



Лебедева Анастасия Юрьевна

- 1993-1995 — ординатор кафедры
- 1997-2000 — ассистент кафедры
- 2001 — по настоящее время — заведующая отделением неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ГКБ №15 имени О.М.Филатова



Михайлова Ксения Владимировна

- 2000-2002 — староста СНК
- 2002-2004 — ординатор
- 2004 — аспирант

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Лебедева А.Ю.¹, Михайлова К.В.²

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1¹ (зав. — проф. В. А. Люсов). Городская клиническая больница № 15², Москва

До настоящего времени сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения большинства развитых стран Европы, составляя до 40% всех случаев смерти. Несмотря на то, что в последнее десятилетие на изучение патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) направлены значительные усилия, заболеваемость и смертность от данной патологии как в России, так и в некоторых других странах продолжает расти [11]. Вследствие этого, на данный момент изучение механизмов возникновения и прогрессирования ИБС сохраняет свою актуальность.

Своевременное выявление факторов риска развития атеросклероза и тромбоза коронарных артерий, оценка значимости их влияния на течение заболевания открывает реальные пути улучшения сложившейся ситуации. К настоящему времени установлен целый ряд факторов различной природы [6, 10], способствующих развитию и прогрессированию ИБС —

дислипидемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, курение, гиподинамия, сахарный диабет.

Как показали результаты одного из крупнейших международных исследований MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), в которое были включены 38 групп обследуемых из 21-й страны мира, классические факторы риска развития атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений, так как их распространенность составляет около 15% у женщин и 40% у мужчин. Вследствие этого, интенсивно продолжается поиск других причин атеротромбоза. Не так давно выделена группа так называемых «новых» факторов риска, к которым, прежде всего, относят увеличение уровня гомоцистеина в крови [13, 12].

Свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что гипергомоцистеинемия

является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза [13, 6-9] и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и может быть прогностическим маркером летального исхода [26, 27]. Полученные достоверные доказательства послужили основанием для создания гомоцистиновой теории патогенеза развития атеросклероза [3, 4, 15] и выделения ее отдельной строкой в классификации тромбофилий [2].

Первое сообщение о роли гомоцистеина в качестве возможного фактора риска сердечно – сосудистых заболеваний датируется 1964 годом. S.H.Mudd, T.Gerritsen, H.A.Waismann et al. продемонстрировали, что повышенная концентрация гомоцистеина в крови и, соответственно, в моче, приводя к гомоцистинурии, является следствием недостаточности фермента цистатионин-бета-синтетазы [16-18]. Эта наследственная патология сопровождалась атеросклеротическим поражением сосудов и часто встречающимися тромбоэмболическими осложнениями. Более чем у половины пациентов развивались острые сердечно – сосудистые осложнения, 25% больных умирали, не дожив до тридцати лет [19, 16].

В дальнейшем, в 1969 году, K.S.McCully обнаружил, что пациенты с недостаточностью цистатионин-бета-синтетазы имеют поражения артерий, аналогичные таковым у пациентов с другими ферментными нарушениями, приводящими к гипергомоцистеинемии. Учитывая, что эти нарушения объединяло только повышение уровня гомоцистеина в крови, автор пришел к заключению, что именно гомоцистеин или один из продуктов его метаболизма является причиной поражения сосудов и повышенного тромбообразования [21]. Этот постулат стал основой для создания теории о том, что гипергомоцистеинемия – фактор риска развития атеросклероза в общей популяции [22, 23]. Первыми эту гипотезу подтвердили в 1976 году D.E.L.Wilcken и B.Wilcken, обнаружив и доказав, что у пациентов, страдающих ИБС часто встречаются нарушения обмена гомоцистеина [24].

С начала 1990-х годов со стороны исследователей и клиницистов уделяется более пристальное внимание проблеме гипергомоцистеинемии [10-12]. Однако в отечественной литературе вопросы механизма развития гипергомоцистеинемии и ее влияния на сосудистую стенку и систему гемостаза, а также возможную связь с другими нарушениями обмена и факторами атеросклероза освещены недостаточно [10, 7]. Это побуждает нас предоставить широкому кругу читателей информацию об особенностях метаболизма гомоцистеина; причинах, способствующих повышению его концентрации в крови; диагностических аспектах данной проблемы; наиболее достоверных доказательствах связи между гипергомоцистеинемией и

развитием сердечно-сосудистых заболеваний; возможностях фармакологической коррекции.

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина [1]. Метионин, входящий в состав естественных пищевых белков, в организме человека метаболизируется путем деметилирования с образованием S – аденозилгомоцистеина в гомоцистеин [8]. Реакция деметилирования метионина обратима: так, в печени гомоцистеин реметилюруется при участии фермента гомоцистеинметилтрансферазы. В качестве донора метильной группы в этом случае выступает бетаин [33].

