

Гомоцистеин как маркер риска развития сосудистой патологии

И.И. Глазовская

ДУ «Институт ядерной медицины и
лучевой диагностики НАМН Украины»

Исследованиями в течение последних 15 лет установлено, что уровень гомоцистеина является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии (инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических сосудов, венозной тромбоэмболии [9, 13]. В 1969 году K.S. McCully впервые представил данные, доказывающие связь между гипергомоцистеинемией и сердечно-сосудистой патологией [17]. Однако из-за всеобщего увлечения мировой медицинской общественности холестериновой теорией атеросклероза, это открытие осталось без должного внимания. 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, продемонстрировали, что классические факторы риска развития атеросклероза, такие как, курение, дислипидемии, артериальная гипертензия, не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений [16]. Увеличение уровня гомоцистеина в плазме на 2,5 мкмоль/л приводит к увеличению риска инфаркта миокарда на 10%, а инсульта – на 20 % [25]. Среди мужчин, у которых сердечно-сосудистые заболевания возникли в молодом возрасте, гипергомоцистеинемия была зафиксирована у 42% больных с церебральной сосудистой патологией, у 30% пациентов ИБС и у 28 % – с заболеваниями периферических сосудов [12].

В исследовании Physicians' Health Study принимали участие 14 916 мужчин без признаков атеросклероза. Наблюдение за участниками велось в течение 5 лет. В результате было установлено, что у лиц с исходными значениями гомоцистеина в плазме крови, превышающими нормальные показатели на 12%, в последующем имело место трехкратное увеличение частоты возникновения инфарктов миокарда по сравнению с лицами, исходно имевшими нормальный уровень гомоцистеина [22]. Есть мнение, что гомоцистеин –

более информативный показатель формирования сосудистой патологии, чем холестерин [20].

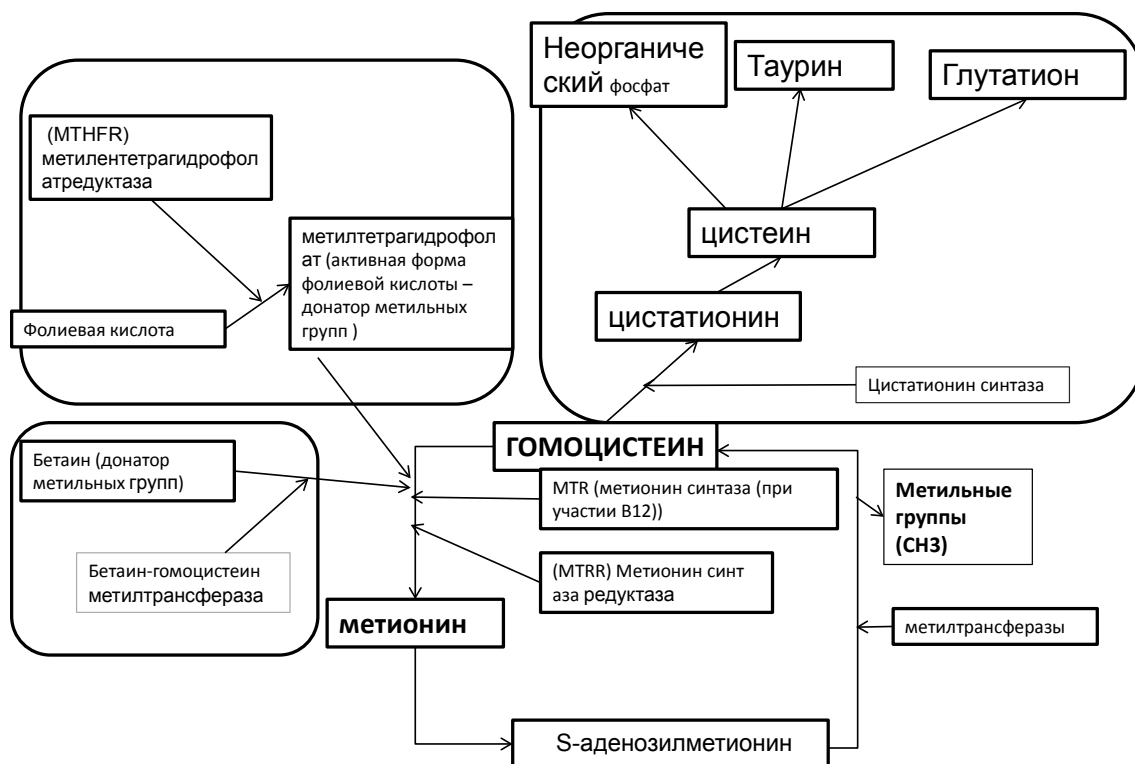
Несмотря на то, что связь между гипергомоцистеинемией и сердечно-сосудистой патологией подтверждена в многочисленных проспективных когортных исследованиях, в практической медицине определение уровня гомоцистеина в крови остаётся не слишком распространённым явлением среди врачей непосредственно занимающихся лечением сосудистой патологии.

