

УДК 616.151.5-005.6-084:616.13-089.87

ЕВТУШЕНКО С.К., ФИЛИМОНОВ Д.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ЛИЧНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Резюме. Выполненный анализ отечественной и иностранной литературы свидетельствует о том, что гипергомоцистеинемия является важным фактором, влияющим на возникновение и течение ишемического инсульта у молодых людей. Проведенное собственное исследование, включавшее 46 больных с верифицированным ишемическим атеротромботическим инсультом, показало, что острый период инсульта ассоциируется с гипергомоцистеинемией и повышением тромбогенной активности крови. Установлена корреляционная взаимосвязь уровня гомоцистеина с аденозиндифосфатиндуцированной агрегацией тромбоцитов ($r = 0,43$; $p = 0,033$), активностью антитромбина III ($r = 0,46$; $p = 0,036$), содержанием в крови растворимых фибрин-мономерных комплексов ($r = 0,19$; $p = 0,019$), фибриногена ($r = 0,35$; $p = 0,037$), уровнем лактата ($r = 0,37$; $p = 0,046$). В существующие схемы терапии ишемического инсульта предложено внести изменения, достоверно снижающие степень неврологического дефицита и способствующие регрессу тромбогенной активности крови.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, ишемический инсульт, антитромбин III, лактат.

Введение

Цереброваскулярные заболевания, и ишемический инсульт в частности, остаются одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Несмотря на предпринимаемые меры, в развитых странах инсульт уже занимает второе место среди причин смерти, находясь между кардиальной и онкологической патологией [20]. Каждый десятый человек в мире умирает от инсульта, и лишь каждый третий пациент, перенесший инсульт, возвращается к прежней трудовой деятельности. По данным некоторых авторов, прогнозируется дальнейший рост летальности от инсульта в будущем [20, 45].

Проблема инсульта характерна и для Украины: каждый год регистрируется от 100 до 120 тысяч новых случаев, при этом до 32,7 % пациентов, перенесших инсульт, погибают [6]. Особенно остро стоит проблема острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в молодом возрасте. В Украине из всех пациентов, перенесших инсульт, 35,5 % больных трудоспособного возраста, и только 20 % из них возвращаются к трудовой деятельности [1].

Инсульт — клинический синдром, представляющий собой острое нарушение мозгового кровообращения,

характеризующееся внезапным (в течение нескольких минут, часов) появлением очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии [20].

Существуют различные подходы к классификации инсульта. В неврологической практике наибольшее распространение получила классификация Д. Бемфорда, основанная на локализации очага, а также классификация TOAST. Вместе с тем в течение последнего десятилетия четко сформировалась концепция гетерогенного подхода к диагностике и лечению ишемического инсульта. Выделяют 8 его подтипов: атеротромботический, артерио-артериальный, кардиоэмболический, тромбо-

Адрес для переписки с авторами:

Евтушенко Станислав Константинович
83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, ДонНМУ им. М. Горького,
кафедра детской и общей неврологии УНИПО
centerdcp@gmail.com

© Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., Зинкович И.И., 2013
© «Международный неврологический журнал», 2013
© Заславский А.Ю., 2013

тический, лакунарный, гемодинамический и по типу гемореологической микроокклюзии [3, 4, 7]. Несмотря на то что в последнее время все больше увеличивается доля эмболии в развитии инсульта, наиболее распространенным по-прежнему остается атеротромботический подтип [2, 6].

Традиционное представление о развитии инсульта и цереброваскулярной патологии связано с повышенным артериальным давлением, гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, избыточным весом, нарушениями ритма сердца, гиподинамией [51]. Однако крупномасштабное исследование ВОЗ MONICA, проводимое в 21 стране мира, показало, что данные факторы полностью не объясняют развитие ряда сосудистых заболеваний, особенно в молодом возрасте [40]. Благодаря достижениям современной ангионеврологии и кардионеврологии известно более 70 заболеваний, способных привести к ишемическому инсульту у молодых лиц [4].

Рубрификацию подтипов ишемических инсультов и их этиологию у лиц молодого возраста (18–50 лет) можно представить следующим образом (Евтушенко С.К., 2010; Mohr J.R. et al., 1978; Adams H.R. et al., 1993; Bamford J. et al., 1996):

1. Ишемический инсульт (ИИ).
 - 1.1. Тромботический ИИ.
 - 1.1.1. Экстракраниальный стеноз.
 - 1.1.2. Интракраниальный стеноз.
 - 1.2. Болезнь мелких сосудов (лакунарный).
 - 1.3. Кардиоэмболический ИИ.
 - 1.4. Гемодинамический.
 - 1.5. Гемореологический.
 - 1.6. ИИ другой этиологии.
 - 1.6.1. Диссекция артерий.
 - 1.6.2. Заболевания артерий крупного или среднего калибра (болезнь мойя-мойя, фиброзно-мышечная дисплазия, болезнь Рикленгаузена, Бурневиля).
 - 1.6.3. Наследственные формы болезни мелких сосудов.
 - 1.6.4. Коагулопатии.
 - 1.6.5. Метаболические болезни с артериопатией (метаболический синдром, MELAS-, MERRF-синдром, диабет, гипергомоцистеинемия).
 - 1.6.6. Васкулиты (артерииты и артериопатии).
 - 1.7. Причины не ясны.

Таким образом, сегодня уже не возникает сомнения в том, что методы первичной и вторичной профилактики инсультов, основанные на коррекции лишь общеизвестных факторов, не являются достаточно эффективными [4, 22]. Вместе с тем в настоящее время все больше внимания уделяется возрастающей роли метаболических нарушений в развитии инсультов у лиц молодого возраста и детей.

Концепция метаболических расстройств как фактора, приводящего к развитию многих заболеваний, в т.ч. цереброваскулярных, берет свое начало с классических работ Archibald Garrrod, который в 1908 г. на основа-

нии своих наблюдений за больными алкаптонурией сформировал гипотезу «один ген — один энзим». С совершенствованием биохимии и генетики концепция получила дальнейшее развитие. Сегодня к спектру метаболических нарушений относят как наследственные болезни (гликогенозы, MELAS-синдром, синдром Кернса — Сейра, синдром Lesch — Nyhan, болезнь Фабри и др.), так и приобретенные состояния у людей, имеющих наследственную предрасположенность к ним (сахарный диабет, метаболический синдром, гипо- и гипертиреоз, паранеопластические синдромы и др.). Следует отметить, что большинство наследственных дисметаболических синдромов сопровождаются повышением уровня лактата и пирувата в крови и ликворе. Полученные в последнее время данные с использованием позитронно-эмиссионной томографии объективно доказывают, что роль метаболических расстройств в развитии инсультов, особенно у лиц молодого возраста и детей, намного значимее, чем считалось ранее. Согласно исследованиям различных авторов, уточнение этиологии криптогенного инсульта (частота которого в общей популяции ишемического инсульта колеблется от 12 до 25 %) приведет к уменьшению его встречаемости за счет достоверной диагностики метаболических расстройств [4].

Традиционно метаболические расстройства подразделяют на нарушение обмена углеводов, аминокислот, органических соединений, лизосомальные болезни накопления. Однако полученные в последнее время данные свидетельствуют об особой роли патологии обмена серосодержащих кислот. В частности, имеются достоверные сведения о влиянии высоких уровней гомоцистеина на развитие эндотелиальной дисфункции и супрессию антикоагулянтной системы, что имеет важнейшее значение для развития ишемических инсультов [8, 9, 13].