Возможен и другой путь реметилюрования гомоцистеина под действием метионинсинтетазы. Данная реакция невозможна при недостатке витамина B₁₂, представляющего собой кофермент метионинсинтетазы. Донором метильной группы в этом случае является 5-метилентетрагидрофолиевая кислота, коферментная форма известного антианемического витаминного фактора [32]. При недостатке фолиевой кислоты или витамина B₁₂ один из основных путей обмена гомоцистеина может быть блокирован, что приводит к гипергомоцистеинемии.

Гомоцистеин также может катаболизироваться в процессе трансульфурирования путем превращения в цистеин через цистатионин при участии фермента цистатионин-бета-синтетазы [34], коферментом при этом является витамин B₆ [31]. Продукты дальнейшего преобразования цистеина и метионина экскретируются почками. Основные принципы регуляции распределения гомоцистеина между конкурирующими путями реметилюрования и трансульфурирования подробно описаны в серии работ Finkelstein et al. (1984, 1986) [35].

В норме уровень гомоцистеина плазмы крови составляет 5-15 мкмоль/л [36]. В течение жизни средний уровень увеличивается на 3-5 мкмоль/л. Это связано с ухудшением функции почек и других физиологических реакций, влияющих на обменные процессы в организме.

В возрасте 40-42 лет у мужчин и женщин разница в концентрации гомоцистеина составляет примерно 2 мкмоль/л, со средними значениями около 11 и 9 мкмоль/л соответственно [38]. Межполовые различия обусловлены большей мышечной массой у мужчин, так как ее формирование сопровождается синтезом гомоцистеина в связи с образованием креатина и креатинина [51]. Это также может быть следствием действия половых гормонов (Andersson et al., 1992), что было подтверждено в исследовании мужчин и женщин транссексуалов [52]. По данным некоторых исследователей, выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрациями эстрадиола и гомоцистеина у женщин в постменопаузе. У женщин

до менопаузы риск развития сердечно-сосудистых заболеваний невелик, но он также связан с величиной уровня гомоцистеина в плазме крови (Jacques P.F. et al., 1999).

При повышении уровня гомоцистеина более чем 15 мкмоль/л диагностируют умеренную, более 30 мкмоль/л — среднюю, более 100 мкмоль/л — тяжелую гипергомоцистеинемия [14]. До 10% населения имеет умеренную, приблизительно 1% — среднюю и 0,02% — тяжелую гипергомоцистеинемия, в зависимости от популяции (Nygard et al., 1995).

В плазме крови гомоцистеин существует в четырех формах: около 1% циркулирует в свободной восстановленной форме, 70-80% — в связанной с альбумином, оставшиеся 20-30% — в виде дисульфидов [9]. Термином «общий гомоцистеин плазмы» принято обозначать комбинацию всех возможных форм гомоцистеина.

Диагностика гипергомоцистеинемии осуществляется двумя основными методами: хроматографией и иммуноферментным анализом. Классический метод определения концентрации гомоцистеина — высокоэффективная жидкостная хроматография или газовая хроматография с масс — спектрометрией. Это — высокочувствительные и надежные методы детекции, коэффициент вариации менее 5% (хроматограф DS30) [45, 46].

На современном этапе, в связи с необходимостью скринирования большого числа пациентов, в качестве рутинного клиничко — лабораторного анализа уровня гомоцистеина в крови наиболее широкое распространение получил иммуноферментный метод [39]. Суть его заключается в том, что связанный с белком гомоцистеин восстанавливается до свободного и превращается в S — аденозилгомоцистеин ферментным путем с последующей процедурой иммуноанализа [47].

Для дифференциальной диагностики различных форм гипергомоцистеинемии, выявления скрытых нарушений обмена используются нагрузочные пробы с метионином. Наиболее предпочтительно использование данного провоцирующего метода исследования у лиц с наличием других факторов риска сердечно — сосудистой патологии [40]. С этой целью орально применяют метионин (0,1 г на 1 кг массы тела), через 4-6 часов повторно определяют уровень гомоцистеина в крови.

Кроме того, для выявления причин гипергомоцистеинемии проводят ДНК — диагностику наследственных дефектов ферментов, участвующих в обмене метионина и фолиевой кислоты, в частности метилентетрагидрофолатредуктазы, и определение уровня витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты в крови [5].

К настоящему времени описано много факторов, влияющих на концентрацию гомоцистеина в крови.

Основные причины — изменение активности ферментов, обеспечивающих метаболические процессы, а также снижение функциональной способности почек, что способствует нарушению выведения гомоцистеина из организма с мочой [17].

Снижение активности ферментов, по большей части, обусловлено наследственными дефектами — ферментопатиями. Врожденная гомоцистеинурия в сочетании с гипергомоцистеинемией, встречающаяся в 1 случае на 100 000 живых новорожденных, развивается у гомозигот в связи с недостаточностью цистатионин-бета-синтетазы [41]. Это заболевание наследуется по аутосомно — рецессивному типу, клинически проявляется дислокацией хрусталика и другими аномалиями глаз, умственной отсталостью (в 50% случаев), деформациями скелета. Примерно у 50% гомозигот, не получающих лечения, к 30 годам развиваются ИБС и/или нарушения мозгового кровообращения. У гетерозиготных форм, встречающихся в общей популяции с частотой 1 на 150, чаще всего не наблюдается развития гипергомоцистеинемии и каких — либо проявлений сердечно — сосудистой патологии [50].

