ISSN 1727-5717. Серце і судини. — 2016. — №3. — С. 97—103.

УДК [616.13-004.6+616-005.6]-02+616-008.9:547.466

Місце гіпергомоцистеїнемії в патогенезі атеросклерозу і тромбозу

Л. Б. Малиновська, В. М. Селюк, О. І. Войтович, Б. Б. Кульчицький

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Патологія серцево-судинної системи і нині залишається основною причиною інвалідизації та смертності населення всього світу. Незважаючи на поглиблене вивчення патогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ), поширеність і смертність від них продовжують невпинно зростати. Дані одного з найбільших досліджень — MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) — показали, що наявністю класичних чинників ризику атерогенезу (куріння, підвищений систолічний артеріальний тиск, ожиріння та гіперхолестеринемія) не можна повністю пояснити розвиток ССЗ, тому що їх поширеність досягає 15 % у жінок і 40 % у чоловіків. У цьому зв'язку триває пошук нових чинників ризику, вплив на які дав би змогу знижувати рівень смертності від ССЗ. Своєчасне виявлення факторів ризику атеросклерозу і тромбоутворення, оцінка їхнього впливу на перебіг захворювання та адекватна патофізіологічна терапія відкривають шлях до поліпшення цієї ситуації. Традиційні уявлення про причини розвитку тромбозу й атеросклерозу досі не розкрили механізми реальних взаємозв'язків цих захворювань, які могли б допомогти у профілактиці та лікуванні обох складних процесів у кровоносних судинах. Вирішення цієї проблеми можливе, якщо розглядати обидві патології з позиції рівнозначності порушень їх метаболічних процесів. Речовина, що має одночасно атерогенну і тромбоваскулярну дію, — це гомоцистеїн (ГЦ). Гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) можна розглядати як важливий незалежний чинник ризику розвитку ССЗ, що модифікується, на рівні з гіперхолестеринемією та іншими факторами ризику, такими як куріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння тощо, а також як чинник, що підвищує ризик розвитку ССЗ за наявності в пацієнта зазначених факторів. Сьогодні визначення рівня ГЦ у крові — один із пріоритетних методів у клінічній діагностиці ССЗ у всьому світі. Діагностику ГГЦ необхідно проводити скринінговим методом у практично здорових осіб для виявлення групи підвищеного ризику розвитку ССЗ та здійснення профілактичних заходів щодо його зниження. Оскільки ГЦ належить до чинників розвитку атеротромботичного процесу, осіб з діагностованими ССЗ та ГГЦ слід зараховувати до групи з високим ризиком розвитку ССЗ і вести активну тактику щодо нормалізації та стабілізації рівня ГЦ у крові, що дасть змогу знизити смертність і, можливо, підвищити народжуваність у країні.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія, атеросклероз, тромбоз.

Патологія серцево-судинної системи і нині залишається основною причиною інвалідизації та смертності населення всього світу. Незважаючи на поглиблене вивчення патогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ), поширеність і смертність від них продовжують невпинно зростати. Дані одного з найбільших досліджень — MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) — показали, що наявністю класичних чинників ризику атерогенезу (куріння, підвищений систолічний артеріальний тиск, ожиріння та гіперхолестеринемія) не можна повністю пояснити розвиток ССЗ, тому що їх поширеність досягає 15 % у жінок і 40 % у чоловіків. У цьому зв'язку триває пошук нових чинників ризику, вплив на які дав би можливість знижувати рівень смертності від ССЗ. Своєчасне виявлення факторів ризику атеросклерозу і тромбоутворення, оцінка їхнього впливу на перебіг захворювання та адекватна патофізіологічна терапія відкривають шлях до поліпшення цієї ситуації.

Традиційні уявлення про причини розвитку тромбозу та атеросклерозу досі не розкрили меха-

Стаття надійшла до редакції 21 червня 2016 р.

Малиновська Леся Богданівна, асистент кафедри
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-48

© Л. Б. Малиновська, В. М. Селюк, О. І. Войтович, Б. Б. Кульчицький, 2016

нізми реальних зв'язків цих захворювань, які могли б допомогти у профілактиці та лікуванні обох складних процесів у кровоносних судинах. Таке вирішення проблеми можливе, якщо розглядати обидві патології з позиції рівнозначності порушень їх метаболічних процесів. Речовина, що має одночасно атерогенну і тромбоваскулярну дію, — це гомоцистеїн (ГЦ).

