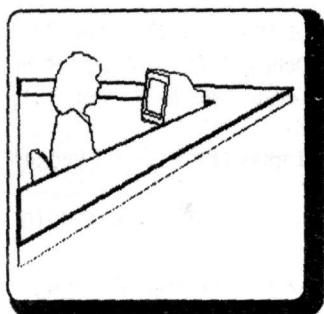


27. Orenstein S.R., Orenstein D.M., Whinington P.F. // Chest. 1983. Vol. 84, P. 301-302.
 28. Orenstein S.R., Orenstein D.M. // J. Pediatr. 1988. Vol. 112, P. 847-858.
 29. Minner P., Sloan S., Filippone J. et al. // Gastroenterology. 2000. Vol. 118, P. A19.

30. Nielson D.W., Heldt G.P., Tooley W.H. // Pediatrics. 1990. Vol. 85, P. 1034-1039.
 31. Rudolph C., Mazur L.G., Liptak G.S. et al. // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001. Vol. 32, P. S1-S32.
 32. Suzuki M., Sasaki C.T. // Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995. Vol. 86, P. 150-157.



УДК 547.466 : 616 - 092 (047)

Н.М. Цыбикова, М.Н. Цыбиков

РОЛЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Гомоцистеин (ГЦ) — это серосодержащая аминокислота, являющаяся промежуточным продуктом метаболического превращения метионина в цистеин. Не являясь структурным элементом белков, ГЦ не поступает в организм с пищей [6, 9]. В организме ГЦ метаболизируется двумя путями: транссульфирования и метилирования [3].

Ключевое значение в метаболизме ГЦ имеют три фермента: метионинсинтетаза, бетаингомоцистеинметилтрансфераза и цистатион-β-синтетаза. Изменение активности этих ферментов прямо связано с нарушением обмена ГЦ. Кофакторами ферментов, участвующих в этих процессах, выступают витамины, прежде всего пиридоксин (витамин B₆), цианокобаламин (витамин B₁₂) и фолиевая кислота [4, 38]. Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза [3]. У взрослых уровень ГЦ составляет 10-12 мкмоль/л. Нарушения превращения ГЦ как в метионин, так и в цистеин приводят к гипергомоцистеинемии (ГГЦ) [3, 4, 7].

Выделяют несколько групп ГГЦ по степени тяжести: умеренную (содержание ГЦ в плазме крови 15-30 мкмоль/л), среднюю (30-100 мкмоль/л) и тяжелую (свыше 100 мкмоль/л) [6, 7]. У 10% лиц в общей популяции имеется умеренная ГГЦ, у 1% — средняя, а у 0,02% — тяжелая. Умеренная ГГЦ является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза, связана с нездоровым образом жизни, включая плохое, несбалансированное питание. Кроме того, к ГГЦ может привести недостаток фолиевой кислоты, умеренный дефицит витамина B₁₂, почечная недостаточность, гиперпролиферативные нарушения, прием некоторых лекарств. Средняя

ГГЦ характерна для умеренного дефицита витамина B₁₂, выраженного дефицита фолиевой кислоты, тяжелой почечной недостаточности. Тяжелая ГГЦ сочетается с нарушением функции почек и тяжелым дефицитом витамина B₁₂.

Наличие ГГЦ в молодом возрасте нередко связано с генетически обусловленной недостаточностью ферментов, участвующих в обмене ГЦ [12].

В последние годы появились многочисленные исследования, посвященные гомоцистеиновому механизму повреждения сосудов и тромбоза [11, 23]. ГЦ в плазме подвергается окислению, в процессе которого образуются свободные радикалы, токсичные для клеток эндотелия. При повреждении клеток эндотелия нарушаются их многочисленные функции. Наблюдается пролиферация гладкомышечных клеток, стимуляция тромбоцитов и лейкоцитов. В присутствии ГЦ в стенке сосудов увеличивается образование коллагена, сосуды теряют свою эластичность, снижается их способность к дилатации, понижается концентрации аденозина [11, 14, 23, 24, 33]. Процесс окисления ГЦ способствует и окислению липопротеидов низкой плотности, что активизирует процессы атерогенеза [25].

