

## ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ЕЕ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Академик АМН Украины Г.В. ДЗЯК, профессор Е.А. КОВАЛЬ, П.А. КАПЛАН

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

**Показано значение гипергомоцистеинемии в патогенезе атеротромбоза и ишемической болезни сердца. Приведены данные о возможностях и целесообразности использования комбинированной витаминами терапии на фоне базисного лечения для коррекции гипергомоцистеинемии у больных с острым коронарным синдромом.**

Традиционные представления о причинах развития тромбоза и атеросклероза, неразделимых во многих случаях как клиническое явление, до настоящего времени не раскрывали механизмы реальных взаимоотношений этих заболеваний, что позволило бы осуществлять их профилактику и лечение путем единого лекарственного воздействия на оба сложных процесса в кровеносных сосудах. Между тем такое решение данной проблемы, безусловно, реально, если рассматривать обе патологии с позиций равнозначности нарушений естественных метаболических процессов и выбора методов диагностики.

Метаболитом, оказывающим одновременно проатерогенное и протромботическое действие, является гомоцистеин (ГЦ). Его присутствие в крови многими исследователями рассматривается как независимый фактор риска атеротромбоза, если уровень циркулирующего в крови ГЦ превышает 8–10 мкмоль/л [1].

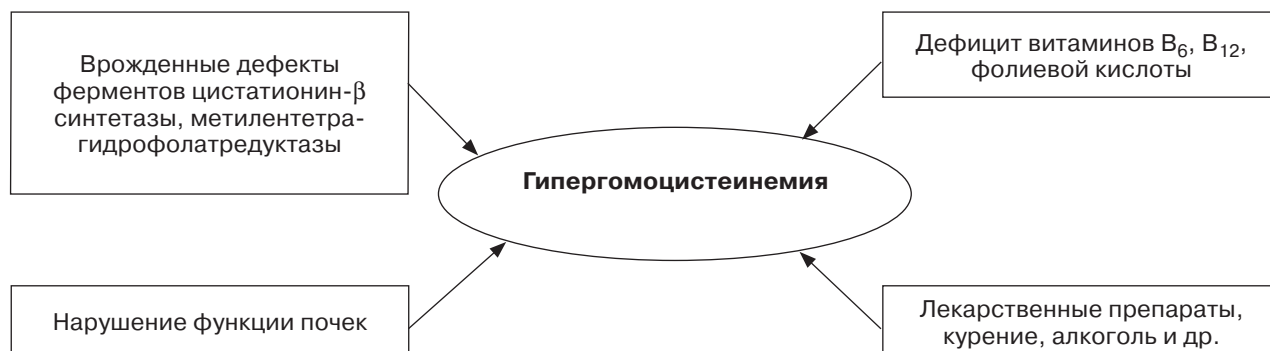
Существенно, что независимо от причины и продолжительности нарушение метаболизма этого соединения с большой долей вероятности может осложниться атеротромбозом, важным элементом которого являются атеросклеротические изменения в стенках кровеносного сосуда.

Несмотря на то что причинная связь между накоплением в крови ГЦ и тромботическими проявлениями активно изучается уже более 10 лет, еще не найден ответ на такие важные вопросы, как

взаимосвязь локализации поражения сосудистого русла с концентрацией ГЦ, критическая продолжительность гипергомоцистеинемии (ГГЦ) для развития поражения сосудов и др. Они требуют решения, поскольку ГГЦ представляет повышенную опасность для системы кровообращения как фактор риска атеротромбоза при поражении различных сосудистых бассейнов.

Вне зависимости от происхождения гомоцистеинемии механизм ее возникновения состоит, в первую очередь, в понижении активности реакции реметилирования, которая восстанавливает ГЦ до метионина, обеспечивая последнему новый цикл передачи метильной группы на многочисленные реакции метаболизма [2] (см. рисунок).