Незважаючи на те, що ГЦ уперше описаний у 1932 р. Butz і du Vigneaud, основні рандомізовані дослідження й публікації про зв'язок підвищеного вмісту ГЦ із ССЗ, патологіями вагітності, нервово-психічними розладами з'явилися в останні десятиліття. Перші відомості про роль ГЦ як можливого етіологічного чинника ССЗ у 1964 р. надали S. H. Mudd та співавт. У 1969 р. K. S. Mc Cully дійшов висновку, що ГЦ або один із продуктів його метаболізму стає причиною ураження судин і підвищеного тромбоутворення. Цю гіпотезу 1976 р. підтвердили D. E. L. Wilcken і B. Wilcken, довівши, що в пацієнтів з ішемічною хворобою серця часто траплялися порушення обміну ГЦ. З 1990 р. дослідники і клініцисти почали прицільніше вивчати проблему гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ).

Приблизно у 100 ретроспективних і проспективних клінічних дослідженнях (наприклад, ключовий метааналіз, опублікований JAMA; PHS; Rotterdam Study; British Regional Heart Study та багато інших) підтверджено, що ГГЦ — важливий ранжований незалежний чинник ризику раннього розвитку і швидкого прогресування атеросклерозу і тромбозу, який може бути прогностичним маркером летальних випадків. Вважають, що ГГЦ – інформативніший показник розвитку ССЗ, ніж холестерин. На особливу увагу заслуговує Physicians' Health Study, в якому протягом 5 років спостерігали за 14 916 чоловіками без ознак атеросклерозу. У результаті встановлено, що при перевищенні нормального рівня ГЦ у крові на 12 % утричі підвищується частота виникнення інфаркту міокарда порівняно з особами з нормальним рівнем ГЦ у крові. British United Provident Study, Trombo Study, British Regional Heart Study підтвердили статистично значущий зв'язок між ГГЦ і ССЗ, а автори European Collaborative Study визначили ГГЦ як незалежний чинник ризику ССЗ, що модифікується. Отримані вірогідні дані стали основою для створення патогенетичної гомоцистеїнової теорії розвитку атеросклерозу й виокремлення її в самостійну нозологію у класифікації тромбофілій.

Водночас існує ціла низка авторитетних досліджень, які вказують на слабку кореляцію ГГЦ з розвитком ССЗ (метааналіз MEDLINE, MRFIT, ARIC та ін.).

Отже, аналіз досліджень, які підтверджують, а також досліджень, які не підтверджують взаємозв'язок ГГЦ та ССЗ, дає підстави припустити, що в механізмі цього взаємозв'язку губиться ключова деталь, яка і призводить до дисперсії результатів клінічних досліджень.

Що ж становить собою ГЦ? Це незамінна сірковмісна ендогенна амінокислота (АК), яка утворюється в процесі реметилювання й деметилювання метіоніну і трансульфування цистеїну. ГЦ зараховують до цитотоксичних АК. 80 % ГЦ циркулює у зв'язаній з альбуміном формі. Незв'язана форма (20 %) існує у вигляді двох різновидів дисульфідів: гомоцистеїн-цистеїну і гомоцистеїн-гомоцистеїну (гомоцистину). Порушення обміну сірковмісних АК з небілковою сульфгідрильною групою виявляється підвищенням рівня ГЦ — ГГЦ. Існують генетично детерміновані (гомозиготні і гетерозиготні форми) і набуті причини ГГЦ [31].

Метаболізм гомоцистеїну

У процесі метаболізму ГЦ беруть участь такі ферменти, як метіонінсинтаза, цистатіонсинтаза, метилтрансфераза й метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР), кофакторами яких є фолієва кислота й вітаміни групи В.