История изучения гомоцистеина берет свое начало в 1932 году, когда выдающийся американский биохимик, лауреат Нобелевской премии Винсент Дю Виньо (Vincent Du Vigneaud) синтезировал новую, неизвестную ранее аминокислоту путем воздействия на метионин серной кислотой. Полученное соединение отличалось от цистеина на один углеродный атом и поэтому было названо «гомоцистеин». Дю Виньо исследовал возможность замены холином и гомоцистеином метионина как важного компонента питания. Однако до 50-х годов прошлого века дальнейшие эксперименты по изучению биологической роли гомоцистеина практически не проводились.

В 1933 году описан клинический случай слабумия, дистопии хрусталика, пороков развития скелета у 8-летнего мальчика. Ребенок погиб от ишемического инсульта. На вскрытии патологоанатом Трейси Меллори (Tracey Mallogy) выявил резкое сужение просвета сонных артерий из-за множества атеросклеротических бляшек — «это был атеросклероз, который можно об-

наружить у пожилых людей» [13]. Примечательно, что в 1965 году у племянника этого ребенка диагностирована гипергомоцистеинурия, не корригируемая приемом пиридоксина [32]. В 1968 году описан случай гомотеинурии у 2-месячного ребенка, вызванной дефектом метионинсинтетазы. На вскрытии было обнаружено атеросклеротическое поражение всех крупных артерий. Эти случаи заинтересовали сотрудника Национального института здравоохранения США Килмера Мак-Калли (Kilmer S. McCully), который в 1969 году впервые высказал предположение о роли гомотеина в развитии цереброваскулярных заболеваний [32].

Гомотеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, синтезируемую эндогенно из метионина [16]. Гомотеин не является витамином и не входит в состав белков организма человека. Обмен гомотеина основан на двух биохимических константах — реметилировании и транссульфировании, именно баланс между этими механизмами и определяет его уровень [16, 32]. Для функционирования обоих путей необходима достаточная концентрация витаминов В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты, которые выступают как коферменты в реакциях реметилирования и транссульфирования [16, 19, 32].

Первым шагом в биосинтезе гомотеина является присоединение к метионину аденозиновой группы от АТФ, реакция катализируется ферментом S-аденозилметионинсинтетазой, в результате чего образуется S-аденозилметионин (SAM). Второй шаг представляет собой трансфер метил-группы к молекула-акцептору. В ходе реакции образуется аденозин, который затем гидролизует до L-гомотеина. Подобные реакции трансметилирования происходят практически в каждой клетке. У L-гомотеина есть два основных пути метаболизма: конверсия при помощи тетрагидрофолата обратно в метионин (с помощью кофактора — кобаламина) или конверсия в L-цистеин [19, 32]. Под действием цистатионин-β-синтазы гомотеин и серин образуют цистатионин, кофактором в данной реакции выступает пиридоксин (витамин В₆). Далее цистатионин может разрушаться цистатионин-γ-лиазой до цистеина и α-кетобутирата, метаболизируемого ферментами до сукцинил-КоА. Серия реакций, превращающая Нсу в цистеин, происходит в печени, почках, тонком кишечнике и поджелудочной железе [33].

Таким образом, биохимическая значимость гомотеина заключается в поддержании эндогенных запасов метионина, быстро расходуемого в реакциях метилирования, а также в возможности сингенеза цистеина и α-кетобутирата, предшественника сукцинил-КоА. Цистеин ввиду высокой реактивности участвует во множестве биохимических процессов. Он является мощнейшим антиоксидантом, играет огромную роль в образовании дисульфидных связей в белках соединительнотканного матрикса, представляет собой один из главных источников сульфидов и необходим в обмене

металлов. Сукцинил-КоА участвует в синтезе ацетил-КоА — сырья для цикла трикарбоновых кислот.

К патологическому накоплению гомотеина могут приводить как генетически детерминированные дефекты в ферментах, участвующих в вышеперечисленных реакциях, так и недостаток витаминов В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты в пищевом рационе [5, 11, 44]. При исследовании полиморфизма по гену метилентетрагидрофолатредуктазы установлено, что у 10–16 % популяции наблюдается гомозиготность по варианту ТТ, носители этого варианта характеризуются повышенным содержанием гомотеина [61]. Недостаточность витаминов группы В также является довольно распространенным явлением в Украине [5], развитых и развивающихся странах [52, 53, 56]. Таким образом, создаются предпосылки для широкого распространения гипергомотеинемии в популяции.

Согласно современным представлениям, кроме физиологической функции, гомотеин обладает многокомпонентным патогенетическим действием. Он повреждает тканевые структуры артерий, инициируя высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления [10, 19, 26, 30, 35, 38, 48]. Его накопление приводит к разрыхлению стенок артерий, образованию локальных дефектов в эндотелии, что, в свою очередь, ведет к оседанию на сосудистую стенку холестерина и кальция [54, 59, 63, 65].

Гомотеин является потенциальным прокоагулянт-ом благодаря способности ингибировать антитромбин III, протеин С и активировать V и XII факторы, что имеет особую важность для развития атеротромботических и кардиогенных ишемических инсультов [22, 43, 62, 67]. Воздействуя на тканевое дыхание и вызывая окисление липопротеидов низкой плотности и других компонентов атеросклеротической бляшки, гомотеин провоцирует оксидантный стресс в эндотелиальных клетках [69]. Кроме того, ингибируя фермент NO-синтетазу, он блокирует синтез оксида азота — мощного эндогенного вазодилатора [26].

В зависимости от уровня гомотеина в крови различают несколько форм гипергомотеинемии, которые представлены в табл. 1 [36].

Тяжелая форма гомотеинемии имеет яркие клинические проявления, такие как тромбозы в детском возрасте, поражение магистральных артерий, часто сочетается с различными пороками развития. Вместе с тем полученные в последнее время данные свидетельствуют о том, что умеренная и даже легкая форма гомотеинемии имеет важное клиническое значение и требует терапевтической коррекции.

Обзор основных клинических исследований

В течение десятилетий с момента открытия гомотеина проведено множество клинических и эпидемиологических исследований [11, 13, 15, 21, 24,

Таблица 1. Формы гипергомоцистеинемии (по Lentz S.R. и Haynes W.G., 2004)

Форма гипергомоцистеинемии	Уровни гомоцистеина, мкмоль/л	Основные причины
Легкая	10–30	1) гетерозиготность по дефектному гену цистатионин-бета-синтазы; 2) гомозиготность по замене основания С677Т в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы; 3) почечная недостаточность; 4) небольшой дефицит фолиевой кислоты и витамина В ₁₂ ; 5) гипотиреоз; 6) алкоголизм; 7) ятрогенные причины (прием фенитоина, изониозида, фибратов, леводопы)
Умеренная	30–100	1) почечная недостаточность; 2) умеренный дефицит В ₁₂ ; 3) выраженный дефицит фолатов
Тяжелая	> 100	1) наследственная гомоцистеинурия вследствие гомозиготности по дефектным генам энзимов биосинтеза метионина — цистатионин-β-синтазе или 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазе; 2) наследственные нарушения утилизации витамина В ₁₂ ; 3) выраженный дефицит витамина В ₁₂

25, 27]. Установлено, что повышение артериального гомоцистеина является независимым фактором риска развития сосудистых заболеваний [27]. Результаты исследований Physicians' Health Study, the Nurses' Health Study, the European Concerted Action Study и Hordaland Homocysteine Study выявили четкую корреляцию между уровнем гомоцистеина и риском развития цереброваскулярных заболеваний. Метаанализ опубликованных исследований показывает, что повышение уровня гомоцистеина является индуктором атерогенеза. По приблизительным оценкам снижение уровня гомоцистеина до 10 мкмоль/л могло бы предотвратить или отсрочить развитие цереброваскулярной патологии у 15–40 % населения [66].