Недостаточность метионинсинтетазы и нарушение ее активности, связанное с наследственными дефектами, — одна из самых редких генетически обусловленных причин гипергомоцистеинемии [30]. Напротив, наиболее частой ферментопатией, приводящей к повышению концентрации гомоцистеина в крови, является точковая мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы. Данная мутация приводит к образованию термолабильного варианта фермента, обладающего вдвое сниженной активностью по сравнению с нормальным типом [42]. Гомозиготный вариант этой мутации (ТТ-генотип) встречается у 10-13% представителей белой расы, вызывает повышение уровня гомоцистеина в крови (в среднем на 50%) в случае недостаточного поступления фолатов с пищей [43].

Пищевым факторам отводится значимая роль в развитии гипергомоцистеинемии. Диета с низким содержанием фолиевой кислоты, витаминов B₆, B₁₂ может приводить к блокаде соответствующих метаболических путей. До 2/3 всех случаев гипергомоцистеинемии связано с недостатком одного или более выше-названных веществ [30]. Наибольшее значение среди витаминов, принимающих участие в обменных процессах, принадлежит фолиевой кислоте. Фолат является непосредственным донором метильных групп для превращения гомоцистеина в метионин. Витамины B₆ и B₁₂, напротив, не расходуются в процессе метаболизма, а функционируют лишь в качестве кофакторов. По результатам метаанализа 12 рандомизированных исследований, употребление фолатов приводило к уменьшению уровня гомоцистеина (в среднем

на 25%) при приеме фолиевой кислоты в дозировке от 500 до 5000 мкг в сутки независимо от других факторов питания и образа жизни. Эта степень снижения имела место при среднем значении исходной концентрации гомоцистеина — 12 мкмоль/л. В то же время, более высокие значения исходных показателей сопровождались еще большим снижением [44]. Прием витамина В₁₂ в дозе 500 мкг приводил к дополнительному понижению уровня гомоцистеина на 7% (Bostom et al, 1995).

На концентрацию гомоцистеина в крови оказывает влияние употребление кофе [53]. Кофеин способен угнетать метионинсинтетазу [54]. В результате проведенного обследования 16000 человек установлено, что среди мужчин 40–42 лет, употребляющих более 6 чашек крепкого кофе в день, концентрация гомоцистеина в крови на 19% выше, чем у непьющих. У женщин эта разница еще больше — она достигает 28% (Nygard O. et al., 1997).

Люди, пьющие много кофе, обычно больше курят и меньше потребляют свежих овощей и фруктов, что может быть причиной еще более высокого уровня гомоцистеина в крови. Однако после исключения подобных сопутствующих различий между группами обследованных, связь между высоким потреблением кофе и повышением уровня гомоцистеина оказалась более сильной [55]. Высокая корреляция между количеством потребляемого кофе и уровнем гомоцистеина плазмы установлена в рамках Фрамингемского исследования (Jacques P.F. et al, 2001).

Среди факторов, располагающих к гипергомоцистеинемии, следует отметить употребление наркотиков, а также психоэмоциональные нагрузки [56]. Повышение уровня гомоцистеина обнаружено у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни. Ежедневные физические упражнения, напротив, способствуют нормализации уровня гомоцистеина [20].

Исследование роли гипергомоцистеинемии в формировании психологических факторов, связанных с риском сердечно-сосудистых заболеваний, показало, что имеет место выраженная положительная корреляция между враждебностью, злостью и уровнем гомоцистеина в крови у мужчин. По всей видимости, это одно из первых исследований взаимосвязи гипергомоцистеинемии и психологических факторов риска развития сердечно — сосудистых заболеваний, указывающее на возможное существование механизма, объясняющего повышение сердечно — сосудистого риска при враждебности и злости.

Курение вызывает снижение в крови витаминов В₆, В₁₂ за счет воздействия цианидов, содержащихся в сигаретном дыме, на метаболизм этих витаминов [57]. Курение — один из самых сильных факторов образа жизни, влияющий на уровень гомоцистеина. Количество выкуриваемых в день сигарет непосред-

ственно связано с величиной концентрации гомоцистеина в крови [20]. В исследовании, проведенном в Норвегии, установили, что каждая выкуриваемая за день сигарета увеличивает уровень гомоцистеина на 1% у женщин и на 0,5% — у мужчин [58].

У лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, содержание гомоцистеина в плазме крови почти вдвое выше, чем у непьющих. Это связано с тем, что у больных алкоголизмом значительно снижено содержание витамина В₆ в плазме крови и фолатов в эритроцитах, что, возможно, является причиной нарушения трансметилирования и транссульфирования [59]. Кроме того, этанол ингибирует активность метионинсинтетазы в печени, способствуя тем самым увеличению концентрации гомоцистеина в плазме крови [60].