Метіонін перетворюється на S-аденозилметіонін (SAM) за участю ферменту метіонінаденозилтрансферази. У результаті реакцій метилювання, що здійснюються за допомогою метилтрансфераз, SAM перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн, який у подальшому гідролізується за допомогою S-аденозилгомоцистеїнгідролази з утворенням ГЦ та аденозину. Цей каскад ферментативних реакцій має назву трансметилювання і відбувається майже в кожній клітині людського організму. SAM-залежні реакції важливі для метилювання нуклеїнових кислот, протеїнів і фосфоліпідів.

Існує декілька шляхів біотрансформації ГЦ в людському організмі. Він може трансформуватися в метіонін двома шляхами. По-перше, метіонін може бути відновлений з ГЦ за допомогою метіонінсинтетази, яка донатором метильної групи використовує 5-метил-тетрагідрофолат. Реметилювання цим шляхом відбувається в основному в клітинах печінки. По-друге, гліцин-бетаїн може також повторно метилюватися до метіоніну з участю бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази. Ці шляхи реметилювання потребують наявності фолату та вітаміну B_{12}. ГЦ також може перетворюватися на цистеїн. Під дією цистатіонін-β-синтази ГЦ і серин утворюють цистатіонін, який може руйнуватися цистатіонін-γ-ліазою до ГЦ і α-кетобутирата, який у подальшому метаболізується ферментами до сукциніл-КоА. Ця серія перетворень ГЦ відбувається в печінці, нирках, тонкій кишці та підшлунковій залозі і вимагає наявності піридоксальфосфату.

Спадкова форма ГГЦ виявляється хромосомними й генними мутаціями цистатіонін-β-синтази та

МТГФР [6, 8]. Гомозиготний дефіцит цистатіонін-β-синтази трапляється із частотою 1 : 200 000 — 1 : 335 000, а гетерозиготний — у 0,3—1,4 % населення. Серед вроджених причин ГГЦ важливе місце посідає поліморфізм генів системи фолатного циклу, зокрема місенс мутація С677Т у гені МТГФР, що трапляється у 5 % населення. Точкова заміна цитозину на тимін у позиції 677 зумовлює заміну аланіну на валін у позиції 222 в білку, що призводить до появи термолабільного варіанта ензиму зі зниженою (на 30—50 %) каталітичною активністю. За цих умов утилізація ГЦ під час реметилювання сповільнюється і виникає ГГЦ. Цілком імовірно, що поліморфізм С677Т пов'язаний не лише із синдромом ГГЦ, а й з його розладами в інших метаболічних ланках, зв'язаних з обміном сірковмісних АК. Наприклад, у процесі дегідратації ГЦ і цистеїну утворюється біологічно активна молекула — гідроген-сульфід (H_2S), що виявляє властивості вазодилататора, антиоксиданта і має антиагрегантний ефект. ГГЦ пригнічує ендогенну продукцію H_2S, тому можливо, що поліморфізм С677Т МТГФР асоціюється зі зміною вмісту цього метаболіту в плазмі крові. Порушення синтезу H_2S нині розглядають як патогенетичний чинник гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, цукрового діабету, запального процесу та інших патологічних станів [6].

До набутих причин ГГЦ зараховують аліментарну недостатність вітамінів групи В і фолієвої кислоти. Розвитку ГГЦ також сприяють цукровий діабет, ниркова недостатність, недостатність тиреоїдних гормонів, псоріаз, прийом деяких лікарських препаратів (антисекреторних, протисудомних засобів, еуфіліну, метотрексату, метформіну, нікотинової кислоти, пероральних контрацептивів), алкоголізм, тютюнокуріння, надмірне вживання кави, харчування з підвищеним вмістом м'ясних і холестеринвмісних продуктів [2, 15, 16].

Нині відомо, що підвищений рівень ГЦ може підсилювати процеси окиснення ліпопротеїнів низької густини і блокувати глутатіонову систему антиоксидантного захисту, порушувати функції ендотелію, стимулювати проліферацію гладенькоm'язових клітин у стінці судини. ГГЦ стимулює синтез холестерину печінкою, знижує судинну дилатацію, за рахунок трансформації оксиду азоту в пероксинітриті знижує його біодоступність, зменшує активність антитромбіну III і тромбомодуліну, що сприяє зростанню активності тромбіну, підсиленню агрегації та адгезії тромбоцитів. Негативний вплив ГЦ реалізується шляхом пошкодження ендотелію продуктами його автоокиснення і виявляється зниженням еластичності судинної стінки за рахунок проліферації судинного матриксу, нагромадженням і затримкою ліпідів в інтимі артерій з розвитком її гіперплазії, гальмуванням проліферації судинного ендотелію.

