

В.П. Куликов, И.В. Черникова, Г.И. Костюченко

ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ В КРОВИ ГОМОЦИСТЕИНА И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА

Алтайский филиал ГУ НИИ физиологии СО РАМН, Барнаул;
ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, Барнаул;
ГУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул

С целью изучения характера связи между концентрацией гомоцистеина, С-реактивного белка и атеросклерозом сонных артерий у 47 мужчин, страдающих коронарной болезнью сердца, проведено ультразвуковое исследование сонных артерий: оценены толщина слоя «интима-медиа», наличие и характер атеросклеротических бляшек, степень стенозирования сонных артерий и определены концентрации гомоцистеина и С-реактивного белка в плазме крови. Было установлено, что по мере нарастания концентрации гомоцистеина наблюдается значимое увеличение ТИМ, числа атеросклеротических бляшек, степени стенозирования сонных артерий, а также кальцинированных атеросклеротических бляшек. Найдена положительная корреляционная связь между уровнем гомоцистеина и ТИМ ($r=0,38$, $p<0,05$), степенью стенозирования сонных артерий ($r=0,47$, $p<0,05$), характером атеросклеротических бляшек ($r=0,43$, $p<0,05$). Также была выявлена положительная связь между концентрацией СРБ и ТИМ сонных артерий ($r=0,50$, $p<0,05$)

Ключевые слова: гомоцистеин, С-реактивный белок, толщина слоя «интима-медиа», атеросклеротические бляшки

Введение

Большое значение в патогенезе развития атеросклероза в последние годы придается увеличению концентрации в крови гомоцистеина (Гц) и С-реактивного белка (СРБ).

Гипергомоцистеинемия рассматривается как независимый фактор риска образования атеросклеротических бляшек в сонных артериях [19] предиктор повторных коронарных событий или смерти [6]. Гц подвергается аутоокислению с образованием свободных радикалов, что приводит к повреждению эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции [22]. Кроме того, Гц индуцирует синтез холестерина, активирует тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз [26].

СРБ общепризнанный маркер воспаления, в том числе и сосудистого [28]. Увеличение концентрации в крови СРБ — независимый предиктор инфаркта миокарда, инсульта, поражения периферических артерий [32, 33], значимый долгосрочный предиктор сердечно-сосудистой смерти [3]. Важно, что СРБ не только маркер атеросклероза, но и существенный фактор атерогенеза. СРБ непосредственно подавляет продукцию эндотелиального NO путем дестабилизации эндотелиальной NO-синтазы [2], индуцирует экспрессию эндотелиоцитами моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [25] и молекул адгезии [28], усиливает поглощение ЛПНП макрофагами [36].

СРБ — маркер и непосредственный участник дестабилизации бляшек [12].

Исходя из механизмов участия Гц и СРБ в атерогенезе, логично предположить, что увеличение концентрации в крови этих молекул оказывает влияние на количественные и качественные проявления атеросклеротического поражения артерий. Известно наличие положительной связи между уровнем Гц и толщиной слоя «интима-медиа» сонной артерии (ТИМ), наличием в сонных артериях атеросклеротических бляшек, степенью их стенозирования [19, 34]. Сведения о связи концентрации в крови СРБ с атеросклеротическим поражением артерий противоречивы. Если одни исследователи находили положительную связь между уровнем СРБ и такими ультразвуковыми проявлениями атеросклероза, как ТИМ, атеросклеротические бляшки, степень стенозирования сонных артерий [5, 24], то другие отрицали существование подобной связи [11, 18]. Кроме того, в литературе мы не встретили сведений об особенностях ультразвуковой структуры атеросклеротических бляшек сонных артерий при гипергомоцистеинемии. Наличие таких особенностей может иметь важное значение для прогнозирования тромботических и эмболических осложнений коронарного и каротидного атеросклероза.

Особенно важно, на наш взгляд, исследование взаимосвязи СРБ и ТИМ общей сонной артерии.