К транзиторному повышению уровня гомоцистеина приводит использование некоторых лекарственных препаратов: закись азота при анестезии ингибирует метионинсинтетазу [65]; метилпреднизолон снижает концентрацию витамина В₆ [20], эстраген-содержащие контрацептивы [61], противосудорожные препараты нарушают обмен фолиевой кислоты в печени [62, 63], теofilлины — конкурентные ингибиторы фосфодиэстеразы, вызывают снижение метаболизма витамина В₆ [66].

На метаболизм гомоцистеина могут оказывать значимое влияние нарушения функции почек [67]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью повышена смертность от сердечно — сосудистых заболеваний, что, возможно, связано со снижением экскреции креатинина и гомоцистеина, нарушением окисления гомоцистеина до СО₂ и сульфатов в клетках почек, увеличением экскреции фолатов, что ведет к гипергомоцистеинемии [68].

Такие пролиферативные заболевания как псориаз, системная красная волчанка, лимфобластный лейкоз, рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы сопровождаются повышением концентрации гомоцистеина в крови. Вследствие наличия большого числа делящихся клеток в организме, которые расходуют громадное количество метильных групп, происходит нарушение метаболизма гомоцистеина [64].

К числу заболеваний, сопровождающихся гипергомоцистеинемией, относятся язвенный колит, болезнь Крона, целиакия, энтерит, гастрит, язвенная болезнь. Подобные патологические состояния сопровождаются снижением всасывания витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты [69].

С конца 90-х годов интенсивно изучается патогенез повреждений, связанных с повышением уровня гомоцистеина в крови. В мировой научной литературе за эти годы опубликовано несколько сотен оригинальных работ и ряд обзоров, посвященных механиз-

мам повреждения сосудов и дисфункции эндотелия при гипергомоцистеинемии [20].

Наиболее достоверные доказательства связи между гипергомоцистеинемией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний получены при проведении таких крупномасштабных исследований как Physicians Health Study, British United Provident Study, Tromso Study и British Regional Heart Study [70]. Так, результаты исследования O.Nygard et al. [71] свидетельствуют о наличии достоверной связи между повышением концентрации гомоцистеина в крови и общей смертностью у пациентов, страдающих ИБС, подтвержденной при коронарографии. Вместе с тем, в некоторых проспективных исследованиях, в частности в Physicians Health Study, достоверной связи между гипергомоцистеинемией и развитием инфаркта миокарда или инсульта выявлено не было [70]. Рандомизированные исследования, в которых изучается эффект снижения гипергомоцистеинемии на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний проводятся и в настоящее время. В них принимают участие 50 — 60 тысяч человек, включая людей, не имеющих симптомов ИБС, но относящихся к группе высокого риска.

В то же время, недавно проведенный мета-анализ показал, что гомоцистеин может не быть столь опасным для сердечно-сосудистой системы как кажется, несмотря на исследования, свидетельствующие об обратном. Согласно данным мета-анализа, гипергомоцистеинемия — всего лишь признак нездорового образа жизни, который, однако, необходимо учитывать кардиологу при обследовании пациентов [72].

После публикации этого мета-анализа было проведено более 40 различных исследований, в большинстве из них подтверждены результаты O.Nygard и соавт [72]. Так, в European Collaborative Study продемонстрировано, что уровень гомоцистеина в крови представляет собой независимый фактор риска развития атеросклероза [30]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о наличии связи между повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением площади поражения сонных [73], коронарных артерий [74], аорты [75] и периферических сосудов [76].

Механизм развития атеросклеротического поражения сосудов при гипергомоцистеинемии остается до конца не ясным. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что продукты аутоокисления гомоцистеина, протекающего с образованием активных форм кислорода, индуцируют формирование атеросклеротической бляшки путем повреждения эндотелия, нарушения целостности сосудистой стенки и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток меди [77].

Гомоцистеин, благодаря наличию в своем составе

SH-группы, обладает прооксидантной активностью: при высоком уровне гомоцистеина в крови он подвергается окислению, в процессе которого образуются свободные радикалы [78]. Образовавшиеся в процессе окисления гомоцистеина анион $O^{\cdot -}$ и гидроксильный ион $OH^{\cdot}$ инициируют перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и образованию окисленных липопротеидов плазмы крови [79]. Окислительная модификация липопротеидов низкой плотности способствует образованию пенистых клеток, что, в свою очередь, стимулирует оксидативный стресс.

Через окислительный стресс гомоцистеин инициирует каскад воспалительных реакций, вызванных активацией нуклеарного фактора каппа-B-противовоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стресс-зависимых генов [80].