Механізм пошкодження судинної стінки при ГГЦ:

- утворення реактивних субстанцій кисню;
- посилення перекисного окиснення ліпопротеїнів низької і дуже низької густини;
- прискорення катаболізму оксиду азоту й порушення ендотелійзалежної вазодилатації;
- стимуляція експресії прозапальних медіаторів ендотеліоцитами;
- активація факторів XII і V;
- блокада активації протеїну С;
- гальмування експресії тромбомодуліну;
- індукція утворення комплексу ліпопротеїн — фібрин [14].

ГГЦ призводить до таких коагуляційних порушень: підвищує тромбоксанзалежну агрегацію тромбоцитів за рахунок збільшення експресії фактора Віллебранда на клітинах ендотелію; пригнічує синтез тромбомодуліну, порушуючи активацію протеїну С; підвищує зв'язування ліпопротеїнів з фібрином; пригнічує функцію антитромбіну III; активує фактори зсідання XII, VII, V.

ГГЦ — одна з ланок патогенезу ранньої тромбоваскулярної хвороби, її наявність збільшує ризик розвитку тромбозів також і венозної системи, зокрема тромбозу глибоких вен. На тлі ГГЦ підвищена адгезія та агрегація тромбоцитів пов'язана з наявністю вільного ГЦ тіолактону (HTL). Водночас HTL, як й інші інгібітори метилтрансферази, пригнічує агрегацію. Цю розбіжність пояснили J. S. Stamler та співавт., які довели, що у випадку підвищеної адгезії тромбоцитів і токсичного ефекту ГЦ на ендотелій відбувається ураження ендотеліоцитів з вивільненням NO, що зв'язує ГЦ, з утворенням 5-нітрозо-гомоцистеїну (SNOHO). Останній виступає могутнім антитромбоцитарним агентом. Таким чином, у нормі токсична і тромбогенна дія ГЦ компенсується описаним вище механізмом. У випадку ГГЦ ГЦ зв'язує весь NO, а його надлишки можуть чинити токсичний ефект з подальшим зниженням синтезу NO та SNOHO відповідно, що призводить до зниження антитромбоцитарного потенціалу [25].

Механізм пошкодження ендотелію у випадку ГГЦ експериментально доведено на клітинних культурах (ендотелій аорти бика, ендотелій пупкової вени людини (HUVEC)) у вигляді оксидантного стресу [26]. При цьому ГЦ окиснюється в лужному середовищі за наявності міді як каталізатора, що призводить до відновлення кисню та утворення перекису водню. Оптимальні концентрації ГЦ і міді для розвитку оксидантного стресу в культурі клітин — 5 ммоль і 2 пмоль відповідно. У разі подальшого підвищення концентрації мідь починає каталізувати розщеплення перекису водню, що призводить до зниження оксидантного стресу.

Також виявлено позитивну кореляцію між рівнями ГЦ і фібриногену, фактора Віллебранда і D-димера.

Чим же небезпечний підвищений вміст ГЦ?

· Підвищення рівня ГЦ на 2,5 мкмоль/л збільшує ризик розвитку інфаркту міокарда на 10 % та інсульту з летальним результатом — на 20 %.

· Рівень ГЦ у крові вище 22 мкмоль/л у 4 рази збільшує ризик виникнення тромбозу глибоких вен. ГГЦ виявляють у 38—40 % пацієнтів із тромбозами глибоких вен та у 10—12 % осіб без клінічних виявів тромбофілії.

· Підвищення рівня ГЦ у чоловіків на 12 % вище від норми у 3 рази збільшує ризик виникнення гострого коронарного синдрому.

· У хворих з інсуліннезалежним цукровим діабетом підвищений рівень ГЦ призводить до розвитку тромбоваскулярної хвороби.

· Рівень ГЦ вище 15 мкмоль/л удвічі збільшує ризик розвитку деменції, старечого слабоумства та хвороби Альцгеймера.