У больных с периферической окклюзивной болезнью артерий изучали плазменные маркеры эндотелиальной функции. Уровни vWf, его пропептида (vWf: AgP), (tPa), активатора ингибитора плазминогена (PAI-1), клеточного фибринонектина (cFN), тромбомодулина (ТМ) и С-реактивного белка (CRP) были значительно выше, чем у лиц контрольной группы, и сочетались с высоким уровнем ГГЦ [13]. При ГГЦ зафиксирована экспрессия молекул мРНК в эндотелиальных клетках [37].

Доказано, что ГЦ влияет на чувствительность тканей к оксиду азота. В эксперименте инфузия ГЦ приводила к ингибированию эффектов оксида азота, продуцируемого эндотелием под действием ацетилхолина, к уменьшению активности экзогенного оксида азота, что сопровождалось снижением антитромботической активности. При ГЦ ингибируется активность эндотелиальной NO-синтетазы. Этот эффект, вероятно, обусловлен окислительным стрессом, развитию которого способствует ГЦ [17, 19].

В литературе имеются сведения о том, что ГЦ стимулирует агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, активизируя высвобождение цитокинов и хемокинов (МС3-1, IL-8), при этом нарушаются функции тканевого активатора плазминогена. ГЦ способствует связыванию липопротеина с фибрином, ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III и протеин С, и фибринолиза [37], стимулирует факторы свертывания — V, X и ХП [2, 30]. Обнаружена положительная корреляция между уровнем ГЦ и фибриногеном, фактором Виллебранда и Д-димером [22].

Работ, в которых проводились бы исследования экспрессии различных генов в зависимости от уровня ГЦ, встречается немного, однако существуют сведения о сочетании ГЦ с генетическими изменениями, ассоциированными с развитием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [20, 26].

Таким образом, ГЦ оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, механизмы обмена липидов и коагуляционного каскада. Эти патогенетические изменения, по-видимому, обуславливают большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний на фоне высокого уровня ГЦ в плазме крови. В настоящее время ГЦ рассматривается в качестве фактора риска кардиальной патологии. Повышение уровня ГЦ плазмы крови на 5% повышает риск атеросклеротического поражения сосудов в 1,6-1,8 раза (на 80% у женщин и на 60% у мужчин) [16, 23].

Ряд ученых провели исследования с целью выяснить, связано ли влияние ГЦ с другими хорошо известными факторами риска повышенного тромбообразования, такими, как дефицит протеина S, протеина С или анти-тромбина, с применением оральных контрацептивных препаратов. Было доказано, что ГЦ представляет собой независимый фактор риска развития тромбоза глубоких вен во всех возрастных группах [25, 29].

Влияние уровня ГЦ на развитие ишемической болезни сердца изучено в проспективных исследованиях с участием более 2000 пациентов. Установлена связь между возникновением инфаркта миокарда, а также смерти от ишемической болезни сердца и высоким значением ГЦ в плазме [6, 36]. При ГЦ более высокая частота встречаемости атеросклероза сосудов мозга, сердца и периферических сосудов, гипертонической болезни [20, 27, 31, 32]. У пожилых людей при слабой или умеренной ГЦ может иметь место сочетание хронической сердечной недостаточности и остеопороза [17]. Установлено, что при превышении нормального значения уровня ГЦ значительно увеличивается вероятность возникновения инфарктов миокарда [5]. Нередко у мужчин при атеросклерозе и коронарной дисфункции обнаруживают аутоантитела против N-гомоцистеинилированных белков [18].

По мнению ряда ученых, ГЦ является независимым маркером высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наряду с систолическим артериальным давлением, уровнем С-реактивного белка, фактор Виллебранда, белка-предшественника тромба [34, 35]. Снижение уровня ГЦ на 5 мкмоль/л приводит к снижению смертности от заболеваний коронарных артерий у мужчин на 10% (около 35 000 смертей в год) и на 6% у женщин (21 000 смертей в год) на территории США [10].

