівнянно з групами хворих з безпечним рівнем ГЦ, вірогідні коефіцієнти кореляції

При додатковому прийомі вітамінів групи В з фолієвою кислотою, призначених з метою корекції ГГЦ протягом 14 діб, було виявлено, що в середньому в групах відзначено достовірне зниження концентрації ГЦ в плазмі крові ( $p < 0,05$ ). Так, середній рівень ГЦ у 1-й групі до лікування був  $11,6 \pm 1,1$  мкмоль/л, а на 14-у добу він склав  $9,2 \pm 0,9$  мкмоль/л. У 2-й групі в 1-у добу рівень ГЦ –  $15,7 \pm 0,9$  мкмоль/л, на 14-й –  $13,3 \pm 0,8$  мкмоль/л, а в 3-й групі зменшився з  $18,3 \pm 0,8$  до  $15,3 \pm 1,1$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Отже, рівень ГЦ істотно не змінився в 1-й групі, а в 2-й у 3-й групах зменшився в 1,2 рази. У контрольній групі рівень ГЦ в плазмі крові істотно не змінився і, продовжуючи залишатися досить підвищеним, мав тенденцію до незначного збільшення (з  $16,4 \pm 0,6$  до  $18,3 \pm 0,9$  мкмоль/л,  $p < 0,1$ ) (табл. 3).

При порівнянні ефективності впливу вітамінів В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> у сполученні з фолієвою кислотою на рівень ГЦ в плазмі крові у всіх групах було виявлено більш достовірне його зниження, ніж при прийомі тільки

вітамінів В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> без сполучення з фолієвою кислотою. Так, концентрація ГЦ у хворих, що приймали препарат «Кардонат», зменшилася в 1,1 раза, порівня-

но з пацієнтами, що одержували «Нейровітан» з фолієвою кислотою. У них рівень ГЦ знизився в 1,2 рази ( $p < 0,1$ ).

Таблиця 3

**Динаміка зміни концентрації ГЦ в плазмі крові у хворих ІХС під впливом прийому вітамінів групи В та фолієвої кислоти.**

Рівень ГЦ в плазмі крові (M ± m), мкмоль/л	Групи хворих ІХС			
	1-а група (n=26)	2-а група (n=46)	3-я група (n=23)	Контрольна група (n=20)
В 1-у добу	11,6±1,1	15,7±0,9	18,9±0,8	16,4±0,6
На 14-ую добу	9,2±0,9*	13,3±0,8*	15,3±1,1*	18,3±0,9

Примітка: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні показників у динаміці

Після закінчення двотижневого терміну всім хворим повторно проводилося холтеровське моніторування ЕКГ з метою виявлення кількості епізодів бол-

існої і безболісної ішемії міокарда при спільному прийомі антиангінальних препаратів і комплексу вітамінів групи В з фолієвою кислотою (табл. 4).

Таблиця 4

**Епізоди ішемії міокарда у хворих ІХС за даними ХМ ЕКГ залежно від антиангінальної терапії в сполученні з вітамінами групи В і фолієвої кислоти**

Ішемія	1-а група (n=26)		2-а група (n=46)		3-я група (n=23)		Контрольна група (n=20)	
	Число епізодів ішемії міокарда при субнормальній ГЦ							
	1-а доба	14-а доба	1-а доба	14-а доба	1-а доба	14-а доба	1-а доба	14-а доба
Больова	2,9±0,8	2,3±0,5	5,4±0,8	3,5±0,6*	5,7±0,5	4,2±0,3*	4,7±0,6	4,4±0,7
Безбол.	0,8±0,6	–	2,6±0,8	0,9±0,5*	1,3±0,9	0,9±0,4*	1,6±0,5	1,3±0,5
	Число епізодів ішемії міокарда при легкій ГЦ							
Больова	5,3±0,6	3,7±0,6	5,8±0,7	3,8±0,8*	6,1±0,5	4,8±0,8*	5,4±0,8	5,2±0,8
Безбол.	1,8±0,5	0,7±0,6	2,9±0,8	0,9±0,5*	3,2±0,4	1,8±0,5*	2,6±0,6	2,1±0,5