· ГГЦ у вагітних призводить до тяжких ускладнень перебігу вагітності — відшарування плаценти, внутрішньоутробної затримки росту плода й навіть гибелі плода. Також її розглядають як причину безпліддя.

· Якщо ГГЦ зумовлена генетичними факторами, то тяжкий атеросклероз, ССЗ і генералізований остеопороз розвиваються вже в підлітковому віці.

· ГЦ збільшує активність β-гідрокси-β-метилглутарил-КоА-редуктази, яка є регуляторним ферментом у синтезі холестерину, каталізує її перетворення на мевалонову кислоту, збільшуючи вміст холестерину.

Отже, ГГЦ необхідно розглядати як важливий самостійний чинник ризику розвитку атеросклерозу і тромбозу, своєчасне виявлення та корекція якого дали б можливість впливати на рівень смертності та інвалідизації від ССЗ.

З огляду на це слід виокремити такі групи ризику пацієнтів, у яких необхідно визначати рівень ГЦ у крові:

· група високого ризику (пацієнти з артеріальними й венозними тромбозами в анамнезі; пацієнти із цукровим діабетом; жінки з акушерськими ускладненнями в анамнезі та з обтяженим спадковим анамнезом (у родичів були інсульти, інфаркти, тромбози); пацієнти зі старечим слабоумством і хворобою Альцгеймера; пацієнти, які приймають протисудомні, гіпоглікемічні, цитостатичні препарати; пацієнти після операцій на шлунково-кишковому тракті) [2, 24];

· група підвищеного ризику (практично здорові особи з раніше діагностованою ГГЦ).

Діагностика

Для діагностики ГГЦ визначають рівень ГЦ у крові натще, через 6—8 годин після останнього прийому їжі.

Протягом життя концентрація ГЦ у крові постійно підвищується. До періоду статевого дозрівання рівень ГЦ у хлопчиків і дівчаток приблизно однаковий — близько 5 мкмоль/л. У жінок більш виражене підвищення ГЦ пояснюється гормональними змінами, у чоловіків — збільшенням м'язової маси. Під час вагітності в нормі рівень ГЦ має тенденцію до зниження. Це відбувається зазвичай на межі першого і другого триместру, а потім він залишається відносно стабільним і відновлюється через 2—4 доби після пологів. За даними більшості дослідників, рівень ГЦ у плазмі крові становить 5—15 мкмоль/л, але цей показник залежить від віку, статі, раси, соціальної групи, способу життя й характеризується добовими коливаннями. Так, в осіб віком менше 30 років рівень ГЦ становить 4,6— 8,1 мкмоль/л, у чоловіків віком 30—59 років — 4,5—7,9 мкмоль/л, а в жінок цього ж віку — 6,3—11,2 мкмоль/л; в осіб віком понад 60 років — 5,8—11,9 мкмоль/л. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів рівень ГЦ 10 мкмоль/л — межовий, особливо за наявності провокативних супутніх захворювань.

Для диференційної діагностики різних форм ГГЦ використовують навантажувальні проби з метіоніном, ДНК-діагностику спадкових дефектів ферментів, які беруть участь в обміні метіоніну, і визначають рівень вітамінів B_1, B_6, B_{12} та фолієвої кислоти в крові.

Класифікація

Виокремлюють три форми ГГЦ.

Легка ГГЦ (рівень ГЦ 10—30 мкмоль/л). Причини: гетерозиготність за дефектним геном цистатіонін-β-синтази, гомозиготність за заміною С677Т у гені 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази, ниркова недостатність, трансплантація нирок, невеликий дефіцит B_{12} і фолієвої кислоти, гіпотиреоз, алкоголізм, прийом препаратів, які впливають на обмін метіоніну.

Помірна ГГЦ (рівень ГЦ 30—100 мкмоль/л). Причини: тяжке порушення функції нирок, помірний дефіцит B_{12}, серйозний дефіцит фолієвої кислоти.

Тяжка ГГЦ (рівень ГЦ > 100 мкмоль/л). Причини: спадкові форми ГГЦ, спадкові порушення утилізації вітаміну B_{12}, серйозний дефіцит вітаміну B_{12}.