Установлено, что содержание ГЦ в плазме крови больных сахарным диабетом выше, чем у здоровых людей. Предполагают, что одной из причин ГЦ при сахарном диабете является гипергликемия, которая способствует потере организмом витаминов группы «В», играющих важную роль в обмене ГЦ. ГЦ взаимодействует с недоокисленными продуктами гликолиза, что может приводить к повреждению эндотелиальных клеток и ускорению развития сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете. При сочетании сахарного диабета и повышенного уровня ГЦ чаще возникают сосудистые осложнения: заболевания периферических сосудов, нефропатия, ретинопатия, ранняя тромбоваскулярная болезнь и др. [21].

Уровень ГЦ высок у больных псориазом, системной красной волчанкой, лимфобластным лейкозом, раком молочной железы, яичников, поджелудочной железы. Предполагается, что клетки злокачественных новообразований не способны к утилизации ГЦ, что ведет к повышению его содержания в плазме крови [16]. Во время беременности концентрация ГЦ снижается, что, вероятно, благоприятствует плацентарному кровообращению. Уровень ГЦ у беременных женщин составляет 5,6 мкмоль/л в I триместре беременности, 4,3 мкмоль/л — во II и 3,3 мкмоль/л — в III триместре беременности [2].

Неблагоприятное воздействие ГЦ на эндотелий сосудов и стимуляция тромбообразования приводят к развитию патологии беременности. На ранних сроках беременности ГЦ может вызвать нарушение плацентации и расстройство фетоплацентарного кровообращения, результатом чего могут стать бесплодие и невынашивание беременности. ГЦ была выявлена у 58% женщин с невынашиванием, при этом в 42% случаев наблюдалась легкая степень, в 8% — умеренная и в 8% — выраженная.

В более поздние сроки ГЦ может привести к хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, которая может сочетаться с внутриутробной гипотрофией и рождением детей с низкой массой тела, отслойкой плаценты, внутриутробной гибелью плода [2, 7].

ГЦ может быть одной из причин генерализованной микроангиопатии и тромбофилии, связанных с аутоиммунными нарушениями, включая антифосфолипидный синдром второй половины беременности. Эти состояния лежат в основе гестоза: нефропатии, преэклампсии и эклампсии [28].

Профилактика и коррекция состояний, приводящих к ГЦ, возможны. В литературе появились публикации, посвященные решению вопроса о возможностях снижения уровня ГЦ. Общеизвестным является применение с этой целью витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты [15]. Лечение препаратами фолиевой кислоты или комплексом витаминов группы «В» может снизить уровень ГЦ в плаз-

ме крови до нормальных значений. Препараты фолиевой кислоты способны предупреждать прогрессирование атеросклероза или даже индуцировать регрессию имеющихся атеросклеротических повреждений [8]. Уменьшение уровня ГЦ в плазме крови с помощью витаминов в ряде случаев ведет к улучшению течения ишемической болезни сердца, артериального и венозного тромбоза [1, 11, 15, 37], привычного невынашивания беременности [9]. На фоне терапии витаминами В₆, В₁₂ и фолиевой кислотой у больных после коронарного шунтирования возможно уменьшение частоты рестенозов вследствие снижения уровня ГЦ в крови [30].

Перспективным направлением в лечении ГГЦ может быть применение ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов). Полученные результаты позволяют предполагать, что снижение уровня ГЦ является одним из нелипидных эффектов статинов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Л и т е р а т у р а