Р.М. Kanani и соавторы на экспериментальных моделях на животных доказали, что повышение уровня гомоцистеина провоцирует оксидантный стресс, нарушает функцию эндотелия и увеличивает тромбогенную активность крови, что в комплексе приводит к развитию атеросклероза.

Метаанализ 27 исследований, включающих более 4000 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и такую же контрольную группу, показал, что гомоцистеин является независимым фактором риска развития патологии коронарных, церебральных и периферических сосудов. Установлено, что повышение уровня общего гомоцистеина на каждые 5-мкм сопровождается увеличением риска развития коронарных заболеваний на 60 % у мужчин и 80 % у женщин [25, 36]. Множество наблюдательных исследований подтверждают имеющиеся данные об ассоциации гипергомоцистеинемии и цереброваскулярных болезней. Крупномасштабное исследование European Concerted Action Project, включавшее 750 мужчин и женщин с

различными сосудистыми заболеваниями, а также контрольную группу из 800 человек, показало, что гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска сосудистой патологии. Установлено, что у лиц с высоким уровнем гомоцистеина риск развития цереброваскулярного заболевания в 2,2 раза выше, чем у лиц с относительно нормальным содержанием гомоцистеина в крови [55, 56, 60, 62].

Другие исследования демонстрируют похожие результаты. Метаобзор проспективных наблюдательных исследований показал, что повышение уровня гомоцистеина на 25 % (т.е. 3 мкмоль/л) ассоциируется с увеличением риска развития инсульта на 19 %. Подобные результаты были получены при ретроспективном анализе историй болезни 16 849 пациентов. При обзоре других 42 работ только в 6 из них не выявлено четкой связи гипергомоцистеинемии и смертности от сосудистых заболеваний [14]. Одно из наиболее убедительных исследований проведено Ottar Nygard и коллегами. В течение 4,6 года они наблюдали за группой пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС): только 3,6 % больных с уровнем гомоцистеина ниже 9 мкм погибли за время исследования, в то время как в группе с гипергомоцистеинемией выше 15 мкм умерло 24,5 % пациентов [34].

Целый ряд популяционных исследований показал, что гипергомоцистеинемия фиксируется у детей, перенесших ишемический инсульт, в 4,4 раза чаще, чем в контрольной группе [27].

При исследовании полиморфизма по гену метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), связанного с заменой 677С→Т, установлено, что у 10–16 % популяции наблюдается гомозиготность по варианту ТТ, носители этого варианта характеризуются повышенным содержанием Нсу. Генотип с заменой 677С→Т в

гене MTHFR предрасположен к повышенному риску дефектов нервной трубки и сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Особенно интересны результаты исследований проф. И.С. Зозули и соавторов (2011). Показано постепенное увеличение содержания гомоцистеина в плазме от острого периода инсульта к стадии последствий [5]. Подобные результаты получены и в работах Reser Aygal I, Dilcan Kotan (2008), выявлено увеличение концентрации гомоцистеина в плазме и цереброспинальной жидкости от острой стадии инсульта к последствиям [48]. В настоящий момент в литературных источниках нет единого объяснения данного факта. Не исключено, что не только повышение уровня гомоцистеина вызывает оксидантный стресс, но и наоборот, т.е. в условиях хронической гипоксии создаются условия для патологического накопления гомоцистеина, возможно, за счет истощения антиоксидантных систем, тем самым приводя к возникновению «порочного круга».

Таким образом, не вызывает сомнений, что гомоцистеинемия выступает предиктором сосудистых заболеваний. Более того, повышение уровня гомоцистеина является одним из звеньев патогенеза атеросклероза и эндотелиальной дисфункции. Вместе с тем в литературе встречаются и противоречивые сведения о влиянии гомоцистеинемии на развитие ишемического инсульта. Исследование TheNorwegianVitamintrial, проведенное среди 4749 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, показало, что, несмотря на 30% понижение уровня гомоцистеина на фоне приема фолиевой кислоты и витамина B₆, сохранялся такой же риск развития ОНМК и повторного инфаркта, как и в группе пациентов, получавших плацебо [51]. Исследование HOPE-2, включающее более 5000 лиц с ИБС и сахарным диабетом, также показало противоречивые результаты. Было отмечено снижение риска развития ишемического инсульта на 25 % по сравнению с контрольной группой, однако гомоцистеинснижающая терапия практически не повлияла на показатели смертности [38].

Существует несколько теорий, способных объяснить диссоциацию полученных данных. Считается, что гомоцистеин вызывает деградацию и блокирование синтеза «долгоживущих» пептидов, таких как коллаген, эластин и протеингликаны. Он способен разрушать дисульфидные мостики в протеинах, что ведет к их грубым структурным и функциональным нарушениям. Такие отсроченные эффекты тяжело оценить в относительно коротких клинических исследованиях, проведенных среди лиц с уже имеющейся сосудистой патологией [27, 28, 33].

Следует также отметить, что в дизайне исследований по влиянию гомоцистеинснижающей терапии имеется определенное количество изъянов. Исследование VISP, проводимое среди выживших после инсульта, не выявило какого-либо положительного эффекта от вторичной профилактики гомоцистеинемии, однако

при анализе подгруппы пациентов с уточненным отсутствием почечной недостаточности и синдрома мальабсорбции отмечено снижение риска повторных ОНМК и ИМ в 21 % случаев. Только у 19 % участников HOPE-2 был измерен уровень гомоцистеина по прошествии 5 лет. При проведении исследования NORVIT в группу пациентов, принимающих плацебо, включено значительное количество больных, которым была проведена коронарная ангиопластика. Таким образом, достоверность результатов некоторых исследований вызывает сомнения [33]. К тому же сегодня выполняется явно недостаточно работ, направленных на выявление взаимосвязи гомоцистеина с другими факторами развития сосудистой патологии.

Таким образом, возникает необходимость в исследовании уровня гомоцистеина у пациентов с цереброваскулярной патологией и факторами риска ее развития в комплексе с маркерами оксидантного стресса, гипоксии и других метаболических расстройств.