Увеличение ТИМ общей сонной артерии — один из наиболее признанных ранних маркеров атеросклероза [10, 13]. Однако есть сведения об увеличении ТИМ с возрастом [27], в том числе и у лиц, не страдающих атеросклерозом [35]. Аналогичные изменения в сонных артериях при старении происходят у приматов и грызунов [4]. У детей повышение концентрации С-реактивного белка сочеталось с увеличением ТИМ сонных артерий [20]. У детей, зараженных ВИЧ, ТИМ сонных артерий была значительно больше, чем у здоровых детей [16]. Обнаружено увеличение ТИМ сонных артерий у лиц, инфицированных *Chlamydia pneumoniae* [17, 31]. Представленные факты позволяют предположить, что увеличение ТИМ общей сонной артерии может быть индикатором выраженности воспалительного звена патогенеза атеросклероза. В этом случае ТИМ сонных артерий должна иметь отчетливую ассоциацию с маркерами сосудистого воспаления при атеросклерозе.

С целью проверки высказанных предположений были исследованы особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у больных коронарной болезнью сердца (КБС) при различных концентрациях в крови Гц и СРБ.

Материалы и методы

Всего обследовано 47 мужчин с диагнозом КБС в возрасте от 40 до 67 лет. КБС была верифицирована клинически и коронарографически. Из группы исключались пациенты с признаками воспаления любой локализации. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Основываясь на рекомендациях Stanger О. и соавторов [14], все больные были разделены на две группы с концентрацией гомоцистеина в крови больше–равно (первая группа, $n=35$) или меньше (вторая группа, $n=12$) 10 мкмоль/л. Кроме того, основываясь на характере распределения концентрации Гц в крови и используя метод перцентилей, пациенты были разделены на четыре группы (третья–седьмая группы), соответствующие квартилям распределения концентрации Гц (Рис. 1).

По уровню СРБ больные были разделены на две группы с концентрацией СРБ больше 3,40 мг/л (седьмая группа, $n=37$) и меньше–равно 3,40 мг/л (восьмая группа, $n=10$). Разграничительное значение концентрации СРБ в крови на уровне 3,40 мг/л было использовано исходя из данных Pearson, Mensah, Alexander (2003) [29] о высоком уровне риска сердечно-сосудистых событий при концентрации СРБ в крови более 3 мг/л и специально проведенного нами исследования контрольной группы из 37 мужчин идентичного возраста ($49\pm 3,4$ лет) без клинических и ультразвуковых признаков атеросклероза и воспаления. Средний уровень СРБ в крови пациентов контрольной группы составил $3,4\pm 0,14$ мг/л.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных КБС ($n = 47$)

Признак	Значение
Возраст, лет	$54,1\pm 7,1$ (40-67)
Инфаркт миокарда в анамнезе, п. (%)	26 (55%)
Артериальная гипертензия, п. (%)	24 (51%)
Систолическое АД, мм. рт. ст.	$141,1\pm 21,8$ (105-200)
Диастолическое АД, мм. рт. ст.	$88,5\pm 9,3$ (60-110)
Сахарный диабет, 2-го типа, п. (%)	5 (10%)
Курение, п. (%)	26 (55%)
Общий холестерин, ммоль/л ($n=28$)	$5,00\pm 0,73$
β -липопротеиды, ед. ($n=28$)	$56,03\pm 9,43$
Гиперхолестеринемия, п. (%), ($n=28$)	13 (46%)
Гипер β -липопротеидемия, п. (%), ($n=28$)	15 (53%)
Индекс массы тела, кг/м ²	$25,4\pm 3,7$ (21,0-35,4)
Поражение коронарных артерий по данным коронарографии: Однососудистое, п. (%) Двухсосудистое, п. (%) Трехсосудистое, п. (%)	8 (17%) 17 (36%) 22 (47%)
Стенокардия напряжения, ФК: I ФК, п. (%) II ФК, п. (%) III ФК, п. (%) IV ФК, п. (%)	6 (12%) 17 (36%) 22 (47%) 2 (5%)
Пороговая мощность по данным ВЭМ, Вт	$96,8\pm 34,3$ (43-150)
Фракция выброса по данным ЭХОКГ, %	$58,2\pm 6,5$ (40-68)
Уровень гомоцистеина, мкмоль/л	$11,38\pm 2,14$
Уровень С-реактивного белка, мг/л	$5,93\pm 2,28$