Нормальные количества метионина поддерживаются в основном за счет реакций реметилирования ГЦ в клетках, что обеспечивается 5-метилтетрагидрофолатом при участии витамина В<sub>12</sub>. При функциональной недостаточности этого вещества или понижении количества витамина В<sub>12</sub> ГЦ накапливается, но еще не элиминируется за пределы клетки, а при участии витамина В<sub>6</sub> необратимо трансформируется через промежуточный продукт цистатионин в цистеин. Если обе реакции не протекают в клетке, то ГЦ элиминируется в межклеточные пространства и попадает в кровоток. В связи с низкой фильтруемостью ГЦ даже здоровыми почками концентрация его в крови будут нарастать. Кроме того, ослаблен-



*Факторы, способствующие развитию гипергомоцистеинемии*

ное участие в синтезе белковой компоненты липопротеидов вследствие недостатка метильных групп может быть причиной превалирования в мембранах и межклеточном пространстве липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), т.е. наиболее атерогенных фракций [3].

В эндотелиальных клетках ГГЦ не только стимулирует образование свободных радикалов и повышает в них концентрацию ЛПНП и ЛПОНП, но также приводит к понижению продукции релаксирующего фактора и сульфатированных глюкозаминогликанов (ГАГ) — гепариноидов: ГГЦ понижает эластичность внутрисосудистой выстилки. При ней снижается синтез простаглицина, а также усиливается рост гладкомышечных клеток. Так формируется сосудистый компонент атеротромбоза [3].

Коагуляционный (тромботический) компонент атерогенеза во многом связан с нарушением функции эндотелия. Так, повышенные концентрации ГГЦ приводят к угнетению синтеза тромбомодулина, без которого не происходит дезактивация тромбина антикоагулянтными протеинами С и S. Те, в свою очередь, не оказывают супрессорного воздействия на активность факторов V и VIII [4].

Активации свертываемости крови способствует также понижение активности антитромбина III и эндогенного гепарина, что приводит к дополнительно повышению активности тромбина. Возрастающую агрегационную способность тромбоцитов при ГГЦ связывают с активацией реакций арахидонового каскада вследствие повышения чувствительности тромбоцитов к АДФ в результате угнетения экто-АДФазы и к тромбину вследствие ускорения мобилизации арахидоната из липидов мембраны, а также с повышенной адгезивностью за счет увеличения экспрессии на эндотелий фактора Виллебранта (vWF) [2].

Обобщение опубликованных данных позволяет с большой долей вероятности предположить, что нарушение метионинового метаболизма, ферментного восстановления метионина из ГГЦ способствует атеротромбозу.

При невозможности полноценного реметилирования ГГЦ или его превращения в цистеин развивается состояние ГГЦ, что во многом зависит от участия витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>, а также фолиевой кислоты. При достижении концентрации 12–18–20 мкмоль/л она оценивается как умеренная ГГЦ, что уже создает опасность нежелательного взаимодействия этого метаболита с клетками крови и сосудистой стенкой, особенно в сочетании с дополнительными факторами риска (гипертензия, курение, ожирение и др), которые создают условия для развития атеротромбоза. В условиях выраженной ГГЦ повышается частота нарушений, типичных для церебральной микроангиопатии с тенденцией к множественным инфарктам, что случается гораздо реже при умеренной ГГЦ.

Существуют наблюдения, что у пациентов старше 55 лет уровень ГГЦ в крови выше, чем у больных более молодого возраста [2]. Обмен метионина сме-

щен в сторону ГГЦ и у больных диабетом, особенно II типа. Течение последнего у 41% больных сопровождалось возникновением макроангиопатий. Инъекции инсулина таким пациентам существенно не повышали активность реметилирования ГГЦ и не увеличивали его транссульфурацию, что, несомненно, влияло на невосприимчивость клеточных рецепторов к инсулину и ухудшало обратный транспорт ГГЦ в клетки. Эта аномалия также является одним из звеньев патогенеза раннего атеротромбоза у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом [5].

Спектр патологий, имеющих в своем генезе или течении повышенные уровни содержания ГГЦ в крови, значительно шире, чем обычно считается. К нему, кроме рассмотренных выше, относятся также эссенциальный тромбоз наружных сонных артерий, периферических артерий и вен, злокачественная анемия (отсутствие фактора Кастла), болезнь Крона (терминальный илеит), пожилой возраст и даже алкоголизм, что требует корректировки лекарственной терапии этих состояний как факторов риска развития атеросклероза и тромботических осложнений. Это также диктует необходимость исследований гомоцистеинового профиля плазмы крови у больных обозначенных групп риска, качество и своевременность проведения которых дают реальный шанс на диагностический, лечебный и профилактический успех в борьбе с атеротромбозом и развитием атеросклероза.