Гомоцистеин также нарушает нормальную продукцию NO эндотелиальными клетками, понижает биодоступность NO, так как уменьшается синтез последнего. Усиление перекисного окисления липидов с участием гомоцистеина приводит как к уменьшению продукции NO ферментом NO-синтазой, так и прямой дегградации NO [81]. Нарушение тонкого баланса системы оксида азота, в первую очередь из-за развития оксидативного стресса, усиливает дисфункцию эндотелия.

Кроме того, гомоцистеин снижает экспрессию глутатион-пероксидазы в эндотелиальных клетках [82], что также усиливает перекисное окисление липидов активными формами кислорода, выделяемыми при окислении.

Предположительно, гипергомоцистеинемия может усиливать процессы, приводящие к накоплению липидов в интима артерий [83].

В некоторых исследованиях установлена связь уровня гомоцистеина с уровнем холестерина у здоровых лиц и у больных ИБС [84]. Н. Li et al. (2002) в исследовании, проведенном на культуре клеток эндотелия человека, получили доказательства того, что гомоцистеин стимулирует экспрессию гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы — ключевого фермента синтеза холестерина. В связи с этим предполагают, что препараты статинов — ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, могут оказывать положительный эффект у больных с гипергомоцистеинемией.

В исследованиях на животных было продемонстрировано усиление гиперплазии неоинтимы после повреждения сосуда на фоне гипергомоцистеинемии. По-видимому, гомоцистеин усиливает образование воспалительных цитокинов и факторов роста, а также непосредственно влияет на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [92]. Предполагается, что гомоцистеин способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов как непосредственно, так

и путем взаимодействия с факторами гемостаза [20]. В литературе имеются многочисленные сведения о том, что гомоцистеин стимулирует агрегацию и адгезию тромбоцитов [86]. За счет понижения активности антитромбина – III и эндогенного гепарина при гипергомоцистеинемии увеличивается активность тромбина [85]. Угнетение синтеза тромбомодулина вызывает ингибцию тромбомодулинов – зависимой активации протеина C и S, обладающих антикоагулянтной активностью [87]. Повышенный уровень гомоцистеина повышает активность V, XII факторов свертывания крови. Под влиянием гипергомоцистеинемии снижается связывание аннексина II – тканевого активатора плазминогена – с рецепторами эндотелиальных клеток [91].

Таким образом, гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Эти патогенетические изменения, по-видимому, обуславливают большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний на фоне высокого уровня гомоцистеина в плазме крови.

По данным J.Blacher et al. (2002 г.), гомоцистеин является независимым маркером высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наряду с систолическим артериальным давлением и уровнем С-реактивного белка. J.Kark et al. в 1999 году, изучив влияние уровня гомоцистеина в плазме крови на смертность, доказали, что уровень гомоцистеина у умерших от сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем у выживших в течение периода наблюдения [28].

По результатам C.J.Boushey (1995 г.), каждое повышение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л сопровождается увеличением риска заболевания мозговых артерий в 1,5 раза и периферических артерий – в 6,8 раз. Увеличение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л увеличивает риск ИБС в той же степени, что и возрастание уровня холестерина на 0,5 мкмоль/л.

Согласно данным литературы, гипергомоцистеинемия ассоциирована с высоким риском артериальной гипертензии [89, 90].

При обследовании 5665 жителей Великобритании среднего возраста были получены доказательства связи уровня гомоцистеина с развитием мозгового инсульта. При длительном, в течение 12,8 лет, наблюдении оказалось, что уровень гомоцистеина был выше в группе, состоящей из 141 мужчин, у которых развился инсульт, чем в группе контроля того же возраста. Разница в величине относительного риска мозгового инсульта составляла 2,8 между лицами с верхними и нижними квартилями уровня гомоцистеина [88].

У 1041 пожилых мужчин и женщин в рамках Фраммингемского исследования (Framingham Heart Study) было показано, что риск стеноза сонной артерии повышался в зависимости от величины уровня гомо-

цистеина. После исключения влияния других факторов, у лиц с уровнем гомоцистеина 14 мкмоль/л риск сужения просвета артерии на 25% и более был вдвое выше, чем у лиц с содержанием гомоцистеина 9 мкмоль/л и менее [20].

В исследовании NHLBI (Family Heart Study), включающем 1467 лиц, обнаружили, что у обследуемых старше 55 лет, после исключения других факторов риска, имеется достоверная положительная связь толщины стенки сонной артерии с уровнем гомоцистеина [93].

Данные о положительной связи уровня гомоцистеина и толщины слоя интимы-медии сонных артерий были подтверждены в ряде других исследований как у здоровых, так и у больных ИБС [94, 95].

В литературе имеются сведения о высокой частоте развития рестенозов коронарных артерий после выполнения ангиопластики у лиц с гипергомоцистеинемией [96, 97].

По данным Iwama, 2001, при гомоцистеинемии более 9 мкмоль/л резко возрастает частота окклюзионных поражений венозных шунтов у кардиохирургических больных [98].