Цель – систематизация накопленных знаний по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям состояний, сопровождающихся гипергомоцистеинемией.

Биохимические превращения гомоцистеина. Гомоцистеин относится к промежуточным метаболитам биохимических реакций одноуглеродного, в частности, метионинового обмена (рисунок). Незаменимая аминокислота метионин в процессе биохимических ферментативных превращений образует S-аденозилметионин – нестойкое активное вещество, получившее название «активный метионин», которое служит донатором метильных групп (-CH₃), необходимых для синтеза ряда веществ (холина, адреналина, карнитина, креатина), обезвреживания ряда ксенобиотиков, токсинов, стабилизации ДНК.

После того, как S-аденозилметионин «отдал» метильную группу, он превращается в гомоцистеин. В ходе дальнейших метаболических реакций одна часть гомоцистеина реметилюруется в метионин (при этом «замыкается» цикл «метионин-гомоцистеин-метионин») из другой – путём транссульфирования синтезируется цистеин [1, 2].

Процесс реметилюрования гомоцистеина может протекать двумя путями. В первом в качестве донатора метильных групп используется метилентетрагидрофолат (активная форма фолиевой кислоты) образующаяся в процессе ферментативного метаболизма фолиевой кислоты. Основным ферментом, обеспечивающим процесс пре-



Метаболические превращения метионина, гомоцистеина.

вращения фолатов в активную форму фолиевой кислоты является метилтетрагидрофолатредуктаза (МТГФР). Снижение активности этого фермента может быть одной из важных причин накопления гомоцистеина в крови [9]. Ещё один важный компонент фолатного цикла реметилирования гомоцистеина – витамин B_{12} , выступающий, как ко-фактор фермента метионинсинтазы (рисунок).

Второй путь реметилирования гомоцистеина протекает в основном в печени и почках, полностью отсутствует в головном мозге. Регулирует его фермент бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза. В качестве донатора метильных групп используется бетаин, который образуется при окислении холина или поступает с пищевыми продуктами (свеклой, например) [6, 23].

Альтернативный реметилированию путь превращения гомоцистеина осуществляется путём транссульфирования гомоцистеина в цистатионин при помощи цистатионин синтазы, затем его гидролизу до цистеина. Коферментом обеих реакций является витамин B_6 . Этот путь метаболизма гомоцистеина характерен для большинства тканей организма, за исключением головного мозга. Отметим биологическую роль конечного продукта – аминокислоты цистеина.

Цистеин входит в состав глутатиона, являющегося «королём» антиоксидантной защиты, поскольку входит в состав трёх из четырёх антиоксидантных систем организма. Кроме того, глутатион восстанавливает каталитическую активность серосодержащих ферментов, участвует в транспорте аминокислот, принимает участие в обмене эйкозаноидов [1, 2]. Система глутатиона – один из защитных механизмов против старения [6].

Окисляясь, цистеин образует неорганические фосфаты, востребованные в синтезе не прямых антикоагулянтов (гепарина, гепаран-сульфата, хондроитин сульфата). Это один из факторов, объясняющих повышение коагуляционного потенциала крови при нарушении данного звена метаболизма гомоцистеина [6].

