

Гіпергомоцистеїнемія як модифікований фактор ризику серцево-судинних захворювань

Гомоцистеїн та його рівень у крові зумовлюють неабиякий практичний інтерес у лікарів з погляду впливу на ризик серцево-судинних захворювань. На сьогодні доведено, що підвищений уміст гомоцистеїну – незалежний прогностичний фактор серцево-судинних захворювань та смертності пацієнтів. Також відомо, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) підвищує ризик розвитку та прискореного прогресування низки захворювань центральної нервової системи. Чому розвивається ГГЦ, як запідозрити та контролювати цей стан?

Вичерпні відповіді на ці запитання спробуємо надати в цьому огляді.

ГГЦ як патологічний стан

Гомоцистеїн – ключовий проміжний продукт у реакціях метилювання, що утворюється з метіоніну; він здатен зворотно перетворюватися в метіонін або амінокислоту цистеїн. Перебіг цих реакцій здійснюється за участю 4 ферментів (метилентетрагідрофолатредуктаза, метіонінсинтаза, цистатіонсинтаза, метилтрансфераза), кофакторами яких є фоліева кислота, а також вітаміни групи В. За порушення роботи однієї або декількох ферментних систем (наприклад, унаслідок дефіциту фолієвої кислоти) надлишок гомоцистеїну накопичується спочатку в клітинах, а потім потрапляє до плазми крові, спричиняючи розвиток ГГЦ (Clarke R. et al., 1998). Фізіологічний уміст гомоцистеїну в плазмі складає 5,0 та 15,0 мкмоль/л. Підвищення його концентрації >15 мкмоль/л свідчить про розвиток ГГЦ. Діапазон показників гомоцистеїну від 16 до 30 мкмоль/л класифікується як легкий ступінь ГГЦ, 31-100 мкмоль/л – помірний, >100 мкмоль/л – тяжкий (Hankey G.J., Eikelboom J.W., 1999).

ГГЦ – патологічний стан, що асоціюється з досить серйозними наслідками для організму; здебільшого страждає ендотелій судин: розвиваються системна ендотеліальна дисфункція (в т. ч. порушення синтезу й обміну ендотелійрелаксуючого фактора – оксиду азоту, NO), оксидативний стрес, відбуваються активація агрегації тромбоцитів, гіперкоагуляція (внаслідок зниження активності гепарину, тромбомодуліну та підвищення активності тромбоксану А2).

Сьогодні ГГЦ визнано незалежним фактором ризику судинних катастроф (інфаркту міокарда, мозкових інсультів, венозних тромбозів) і низки захворювань нервової системи. Також було продемонстровано, що ГГЦ асоціюється зі збільшенням смертності від усіх причин (Fan R. et al., 2017).

Розглянемо детальніше біохімічні процеси, які лежать в основі розвитку ГГЦ, а також найчастіші причини, що зумовлюють її розвиток.

Дефіцит фолієвої кислоти

Фоліева кислота – необхідний нутрієнт, що належить до вітамінів групи В і надходить до організму з їжею. Після всмоктування в кишечнику вона потрапляє до портального кровообігу та поглинається печінкою, яка є основним регулятором гомеостазу фолатів. У плазмі до 40% фолатів зв'язуються з білками-носіями, як-от альбумін і трансферин. У клітинах організму фоліева кислота за допомогою NADPH-H+-залежних ферментів відновлюється в активну форму – 5-метилтетрагідрофолієву кислоту (Lusock M., 2000).

Високі концентрації активної форми фолієвої кислоти (5-метилтетрагідрофолату) необхідні для забезпечення реакції реметилювання надлишку гомоцистеїну в метіонін, яка каталізується ферментом метилентетрагідрофолатредуктазою (MTHFR). З метою перетворення гомоцистеїну в цистеїн шляхом транссульфування необхідний фермент цистатіонінбетасинтаза.

Незалежно від походження ГГЦ механізм її розвитку полягає насамперед у зниженні активності реакції реметилювання, яка відновлює гомоцистеїн до метіоніну, забезпечуючи подальшу передачу метилової групи для здійснення численних реакцій обміну. За функціональної недостатності 5-метилтетрагідрофолату гомоцистеїн починає накопичуватися в клітині та виводитися в міжклітинний простір і плазму крові. З огляду на низьку швидкість виведення гомоцистеїну нирками його концентрація в крові поступово наростає.

Генетичні фактори, що спричиняють розвиток ГГЦ

Тяжка ГГЦ зустрічається рідко та найчастіше зумовлена спадковим дефіцитом ферменту CBS. За цього варіанту захворювання (також відомого як класична гомоцистинурія) часто спостерігається рівень гомоцистеїну в плазмі, що перевищує 100 мкмоль/л (Anderson J.A. et al., 2018).