Недавно было показано, что гомоцистеин способен индуцировать экспрессию и синтез тканевого ингибитора металлопротеиназ во многих клетках (гладкомышечных, звездчатых, гепатоцитах) [72]. R. Marcucci (университет Флоренции), высказала предположение об ассоциации неклапанной фибрилляции предсердий с повышенной активностью металлопротеиназ в ткани предсердий, а также об активации этих ферментов гомоцистеином. Было обследовано 310 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, получавших оральные антикоагулянты. Оказалось, что гипергомоцистеинемия независимо увеличивала риск фибрилляции предсердий в 6,4 раза, даже с учетом возраста, пола и сопутствующей патологии [20].

Кроме того, на данный момент накоплены сведения о том, что наличие гипергомоцистеинемии ведет к увеличению риска развития венозных тромбозов [99, 100]. Тромбогенные свойства избыточного содержания гомоцистеина, прежде всего, связаны с его угнетающим действием на естественные биологические антикоагулянты, выделяемые сосудистой стенкой, – тромбомодулин, антитромбин III, гепарин, простациклин [101]. По результатам мета-анализа, охватившего 72 публикации и 9 контролируемых исследований, было установлено, что при венозных тромбоэмболиях уровень гомоцистеина натощак был повышен в 2,95 раз [4].

Эффективным средством снижения уровня гомоцистеина являются добавки фолиевой кислоты, витаминов B₆, B₁₂ [37]. В связи с наличием у фолиевой кислоты способности снижать уровень гомоцистеи-

на, в нескольких исследованиях оценивали действие приёма фолиевой кислоты на различные показатели повреждения сосудов — прежде всего, на эндотелиальную дисфункцию [102]. В целом, по результатам этих исследований, можно заключить, что приём фолиевой кислоты (5-10 мг/день) улучшает или восстанавливает эндотелий-зависимую вазодилатацию и может снижать вероятность тромбоза в результате снижения уровня факторов свёртывания крови у здоровых и у пациентов с высокими концентрациями гомоцистеина. Отмеченные улучшения могут быть объяснены снижением уровня гомоцистеина. В то же время, в одном из исследований, введение 5-метилтетрагидрофолата, натуральной формы фолиевой кислоты, улучшало функцию эндотелия, не оказывая действия на гипергомоцистеинемия [103]. Самостоятельное положительное влияние 5-метилтетрагидрофолата на функцию эндотелия у крыс, страдающих диабетом, было также недавно продемонстрировано в ряде работ [104]. Потенциальный механизм, объясняющий положительное действие фолиевой кислоты на функцию эндотелия, независимо от гомоцистеина, ещё предстоит выяснить. Предполагают, что может иметь значение антиоксидантное действие [105].

В настоящее время доступны результаты трёх неконтролируемых исследований, посвященных медикаментозному лечению гипергомоцистеинемии [106]. В двух исследованиях, проведенных в Голландии, было показано, что употребление фолиевой кислоты (5 мг/сут) и витамина В₆ (250 мг/сут) снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высокими концентрациями гомоцистеина и наличием ИБС в анамнезе [107]. В другом исследовании оценивали действие фолиевой кислоты (2,5 мг/сут), витамина В₆ (25 мг/сут) и витамина В₁₂ (250 мкг/сут) на регрессию атеросклеротических бляшек в сонных артериях [108]. Приём витаминов снизил скорость прогрессирования роста бляшек у 101 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Помимо неконтролируемых исследований, есть также данные, полученные в слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. В обоих исследованиях применялись промежуточные показатели. Vermeulen et al. [46] отметили меньшее число отклонений при проведении нагрузочных проб после двух лет употребления 5 мг фолата и 250 мг витамина В₆ (n=78) по сравнению с группой принимавших плацебо (n=80). Тем не менее, ценность нагрузочных проб в подобной ситуации diskutabelна. Более того, эффект от лечения по результатам других оценивавшихся показателей (голене-плечевой индекс давления и дуплексное сканирование сонных и периферических артерий) не был отмечен [109].

В исследовании Schnyder et al. оценивали эффект

ежедневного приёма фолиевой кислоты (1 мг), витамина В₁₂ (400 мкг) и витамина В₆ (10 мг) на частоту рестенозов после ангиопластики [39]. Через 6 месяцев лечения в группе, получавшей витамины (n=105), отмечено значительное снижение частоты рестенозирования по сравнению с группой плацебо (n=100), что подтвердили данные коронароангиографии [110].

Результаты вышеуказанных исследований свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что медикаментозная терапия фолиевой кислотой и витаминами В₆ и В₁₂ позволяет снизить концентрацию гомоцистеина в крови как у здоровых людей, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Проводящиеся в настоящее время исследования ответят на вопрос о том, оказывает ли низкая концентрация гомоцистеина, достигаемая в результате приёма витаминов (фолиевая кислота, В₆ и В₁₂), влияние на такие важные показатели как смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [111, 112].