Важным метаболитом превращений цистеина является таурин. Наиболее изученная его функция – это участие в конъюгации жёлчных кислот и поддержании жидкостных свойств жёлчи. Наряду с этим, таурин является активным мембраностабилизатором, осморегулятором, благодаря чему осуществляется его антидиуретический эффект; обладает значительным нейропротекторным действием, модулируя выделение гамма-аминомасляной кислоты, эпинефрина, пролакти-

на; принимает активное участие в метаболизме миокарда и скелетной мускулатуры через регуляцию внутриклеточного содержания кальция и предохранение от него митохондрий.

Механизм токсичного действия метионина на организм. Гомоцистеин – промежуточный физиологический метаболит метионового обмена. При нарушении его дальнейших биохимических превращений (реметелирование в метионин и превращение в цистеин) либо при нарушении экскреции почками (что имеет место при почечной недостаточности) содержание гомоцистеина в плазме крови превышает физиологические концентрации. Уровень гомоцистеина, превышающий физиологические концентрации, оказывает токсическое действие на организм.

В плазме крови 1 % гомоцистеина циркулирует в свободной восстановленной форме, 70-80 % – связано с альбумином, оставшиеся 19-29 % – находятся в виде дисульфидов [5]. Гомоцистеин и его соединения с альбумином и другими белковыми компонентами плазмы крови, взаимодействуя с эндогенными тиолами, восстанавливаются и могут быстро передать элетрон кислороду, превращая последний в супероксиданион [7, 8], который, как известно, является «главным врагом» оксида азота. В результате их конъюгации образуется пероксинитрит, высоко-реактивное вещество, вызывающее перекисное окисление липидов [15]. Как результат выше перечисленных взаимодействий, эндотелиальный оксид азота не может проявить свои вазодилатирующие свойства, что клинически проявляется нарушением регионарной регуляции сосудистого тонуса и склонностью к вазоспастическим реакциям. Снижение активности нейронального оксида азота приводит к нарушению связанных с ним нейротрансмиттерных и нейромедиаторных взаимодействий, о чём свидетельствуют данные о высокой корреляционной связи между психическими расстройствами (шизофренией, депрессией, болезнью Альцгеймера) и высоким уровнем гомоцистеина.

Таким образом, основное повреждающее действие непосредственно гомоцистеина опосредуется через повышение оксидантного потенциала плазмы крови на фоне снижения потенциала антиоксидантной защиты (уменьшение синтеза глутатиона) [15]. Основной путь выведения гомоцистеина из организма – почки. При нарушении их экскреторной функции, что особенно часто наблюдается в пожилом возрасте, главенствующую роль в элиминации гомоцистеина из

плазмы крови приобретает инициация неспецифической воспалительной реакции [10]. Белковый комплекс гомоцистеин – альбумин подвергается денатурации в нейтрофильной реакции «респираторного взрыва», в результате которой, кстати, также образуется значительное количество свободнорадикальных форм. После чего система комплемента формирует на нём метку «подлежит удалению», затем этот комплекс выводится в интиму сосудов артерий эластического типа, где через Toll-подобные рецепторы их распознают и фагоцитируют макрофаги. При этом выделяются провоспалительные цитокины, способствующие адгезии лейкоцитов, тромбоцитов, пролиферации гладкомышечного слоя. На ультразвуковой доплерографии этот процесс проявляется утолщением комплекса интима-медиа. Выраженность изменений в интимае сосудов пропорциональна концентрации гомоцистеина в плазме крови [10].

Таким образом, характер патохимических проявлений нарушения обмена метионина будет зависеть от того, какое именно патогенетическое звено пострадало – реметелирование гомоцистеина в метионин либо превращение в цистеин. В любом случае перед организмом встают две проблемы: что делать с избыточным количеством токсичного гомоцистеина, и как жить дальше в условиях дефицита его важнейших метаболитов.

Патогенетические звенья, связывающие гипергомоцистеинемию и церебро-васкулярные заболевания, непосредственно связанные с токсическим действием гомоцистеина: повышение прооксидантного потенциала крови, нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, вовлечение интимы сосуда в реализацию системного воспалительного ответа, что приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, усилению адгезии, агрегации клеточных элементов крови.