Добре вивчено деякі генетичні мутації та поліморфізми, які зумовлюють порушення утилізації гомоцистеїну. Відомо декілька алейних варіантів гена, який кодує фермент MTHFR. Найпоширенішою є точкова мутація із заміною нуклеотиду цитозину (Ц) на тимін (Т) у положенні 677 (С677Т), що спричиняє заміну амінокислоти валіну на аланін у відповідному кодоні білка, а це зумовлює термолабільність та зниження активності ферменту MTHFR, а також зниження активності до 35% від середнього значення. В гетерозигот за цією мутацією в крові визначається помірно підвищений рівень гомоцистеїну, але ГГЦ значно наростає при гомозиготному носійстві С677Т. Носіння термолабільного Т-алеля широко поширене в представників європейської раси (до 30% населення); найрідше він зустрічається в жителів Африки (≈7% населення). Іншим варіантом мутації є заміна аденіну на цитозин у позиції 1298 (van der Put N.M. et al., 1998; Kim S.J. et al., 2013). У таких осіб зустрічається легка та помірна ГГЦ, зазвичай спричинена дефіцитом фолієвої кислоти, при цьому спостерігається незначне (15-30 мкмоль/л) або помірне (30-100 мкмоль/л) підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці. Зазвичай додаткове призначення добавок фолієвої кислоти дозволяє скоригувати цей стан.

Інші фактори, що сприяють формуванню ГГЦ

Також слід виокремити низку факторів ризику ГГЦ:

- ✓ куріння, вживання надмірної кількості кави;
- ✓ споживання лікарських речовин: метотрексату, протисудомних препаратів, метформіну, еуфіліну тощо;
- ✓ супутні захворювання: ниркова недостатність, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, псоріаз, лейкоз, онкологічні захворювання;
- ✓ синдром мальабсорбції та порушення процесу всмоктування вітамінів.

Більшість із зазначених факторів ризику спричиняють зміну концентрації гомоцистеїну шляхом зміни функції чи концентрації у крові

вітамінів групи В (фолієвої кислоти, кобаламіну) та/або впливу на функцію нирок чи активність ферментів (Корост Я.В., 2018). Протягом життя концентрація гомоцистеїну в крові поступово підвищується, що пояснюється зниженням функції нирок, причому в жінок темпи приросту є вищими, ніж у чоловіків.

Утім, помірна ГГЦ найчастіше зумовлена вродженою гетерозиготною недостатністю ферментів, які трансформують гомоцистеїн у метіонін або цистеїн. У таких випадках слід в індивідуальному порядку вирішувати питання про призначення профілактичної терапії фолієвою або 5-метилтетрагідрофолієвою кислотою (активна форма фолієвої кислоти).

Захворювання і стани, з якими асоціюється ГГЦ

Механізми, через які ГГЦ спричиняє ураження судин і розвиток серцево-судинних захворювань, передбачають активацію оксидативного стресу (внаслідок пригнічення активності ферментів-інгібіторів перекисного окислення ліпідів – супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази), ушкодження ендотелію, стимуляцію проліферації гладком'язових клітин, прозапальні ефекти.

Описані патологічні зміни супроводжуються порушенням регуляції судинного тону здебільшого через зниження синтезу NO та його біодоступності (Pushpakumar S. et al., 2014). Незбалансований синтез NO зумовлює і потенціює окислювальний стрес, процеси атеротромбогенезу. Також ендотеліальна дисфункція пов'язана з гіпертензією, ішемічно-реперфузійними ураженнями, цукровим діабетом і нейродегенеративними процесами (Ponce-Ruiz N. et al., 2020).

Перекисне окиснення спричиняє зменшення гідрофобності ліпідів, змінює їхню конформацію. Недостатність метилових груп супроводжується порушенням синтезу білкової компоненти ліпопротеїнів і може бути причиною превалювання в мембранах та міжклітинному просторі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), а також ліпопротеїдів дуже низької щільності, що також сприяє прогресуванню атеросклерозу.

ГГЦ та ішемічна хвороба серця

Було проведено чимало досліджень, що свідчать про зв'язок ГГЦ зі зростанням ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших кардіоваскулярних подій.

М. Stampfer і співавт. (1992) зазначають те, що навіть незначне підвищення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові асоціюється зі зростанням частоти розвитку інфаркту міокарда незалежно від інших факторів ризику ІХС.

Популяційні дослідження, проведені в США (Homocysteine Studies Collaboration, 2002), продемонстрували, що збільшення Hcy в плазмі на ≈3 мкмоль/л пов'язане зі зростанням ризику серцево-судинних подій на 10%.

Sun і співавт. (2021) проаналізували зв'язок ГГЦ із гострим коронарним синдромом (ГКС) та ступенем стенозу коронарних артерій у молодих китайців. Молоді особи із ГКС

продемонстрували більшу поширеність ГГЦ порівняно з особами без діагностованих кардіоваскулярних захворювань. Крім того, ГГЦ у молодих пацієнтів із ГКС асоціювалася з тяжкістю стенозу коронарної артерії, множинними атеросклеротичними ураженнями коронарних артерій та ризиком інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI).