Больные всех групп не различались по возрасту, индексу Кетле, отягощенной наследственности, курению, уровню артериального давления, наличию артериальной гипертензии и сахарного диабета, концентрации в крови холестерина и β -липопротеидов, наличию инфаркта миокарда в анамнезе и фракции выброса по данным эхокардиографии. Однако по мере увеличения концентрации гомоцистеина наблюдался рост количества пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий по данным коронарной ангиографии и больных, страдающих стенокардией напряжения III,

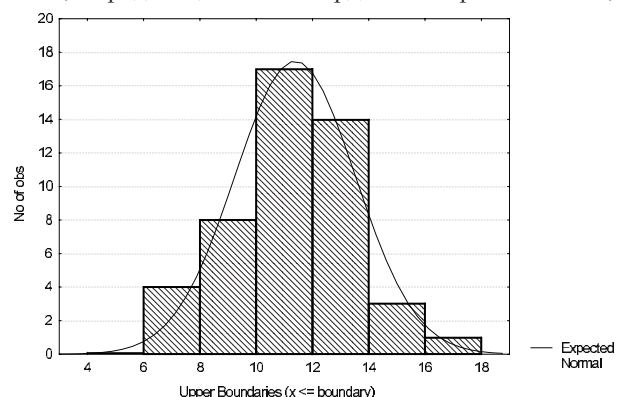


Рис. 1. Распределение концентрации гомоцистеина в плазме крови у больных коронарной болезнью сердца

IV функциональных классов, а также снижалась пороговая мощность нагрузки по данным велоэргометрии.

Ультразвуковое исследование сонных артерий было выполнено на ультразвуковом сканере Vivid 5 (GE, США) в В-режиме линейным датчиком с частотой 5-8 МГц. ТИМ измерялась на протяжении 1 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии. В работе использовалась средняя ТИМ, представляющая собой среднее арифметическое между ТИМ правой и левой общих сонных артерий. Увеличением ТИМ считалась величина более 1 мм [36]. Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали локальное утолщение слоя «интима-медиа» более 1,3 мм [15]. Для оценки выраженности и распространенности атеросклеротического поражения использовалась классификация Балахоновой Т.В. [1]: 0 — нет атеросклеротического поражения, 1 — единичное поражение со стенозом менее 50%, 2 — множественное поражение со стенозом менее 50%, 3 — единичное поражение со стенозом более 50%, 4 — множественное поражение со стенозом более 50%. Процент стеноза измерялся при поперечном сканировании сонных артерий как отношение площади атеросклеротической бляшки к общей площади сосуда. Качественная оценка АСБ была проведена по следующим градациям: 0 — нет атеросклеротических бляшек, 1 — неосложненные бляшки (гомогенные и гетерогенные), 2 — осложненные бляшки (кровоизлияние, изъязвление, тромбоз), 3 — кальцинированные бляшки [1].

Определение концентрации Гц и СРБ в плазме крови проводилось иммуноферментным методом при помощи диагностических наборов фирмы Axsis (Норвегия) с чувствительностью 1 мкмоль/л и фирмы Peninsula Laboratories Inc., (США) с чувствительностью 0,001 мг/л соответственно.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2000 и Statistic for Windows 5.0. Для каждой выборки вычислялась средняя арифметическая (М) и стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности различий между группами были использованы: параметрический t-критерий Стьюдента (для оценки вероятности различия средних арифметических) и непараметрический U-критерий Вилкоксона — Манна — Уитни (для оценки вероятности различия долей) с указанием значения вероятности — р. Статистически досто-

верными считались различия, уровень значимости которых отвечал условию $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи между показателями использовались коэффициент корреляции Пирсона для параметрических совокупностей и коэффициент ранговой корреляции Спирмена для непараметрических совокупностей.

Результаты

Повышение концентрации гомоцистеина более 10 мкмоль/л было выявлено у 35 больных КБС (74%), повышение концентрации С-реактивного белка более 3,4 мг/л — у 37 пациентов (78%), сочетание повышенных уровней гомоцистеина и СРБ — у 31 больного (66%), утолщение слоя «интима-медиа» общей сонной артерии более 1 мм — у 32 пациентов (68%), атеросклеротические бляшки в сонных артериях — у 26 пациентов (55%).