Связанные с нарушением синтеза из гомоцистеина последующих метаболитов: снижение антиоксидантной защиты из-за нарушения синтеза глутатиона, таурина, повышение коагулянтных свойств крови из-за нарушения образования фосфатов, необходимых в синтезе непрямы антикоагулянтов (гепарина, гепаранс-сульфата, хондроитинсульфата), нарушение процессов метилирования и, как следствие, дестабилизация ДНК, нарушение синтеза фосфолипидов, нейромедиаторов, нейротрансмиттеров и т.д.

Повышенный уровень гомоцистеина скорее следует рассматривать как интегральный по-

казатель, отражающий нарушения в организме процессов одноуглеродного обмена, а не как непосредственную причину развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Нижняя граница уровня гомоцистеина составляет 5 мкмоль/л. В течение жизни содержание цистеина несколько увеличивается. Этот факт связывают с возрастным снижением экскреторной функции почек. Уровень гомоцистеина несколько выше у мужчин по сравнению с женщинами, что объясняют более высокой у них массой тела. Уровень гомоцистеина, превышающий 15 мкмоль/л, по результатам многочисленных популяционных исследований, считают гипергомоцистеинемией [5]. Концентрация гомоцистеина в плазме крови 15-30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л – о средней, а выше 100 мкмоль/л – о тяжелой [5, 11]

Причины гипергомоцистеинемии. Генетические дефекты ферментов, которые принимают участие в обмене гомоцистеина. Дефект гена цистатион-β-синтазы, приводит к нарушению синтеза цистеина. Гомозиготная форма этой мутации встречается довольно редко (1:200 000 населения), клинически проявляется деформациями скелета, выраженным отставанием в умственном развитии, психическими расстройствами, быстро прогрессирующим атеросклерозом, тромбозом. Выше перечисленные изменения приводят к смерти таких больных в раннем возрасте. Гетерозиготная форма мутации цистатион-β-синтазы встречается значительно чаще, гипергомоцистеинемия выражена меньше, однако показатели гомоцистеина всё равно превышают нормальные показатели в несколько раз [8, 9, 18]. Генетический дефект гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, обеспечивающей реметилирование гомоцистеина в метионин при участии фолатов как донатора метильной группы и вит. В₁₂ как кофактора фермента. Гомозиготная форма мутации этого гена встречается у 4-14 % населения. Концентрация гомоцистеина у них превышает нормальные значения, примерно, на 25 %. Гетерозиготная форма приводит к менее выраженным изменениям, однако в сочетании с другими факторами (алиментарным дефицитом фолатов, злоупотреблении кофе, табакокурении) вносит существенный вклад в патогенетические изменения [24]. Генетические дефекты генов ферментов фолатного цикла (возможны полигенные варианты). Гомозиготные формы данных мутаций встречаются у 4-14 % населения [24].

Концентрация гомоцистеина в таких случаях превышает нормальные значения, примерно на 25 %. Гетерозиготные формы приводят к ещё менее выраженным изменениям, однако в сочетании с другими факторами - алиментарный дефицит фолатов, злоупотребление кофе, табакокурение и т.д. (см. ниже) – могут приводить к значительным патологическим изменениям.

Средовые факторы. На метаболизм гомоцистеина могут оказать влияние алиментарный дефицит витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты [21]. Злоупотребление кофе и табакокурение снижают активность метилентетрагидрофолатредуктазы и, кроме этого, приводят к снижению содержания витамина В₆. Гастроэнтерологическая патология (язвенная болезнь, гастриты, колиты, дисбактериоз кишечника) зачастую приводит к нарушению всасывания витаминов. Нарушение экскреторной функции почек приводит к снижению выведения гомоцистеина и задержке его в организме [21]. Гипотиреоз, применение ряда лекарственных препаратов, в частности противосудорожных, метотрексата, метилпреднизолона, эстрогенсодержащих контрацептивов, диуретиков, теofilлина, снижают активность печёночных ферментов, принимающих участие в биохимических превращениях гомоцистеина,

Лечение. В лечении метаболических нарушений, сопровождающихся гипергомоцистеинемией, значительная роль принадлежит диетотерапии. В первую очередь необходимо исключить факторы, способствующие снижению активности ферментов, принимающих участие в метаболических превращениях гомоцистеина (злоупотребление кофе, курение). Важно, чтобы пища таких больных содержала достаточное количество субстанций фолатного цикла, реакций транссульфирования гомоцистеина, в частности, донаторов метильных групп, необходимых для реметилирования гомоцистеина, содержащихся в большом количестве в листовой зелени (фолаты), свекле (бетаин); витамина В₁₂, содержащегося, в основном, в продуктах животного происхождения (печени, мясе птиц и животных, яйцах); холина, при окислении которого в организме образуется бетаин; витамина В₆, высокое содержание которого наблюдается в злаковых культурах, особенно в оболочках и зародыше.