По последним данным литературы, комбинированная терапия с применением фолиевой кислоты, витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>, снижая уровень ГГЦ в сыворотке крови, замедляет прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС), а также частоты рестенозов после коронарной ангиопластики [6], однако эти данные касаются хронического течения ИБС.

По данным Heart Protection Study [7], витаминотерапия, применяемая с антиоксидантной целью, себя не оправдала, что, однако, не исключает целесообразности конкретных метаболических воздействий, направленных на коррекцию значимых факторов атеротромбоза. По результатам метаанализа 12 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших 1114 человек, прием фолиевой кислоты в дозе 0,5–5 мг в сутки снижал уровень ГГЦ плазмы крови в среднем на 25% ( $p < 0,001$ ), использование цианокобаламина в средней дозе 0,5 мг в сутки снижало его уровень еще на 7%. Прием пиридоксина в средней дозе 16,5 мг в сутки не привел к значительному снижению уровня ГГЦ [7].

В связи с изложенным нами начато изучение явления ГГЦ и предложена схема ее коррекции у больных в возрасте старше 55 лет с острым Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ) в раннем периоде заболевания с использованием фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина. Учитывая данные о клинической эффективности этой терапии при ИБС [6] и ее суточную стоимость (примерно 0,15 грн), предлагаемую схему можно считать важным резервом повышения эффективности лечения и вторичной профилактики острого коронарного синдрома (ОКС) в Украине.

Создан регистр Q-ИМ, по данным которого 79,3% больных в Днепропетровске, переносящих Q-ИМ, — старше 55 лет, из них у 25,3% инфаркт миокарда повторный, у 73,8% больных отмечалась стенокардия в анамнезе, а 11,5% болеют также сахарным диабетом, т.е. составляют группу с высокой вероятностью наличия ГГЦ и ее участия в патогенезе атеротромбоза и развитии ОКС. Проводимое в настоящее время ис-

следование по применению данной комбинированной терапии подтверждает безопасность раннего начала терапии и отсутствие серьезных побочных эффектов.

Преимуществами коррекции ГГЦ, проводимой совместно с базисной терапией ИБС, являются низкая стоимость и хорошая переносимость, что делает актуальными дальнейшие исследования в этом направлении, в том числе у больных с ОКС.

#### Литература

1. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes / C.J. Boushey, S.A.A. Beresford, G.S. Omenn et al. // *JAMA*.— 1995.— Vol. 274.— P. 1049–1057.
2. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly / M.L. Bots, L.J. Launer, J. Lindemans et al. // *Arch. Intern. Med.*— 1999.— Vol. 159.— P. 38–44.
3. G.N. Welch, J. Loscalzo. Homocysteine and atherothrombosis // *New Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 338.— P. 1042–1050.
4. Peroxidation indices and total antioxidant capacity in plasma during hyperhomocysteinemia induced by methionine oral loading / P. Ventura, R. Panini, C. Verlato et al. // *Metabolism*.— 2000.— Vol. 49.— P. 225–228.
5. Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in Australian hospital-based population / X.L. Wang, N. Duarte, H. Cai et al. // *Atherosclerosis* — 1999.— Vol. 146.— P. 133–140.
6. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels / G. Schnyder, M. Roffi, R. Pin et al. // *New Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 1593–1600.
7. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience // *Eur. Heart J.*— 1999.— Vol. 20.— P. 725–741.

Поступила 14.01.2004

#### HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND REASONABILITY TO CORRECT IT IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

G.V. Dziak, E.A. Koval, P.A. Kaplan

#### Summary

Significance of hyperhomocysteinemia in pathogenesis of atherothrombosis and coronary artery disease is demonstrated. The authors report the data about possibility and reasonability of administration of combined vitamin therapy against a background of basic treatment for hyperhomocysteinemia correction in acute coronary syndrome.