В таблице 2 представлены результаты ультразвукового исследования сонных артерий у больных с повышенным и нормальным уровнем гомоцистеина. Как видно из таблицы, гемодинамически значимые стенозы сонных артерий (стенозирование более 50% по площади) были обнаружены только у больных первой группы, в то время как у больных второй группы встречались только гемодинамически незначимые атеромы. Осложненные и кальцинированные бляшки также встречались только среди больных с повышенной концентрацией гомоцистеина.

Рост уровня гомоцистеина по квартилям распределения его концентрации сопровождался значимым увеличением ТИМ, а также количества лиц с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях (Таблица 3). По мере увеличения концентрации гомоцистеина в группах больных на-

Таблица 2

Ультразвуковая характеристика атеросклеротического поражения сонных артерий у больных КБС с повышенной и нормальной концентрацией в крови гомоцистеина

Показатель	Концентрация гомоцистеина $\geq 10,0$ мкмоль/л, n=35 (первая группа)	Концентрация гомоцистеина $< 10,0$ мкмоль/л, n=12 (вторая группа)	p
Толщина слоя «интима-медиа», мм	1,12±0,11	1,00±0,15	p<0,01
Толщина слоя «интима-медиа» более 1 мм, n	28	4	p<0,01
Атеросклеротические бляшки, n	22	4	p<0,05
Степень стенозирования: n			
Единичная бляшка, стеноз<50%	6	3	p<0,05
Множественные бляшки, стеноз <50%	8	1	
Единичная бляшка, стеноз >50%	2	0	
Множественные бляшки, стеноз >50%	6	0	
Качественная характеристика атеросклеротических бляшек, n			
Неосложненные	14	4	p<0,05
Осложненные	3	0	
кальцинированные	5	0	

Таблица 3

Ультразвуковая характеристика атеросклеротического поражения сонных артерий у больных КБС по квартилям распределения концентрации в крови гомоцистеина

Показатель	Концентрация гомоцистеина <10,3 мкмоль/л, n=12 (3 гр.)	Концентрация гомоцистеина 10,3-11,4 мкмоль/л n=13 (4 гр.)	Концентрация гомоцистеина 11,5-13,1 мкмоль/л n=11 (5 гр.)	Концентрация гомоцистеина >13,1 мкмоль/л, n=11 (6 гр.)	P1-2	P1-3	P1-4	P2-3	P2-4	P3-4
Толщина слоя «интима-медиа», мм	1,00±0,15	1,07±0,14	1,12±0,12	1,15±0,08	p>0,5	p<0,01	p<0,01	p>0,5	p<0,05	p>0,5
Толщина слоя «интима-медиа» более 1 мм, n	4	8	9	11	p>0,5	p<0,01	p<0,01	p>0,5	p<0,05	p>0,5
Атеросклеротические бляшки, n	4	8	6	9	p<0,05	p>0,5	p<0,01	p>0,5	p>0,5	p<0,05
Степень стенозирования, n										
Единичная бляшка, стеноз<50%	3	3	2	1	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p>0,5	p<0,05	p<0,05
Множественные бляшки, стеноз<50%	1	4	2	3						
Единичная бляшка, стеноз>50%	0	1	1	0						
Множественные бляшки, стеноз>50%	0	0	1	5						
Качественная характеристика атеросклеротических бляшек, n										
Неосложненные	4	7	5	3	p>0,5	p>0,5	p>0,5	p>0,5	p>0,5	p>0,5
Осложненные	0	0	1	2						
Кальцинированные	0	1	0	4						

блюдалось увеличение числа лиц с гемодинамически значимыми бляшками. У больных нижней квартили гомоцистеина были найдены только неосложненные атеросклеротические бляшки, в то время как большинство кальцинированных бляшек встречались у пациентов верхней квартили.

Результаты ультразвукового исследования сонных артерий у больных с различной концентрацией в крови СРБ представлены в таблице 4. Как видно из таблицы, у больных с повышенной концентрацией в крови СРБ (седьмая группа) средняя ТИМ была значимо больше, а доля лиц с утолщенным слоем «интима-медиа» значимо выше, чем у больных восьмой группы. Все больные с осложненными бляшками в сонных артериях относились к группе с повышенным уровнем СРБ.

