

Гіпергомоцистеїнемія — керований, але недооцінений фактор ризику цереброваскулярних і коронарних подій

Гомоцистеїн – ендогенний токсичний метаболіт, похідне амінокислоти метіоніну, підвищену концентрацію якого у плазмі крові (гіпергомоцистеїнемію) визнано незалежним фактором ризику судинних катастроф (венозних тромбозів, тромбоемболії легеневої артерії, інфаркту міокарда і мозкових інсультів).

Зв'язок між рівнем гомоцистеїну і цереброваскулярними захворюваннями вперше було виявлено 1962 року: N.A. Carson з колегами у рамках епідеміологічного дослідження в Ірландії описали порушення метаболізму метіоніну з високою концентрацією гомоцистеїну в сечі, які асоціювалися з когнітивним дефіцитом. 1964 року J.B. Gibson зі співавт. доповіли про декілька випадків тяжких уражень коронарних артерій і атеросклерозу у пацієнтів з гомоцистеїнурією. 1969 року американський дослідник K.S. McCully довів причинно-наслідковий зв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну в крові й атеросклерозом. У міру вдосконалення лабораторних та інструментальних методів дослідження, у тому числі генетичних, поступово прояснювалися механізми негативного впливу гіпергомоцистеїнемії на серцево-судинну систему. Вважається, що гомоцистеїн пошкоджує ендотелій кровоносних судин, і в цих місцях полегшується відкладення холестерину й адгезія тромбоцитів, що призводить до прискореного прогресування атеросклерозу, тромбоутворення і розвитку асоційованих захворювань, таких як венозні тромбози, ішемічна хвороба серця, інсульти (Верткин А.Л. и соавт., 2007).

Метаболізм метіоніну і гомоцистеїну: вразливі ланки

Гомоцистеїн являє собою сірковмісну амінокислоту, яка синтезується з незамінної амінокислоти метіоніну у всіх тканинах організму ссавців. У високих концентраціях гомоцистеїн має токсичну дію, а його детоксикація найбільш інтенсивно відбувається в печінці й нирках, де він конвертується в цистеїн шляхом транссульфування. В інших тканинах, у тому числі кровоносних судинах і головному мозку, єдиним альтернативним шляхом утилізації гомоцистеїну є реакція реметилування з перетворенням знов у метіонін (Petras M. et al., 2014). Обидва шляхи потребують участі вітамінів – фолієвої кислоти, піридоксину (B_6) і ціанокобаламіну (B_{12}) – у якості кофакторів або субстратів ферментів. Для реакції реметилування надлишку гомоцистеїну в метіонін, яка каталізується ферментом метилентетрагідрофолатредуктазою (MTHFR), потрібні високі концентрації активної форми фолієвої кислоти – 5-метилтетрагідрофолату, а також ціанокобаламіну. Для перетворення гомоцистеїну в цистеїн шляхом транссульфування необхідний фермент цистатіонінбетасинтаза (CBS). Кофактором CBS слугує піридоксальфосфат (активна форма вітаміну B_6). Якщо обидві реакції не перебігають у клітинах, гомоцистеїн елімінується в міжклітинний простір і потрапляє у кровообіг як захисна реакція від його токсичного впливу. Насправді це лише спрощена модель розвитку гіпергомоцистеїнемії. Найчастіше цей стан є мультифакторним, він зумовлений сумарним впливом багатьох причин, що змінюють метаболізм метіоніну, із залученням генетичних і епігенетичних аспектів.

Добре вивчено деякі генетичні мутації і поліморфізми, які призводять до порушення утилізації гомоцистеїну і пов'язані з підвищеним ризиком розвитку мозкових інсультів. Відомо кілька алельних варіантів гена, який кодує фермент MTHFR. Найбільш поширеною є точкова мутація із заміною нуклеотиду цитозину на тимін у положенні 677 (C677T). Це призводить до заміни амінокислоти валіну на аланін у відповідному кодоні білка, що робить фермент MTHFR термостійким і знижує його активність приблизно на 35%. У гетерозигот за цією мутацією в крові визначається помірно підвищений рівень гомоцистеїну, але гіпергомоцистеїнемія значно наростає при гомозиготному носійстві C677T. Другим варіантом є заміна аденіну на цитозин у позиції 1298 (мутація A1298C). Гетерозиготне носійство мутації A1298C не супроводжується підвищенням рівня гомоцистеїну в крові. Однак комбінація гетерозиготності за C677T і A1298C детермінує значне зниження активності ферменту, підвищення концентрації гомоцистеїну в крові і ризик інсульту, співставний з таким при гомозиготному носійстві C677T (van der Put N.M. et al., 1998; Kim S.J. et al., 2013).