Лікування

Лікування ГГЦ спрямоване на зниження рівня ГЦ, оскільки, за даними багатьох досліджень, зниження показника на 25 % зменшує ризик виникнення ССЗ на 11 %, а зниження рівня ГЦ на 40 % дає можливість зберегти 8 років життя на 1000 чоловіків та 4 роки життя на 1000 жінок. Розпочинати лікування необхідно зі зміни способу життя, обмеження м'ясних і холестериновмісних продуктів та додавання в раціон продуктів, збагачених фолатами (шпинату, салатів, зелених овочів, риби та печінки). Для медикаментозної корекції

застосовують вітаміни B_1, B_6, B_{12} та фолієву кислоту, але ефективність і прогноз на майбутнє цієї терапії потребує подальшого вивчення та уточнення, тому що проведені клінічні дослідження (HOPE 2 і NORVIT) не показали статистично значущого зниження смертності та частоти ССЗ.

Загальновизнана на сьогодні схема лікування пацієнтів з ГГЦ:

- хворим з генетичними аномаліями при мутації цистатіонін-β-синтази призначають вітамін B_6, метіонінсинтетази — вітамін B_{12}, при мутації МТГФР — фолієву кислоту;
- хворим із хронічною нирковою недостатністю та лейкемією показана комбінація вітаміну B_6 і фолієвої кислоти;
- пацієнти із ССЗ або з потенційним ризиком їх розвитку при рівні ГЦ більше 12,5 мкмоль/л повинні приймати фолієву кислоту в дозі 1 мг/добу, а при рівні нижче 12,5 мкмоль/л їм показана збалансована дієта, збагачена фолатами;
- клінічно здорові особи з легкою і помірною ГГЦ повинні дотримуватися дієти, збагаченої фолатами та вітамінами групи В.

Призначення вітамінів, бетаїну, ацетилцистеїну — це лише симптоматична терапія, яка тимчасово корегує метаболічні порушення й не має доказового підґрунтя [3, 5, 7, 9, 11, 12, 17, 30, 32].

Висновки

Гіпергомоцистеїнемію можна розглядати як важливий незалежний чинник ризику розвитку серцево-судинних захворювань, що модифікується, поряд з гіперхолестеринемією та іншими факторами ризику, такими як куріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння тощо, а також як чинник, що посилює ризик розвитку серцево-судинних захворювань за наявності в пацієнта перерахованих факторів [10]. Сьогодні визначення рівня гомоцистеїну в крові належить до пріоритетних методів у клінічній діагностиці серцево-судинних захворювань у всьому світі. Діагностику гіпергомоцистеїнемії необхідно проводити скринінговим методом у практично здорових осіб для виявлення людей із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та проведення профілактичних заходів щодо його зниження. Оскільки гомоцистеїн — один із чинників розвитку атеротромботичного процесу, осіб з діагностованими серцево-судинними захворюваннями та гіпергомоцистеїнемією слід зараховувати до групи з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і вести активну тактику щодо нормалізації та стабілізації рівня гомоцистеїну в крові, що дасть змогу знизити смертність і, можливо, підвищити народжуваність у країні.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Л. М., В. С.; збір і обробка матеріалу — Л. М., О. В., Б. К.; написання тексту — Л. М.; редагування — В. С.