Средняя концентрация СРБ у больных с осложненными бляшками была значимо выше, чем у больных с неосложненными атеросклерозом в сонных артериях, и составила $9,3 \pm 0,8$ мг/л и $4,6 \pm 0,9$ мг/л соответственно ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляционная связь между уровнем гомоцистеина и толщиной слоя «интима-медиа» ($r=0,38$, $p < 0,05$), степенью стенозирования сонных артерий ($r=0,47$, $p < 0,05$), характером атеросклеротических бляшек ($r=0,43$, $p < 0,05$), а также между уровнем СРБ и ТИМ ($r=+0,50$, $p < 0,05$).

Обсуждение результатов

В западных странах гипергомоцистеинемия встречается у 5-10% общей популяции и у 40% больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [31]. В нашем исследовании гипергомоцистеинемия была выявлена у 74% больных КБС. Более высокая распространенность гипергомоцистеинемии среди больных КБС в нашем исследовании может быть связана с различным типом питания населения западных стран и Сибири, в частности недостатком в рационе жителей Сибири овощей и фруктов, богатых витаминами группы В.

Ультразвуковым проявлениям атеросклероза на фоне гипергомоцистеинемии посвящен ряд работ зарубежных авторов [1, 9, 19, 34]. Так, McQuillan В. М. и соавторы [19] установили взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и толщиной слоя «интима-медиа» сонных артерий ($r=0,31$), формированием в них атеросклеротических бляшек. В нашей работе также найдена положительная корреляционная связь между ТИМ сонных артерий и концентрацией гомоцистеина ($r=0,38$, $p < 0,05$). Кроме того, в нашем исследовании наглядно продемонстрирована тенденция к увеличению числа атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных КБС с повышением концентрации гомоцистеина.

Нами была найдена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем гомоцистеина и степенью стенозирования сонных артерий ($r=0,47$, $p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с рядом

работ зарубежных авторов [9, 34]. Так, в исследовании Selhub J. и соавторов [34] продемонстрирована положительная связь между концентрацией гомоцистеина и экстракраниальными каротидными стенозами — более 25%. Streifler J. Y. и соавторы [9] показали, что у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий (более 50%) и очаговой неврологической симптоматикой гипергомоцистеинемия встречается в 3 раза чаще, чем у асимптоматических пациентов со стенозами сонных артерий — более 50%. Другими исследователями была найдена положительная корреляция между уровнем Гц и общим размером бляшек, который определялся как суммарная высота всех бляшек в сонных артериях без учета длины бляшек ($r=0,48$) [7]. В нашем исследовании, в отличие от выше перечисленных, учитывались не только степень стенозирования сонных артерий, но и количество атеросклеротических бляшек (единичные и множественные), т.е. распространенность атеросклеротического процесса.

Нами обнаружена единственная работа, посвященная взаимосвязи между концентрацией гомоцистеина и качественной характеристикой атеросклеротических бляшек. По данным Kronenberg F. [21], у больных с терминальной стадией почечной недостаточности гипергомоцистеинемия связана с кальцификацией периферических артерий. В цитируемом исследовании выраженная кальцификация артерий у больных хронической почечной недостаточностью ассоциировалась с повышением концентрации в крови гомоцистеина, липопротеина А и наличием сахарного диабета. В нашей работе установлено, что с увеличением концентрации гомоцистеина отмечается рост градации качественных изменений атеросклеротических бляшек в сонных артериях (неосложненные, осложненные, кальцинированные). Выявлена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем гомоцистеина и качественной характеристикой бляшек ($r=0,43$, $p<0,05$). Практически все, кроме одной, кальцинированные бляшки в сонных артериях были выявлены у лиц с уровнем гомоцистеина более 13,1 мкмоль/л. Следовательно, гипергомоцистеинемия связана с кальцификацией атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Таким образом, нами была установлена связь между увеличением концентрации в крови гомоцистеина и выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий в виде увеличения ТИМ, количества атером, особенно с признаками осложнения и кальцификации, а также с увеличением степени стенозирования сонных артерий.

Известно, что повышение содержания в крови СРБ выявляется у 50-70% [23] и даже 90% [8] больных нестабильной стенокардией. В нашем исследовании повышенная концентрация СРБ по сравнению с контрольной группой была выявлена у 78% больных КБС.