Ещё одним вопросом, ответ на который до сих пор не получен, является вопрос о том, приведет ли снижение концентрации гомоцистеина и приём витаминов к снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний [113].

Ожидая результатов дальнейших исследований, хотелось бы отметить, что проспективные эпидемиологические исследования в настоящее время не являются актуальными, так как они не способны ответить на вопрос о характере взаимоотношений между уровнем гомоцистеина в крови и ИБС. Последующие разработки должны быть нацелены на экспериментальные методы выявления того, какая из форм гомоцистеина (связанная или несвязанная с белком и др.) может приводить к развитию атеросклеротических и/или тромботических процессов и посредством какого этиологического пути. Будущие исследования должны включать большее число здоровых людей. Кроме того, чтобы выяснить, являются ли снижение концентрации гомоцистеина и приём фолиевой кислоты благотворными для эндотелия, интересно было бы исследовать независимое действие бетаина, витаминов В₆, В₁₂ на эндотелиальную функцию.

Также необходимы исследования, нацеленные на выявление оптимальной дозы фолиевой кислоты для достижения положительного воздействия на эндотелий. К примеру, эндотелий-зависимая вазодилатация и другие реакции, связанные с функцией эндотелия, могут быть изучены в экспериментах, участники которых будут получать продукты с определённым содержанием фолиевой кислоты.

Важным является вопрос, в какой степени факторы, определяющие уровень гомоцистеина в крови в общей популяции, влияют на пациентов с высоким риском сосудистых заболеваний. Так, в общей популяции при употреблении 6 чашек кофе в день уровень

гомоцистеина в среднем повышается на 1,3 мкмоль/л [114]. Неизвестно, насколько эти факторы важны для пациентов с ИБС и другими сердечно – сосудистыми заболеваниями.

И, наконец, следует приложить усилия к тому, чтобы стандартизовать оценку лабораторных показателей гипергомоцистеинемии. Если подтвердится тот факт, что уровень гомоцистеина в крови является причиной сосудистых заболеваний, чрезвычайно важной будет точная и достоверная его оценка.

Повышенное внимание к проблеме гипергомоцистеинемии создало потребность в публикации рекомендаций для врачей общего профиля и специалистов, например кардиологов. Так, Нидерландская Ассоциация Сердца (Netherlands Heart Foundation) в 2001 г. опубликовала рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гипергомоцистеинемии [115]. К числу лиц, которым показано обследование, включающее определение уровня гомоцистеина в крови, относят тех, у кого имеет место высокий риск ИБС, то есть диагностированы окклюзия сосудов, тромбозы, сахарный диабет, почечная недостаточность и неблагоприятный семейный анамнез в отношении ИБС. Пациентам с выявленной гипергомоцистеинемией (более 15 мкмоль/л) рекомендуется ежедневный прием 500 мкг фолиевой кислоты, так как эта доза не уступает по эффективности большим

дозам [116, 112]. Наблюдение за пациентами включает ежемесячный мониторинг концентрации гомоцистеина в крови. При сохраняющемся высоком уровне последнего увеличивают дозу фолиевой кислоты до 1000 мкг, назначают дополнительный прием 500 мкг/сутки витамина В₁₂. Лечение, предназначенное для устранения гипергомоцистеинемии, должно сопровождаться традиционными методами лечения и профилактики ИБС – такими, как приём препаратов, снижающих уровень холестерина, антигипертензивных препаратов и соблюдение здорового образа жизни.

Для людей, не имеющих повышенного риска развития ИБС, оптимальное суточное потребление фолиевой кислоты также может быть благотворным. Низкая концентрация или недостаточный приём фолата повышает риск развития не только ИБС, но и деменции, рака толстой кишки, осложнений беременности [117, 118]. В связи с этим, необходимо прилагать усилия для пропагандирования среди широких слоев населения увеличения потребления растительных продуктов, которые наиболее богаты фолиевой кислотой. Более того, популяризация здорового образа жизни с ограничением кофе, алкоголя и отказом от курения, также может приводить к уменьшению концентрации гомоцистеина и, соответственно, к снижению распространённости ИБС.