Література

1. Arnadottir M., Hultberg B. Homocysteine in renal disease // Homocysteine in health and disease. — Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001. — P. 321—330.
2. 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. — P. 283—287.
3. Brattstrom L., Landgren F., Israelsson B. et al. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials // Br. Med. J. — 1998. — 316. — P. 894—898.
4. Brouwer I. A., Verhoef P., Urgert R. Betaine supplementation and plasma homocysteine in healthy volunteers // Arch. Intern. Med. — 2000. — 160. — P. 2546—2547.
5. Brown A. A., Hu F. B. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — 73. — P. 673—686.
6. Chen J., Giovannucci E. L., Hunter D. J. 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. — 1999. — 129. — P. 560S-564S.
7. Clarke R., Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements // Semin. Thromb. Hemost. — 2002. — 26. — P. 341—348.
8. Clarke R., Bennett D. A., Parish S. et al. Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias // PLoS Med. — 2012. — 9 (2). — P. e1001177.
9. Clarke R., Collins R. Can dietary supplements with folic acid or vitamin B_6 reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease // J. Cardiovasc. Risk. — 1998. — 5. — P. 249—255.
10. Dallongeville J., Marecaux N., Fruchart J. C., Amouyel P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis // J. Nutr. — 1998. — 128. — P. 1450—1457.
11. De Jong S. C., Stehouwer C. D., van den B. M. et al. Normohomocysteinaemia and vitamintreated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature peripheral arterial occlusive disease. A prospective cohort study // J. Intern. Med. — 1999. — 246. — P. 87—96.
12. De Vriese A. S., Verbeke F., Schrijvers B. F., Lameire N. H. Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure? // Kidney Int. — 2002. — 61. — P. 1199—1209.
13. Ermens A. A., Refsum H., Rupreht J. et al. Monitoring cobalamin inactivation during nitrous oxide anesthesia by determination of homocysteine and folate in plasma and urine // Clin. Pharmacol. Ther. — 1991. — 49. — P. 385—393.
14. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // Nutrition J. — 2015. — 14 (1).
15. Giltay E. J., Hoogeveen E. K., Elbers J. M. et al. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — 83. — P. 550—553.
16. Grubben M. J., Boers G. H., Blom H. J. et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — 71. — P. 480—484.
17. Hackam D. G., Peterson J. C., Spence J. D. 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. — 2000. — 13. — P. 105—110.

18. Konings E. J. M. Dietary folates in human nutrition.— Maastricht: University of Maastricht, 2001.— 151 p.
19. Norlund L., Grubb A., Fex G. et al. 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.— 1998.— 36.— P. 175—178.
20. Nygard O., Refsum H., Ueland P. M. et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine study // Am. J. Clin. Nutr.— 1997.— 65.— P. 136—143.
21. Refsum H., Ueland P. M. Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism // Trends Pharmacol. Sci.— 1990.— 11.— P. 411—416.
22. Schneede J., Refsum H., Ueland P. M. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine // Semin. Thromb. Hemost.— 2000.— 26.— P. 263—279.
23. Schnyder G., Roffi M., Pin R. et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels // N. Engl. J. Med.— 2001.— 345.— P. 1593—1600.
24. Schwaninger M., Ringleb P., Winter R. et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment // Epilepsia.— 1999.— 40.— P. 345—350.
25. Stamler J. S., Osborne J. A., Jaraki O. et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen // J. Clin. Invest.— 1993.— 91.— P. 308—318.
26. Starkebaum G, Harlan J. M: Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine // J. Clin. Invest.— 1986.— 77.— P. 1370—1376.
27. Ubbink J. B., van der M. A., Delport R. et al. The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism // J. Clin. Investig.— 1996.— 98.— P. 177—184.
28. Ueland P. M., Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy // J. Lab. Clin. Med.— 1989.— 114.— P. 473—501.
29. Verhaar M. C., Wever R. M., Kastelein J. J. et al. 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia // Circulation.— 1998.— 97.— P. 237—241.
30. Verhaar M. C., Wever R. M., Kastelein J. J. et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebocontrolled trial // Circulation.— 1999.— 100.— P. 335—338.
31. Vermeulen E. G., Rauwerda J. A., Erix P. et al. Normohomocysteinaemia and vitamintreated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature atherothrombotic cerebrovascular disease // A prospective cohort study. Neth. J. Med.— 2000.— 56.— P. 138—146.
32. Vermeulen E. G.J., Stehouwer C. D.A., Twisk J. W.R. et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B-6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebocontrolled trial // Lancet.— 2000.— 355.— P. 517—522.