Magyar M.T. и соавторы [24] продемонстрировали наличие положительной связи между уровнем СРБ и ТИМ, атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сонных артерий на 30% и более. Wang T.J. и соавторы [5] показали, что СРБ является предиктором каротидного стеноза более 25%. Другие исследователи не нашли значимой корреляции между СРБ и ТИМ, степенью стенозирования сонных артерий [11, 18].

В нашей работе была установлена положительная корреляционная связь между концентрацией в плазме крови СРБ и ТИМ ($r=0,50$, $p<0,05$) и не было найдено значимой связи между концентрацией СРБ и степенью стенозирования сонных артерий. Однако при этом были обнаружены значимые различия по уровню СРБ у больных с осложненными и неосложненными атеросклеротическими бляшками ($9,3\pm 0,8$ мг/л и $5,7\pm 1,8$ мг/л, соответственно, $p<0,05$), что согласуется с данными Hunt M.E. и соавторов [11], показавшими, что повышенный уровень СРБ может свидетельствовать о дестабилизации бляшки, продолжающемся язвообразовании или тромбозе.

Следовательно, увеличение концентрации в крови СРБ ассоциируется с увеличением ТИМ и наличием осложненных атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Нами не найдено достоверной корреляционной связи между концентрациями гомоцистеина

Таблица 4

Ультразвуковая характеристика атеросклеротического поражения сонных артерий у больных с повышенной и нормальной концентрацией в крови СРБ

Показатель	СРБ>3,4 мг/л, n=37 (первая группа)	СРБ≤3,4 мг/л, n=10 (вторая группа)	p
ТИМ, мм	1,10±0,12	0,94±0,13	p<0,05
ТИМ более 1 мм, n	29	3	p<0,05
Атеросклеротические бляшки, n	22	4	p>0,5
Степень стенозирования: n			
Единичная бляшка, стеноз <50%	7	1	p>0,5
Множественные бляшки, стеноз<50%	8	2	
Единичная бляшка, стеноз >50%	1	1	
Множественные бляшки, стеноз>50%	6	0	
Качественная характеристика АСБ: n (%)			
Неосложненные	15	3	p>0,5
Осложненные	3	0	
кальцинированные	4	1	

и С-реактивного белка, что согласуется с данными Anderson et al. [30] и свидетельствует о том, что гомоцистеин и СРБ являются независимыми друг от друга факторами риска. Однако у больных с утолщенным слоем «интима-медиа» ($n=32$), концентрации гомоцистеина и СРБ были значимо выше, чем у больных с нормальной ТИМ ($n=15$) и составили: уровень гомоцистеина $12,13 \pm 1,94$ мкмоль/л и $9,78 \pm 1,65$ мкмоль/л; уровень СРБ $6,5 \pm 2,4$ мг/л и $4,0 \pm 1,3$ мг/л соответственно. Также больные с утолщенной и нормальной ТИМ значимо различались по возрасту, курению, наличию артериальной гипертензии и сахарного диабета, функциональным классам стенокардии напряжения и толерантности к физической нагрузке. Это может свидетельствовать о том, что взаимодействие гомоцистеина и С-реактивного белка с другими факторами риска атеросклероза повышает общий риск. Гипергомоцистеинемия же как независимый фактор риска ответственна примерно за 10% общего риска [14].

Заключение

Имеются особенности атеросклеротического поражения сонных артерий при увеличении концентрации в крови Гц и СРБ. Они заключаются в увеличении ТИМ и выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий в виде осложненных атером. Кроме этого, гипергомоцистеинемия ассоциируется с увеличением числа бляшек в сонных артериях и степенью их стенозирования.

Приступая к выполнению этого исследования, мы сделали предположение о том, что ТИМ общей сонной артерии может быть индикатором выраженности воспалительного звена патогенеза атеросклероза. Представленные результаты, показавшие положительную связь между концентрацией в крови СРБ и ТИМ, подтверждают это предположение. Косвенно об этом же свидетельствуют данные Sander D. и соавторов [17], продемонстрировавшие связь между инфицированием *Chlamydia pneumoniae*, уровнем СРБ и ТИМ, а также значимое уменьшение ТИМ у лиц, инфицированных *Chlamydia pneumoniae* после антибактериальной терапии [31].