1. Буртина И.Я. // Украинский мед. журнал. 2005. №1. С. 45-46.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. // Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. 904 с.
3. Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. // Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. М.: Реафарм, 2004. 272 с.
4. Цыбикова Н.М., Цыбиков М.Н. // Заб. мед. журнал. 2006. № 4. С. 32-37.
5. Чаава М.М., Букия Т.Ш., Гогохия Н.А. // Gerg. Med. News. 2005. №4. Р. 44-67.
6. Шевченко О.П. // Клин. лаб. диагностика. 2004. №10. С. 25-31.
7. Шмелева В.М., Дмитриева А.Р., Папаян Л.П. // Заб. мед. вести. 2004. № 4. С. 111-114.
8. Bertsch S. // Notab. Med. 2004. 34. №7-8. Р. 232-233.
9. Bolander-Gouaille C. // Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism. 2002. Springer Verlag France. 217 p.
10. Bouschey C.J., Beresford S.A.A., Omenn G.S. et al. // JAMA. 1995. Vol. 274, P. 1049-1057.
11. Chia S., Wilson R., Ludlam C.A. et al. // Clin. Sci. 2005. Vol. 108, №1. P. 65-72.
12. Copolla A., D'Angelo A., Fermo I. et al. // Brit. J. Haematol. 2005. Vol. 131, №1. P. 100-108.
13. De Jong C., Stehouwer C.D., van-den Berg M. et al. // Thromb. Haemost. 1997. Vol. 78, № 5. P. 1332-1337.
14. Deussen A., Pexa A., Loncar R., Stehr S.N. // Clin. Chem. and Lab. Med. 2005. Vol. 43, №10. P. 1007-1010.
15. Famularo G., Minisola G., Nicotra G.C. et al. // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11, № 48. P. 7700-7701.
16. Hainaut P., Jaumotte C., Verhelst D. et al. // Thromb. Res. 2002. Vol. 106, №2. P. 121-125.
17. Herrmann M., Taban-Shomal O., Muller S. et al. // Clin. Lab. 2006. Vol. 52, №3-4. P. 137-147.
18. Jakubowski H. // Clin. Chem. And Lab. Med. 2005. Vol. 43, №10. P. 1011-1014.
19. Jiang Xiaohua, Yang Fan, Tan Hongmei et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vase. Biol. 2005. Vol. 25, №12. P. 2515-2521.
20. Kahleov R., Palyszova D., Zvar K. et al. // Am. J. Hypertens. 2002. Vol. 15, №10. P. 857-864.
21. Kaye J., Stanton K., Mc Cann W. et al. // Clin. Sci. 2002. Vol. 102, P. 263-267.
22. Kuch B., Bobak M., Fobker M. et al. // Atherosclerosis. 2001. Vol. 103, №4. P. 256-273.
23. Lentz S.R. // J. Thromb. and Haemost. 2005. Vol. 3, №8. P. 1646-1654.
24. Leoncini G., Bruzzese D., Signorello M.G. // J. Thromb. and Haemost. 2006. Vol. 4, №1. P. 209-216.
25. Li Jian, Qi Hao-Wen, Li. // J. Forth Milit. Med. Univ. 2005. Vol. 26, №24. P. 2241-2244.
26. Li Li-Ying, Jiang De-Qian, Liu Zhao-Yun et al. // Chin. J. Arterioscler. 2005. Vol. 13, №2. P. 210-214.
27. Magyar M., Szikszai Z., Balla G. et al. // Рус. изд. 2004. №2. С. 4-10.
28. Nelen W.L.D.M. et al. // Fertility and sterility. 2000. Vol. 74, P. 1196-1199.
29. Oger E., Lacut K., Le Gal G. et al. // J. Thromb. and Haemost. 2006. Vol. 4, №4. P. 793-799.
30. Schnyder G., Roffi M., Pin R. et al. // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345, №22. P. 1593-600.
31. Sundstrom J., Vasan R.S. // Clin. Chem and Lab. Med. 2005. Vol. 43, №10. P. 987-992.
32. Takagi H., Umemoto T. // Med. Hypotheses. 2005. Vol. 64, №5. P. 1007-1010.
33. Wang Xiang-gui, Feng Yi-bai, Zhu Li-min. // Chin. Gen. Pract. 2005. Vol. 8, №6. P. 446-449.
34. Wautrecht J.C. // Rev. med. Bruxelles. 2005. Vol. 26, №4. P. 315-319.
35. Yang Xue-Min, Zhang Run-Ling. // J. Forth Milit. Med. Univ. 2005. Vol. 26, №18. P. 1691-1694.
36. Zhang Guo-gang, Yang Tian-lun. // China J. Mod. Med. 2005. Vol. 15, №7. P. 1065-1066.
37. Zhou Li-jun, Mei Yi-fang, Jin Hong et al. // Chin. J. Cardiol. 2005. Vol. 33, №9. P. 810-814.
38. Zhu Wen-li, Dao Jing-jing, Cheng Jun. et al. // J. Hyg. Res. 2005. Vol. 34, №6. P. 740-743.