Взаимосвязь нарушения лактат-пируватной активности и обмена гомоцистеина при ишемическом инсульте

Для развития ишемической пенумбры имеют особое значение уровни лактата и пирувата. Исследование соотношения лактат/пируват активно применяется в детской неврологии для диагностики MELAS-синдрома и других митохондриальных заболеваний, а также в медицине критических состояний. Однако в литературе имеются сообщения об изменении данного показателя и при иных патологиях, таких как ишемический и геморрагический инсульты, пролапс митрального клапана [67]. Таким образом, изменение соотношения лактат/пируват считается маркером оксидантного стресса и гипоксии (Debray F., Mitchell G., 2007). Данное соотношение отражает равновесие между продуктом и субстратом реакции, катализируемой лактатдегидрогеназой (ЛДГ). Оно коррелирует с цитоплазматическим уровнем NADH:NAD⁺ и может быть использовано как мера окислительно-восстановительного потенциала клетки (Robinson В.Н., 2001). В случае гипоксии окисление пирувата уменьшается и соотношение лактат/пируват сдвигается в сторону лактата (Wexler I.D., Hemalatha S.G., McConnell J., 1997).

Вместе с тем сегодня накоплены многочисленные факты, ставящие под сомнение традиционные взгляды на роль лактата в развитии ацидоза. В конце 90-х годов прошлого столетия G. Brooks показал, что транспортеры монокарбоновых кислот (лактата и пирувата) присутствуют не только в саркомере, но и на мембранах митохондрий мышечных клеток. Что особенно важно, позже эти же транспортеры были обнаружены и в митохондриях нейронов разных зон головного мозга (Hashimoto T., 2008). Эти и другие работы легли в основу концепции «внутриклеточных лактатных челноков». Данный механизм обеспечивает перемещение в мито-

хондрии лактата, постоянно и, главное, независимо от насыщения кислородом образующегося в цитоплазме клеток. Другим важным этапом для понимания роли лактата стало обнаружение в митохондриях лактатдегидрогеназы, что было многократно подтверждено, в т.ч. и иммуногистохимически, и с применением электронной микроскопии, и методом вестерн-блота (Brooks, 2002; Hashimoto, 2006; Schurr, 2007; Atlante, 2007). Эти два открытия — наличие на мембранах митохондрий ТМК и присутствие в этих органеллах ЛДГ — необходимые и достаточные компоненты для окисления в митохондриях не только пирувата, но и лактата (Gladden, 2008). Таким образом, наличие внутриклеточных лактатных челноков может протезировать (замещать) работу известных классических глицерофосфатного и малат-аспартатного челноков, роль которых сводится к регенерации цитоплазматического пула окисленного НАД — поддержанию окислительно-восстановительного потенциала в цитозоле и митохондриях (Gladden, 2004). Таким образом, сегодня выдвинуто мнение, что лактат является сигнальной молекулой, способствующей поддержанию редокс-потенциала — важного условия для эффективного бета-окисления жирных кислот, особенно в условиях дефицита глюкозы (Зинкович И.И., 2012). Кроме того, ряд исследований доказывает обмен лактатом между нейронами и клетками глии у млекопитающих, что свидетельствует о регуляторной функции лактата на тканевом уровне.

Развитие ишемического инсульта сопровождается изменением активности многих маркеров, среди которых имеются лактат, пируват, оксид азота, гомоцистеин, показатель перекисного окисления липидов (Kernagis D.N., Laskowitz D.T., 2012). Но вместе с тем в доступной нам литературе мы не нашли работ, в которых вышеперечисленные факторы изучались бы совместно в острый и подострый периоды инсульта.

Вышесказанное обосновывает необходимость изучения роли гомоцистеина как звена патогенеза сосудистой патологии наряду с определением лактат-пируватной активности. Данное исследование является основой для совершенствования патогенетической терапии в различных фазах инсульта и профилактики цереброваскулярных заболеваний у лиц молодого и среднего возраста.

Возможности профилактики и лечебной коррекции гипергомоцистеинемии

Наряду с анализом других метаболических факторов исследование уровня гомоцистеина должно быть неотъемлемым компонентом диагностического комплекса, особенно у пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Если содержание гомоцистеина находится в пределах 4–8 мкмоль/л, маловероятно, что он может способствовать развитию сосудистой патологии. Тем не менее

каждому человеку необходимо включение в рацион продуктов, богатых витаминами группы В, в том числе фолиевой кислотой. Последняя в достаточном количестве содержится в зеленых овощах, бобовых, цитрусовых. Витамин В₁₂ содержится в мясе, молоке, рыбе (особенно в лососе). Высокое содержание витамина В₆ — в мясе птиц, рыбе, орехах.

Данная диета соответствует популярной в настоящее время концепции функционального питания — включения в рацион продуктов, предназначенных для систематического употребления всеми возрастными группами, снижающих риск развития заболеваний, связанных с питанием, и улучшающих здоровье за счет наличия в их составе функциональных пищевых ингредиентов (Россия, ГОСТ 52349-2005). Функциональные продукты не являются биологически активными добавками, так как они содержат полезный компонент в традиционной форме и в физиологической концентрации.

У пациентов с гипергомоцистеинемией, помимо диеты, может потребоваться медикаментозная коррекция. В случае повышения уровня гомоцистеина до 8–12 мкмоль/л необходимо добавить в дневной рацион 3 мг витамина В₆, 400 мкг фолиевой кислоты и 100 мкг витамина В₁₂.

При гипергомоцистеинемии 10–14 мкмоль/л, а также при наличии дополнительных факторов риска, таких как курение, целесообразно назначить 10 мг витамина В₆, 1000 мкг фолиевой кислоты и 100 мкг витамина В₁₂ наряду с более строгой диетой.

При наличии в наследственном анамнезе инсультов, инфарктов, а также при уменьшении содержания липопротеидов высокой плотности и уровне гомоцистеина 12–20 мкмоль/л необходимо принимать 50 мг витамина В₆, 2000 мкг фолиевой кислоты и 500 мкг витамина В₁₂. Если в анамнезе имеются эпизоды стенокардии, ИБС, почечная недостаточность, то дозы витаминов необходимо повысить: витамин В₆ — 100 мг, фолиевая кислота — 5000 мкг, В₁₂ — 1000 мг.

Анализ собственных наблюдений

В литературе мы не обнаружили исследований, направленных на изучение роли гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста. В связи с этим и была поставлена задача: оценить влияние гомоцистеина на состояние свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза, а также на показатели лактат-пируватной активности в острый период ишемического инсульта, преимущественно у лиц молодого возраста. Для исследования был выбран атеротромботический подтип ишемического инсульта, так как формирование тромба при этом подтипе является результатом дисбаланса различных компонентов системы гемостаза и особенно нарушения функции эндотелия, реализующегося через патологическое действие гомоцистеина.

Цель работы: определение уровня гомоцистеина и его взаимосвязи с показателями системы гемостаза

(активность антитромбина III, аденозиндифосфатиндуцированная агрегация тромбоцитов, растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибриноген), показателями лактат-пируватного обмена у пациентов в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта и разработка медикаментозной коррекции.

Материалы и методы

В отделении ангионеврологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины мы наблюдали 46 пациентов (в возрасте от 39 до 50 лет, 22 женщины и 24 мужчины) с верифицированным атеротромботическим ишемическим инсультом в остром периоде. Больные были разделены на 2 группы, репрезентативные по полу и возрасту. Основную группу составили 32 пациента. Контрольную группу составили 14 пациентов, не получавших препараты, влияющие на уровень гомоцистеина.

Всем пациентам проведен тщательный неврологический осмотр с применением шкал NIHSS, индекса Бартел. Дополнительные методы обследования включали МРТ головного мозга с МР-ангиографией, триплексное сканирование магистральных артерий головы, ЭхоКГ.