Важное значение имеет лечение гастроэнтерологических заболеваний, наличие которых приводит к нарушению усваивания витаминов и синтезу холина.

Вопрос медикаментозной витаминотерапии остаётся открытым, как в плане применяемых доз, так и в плане её эффективности в целом. Некоторые авторы отмечают уменьшение уровня гомоцистеина при применении обычных терапевтических доз (0,2 мг фолиевой кислоты в сутки), другие наблюдали терапевтический эффект от применения высоких доз фолиевой кислоты (15 мг фолиевой кислоты) [3]. Мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований показал, что ежедневный приём фолатов в дозе 0,5-5,0 мг и 0,5 мг цианокобаламина способствует снижению уровня гомоцистеина на 25-30 % [6]. Клинические испытания, изучающие влияние витамина В₆ на снижение частоты развития повторных инсультов и динамику поражения сосудистой стенки по данным коронарной ангиографии, продемонстрировали более благоприятный исход у пациентов, получавших дополнительную терапию витамином В₆ [6].

Есть данные, позволяющие предполагать, что снижение уровня гомоцистеина в крови является одним из плейотропных эффектов статинов.

Выводы

Гомоцистеин, помимо того, что сам по себе обладает токсическим действием для организма, является важным индикатором метаболических нарушений, затрагивающими важные биологические системы, такие как система коагуляционного гомеостаза, антиоксидантной защиты, эндотелиальной функции. Следовательно, спектр клинических проявлений гипергомоцистеинемии включает широкий круг заболеваний, от психических (депрессия), акушерских (фетоплацентарная недостаточность), онкологических до сердечно-сосудистых. Понимание этиологии и патогенеза гипергомоцистеинемии, своевременная диагностика во многом будет способствовать эффективному, патогенетически обоснованному лечению.

Литература

1. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – М. : Медицина, 2008. – 704 с.
2. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рём. – М. : Мир, 2009. – 469 с.
3. Лебеденкова М. В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий / М. В. Лебеденкова // Нефрология и диализ. – 2006. – Т.8, №4. – С. 34-38.
4. Марри Р. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М. : БИНОМ Лаборатория знаний, 2009. – 485с.
5. Мухин Н. А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно – сосудистой системы / Н. А. Мухин, С. В. Моисеев, В. В. Фомин // Клиническая медицина. – 2001. – №6. – с. 7-13
6. Одинак М. М., Янишевский С. Н., Вознюк И. А. Уровень гомоцистеина плазмы, риск цереброваскулярных заболеваний и витамины группы В / М. М. Одинак, С. Н. Янишевский, И. А. Вознюк / Медлайн-Экспресс. – 2008. – №1. – С. 20-23.
7. Сергеев П. В. Биологические мембраны / П. В. Сергеев. – М. : Медицина, 1973. – 248 с.
8. Соколовский В. В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальные воздействия / В. В. Соколовский // Вопр. мед. химии. – 1988. – Т. 34, №6. – С. 52-56.
9. Скворцов Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС / Ю. И. Скворцов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №3. – С. 619-624.
10. Титов В. Н. Антиокислительная активность плазмы крови – тест нарушения биологических функций эндоэкологии, экзотрофии и реакции воспаления / В. Н. Титов, В. В. Крылин, В. А. Дмитриев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – №7. – С. 3-14.
11. Bostom A. G. Hyperhomocysteinemia in Chronic Renal Disease / A. G. Bostom, B. F. Cullerton // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – N 10. – P. 891-900.
12. Clarke R. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease / R. Clarke, L. Daly, K. Robinson // N. Engl. J. Med. – 1991. – N 324. – P. 114-55.
13. Dierkes J. Effect of lipid-lowering and anti-hypertensive drugs on plasma homocystein levels / J. Dierkes, C. Luley, S. Westphal // Vasc. Health Risk Manag. – 2007. – V. 3. – P. 99-108.
14. Hassan A. Homocysteine is risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction / A. Hassan, B. Hunt, M. O'Sullivan // Brain. – 2004. – Vol. 127, N 1. – P. 212-219.
15. Jacobsen D. W. Hyperhomocysteinemia and Oxidative Stress / D. W. Jacobsen // Arterioscle-

rosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2000. – N 20. – P. 1182-1190.