ASSOCIATION BETWEEN CAROTID ARTERY ATHEROSCLEROTIC LESIONS AND PLASMA HOMOCYSTEINE CONCENTRATIONS, PLASMA C-REACTIVE PROTEIN CONCENTRATIONS

V.P. Kulicov, I.V. Tchernicova, G.I. Kostutchenko

The purpose of the work is to study the association between plasma homocysteine concentration, Plasma C-reactive Protein Concentration and carotid artery atherosclerotic lesions. Materials and methods: are the next: ultrasonography has been used to examine 47 men with coronary heart disease. Intima-

media thickness, atherosclerotic plaques and stenosis of the carotid arteries were evaluated by duplex ultrasound. Results and conclusions: Intima-media thickness, quantity of the atherosclerotic plaques, especially calcified, and degree of the carotid stenosis increased directly with homocysteine level. A significant positive correlation was found between homocysteine level and intima-media thickness ($r=0,38$), degree of the carotid stenosis ($r=0,47$), qualitative lesions of the atherosclerotic plaques ($r=0,43$). Correlation between CRP concentration and IMT of carotid arteries ($r=0.50$, $p<0.05$) was revealed.

Литература

1. Атеросклеротические изменения сонных артерий у больных ишемической болезнью сердца / Т.В. Балахонова, С.А. Гаман, В.Е. Сеницын, О.Ю. Атьков // Визуализация в клинике. — 2002. — № 12. — С. 8-12.
2. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma, C.H. Wang, S.H. Li et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — № 1. — P. 913-919.
3. Albert C.M. Prospective Study of C-Reactive Protein, Homocysteine, and Plasma Lipid Levels as Predictors of Sudden Cardiac Death / C.M. Albert, J. Ma, N. Rifai, M.J. Stampfer // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — № 3. — P. 2595-2601.
4. Asai K. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys / K. Asai, R.K. Kudej, Y.T. Shen // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. — 2000. — Vol. 20. — № 3. — P. 1493-1499.
5. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: The Framingham Heart Study / T.J. Wang, B. Nam, P.W.F. Wilson et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — Vol. 22. — № 10. — P. 1662-1667.
6. Association of Elevated Homocysteine Levels With a Higher Risk of Recurrent Coronary Events and Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction / S. Matetzky, D. Freimark, S. Ben-Ami et al. // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163. — № 2. — P. 1933-1937.
7. Association of Plasma Homocysteine Concentration With Atherosclerotic Carotid Plaques and Lacunar Infarction / T. Sasaki, M. Watanabe Y., Nagai et al. // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — № 2. — P. 1493-1498.
8. Berk B. Elevation of C-Reactive Protein in «acute» coronary artery syndrome / B. Berk, W. Weintraub, R. Alexander // Am. J. Cardiol. — 1990. — Vol. 65. — № 11. — P. 168-172.
9. Cerebrovascular Events in Patients With Significant Stenosis of the Carotid Artery Are Associated With Hyperhomocysteinemia and Platelet Antigen-1 (Leu33Pro) Polymorphism / J.Y. Streifler, N. Rosenberg, A. Chetrit, R. Eskaraev // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — № 1. — P. 2753-2759.
10. Common Carotid Intima-Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerotic Plaques / M. Zureik, P. Ducimetière, P.J. Touboul, D. Courbon // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2000. — Vol. 20. — № 3. — P. 1622-1626.
11. C-reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis /

M. Hunt, P.G. O'Malley, M.N. Vernalis et al. // Am. Heart J. — 2001. — Vol. 141. — № 6. — P. 206-210.

12. C-Reactive Protein, Carotid Intima-Media Thickness, and Incidence of Ischemic Stroke in the Elderly / J.J. Cao, Chau Thach, T. A. Manolio et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — № 2. — P. 166.

13. Crouse J.R. Association of Coronary Disease With Segment-Specific Intimal-Medial Thickening of the Extracranial Carotid Artery / J.R. Crouse, T.E. Craven, A.P. Hagaman // Circulation. — 1995. — Vol. 92. — № 1. — P. 1141-1147.