Помимо общеклинических анализов, развернутой липидограммы, проводили иммуноферментный анализ уровня гомоцистеина плазмы (иммунохимический анализатор АБВОТТ Architect i2000 с хемилюминесцентной технологией Chemiflex). Уровни лактата и пирувата определяли колориметрическим методом. Нормальные показатели лактата, пирувата и гомоцистеина были определены у 16 практически здоровых лиц молодого возраста (от 20 до 36 лет), проходящих профосмотр на базе Дорожной клинической больницы станции Донецк. Также выполнялась коагулограмма, включавшая оценку аденозиндифосфатиндуцированной агрегации (АДФ-АГ) тромбоцитов (в качестве индуктора агрегации применяли 2,5 мкМ аденозиндифосфата), содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), фибриногена, активности антитромбина III (АТ III). Исследования гемостаза выполняли на автоматиче-

ском коагулометре Humaclot DUO, с использованием реагентов фирмы Instrumentation Laboratory (США). Мониторинг показателей гомоцистеина, лактата, пирувата и системы гемостаза проводили в первые, седьмые и двадцать восьмые сутки.

Результаты обрабатывали статистически с применением программных пакетов Microsoft Excel 14.0 и IBMSPSS 12.0. С учетом небольшого объема выборки для оценки различий между исследуемыми группами применялись непараметрические тесты с расчетом U-критерия Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

После проведенного клинико-неврологического обследования 46 больных установлено, что у 21 пациента ишемический очаг локализовался в левом полушарии, у 18 пациентов — в правом и у 7 пациентов — в бассейне основной артерии. Ведущими клинико-неврологическими синдромами были выраженный или глубокий гемипарез, вестибулоатактический синдром, речевые расстройства, бульбарный синдром. Средние показатели по шкале NIHSS составили $12,36 \pm 1,20$ балла, средняя сумма баллов по шкале Бартел — $45,2 \pm 3,4$ балла. Выявленные при обследовании больных факторы риска развития инсульта представлены в табл. 2.

Таким образом, ведущим фактором, способствовавшим развитию атеротромботического ишемического инсульта у пациентов как основной, так и контрольной группы, являлась артериальная гипертензия в сочетании с гиперхолестеринемией.

Как видно из табл. 3, нарушения гемостаза у больных обеих групп в остром периоде атеротромботического инсульта были представлены гипергомоцистеинемией, снижением активности антитромбина III, усилением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышенным содержанием РФМК и фибриногена, что говорит о состоянии гиперкоагуляции.

Острый период ишемического инсульта у пациентов сочетался с гиперлактатемией, некоторым повышением пирувата и сдвигом соотношения лактат/пируват в сторону лактата, что видно из табл. 4.

Таблица 2. Факторы риска развития инсульта у обследуемых пациентов

Фактор риска	Количество пациентов, абс. (%)
Артериальная гипертензия	32 (70)
Сахарный диабет II типа	10 (22)
Гиперхолестеринемия	36 (78)
Критический стеноз прецеребральных сосудов по данным триплексного сканирования (> 70 %)	12 (26)
Некритический стеноз прецеребральных сосудов (< 70 %)	29 (63)
Метаболический синдром (артериальная гипертензия, подагра, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение)	17 (43)
Сочетание нескольких факторов риска	38 (83)

Проведенный корреляционный анализ выявлял статистически значимую взаимосвязь уровня гомоцистеина с АДФ-агрегацией тромбоцитов ($r = 0,44$; $p = 0,033$), активностью антитромбина III ($r = 0,46$; $p = 0,036$), содержанием в крови РФМК ($r = 0,19$; $p = 0,019$), фибриногена ($r = 0,35$; $p = 0,037$), уровнем лактата ($r = 0,37$; $p = 0,046$), что подтверждает влияние гомоцистеина на активность свертывающей и особенно противосвертывающей системы гемостаза, преимущественно за счет ингибирования антитромбина III, а также на лактатный обмен.

Все пациенты получали базисную терапию ишемического инсульта с применением актовегина 1000–2000 мг в сутки в/в капельно в течение 10–12 дней с переходом на струйное введение 10,0 мл раствора в сутки, цераскона 1000 мг 1–2 р/сутки в/в капельно 14 дней с переходом

на пероральный прием, антиоксидантов (мексидол, нейротропин 300 мг в сутки в/в струйно с переходом на в/м инъекции), противоотечных препаратов (L-лизина эсцинат 10,0 на 150–200 мл физр-ра в/в кап. 1 р/д № 7–10, фуросемид 2,0 в/м 1–2 р/д), антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота 150–300 мг в сутки, клопидогрель 75 мг в сутки), гипотензивных препаратов (блокаторы Са-каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов АТ-2, диуретики), статинов (аторвастатин 20–40 мг в сутки).

Полученные результаты, подтверждающие прокоагулянтную активность гомоцистеина, диктовали необходимость проведения в основной группе терапии, направленной на снижение его уровня. С учетом данных литературы о влиянии витаминов группы В на активность основных ферментов, участвующих в

Таблица 3. Показатели системы гемостаза и уровня гомоцистеина в исследуемых группах в первые сутки

Показатель	Норма	Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 14)
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,63 ± 1,42	16,52 ± 0,82*	16,34 ± 0,78*
АДФ-АГ, %	25,5 ± 1,7	45,30 ± 2,27*	44,80 ± 3,24*
РФМК, мг/100 мл	3,38 ± 0,02	4,40 ± 0,44*	4,53 ± 0,76*
Фибриноген, г/л	2,90 ± 1,56	4,55 ± 0,22*	4,56 ± 0,48*
Активность антитромбина III, %	93,0 ± 11,2	79,70 ± 4,48**	80,10 ± 4,79**

Примечания: АДФ-АГ — аденозиндифосфатиндуцированная агрегация тромбоцитов; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$ (уровни гомоцистеина и показатели системы гемостаза в основной и контрольной группах достоверно отличаются по сравнению с нормой).

Таблица 4. Показатели лактат-пируватного обмена в исследуемых группах в первые сутки

Показатель (венозная кровь)	Норма	Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 14)
Лактат, ммоль/л	1,30 ± 0,32	7,20 ± 2,34*	6,94 ± 1,78*
Пируват, ммоль/л	0,065 ± 0,080	0,16 ± 0,06	0,18 ± 0,04
Соотношение лактат/пируват, ед.	8,30 ± 1,24	45,40 ± 5,44*	47,53 ± 6,32*

Примечания: * — $p < 0,01$ (уровни лактата и соотношение лактат/пируват в основной и контрольной группах достоверно отличаются по сравнению с нормой).

Таблица 5. Показатели системы гемостаза и уровня гомоцистеина в исследуемых группах на 28-е сутки пребывания в стационаре

Показатель	Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 14)
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,20 ± 0,58**	15,40 ± 0,75**
АДФ-АГ, %	28,7 ± 2,6*	37,30 ± 1,06*
РФМК, мг/100 мл	3,50 ± 1,24	4,13 ± 1,09
Фибриноген, г/л	3,10 ± 0,14	3,80 ± 0,22
Активность антитромбина III, %	96,80 ± 1,24*	86,20 ± 2,57*

Примечания: АДФ-АГ — аденозиндифосфатиндуцированная агрегация тромбоцитов; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (значения показателей гомоцистеина, АДФ-АГ тромбоцитов и активности антитромбина III в основной и контрольной группах после лечения достоверно отличаются).