16. Luepker R. V. Who MONICA Project: What Have We Learned and Where to Go from Here? / R. V. Luepker // Public Health Reviews. – Vol. 33. – N 2. – P. 373-396.

17. McCully K. S. Vascular pathology of homocysteinemia implications for the pathogenesis of arteriosclerosis / K. S. McCully // Amer. J. Pathology. – 1969. – V. 56. – P. 111-128.

18. Moat S. J. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? / S. J. Moat // Ann. Clin. Biochem. – 2008. – Vol. 45. – P. 345-348.

19. Naess I. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study / I. Naess, S. Christiansen, P. Romundstad // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5. – P. 692-699.

20. Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? / K. Potter // Clin. Biochem. Rev. – 2008. – Vol. 29. – P. 27-30.

21. Sarnak M. Homocysteine, cysteine, and B vitamins as predictors of kidney disease progression / M. Sarnak, S. Wang, G. Beck // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – V 40 (5). – P. 932-939.

22. Stampfer M. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians / M. Stampfer, M. Malinow, W. Willett // JAMA. – 1992. – V. 268. – P. 877-881.

23. Szegedi S. Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine-homocysteine methyltransferase / S. Szegedi, C. Castro, M. Koutmos, T. Garrow // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, N 14. – P. 8939-8940.

24. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiocerebrovascular risk / E. Trabetti // J. Appl. Genetics. – 2008. – Vol. 49 (3). – P. 267-282.

25. Virtanen J. K., Voutilainen S., Alftan G. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study / J. Virtanen, S. Voutilainen, G. Alftan, M. Korhonen, T. Rissanen, J. Mursu, G. Kaplan, J. Salonen // J. Internal Med. – 2005. – V. 257. – N 3. – P. 255-262.

ГОМОЦИСТЕЇН ЯК МАРКЕР РИЗИКУ РОЗВИТКУ СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

I.I. Глазовська

Гомоцистеїн – незалежний, ранжований фактор ризику розвитку серцево-судинних захво-

рювань. Окрім безпосередньої токсичної дії на організм, гомоцистеїн є важливим індикатором метаболічних порушень, що торкаються важливих біологічних функцій, таких як система коагуляційного гомеостазу, антиоксидантного захисту, ендотеліальної функції. У даній роботі розглянуто етіологію, патогенез станів, що супроводжуються гіпергомоцистеїнемією, їхній вклад у механізми формування судинних ускладнень, основні принципи профілактики та медикаментозної терапії.

ГОМОЦИСТЕИН КАК МАРКЕР РИСКА РАЗВИТИЯ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

I.I. Глазовская

Гомоцистеин – независимый, ранжированный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо непосредственного токсического действия на организм, гомоцистеин является важным индикатором метаболических нарушений, затрагивающих важные биологические функции, такие как система коагуляционного гомеостазу, антиоксидантной защиты, эндотелиальной функции. В данной работе рассмотрены этиология и патогенез состояний, сопровождающихся гипергомоцистеинемией, их вклад в механизмы формирования сосудистых осложнений, основные принципы профилактики и медикаментозной коррекции.

HOMOCYSTEINE AS THE RISK MARKER OF VASCULAR PATHOLOGY DEVELOPMENT

I.I. Glazovskaya

Homocysteine is the independent, ranged risk factor for cardiovascular diseases. Besides the direct toxic effect on the human body, homocysteine is an important indicator of metabolic disorders affecting essential biological processes, such as the system of coagulatory homeostasis, antioxidant defence, endothelial function. In this work the etiology and pathogenesis of states accompanied by hyperhomocysteinemia, their contribution to the mechanisms of formation of cardiovascular pathology, as well as the main principles of their prevention and medical treatment have been considered.