Поширеність і клінічно значущі причини гіпергомоцистеїнемії

Нормальний вміст гомоцистеїну в плазмі крові становить 5-15 мкмоль/л. Легким ступенем гіпергомоцистеїнемії вважається 30 мкмоль/л, середнім – 31-100 мкмоль/л, а тяжким – понад 100 мкмоль/л. Найтяжчий варіант гіпергомоцистеїнемії з рівнями в плазмі крові до 500 мкмоль/л зумовлений спадковою недостатністю ферменту CBS і асоціюється з підвищеною екскрецією гомоцистеїну нирками – гомоцистеїнурією.

У той час як гомоцистеїнурія, викликана гомозиготним дефектом цистатіонінбетасинтази, є рідкісним спадковим захворюванням і зустрічається в одному випадку на 200 тис. новонароджених (Kang S.S. et al., 1992), поширеність помірної поліфакторної гомоцистеїнурії, за даними епідеміологічних досліджень, набагато вища: 10% у загальній популяції і понад 40% серед американців віком >60 років (Selhub J. et al., 1999).

Протягом життя концентрація гомоцистеїну в крові поступово підвищується, що пояснюється зниженням функції нирок, причому у жінок темпи приросту вищі, ніж у чоловіків. На рівень гомоцистеїну впливають амінокислотний склад білків у харчуванні людини (надлишок метіоніну), прийом деяких ліків, а також супутні захворювання. Так, метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти; деякі протипілептичні препарати, наприклад фенітоїн, спустошують запаси фолієвої кислоти в печінці; метформін і блокатори H_2 -рецепторів впливають на всмоктування вітаміну B_{12} у травному тракті; еуфілін пригнічує активність вітаміну B_6 . Значне зростання вмісту гомоцистеїну в крові можуть зумовлювати захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, псоріаз і лейкози, а також захворювання шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються порушенням всмоктування вітамінів (синдром мальабсорбції).

Корекція гіпергомоцистеїнемії у профілактиці інсульту та інших серцево-судинних катастроф

Багато епідеміологічних досліджень довели, що гіпергомоцистеїнемія є незалежним фактором ризику серцево-судинних (ССЗ) і цереброваскулярних захворювань. На підставі результатів метааналізу обсерваційних досліджень D.S. Wald et al. (2002) встановили, що зниження рівня гомоцистеїну на 25% у загальній популяції могло б зменшити ризик ішемічної хвороби серця на 11%, а інсульту – на 19%.

З урахуванням провідної ролі вітамінних кофакторів у реакції утилізації гомоцистеїну було запропоновано використовувати високі дози вітамінів групи В і фолієвої кислоти для зниження рівня гомоцистеїну і профілактики серцево-судинних подій.

Тривале застосування вітамінів B_6 , B_{12} і фолієвої кислоти на фоні дієти з обмеженням метіоніновмісних продуктів у хворих на гомоцистеїнурію і з екстремально високими рівнями гомоцистеїну в крові (100-400 мкмоль/л) забезпечувало зниження вмісту гомоцистеїну до 30-88 мкмоль/л і достовірно зменшувало ризик серцево-судинних подій з 4,0 до 0,6% на рік (Yar S. et al., 2003). Цей успішний досвід обґрунтовує доцільність застосування вітамінів групи В і фолієвої кислоти для профілактики судинних катастроф у пацієнтів з лабораторно підтвердженою тяжкою гіпергомоцистеїнемією. Однак таких хворих небагато, значно частіше зустрічається помірна гіпергомоцистеїнемія. Можливість впливати на загальнопопуляційну смертність від ССЗ здавалася дуже привабливою. Було висловлено гіпотезу про те, що користь від зниження рівня гомоцистеїну можуть отримати насамперед усі пацієнти з перенесеними судинними подіями і високим ризиком їх повторення. У різних країнах були проведені довгострокові проспективні рандомізовані дослідження, у яких таким пацієнтам призначали високі дози вітамінів групи В і фолієвої кислоти в якості вторинної профілактики. Кінцевими точками були повторні інсульти й інфаркти, а також

смертність від ССЗ. Всупереч очікуванням результати цих досліджень виявилися нейтральними щодо серцево-судинних ризиків, хоча рівень гомоцистеїну знижувався на 30% від початкового (Toole J.F. et al., 2004; Bona K.H., 2006; Ebbing M. et al., 2008).