Таблица 6. Показатели лактат-пируватного обмена в исследуемых группах на 28-е сутки пребывания в стационаре

Показатель	Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 14)
Лактат, ммоль/л	1,700 ± 0,045	3,32 ± 1,78
Пируват, ммоль/л	0,120 ± 0,037	0,130 ± 0,021
Соотношение лактат/пируват, ед.	14,30 ± 2,31*	25,50 ± 3,56*

Примечание: * — статистически значимые различия в соотношении лактат/пируват в исследуемых группах, $p < 0,05$.

Таблица 7. Динамика неврологического дефицита в исследуемых группах на 1-е и 28-е сутки пребывания в стационаре

Шкала	Основная группа (n = 28)		Контрольная группа (n = 12)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
NIHSS	12,42 ± 1,20	6,14 ± 0,86	12,70 ± 1,14	8,0 ± 1,2
Индекс Бартел	44,3 ± 3,6	82,2 ± 3,9	46,4 ± 3,9	72,00 ± 5,51

Примечания: NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья (*National Institutes of Health Stroke Scale*); значения показателей в основной и контрольной группах после лечения достоверно отличаются ($p < 0,05$).

обмене гомоцистеина, — цистатионинсинтазы и метилтрансферазы [10, 12, 15], помимо базисной терапии, пациентам в контрольной группе назначались инъекции нейробиона 3,0 в/м через день № 7 с последующим переходом на прием 1 табл. 2 р/д в течение месяца, а также фолиевая кислота 5 мг в сутки.

К моменту выписки пациента из неврологического отделения было проведено повторное клинико-лабораторное исследование, результаты которого представлены в табл. 5 и 6.

Как видно из приведенных выше таблиц, в основной группе наблюдается статистически достоверное снижение уровня гомоцистеина, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и увеличение активности анти-тромбина III. В группе пациентов, не получавших препараты, влияющие на уровень гомоцистеина, напротив, отмечается его дальнейший рост по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,029$), что соответствует данным литературы [4] и, по-видимому, свидетельствует о возможном истощении антиоксидантных систем. В обеих группах зафиксировано снижение лактата, однако в основной группе имеется тенденция к более быстрому регрессу его уровня.

Данные неврологического статуса соответствовали динамике лабораторных показателей. Динамика неврологического дефицита согласно шкалам NIHSS и Бартел в основной и контрольной группах представлена в табл. 7.

После проведенного лечения состояние большинства пациентов значительно улучшилось: гемипарез регрессировал до степени умеренного, улучшилась речь, функция передвижения и самообслуживания. Однако, как видно из табл. 4, наибольший регресс неврологического дефицита отмечался в группе пациентов, получавших препараты, снижающие уровень гомоци-

стеина. Следует заметить, что в этой группе, помимо восстановления моторной функции, в большей степени улучшились память, внимание, стабилизировался фон настроения, что, по-видимому, свидетельствует о благоприятном влиянии гомоцистеинснижающей терапии на когнитивную сферу.

После выписки из неврологического отделения, помимо общепринятой схемы вторичной профилактики инсульта (прием аторвастатина 20–40 мг в сутки, аспирин 75–150 мг в сутки или клопидогреля 75 мг в сутки, гипотензивных препаратов, ограничение соли, контроль АД), пациентам было рекомендовано соблюдать диету с высоким содержанием витаминов группы В (зеленые овощи, бобовые, нежирное мясо, рыба, ограничение творога), принимать курсы фолиевой кислоты и таблетированных витаминов группы В в течение месяца в весенне-осенний период, а также контроль уровня гомоцистеина, коагулограммы, липидограммы 1 раз в месяц в течение 6 месяцев и далее 1 раз в квартал. Также, учитывая достоверный регресс прокоагулянтной активности крови на фоне гомоцистеинснижающей терапии, возможно уменьшение доз антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов под контролем показателей свертывания на фоне соблюдения вышеуказанной диеты и курсового приема витаминов группы В и фолиевой кислоты.

Выводы

Анализ иностранной и отечественной литературы свидетельствует о том, что нарушение обмена гомоцистеина является важным фактором, влияющим на возникновение и течение ишемического инсульта, особенно у молодых людей. Высокий уровень гомоцистеина нуждается в терапевтической коррекции. Проведенное собственное исследование подтверждает

данный факт. Показано, что гомоцистеин увеличивает тромбогенный потенциал крови за счет повышения агрегационной способности тромбоцитов и угнетения антикоагуляционных механизмов, в частности активности антитромбина III. Высокий уровень гомоцистеина провоцирует оксидантный стресс за счет нарушения лактат-пируватного обмена. Таким образом, помимо общепринятой схемы, рекомендуется включение в состав комплексной терапии атеротромботического инсульта препарата нейробион, содержащего комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂ в необходимой терапевтической дозе, и фолиевой кислоты в острый и подострый периоды, что доказанно улучшает эффективность лечения, способствует снижению тромбогенной активности крови и является одним из важных механизмов вторичной профилактики инсульта, особенно у лиц молодого и трудоспособного возраста.