Место гипергомоцистеинемии в патогенезе атеросклероза и тромбоза

Л. Б. Малиновская, В. М. Селюк, О. И. Войтович, Б. Б. Кульчицкий

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Патология сердечно-сосудистой системы в настоящее время остается основной причиной инвалидизации и смертности населения всего мира. Несмотря на углубленное изучение патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), распространенность и смертность от данной патологии продолжают неуклонно расти. Данные одного из наибольших исследований — MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) — показали, что наличием классических факторов риска атерогенеза (курение, повышенное систолическое артериальное давление, ожирение и гиперхолестеринемия) невозможно полностью объяснить развитие ССЗ, так как их распространенность достигает 15 % у женщин и 40 % у мужчин. Вследствие этого продолжается поиск новых факторов риска, влияя на которые возможно снизить уровень смертности от ССЗ. Своевременное выявление факторов риска атеросклероза и тромбоза, оценка их влияния на течение заболевания и адекватная патофизиологическая терапия открывают путь к улучшению данной ситуации. Традиционные представления о причинах развития тромбоза и атеросклероза до сих пор не раскрыли механизмы реальных взаимоотношений этих заболеваний, что могло бы помочь проводить профилактику и лечение двух сложных процессов в кровеносных сосудах. Решение данной проблемы возможно, если рассматривать обе патологии с позиции равнозначности нарушения их метаболических процессов. Веществом, которое имеет одновременно атерогенное и тромбоваскулярное действие, является гомоцистеин (ГЦ). Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) может рассматриваться как важный независимый модифицируемый фактор риска развития ССЗ наряду с гиперхолестеринемией и другими факторами риска, такими как курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение и проч., а также как фактор, усиливающий риск развития ССЗ при наличии у пациента перечисленных факторов. На сегодняшний день определение уровня ГЦ в крови является приоритетным методом в клинической диагностике ССЗ во всем мире. Диагностику ГГЦ необходимо проводить скрининговым методом у практически здоровых людей для выявления группы повышенного риска развития ССЗ и проведения профилактических мероприятий относительно его снижения. Поскольку ГЦ является одним из факторов развития атеротромботического процесса, людей с диагностированными ССЗ и ГГЦ необходимо относить к группе лиц с высоким риском развития ССЗ и вести активную тактику относительно нормализации и стабилизации уровня ГЦ в крови, что позволит снизить смертность и, возможно, повысить рождаемость в стране.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, атеросклероз, тромбоз.

Role of hyperhomocisteinemia in pathogenesis of atherosclerosis and thrombosis

L. B. Malinovska, V. M. Selyuk, O. I. Woitovych, B. B. Kulchitsky

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The pathology of the cardiovascular system currently remains a major cause of disability and mortality around the world. Despite the in-depth study of the pathogenesis of cardiovascular disease (CVD), the incidence and mortality from this disease continues to grow steadily. Data of one of the largest studies — MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) — have shown that the presence of classical factors of atherogenesis risk (smoking, high systolic blood pressure, obesity and hypercholesterolemia) cannot fully explain the development of CVD, as their prevalence reaches 15 % in females and 40 % in males. In this regard, the search continues for new risk factors, reduction of which may decrease CVD mortality. Timely detection of risk factors for atherosclerosis and thrombosis, assessment of their impact on the course of the disease and adequate pathophysiological therapy open the way to improvement of this situation. Traditional ideas about the causes of the development of thrombosis and atherosclerosis have yet to reveal the mechanism of the real relationship of these diseases, which could help to carry out the prophylaxis and treatment of the two complex processes in blood vessels. The solution to this problem is possible if we consider both pathologies from perspective of equal significance of violation of their metabolic processes. The substance that has both atherogenic and thrombotic action is homocysteine (HC). Hyperhomocysteinemia (HHC) can be considered as an important independent modifiable cardiovascular risk factor of CVD, along with hypercholesterolemia and other risk factors such as smoking, diabetes, hypertension, obesity and others, as also a factor that increases the risk of developing cardiovascular disease in the presence of the above factors the patient. To date the determination of blood levels of HC is a priority method in the clinical diagnosis of CVD worldwide. The diagnosing of HHC should be carried out by the screening method in healthy people to identify high-risk of cardiovascular disease and take preventive measures against its reduction. Since HC is one of the factors for atherothrombotic process, people diagnosed with CVD and the HHC must be attributed to the group of persons at high risk for CVD. Thus an active tactics is necessary regarding the normalization and stabilization of the HC in the blood, which may reduce mortality and probably increase fertility in the country.

Key words: cardiovascular disease, homocysteine, hyperhomocysteinemia, atherosclerosis, thrombosis.