Литература

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) // Артериальная гипертензия. – 2004. – №10. – с.
2. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе // Консилиум. – 2000. – №6. – с. 61-65.
3. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2002. – №1. – с. 65-71.
4. Ефимов В.С., Цакалов А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза // Лаб. мед. – 1999. – №2. – с. 44-48.
5. Котельников М.В. Гипергомоцистеинемия: мост от теории к практике в лечении тромбофилий // Кардиология. – 2004. – №10. – с. 102-106.
6. Кули Д.А. Сердечно – сосудистые заболевания; устранение факторов риска и другие профилактические мероприятия // Междунар. мед. ж. – 1999. – №1. – с.15-19.
7. Лысенко М.Э. Коррекция гипергомоцистеинемии у больных ИБС // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – №1. – с.69-73.
8. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. и др. Биохимия человека. М.: Мир, 1993. – 305 с.
9. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно – сосудистой системы // Клиническая медицина. – 2001. – №6. – с. 7-13.
10. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. – 1999. – №2. – с. 4-10.
11. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы сердечно – сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения // Росс. кард. ж. – 2000. – №4. – с.7-11.
12. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов. – М.: Мед. лит., 2003. – 464 с.
13. Сидоренко Г.И., Мойсеев А.Г., Колядко М.Г. и др. Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2001. – №1. – с. 6-11.
14. Шевченко О.П., Олефриенко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение // Лаборатория. – 2002. – №1. – с. 3-7.
15. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – №4. – с. 26-29.
16. Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. – М.: Рефарм, 2004. – 272 с.
17. Хубутия М.Ш., Шевченко О.П., Олефриенко Г.А., и др. Клиническое значение гомоцистеина при трансплантации сердца // Грудная и сердечно – сосудистая хирургия. – 2002. – №2. – с.64-70.
18. Arnadottir M, Hultberg. Homocysteine in renal disease, in Homocysteine in health and disease/Cambridge University Press, Cambridge, UK-2001- pp 321-330.
19. Brattstrom L, Israelsson B, Olsson A et al. Plasma homocysteine in women on oral oestrogen-containing contraceptives and in men with oestrogen-treated prostatic carcinoma// Scand J Clin Lab Investig 52: 283-287
20. Brattstrom L, Landgren F, Israelsson B et al. (1998a) Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Br Med J 316: 894-898
21. Brouwer IA, Verhoef P and Urgert R. Betaine supplementation and plasma homocysteine in healthy volunteers // Arch. Intern. Med. – 2000. – 160: 2546-2547
22. Brown AA and Hu FB (2001) Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease//Am. J. Clin. Nutr 73: 673-686
23. Chen J, Giovannucci EL and Hunter DJ (1999) MTHFR polymorphism, methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S. men and women: an example of gene-environment interactions in colorectal tumorigenesis. J Nutr 129:

- 560S-564S
 24. Clarke R., Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements// *Semin Thromb Hemost* — 2002 - 26: 341-348
 25. Clarke R and Collins R (1998) Can dietary supplements with folic acid or vitamin B6 reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. *J Cardiovasc Risk* 5: 249-255
 26. Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart JC and Amouyel P (1998) Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr* 128: 1450-1457
 27. de Jong SC, Stehouwer CD, van den BM, Geurts TW, Bouter L M and Rauwerda J A (1999) Normohomocysteinaemia and vitamin-treated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature peripheral arterial occlusive disease. A prospective cohort study. *J Intern Med* 246: 87-96
 28. De Vriese AS, Verbeke F, Schrijvers BF and Lameire NH (2002) Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure? *Kidney Int* 61: 1199-1209
 29. Ermens AA, Refsum H, Ruprecht J, Spijkers LJ, Guttormsen AB, Lindemans J, Ueland PM and Abels J (1991) Monitoring cobalamin inactivation during nitrous oxide anesthesia by determination of homocysteine and folate in plasma and urine. *Clin Pharmacol Ther* 49: 385-393
 30. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H and Stehouwer CD (1998) Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 550-553
 31. Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, Broekhuizen R, de Jong R, van Rijt J, de Ruijter E, Swinkels DW, Nagengast FM and Katan MB (2000) Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 71: 480-484
 32. Hackam DG, Peterson JC and Spence JD (2000) What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L. *Am J Hypertens* 13: 105-110
 33. Konings EJM (2001) Dietary folates in human nutrition. Thesis pp 1-151, University of Maastricht, The Netherlands.
 34. Netherlands Heart Foundation (2001b) Homocysteine and cardiovascular disease [In Dutch]. The Hague, Netherlands Heart Foundation.
 35. Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Schenck H and Hultberg B (1998) The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 36: 175-178
 36. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvale G and Vollset SE (1997b) Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 65: 136-143
 37. Refsum H and Ueland PM (1990) Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 11: 411-416
 38. Schneede J, Refsum H and Ueland PM (2000) Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 26: 263-279
 39. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG and Hess OM Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels//*N. Engl. J. Med.* 2001- 345: 1593-1600.
 40. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA and Walter-Sack I (1999) Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 40: 345-350
 41. Ubbink JB, van der MA, Delport R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R and Vermaak WJ (1996) The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 98: 177-184
 42. Ueland PM and Refsum H (1989) Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med* 114: 473-501
 43. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Dam T, Koomans HA and Rabelink TJ (1998) 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 97: 237-241
 44. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Loon D, Milstien S, Koomans HA and Rabelink TJ (1999) Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation* 100: 335-338
 45. Vermeulen EG, Rauwerda JA, Erix P et al. (2000a) Normohomocysteinaemia and vitamin-treated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature atherothrombotic cerebrovascular disease//A prospective cohort study. *Neth. J. Med.* 56: 138-146
 46. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B-6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial.// *Lancet* 2000- 355: 517-522
- PS. С остальными источниками (№47-118) можно ознакомиться в редакции РКЖ.