Список литературы

1. Дзяк Л.А. Инсульт у пациентов молодого возраста / Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко // *Практическая ангионеврология*. — 2010. — № 2. — С. 9-14.
2. Евтушенко С.К. Гетерогенный ишемический инсульт у детей / С.К. Евтушенко // *Новости медицины и фармации*. — 2010. — № 370. — С. 56-61.
3. Евтушенко С.К. От безмолвных болезней малых сосудов к немым инфарктам / С.К. Евтушенко // *Материалы конференции «Рациональная фармакотерапия в неврологии»*. — К., 2013. — С. 62-68.
4. Зинкович И.И., Шатова О.П., Трунова О.А. Влияние лактата на миграционную активность лейкоцитов периферической крови // *Университетская клиника (Донецк)*. — 2010. — Т. 6, № 1-2. — С. 49-51.
5. Зозуля І.С. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку і перебігу ішемічного інсульту / Зозуля І.С., Шевчук В.І., Безсмертна Г.В. — К.: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 2011. — С. 34-36, 124-25.
6. Мищенко Т.С. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта / Т.С. Мищенко, Н.В. Овсянникова, В.В. Лебединец // *Международный медицинский журнал*. — 2011. — № 3. — С. 27-32.
7. Суслина З.А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. — 2007. — С. 250-259.
8. Федин А.И. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта / А.И. Федин, В.С. Ефимов, А.З. Кашежева, М.А. Кромм // *Журнал неврологии и психиатрии (Приложение «Инсульт»)*. — 2002. — № 6. — С. 24-28.
9. Филимонов Д.А. Взаимоотношения гомоцистеина с системой гемостаза и возможности медикаментозной коррекции у пациентов с цереброваскулярной патологией и факторами риска ее развития / Д.А. Филимонов, С.К. Евтушенко, Д.Ш. Дюба, В.А. Симонян // *Український вісник психоневрології*. — 2012. — Т. 20, № 3 (72). — С. 147.
10. Perna A.F. Homocysteine and oxidative stress / A.F. Perna, D. Ingrassio, N.G. De Santo // *Amino Acids*. — December 2003. — Vol. 25, Issue 3-4. — P. 409-417.
11. Albert C.M., Cook N.R., Gaziano J.M., Zaharris E., MacFadyen J., Danielson E., Buring J.E., Manson J.E. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial // *JAMA*. — 2008. — 299. — 2027-2036.
12. Andrew H. Ford. Plasma homocysteine and MTHFR C677T polymorphism as risk factors for incident dementia / Andrew H. Ford, Leon Flicker, Helman Alfonso, Graeme J. Hankey, Paul E. Norman, Frank M. van Bockxmeer, Osvaldo P. Almeida // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2012. — 83. — 70-75. doi:10.1136/jnnp.2011.242446
13. Anthony S. Wierzbicki. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence / Anthony S. Wierzbicki // *Diabetes and Vascular Disease Research*. — 2007. — 4. — 143. DOI: 10.3132/dvdr.2007.033
14. A. David Smith, Per M. Ueland et al. // *The Hordaland Homocysteine Study: A Community-Based Study of Homocysteine, Its Determinants, and Associations with Disease*.
15. Bona K.H., Njolstad I., Ueland P.M., Schirmer H., Tverdal A., Steigen T., Wang H., Nordrehaug J.E., Arnesen E., Ras-mussen K. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction (PDF) // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354 (15). — 1578. doi:10.1056/NEJMoa055227. PMID 16531614
16. Champe P., Harvey R. *Biochemistry. Lippincott's Illustrated Reviews 4th ed.* / P. Champe, R. Harvey. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. — P. 261-276.
17. Coen D.A. Stehouwer. Homocysteine-lowering treatment: an overview / Coen D.A. Stehouwer, Coen van Guldener // *Expert Opinion on Pharmacotherapy* — 2001. — № 2 (9). — P. 1449-1460.
18. Collins R., Armitage J. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine. — 2008: http://directnews.americanheart.org/extras/pdfs/search_slides.pdf Accessed June 1, 2009.
19. Dietrich-Muszalska A., Malinowska J., Olas B. et al. The oxidative stress may be induced by the elevated homocysteine in schizophrenic patients // *Neurochem. Res.* — 2012. — 37 (5). — 1057-62. doi:10.1007/s11064-012-0707-3
20. Donnan G. Stroke / G. Adonnan, M. Fisher, M. Macleod, S. M. Davis // *The Lancet*. — 2008. — № 371. — P. 1612-1623.
21. Elsayed Z. Soliman. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention / Elsayed Z. Soliman // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 2007. — № 86. — P. 1563-1568.
22. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., Appel L.J., Braun L.T., Chaturvedi S., Creager M.A., Culebras A., Eckel R.H., Hart R.G., Hinchey J.A., Howard V.J., Jauch E.C., Levine S.R., Meschia J.F., Moore W.S., Nixon J.V., Pearson T.A. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. — 2010 Dec. — 6.
23. Gugliucci A. Antithrombin activity is inhibited by acrolein and homocysteine thiolactone: Protection by cysteine / Gugliucci A. // *Life Sci.* — 2008. — № 82 (Feb 13). — P. 413-418.
24. Havva Sahin Kavakli. Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Patients / Havva Sahin Kavakli, Neriman Defne Altintas, Tanriverdi Fatih // *Journal of Academic Emergency Medicine*. — 2010. DOI: <http://www.doaj.org/doi/jfunc=openurl&genre=article&issn=1305760X&date=2010&volume=09&issue=04&page=169>

25. Helga Refsum. *The Hordaland Homocysteine Study: A Community-Based Study of Homocysteine, Its Determinants, and Associations with Disease.*
26. *Homocysteine Impairs the Nitric Oxide Synthase Pathway / Markus C., Stuhlinger P.S., Tsao Jeng-Horng Her., M. Kimoto et al. // Circulation. — 2001. — № 104. — P. 2569-2575.*
27. *Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // JAMA. — 2002. — 288. — 2015-2022.*
28. *Howard V.J., Sides E.G., Newman G.C., Cohen S.N., Howard G., Malinow M.R., Toole J.F. Changes in plasma homocysteine in the acute phase after stroke // Stroke. — 2002. — 33. — 473-78.*
29. *Jardine M.J., Kang A., Zoungas S., Navaneethan S.D., Ninomiya T., Nigwekar S.U., Gallagher M.P., Cass A., Strippoli G., Perkovic V. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis // BMJ (Clinical research ed.). — 2012. — 344: e3533. PMC 3374481.*
30. *Karolczak K. Mechanism of Action of Homocysteine and Its Thiolactone in Hemostasis System / K. Karolczak, B. Olas // Physiology — 2009. — № 58 — P. 623-633.*
31. *Kernagis D.N. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease / Kernagis D.N., Laskowitz D.T. // Ann Neurol. — 2012. — № 71 (3). — P. 289-303.*
32. *Kilmer S. McCully. Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation / Kilmer S. McCully // Ann Clin. Lab. Sci. — 2009. — Vol. 39, № 3. — P. 219-232.*
33. *Kilmer S. McCully. The Biomedical Significance of Homocysteine / Kilmer S. McCully // Journal of Scientific Exploration. — 2001. — Vol. 15, № 1. — P. 5-20.*
34. *Lee M., Hong K.S., Chang S.C., Saver J.L. Efficacy of homocysteine lowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis // Stroke. — 2010. — 41. — 1205-1212.*
35. *Liao D., Tan H., Hui R., Wang H. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance // Circ. Res. — 2006. — 99. — 598-606.*
36. *Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor // Clev. Clin. J. Med. — 2004. — V. 71. — P. 729-734.*
37. *Lonn E. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease / E. Lonn, S. Yusuf, M.J. Arnold et al. // The New England Journal of Medicine. — 2006. — № 354 (15). — P. 1567-1577.*
38. *Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 5-7.*
39. *Loscalzo J. Homocysteine Trials — Clear Outcomes for Complex Reasons / J. Loscalzo // New England Journal of Medicine. — 2006. — № 354 (15). — P. 1629-1632.*
40. *Luepker R.V. WHO MONICA project: what have we learned and where to go from here? / R.V. Luepker // Public Health Reviews. — 2011. — № 33. — P. 373-396.*
41. *Marti-Carvajal A.J., Solà I., Lathyris D., Salanti G., Marti-Carvajal, Arturo J. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev 2009 (4): CD006612. doi:10.1002/14651858.CD006612.pub2. PMID 19821378.*
42. *Mattson M.P., Culmsee C., Yu Z.F. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke // Cell. Tissue Res. — 2000. — 301. — 173-87.*
43. *Meng R. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke / Meng R., Li Z.Y., Ji X., Ding Y., Meng S., Wang X. // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2011. — № 113 (5). — P. 380-386.*
44. *Millen B.E. Nutritional research within the Framingham Heart Study / B.E. Millen, P.A. Quatromoni // The Journal of Nutrition Health and Aging. — 2001. — № 5 (3). — P. 139-143.*
45. *Miniño A.M. Deaths: Final data for 2008 / A.M. Miniño, S.L. Murphy, J. Xu, K.D. Kochanek // National Vital Statistics Reports. — 2011. — № 8 (7). — P. 9-11.*
46. *Nelson D.L. Lehninger Principles of Biochemistry / D.L. Nelson, M.M. Cox. — 3rd ed. — New York: Worth Publishers, 2000. — P. 640-642.*
47. *Qujeq D., Omran T.S., Hosini L. Correlation between total homocysteine, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in the serum of patients with myocardial infarction // Clin. Biochem. — 2001. — 34. — 97-101.*
48. *Recep Aygul. Plasma and cerebrospinal fluid homocysteine, nitric oxide and malondialdehyde levels in acute ischemic stroke: possible role of free radicals in the development of brain injury / Recep Aygul, Dilcan Kotan, Abdulkadir Yildirim, Hizir Ulvi, Fatih Akcay // Eur. J. Gen. Med. — 2008. — 5 (2). — 57-63.*
49. *Roblin X. Steatosis, chronic hepatitis virus C infection and homocysteine / Roblin X., Pofelski J., Zarski J.P. // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2007. — 31 (4). — P. 415-420.*
50. *Romero J. Prevention of ischemic stroke: overview of traditional risk factors / J.R. Romero // Current Drug Targets. — 2007. — № 8 (7). — P. 794-801.*
51. *Sandercock P. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAMINS TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial / P. Sandercock // The Lancet Neurology. — 2010. — № 10 (10). — P. 855-865.*
52. *Sapoznik G. Meta analysis suggests that folic acid supplementation does not reduce risk of stroke, but there may be some benefit when given in combination with vitamins B6 and B12 and in primary prevention // Evid. Based Med. — 2010. — 15. — 168-170.*
53. *Selhub J. Homocysteine metabolism // Annual Review of Nutrition. — 1999. — 19. — 217-246. doi:10.1146/annurev.nutr.19.1.217*
54. *Shirodaria C., Antoniadis C., Lee J., Moat S.J. Global improvement of vascular function and redox state with low-dose folic acid: implications for folate therapy in patients with coronary artery disease // Circulation. — 2007. — 115. — 2262-2270.*
55. *Smach M.A., Jacob N., Golmard J.L. et al. Folate and homocysteine in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease or dementia: a case control study // European Neurology. — 2011. — 65 (5). — 270-8. doi:10.1159/000326301*
56. *Spence J.D., Bang H., Chambless L.E., Stampfer M.J. Vitamin intervention for stroke prevention trial: an efficacy analysis // Stroke. — 2005. — 36. — 2404-2409.*
57. *Spence J.D. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention // Lancet Neurol. — 2007. — 6. — 830-838.*
58. *Stabler S.P. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem / S.P. Stabler, R.H. Allen // Annual Review of Nutrition. — 2004. — № 24. — P. 299-326.*
59. *Sudha Seshadri. Association of Plasma Homocysteine Levels with Subclinical Brain Injury: Cerebral Volumes, White Matter Hyperintensity and Silent Brain Infarcts on Volumetric MRI in the*