Примітка: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні показників у динаміці

У хворих 3-х груп відзначено достовірне зменшення числа епізодів ішемії міокарда при субнормальній і помірній ГЦ. У 1-й групі число епізодів БІМ зменшилося з  $1,8 \pm 0,5$  до  $0,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), у 2-й групі – з  $2,9 \pm 0,8$  до  $0,9 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ), у 3-й групі – з  $3,2 \pm 0,4$  до  $1,8 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі достовірного зменшення числа епізодів БІМ не відзначено ( $2,6 \pm 0,6 - 2,1 \pm 0,5$  при рівні ГЦ у межах 15 – 24 мкмоль/л і  $1,6 \pm 0,5 - 1,3 \pm 0,5$  при рівні ГЦ від 10 до 14 мкмоль/л).

Таким чином, виявлений нами досить значимий зв'язок між рівнем ГЦ у плазмі крові та функціональним класом стенокардії напруження та вплив вітамінів групи В і фолієвої кислоти, дозволяє розцінювати ГЦ як самостійний фактор ризику розвитку ІХС.

## ВИСНОВКИ

1. Порушення обміну гомоцистеїну, що приводить до підвищення його концентрації в плазмі крові, сприяє прогресуванню ішемічної хвороби серця й обваженню функціонального класу стенокардії напруження. Гіпергомоцистеїнемія понад 15 мкмоль/л характеризує більш важкий перебіг ішемічної хвороби серця і ранній розвиток ускладнень.

2. Збільшення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові більш вираженіше спостерігається у хворих з постінфарктним кардіосклерозом..

3. Частота епізодів безбольової ішемії міокарда прямо пропорційна концентрації гомоцистеїну в плазмі крові у хворих на ішемічну хворобу серця..

4. Сполучення у хворих гіпергомоцистеїнемії, гіпер-

трофії лівого шлуночка, що розвинулася в результаті артеріальної гіпертензії, збільшує сумарний ризик розвитку та частоти епізодів безбольової ішемії міокарда.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) // Артериальная гипертензия. – 2004. - №10. - С. 13-17.
2. Долбикова Н.В., Мазуров В.И., Петровский В.И., Миронова О.А. Особенности безболевого ишемии миокарда у мужчин с ишемической болезнью сердца.// Клиническая медицина.-2003.-№2.-С.51-53.
3. Лугай М.І., Слободський В.А. Кардонат покращує функцію ендотелію у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця.//Український медичний часопис.-2003.-№49(6).-С.81-84
4. Мухин М.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.// Клиническая медицина –2001.-№6.-С.7-14.
5. Ридкер П.М. Можно ли с помощью оценки новых факторов риска более точно прогнозировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний // Меж-

дународный журнал медицинской практики.-2001.- №3.- С.59-63.

6. Сидоренко Г.И. Направление поисков в кардиологии (итоги и перспективы). // Медицинские новости.-2003.-№1.-С.7-10.
7. Соболев Е.В. Новые возможности в терапии ишемической болезни сердца. // Consilium Medicum.-2008.-№8.-С. 42-45.
8. Хубутія М.Ш., Шевченко О.П., Олифрієнко Г.А. и др. Клиническое значение гомоцистеина при трансплантации сердца. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2002.- № 6 - С.64-70.
9. Чазов Е. Ишемическая болезнь сердца. // Врач.-2001.-№2.-С.3-8.
10. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis.// Thromb. Haemost. - 1999. - V. 81. - P. 165-176.
11. Folsom A.R., Nieto F.J., McGovern P.G., et al. 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.// Circulation. - 1998. - V. 98. - P. 204-210.
12. Guo H., Lee J.D., Xing Y., Cheng J et al. Changes of homocysteine levels and arterial endothelial function in patients with high risk of coronary artery disease after 6-month folic acid supplementation. // Acta Cardiol.- 2004.- №59(5).- P. 503-506.