Ці розбіжності між результатами обсерваційних і проспективних досліджень деякі автори називають гомоцистеїновим парадоксом. Запропоновано декілька пояснень відсутності ефекту від корекції помірної гіпергомоцистеїнемії. Можливо, відіграли певну роль деякі недоліки дизайну досліджень, які не дали змоги показати статистично достовірну перевагу (Clarke R. et al., 2007). Існує думка, що зниження рівня гомоцистеїну при помірній гіпергомоцистеїнемії є корисним лише на ранніх стадіях ССЗ або навіть до їх клінічної маніфестації. У такому разі корекція помірної гіпергомоцистеїнемії має бути найбільш ефективною при первинній, а не вторинній профілактиці (Yang Q. et al., 2006; Wang X. et al., 2007).

Терапія високими дозами вітамінів і фолієвої кислоти може зумовлювати розвиток побічних ефектів, які маскують позитивний результат від корекції гіпергомоцистеїнемії, що також може пояснювати нейтральні дані клінічних досліджень.

Крім того, можливо, що корекція помірної гіпергомоцистеїнемії ефективна лише в певних підгрупах хворих. Наприклад, G. Schnyder і співавт. (2001) продемонстрували, що зниження рівня гомоцистеїну сприяє зменшенню частоти рестенозів після ангіопластики коронарних артерій.

Нарешті, у частини пацієнтів підвищення рівня гомоцистеїну може бути вторинним, зумовленим хронічною нирковою недостатністю. У таких випадках піддає сумніву сам причинно-наслідковий зв'язок між підвищенням рівня гомоцистеїну і ризиком судинних ускладнень (Schiffirin E.L. et al., 2007).

Таким чином, у тому, що тяжка гіпергомоцистеїнемія є модифікованим фактором ризику ССЗ і його корекція покращує довготривалі прогнози, на сьогодні сумнівів немає. Ситуація з помірною гіпергомоцистеїнемією не така однозначна. Імовірно, існують більш складні взаємозв'язки рівня гомоцистеїну із серцево-судинним ризиком, ніж припускалося раніше. Такі важливі питання, як критична тривалість і рівень гіпергомоцистеїнемії, необхідні для розвитку ССЗ і цереброваскулярних захворювань, а також клінічні критерії початку і тривалості терапії вітамінними комплексами для зниження цього ризику, ще потребують відповіді.

Втім, помірна гіпергомоцистеїнемія, найчастіше зумовлена вродженою гетерозиготною недостатністю ферментів, які трансформують гомоцистеїн у метіонін або цистеїн, може суттєво ускладнюватися дефіцитом вітамінних кофакторів, особливо в осіб похилого віку із супутніми захворюваннями. У таких випадках слід в індивідуальному порядку вирішувати питання про призначення профілактичної терапії вітамінами B_6 , B_{12} і фолієвою кислотою.

Має значення, в яких лікарських формах і в якій послідовності призначати вітаміни і фолієву кислоту. Прикладом високодозової фіксованої комбінації вітамінів групи В на українському ринку є препарат Нейрорубін (Teva). Одна таблетка такого лікарського засобу, як Нейрорубін Форте Лактаб, містить тіаміну мононїтрату 200 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг і ціанокобаламіну 1 мг (важливо зазначити, що багато інших таблетованих вітамінних комплексів не містять ціанокобаламіну). В одній ампулі препарату Нейрорубін (3 мл) міститься тіаміну гідрохлориду 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг і ціанокобаламіну 1 мг.

Наявність таблетованої та ін'єкційної форм лікарського засобу дозволяє проводити послідовну терапію. Так, у хворих похилого віку всмоктування вітаміну B_{12} в кишечнику може бути порушеним унаслідок дефіциту внутрішнього фактора Засла (патологія шлунка), ферментів підшлункової залози (хронічний панкреатит) і синдрому мальабсорбції у порожній кишці. При дефіциті B_{12} також порушується всмоктування фолієвої кислоти. Отже, терапію у таких пацієнтів слід починати з ін'єкцій Нейрорубіну, а потім переходити на прийом таблеток Нейрорубін Форте Лактаб і фолієвої кислоти.

Підготував **Дмитро Молчанов**