14. 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, W. Herrmann, K. Pietrzik et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2003. — Vol. 41. — № 4. — P. 1392-1403.

15. Drechsler D. Assessment of carotid arteries and Pulse Wave Velocity in patients with three-vessel coronary artery disease / D. Drechsler, Z. Kornacewicz-Jach // Kardiologia Polska. — 2002. — Vol. 57. — № 3. — P. 254-259.

16. Early Structural and Functional Changes of the Vasculature in HIV-Infected Children / M. Charakida, A.E. Donald, H. Green // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — № 6. — P. 103-109.

17. Enhanced Progression of Early Carotid Atherosclerosis Is Related to Chlamydia pneumoniae (Taiwan Acute Respiratory) Seropositivity / D. Sander, K. Winbeck, J. Klingelhöfer et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — № 1. — P. 1390-1398.

18. Folsom A.R. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease / A.R. Folsom, J.S. Pankow, R.P. Tracy // Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 88. — № 9. — P. 112-117.

19. Hyperhomocysteinemia but Not the C677T Mutation of Methylenetetrahydrofolate Reductase Is an Independent Risk Determinant of Carotid Wall Thickening / B.M. McQuillan, J.P. Beilby, M. Nidorf, P.L. Thompson // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — № 3. — P. 2383-2388.

20. Jarvisalo M.J. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors / M.J. Jarvisalo, A. Harmoinen, M. Hakanen // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — Vol. 22. — № 2. — P. 1323-1328.

21. Kronenberg F. Hyperhomocysteinemia associated with calcification in patients with end-stage renal diseases / F. Kronenberg // Am. J. Kidney Dis. — 2003. — Vol. 41. — P. 140-148.

22. Li H. Homocysteine Induces 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase in Vascular Endothelial Cells. A Mechanism for Development of Atherosclerosis? / H. Li, A. Lewis, S. Brodsky, R. Rieger // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — № 4. — P. 1037-1042.

23. Liuzzo G. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease / G. Liuzzo, L.M. Biasucci, L.M. Gallimore // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — № 1. — P. 417-424.

24. Magyar T.M. Early-Onset Carotid Atherosclerosis Is Associated With Increased Intima-Media Thickness and

Elevated Serum Levels of Inflammatory Markers / T.M. Magyar, Z. Szikszai, J. Balla // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — № 5. — P. 58-66.

25. Modulation of c-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. / V. Pasceri, J. Chang, J.T. Willerson, E.T. Yeh // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — № 2. — P. 2531-2534.

26. Nappo F. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins / F. Nappo, N. DeRosa, R. Marfella // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — № 1. — P. 2113-2118.

27. Palomaki H. Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attacks or minor ischemic stroke / H. Palomaki, M. Kaste, R. Raininko // Stroke. — 1993. — Vol. 24. — № 4. — P. 970-975.

28. Pasceri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T. Yeh // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — № 6. — P. 2165-2168.

29. Pearson T.A. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — № 2. — P. 499-503.

30. Plasma Homocysteine Predicts Mortality Independently of Traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery diseases / J. Anderson, J. Muhlestein, B. Horne et al. // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — № 2. — P. 1227.

31. Progression of Early Carotid Atherosclerosis Is Only Temporarily Reduced After Antibiotic Treatment of Chlamydia pneumoniae Seropositivity / D. Sander, K. Winbeck, J. Klingelhöfer et al. // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — № 2. — P. 1010-1015.

32. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. / L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shaten, E.N. Meilahn // Am. J. Epidemiol. — 1996. — Vol. 144. — № 2. — P. 537-547.

33. Ridker P.M. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336. — № 5. — P. 973-979.

34. Selhub J. Association between Plasma Homocysteine Concentrations and Extracranial Carotid-Artery Stenosis / J. Selhub, P.F. Jacques, A.G. Bostom // Stroke. — 1995. — Vol. 332. — № 6. — P. 286-291.

35. Virmani R. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities / R. Virmani, A.P. Avolio, W.J. Mergner // American Journal of Pathology. — 1991. — Vol. 139. — № 11. — P. 19-29.

36. Zwaka T.P. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. / T.P. Zwaka, V. Hombach, J. Torzewski // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — № 5. — P. 1194-1197.