Framingham Offspring Study / Sudha Seshadri et al. // Arch. Neurol. — 2008 May. — № 65 (5). — P. 642-649.

60. *Thambyrajah J. Homocysteine and atherothrombosis — mechanisms for injury / J. Thambyrajah, J.N. Townend // European Heart Journal. — 2000. — № 21. — P. 967-974.*

61. *Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiocerebrovascular risk / E. Trabetti // Journal of applied genetics. — 2008. — № 49 (3). — P. 267-282.*

62. *Undas A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence / Undas A., Brozek J., Szczeklik A. // Thromb. Haemost. — 2005 Nov. — 94 (5). — 907-15.*

63. *Vermeer S.E. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study / Vermeer S.E., Van Dijk E.J., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Clarke R., Breteler M.M. // Annals of neurology. — 2002. — № 51 (3). — P. 285-289.*

64. *Vitvitsky V. Perturbations in homocysteine-linked redox homeostasis in a murine model for hyperhomocysteinemia / Vitvitsky V., Dayal S., Stabler S., Zhou Y., Wang H., Lentz S.R., Banerjee R. //*

Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2004. — № 287. — P. 39-46.

65. *Wang H., Fan D., Zhang H., Fu Y., Zhang J., Shen Y. Serum level of homocysteine is correlated to carotid artery atherosclerosis in Chinese with ischemic stroke // Neurol. Res. — 2006. — 28. — 25-30.*

66. *Wang X., Qin X., Demirtas H., Li J., Mao G., Huo Y., Sun N., Liu L., Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis // Lancet. — 2007. — 369. — 1876-1882.*

67. *Williams K.T. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease / K.T. Williams, K.L. Schalinske // Biofactors. — 2010. — № 36. — P. 19-24.*

68. *Yang Q., Botto L.D., Erickson J.D., Friedman J.M. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002 // Circulation. — 2006. — 113. — 1335-1343.*

69. *Zhang F., Slungaarg A., Vercellotti G.M., Iadecola C. Superoxide-dependent cerebrovascular effects of homocysteine // Am. J. Physiol. — 1998. — 274. — 1704-11.*

Получено 23.08.13 □

Євтушенко С.К., Філімонов Д.О.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ В РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНИХ ІНСУЛЬТІВ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Резюме. Виконаний аналіз вітчизняної та іноземної літератури свідчить про те, що гіпергомоцистеїнемія є важливим чинником, що впливає на виникнення і перебіг ішемічного інсульту в молодих людей. Проведене обстеження 46 хворих із верифікованим ішемічним атеротромботичним інсультом показало, що гострий період інсульту асоціюється з гіпергомоцистеїнемією і підвищенням тромбогенної активності крові. Встановлений кореляційний взаємозв'язок рівня гомоцистеїну з аденозиндіфосфатіндукованою агрегацією тромбоцитів ($r = 0,44$; $p = 0,033$), активністю антитромбіну III ($r = 0,46$; $p = 0,036$), вмістом у крові розчинних фібрин-мономерних комплексів ($r = 0,19$; $p = 0,019$), фібриногену ($r = 0,35$; $p = 0,037$), рівнем лактату ($r = 0,37$; $p = 0,046$). В існуючі схеми терапії ішемічного інсульту запропоновано внести зміни, що вірогідно знижують ступінь неврологічного дефіциту і сприяють регресу тромбогенної активності крові.

Ключові слова: ішемічний інсульт, огляд, гомоцистеїн, антитромбін III.

Yevtushenko S.K., Filimonov D.A.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

THE ROLE OF HOMOCYSTEINE IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG ADULTS (REVIEW OF THE LITERATURE AND OWN OBSERVATION)

Summary. Performed analysis of domestic and foreign literature suggests that hyperhomocysteinemia is an important factor affecting the occurrence and clinical course of ischemic stroke in young people. Own study being conducted, that included 46 patients with established atherothrombotic ischemic stroke, showed that the acute phase of stroke is associated with hyperhomocysteinemia and increased thrombogenic activity of blood. The correlation between the level of homocysteine and adenosine diphosphate-induced platelet aggregation ($r = 0.43$; $p = 0.033$), the activity of antithrombin III ($r = 0.46$; $p = 0.036$), blood levels of soluble fibrin monomer complex ($r = 0.19$; $p = 0.019$), fibrinogen ($r = 0.35$; $p = 0.037$), lactate levels ($r = 0.37$; $p = 0.046$). We offered to make changes in the existing scheme of ischemic stroke therapy, that will significantly reduce the degree of neurological deficit and promote regression of thrombogenic activity of blood.

Key words: hyperhomocysteinemia, ischemic stroke, antithrombin III, lactate.