Для оцінки сили зв'язку підвищеної концентрації гомоцистеїну в плазмі зі зростанням ризику ІХС (незалежно від інших відомих факторів ризику) на базі Пенджабського інституту кардіології (Пакистан) було проведено дослідження з дизайном «випадок-контроль». Загалом для участі в ньому було залучено 210 осіб віком від 25 до 60 років, у т. ч. 105 нещодавно госпіталізованих пацієнтів з ІХС, а також 105 здорових осіб (група контролю) відповідного віку та статі без анамнезу ІХС. Зразки крові обох груп пацієнтів досліджували на вміст гомоцистеїну, загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ЛПВЩ/ЛПНЩ. Пацієнти були зіставними за такими традиційними факторами, як вік, стать, сімейний анамнез серцево-судинних захворювань, артеріальна гіпертензія, куріння та фізична активність. Середні значення гомоцистеїну в плазмі пацієнтів з ІХС становило 22,33±9,22 мкмоль/л, тоді як у контрольній групі воно складало 12,59±3,73 мкмоль/л (p<0,001). Логістична регресія свідчить про сильний зв'язок ІХС із ГГЦ (відносний ризик (ВР) 7,45). Цей зв'язок залишався тісним навіть при застосуванні методу множинного логістичного регресійного аналізу (ВР 7,10; 95% довірчий інтервал (ДІ) 3,12-12,83; p=0,0001).

Автори дійшли висновку, що **підвищений рівень гомоцистеїну в плазмі є незалежним фактором ризику ІХС, що не залежить від традиційних факторів ризику та може використовуватися як індикатор прогнозування ризику серцево-судинних захворювань** (Muzaffar R. et al., 2021).

Можливість впливати на смертність від серцево-судинних захворювань на загальнопопуляційному рівні через корекцію рівня гомоцистеїну здається досить привабливою. Вважається, що особливу користь можуть отримати насамперед пацієнти з перенесеними серцево-судинними подіями та високим ризиком їхнього рецидиву.

ГГЦ та ішемічний інсульт

Попередні дослідження свідчать про зв'язок між підвищенням рівня гомоцистеїну та ризиком ішемічного інсульту, однак тривалий час залишався не зовсім зрозумілим ступінь цієї кореляції. Щоб надати відповідь на це запитання, М. Holmen і співавт. (2021) провели систематичний огляд та метааналіз досліджень, у яких вивчався ризик ішемічного інсульту в дорослої популяції з визначеними рівнями гомоцистеїну. В подальшому обчислювали ВР ішемічного інсульту в разі підвищення рівня гомоцистеїну на кожні 5 мкмоль/л. Метааналіз продемонстрував зростання ризику ішемічного інсульту (ВР 1,43; 95% ДІ 1,28-1,61) при підвищенні рівня гомоцистеїну на кожні 5 мкмоль/л. Очевидне збільшення ризику ішемічного інсульту спостерігалось в тому випадку, коли рівень гомоцистеїну перевищував 15 мкмоль/л. Результати цього метааналізу свідчать про нелінійний зв'язок між рівнем гомоцистеїну й ішемічним інсультом.

ГГЦ і неврологічні розлади

Високий рівень гомоцистеїну пов'язаний з хворобами Альцгеймера та Паркінсона, особливо на пізніх стадіях захворювання або після тривалого лікування леводопою (Zoccollella S. et al., 2005). Дослідження тривалістю ≥8 років,

до якого залучили 1092 особи з деменцією (середній вік – 76 років), продемонструвало, що ризик розвитку хвороби Альцгеймера подвоюється в пацієнтів із рівнем гомоцистеїну в плазмі крові >14 мкмоль/л (Seshadri S. et al., 2002). Помірно підвищений рівень гомоцистеїну може також зумовлювати зростання ризику деменції, пов'язаної з хворобою Паркінсона, судинної деменції та зниження когнітивних функцій у пацієнтів із розсіяним склерозом (Reynolds E. et al., 2006).

Також було продемонстровано, що прийом фолієвої кислоти протягом 3 років у чоловіків і жінок у постменопаузі у віці від 50 до 70 років здатен знижувати швидкість втрати когнітивних функцій (Durga J., 2007).

Механізм, за допомогою якого лікування леводопою індукує розвиток ГГЦ, значною мірою пов'язаний з пригніченням активності катехол-О-метилтрансферази. A.D. Smith і співавт. (2010) продемонстрували, що застосування добавок фолієвої кислоти та інших вітамінів групи зменшувало рівень ГГЦ, індукований леводопою, а споживання високих доз фолієвої кислоти сповільнювало швидкість втрати когнітивних здібностей у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями.

Крім того, було виявлено зв'язок між ГГЦ і депресією, що також пов'язують з дефіцитом фолієвої кислоти та вітамінів B₆, B₁₂. Додаткове їх призначення в пацієнтів із депресією може покращувати когнітивні функції та знижувати загальний рівень гомоцистеїну (Kumari R., 2015). Також продемонстровано, що прийом фолієвої кислоти протягом 3 років у чоловіків і жінок у постменопаузі у віці від 50 до 70 років зменшував швидкість зниження когнітивних функцій (Durga J., 2007).

Отже, ГГЦ є незалежним і модифікованим фактором ризику кардіоваскулярної патології та захворювань нервової системи. Навіть помірне зростання рівня гомоцистеїну в плазмі крові може суттєво збільшувати ймовірність зазначених станів і потребує його відповідної корекції.

Рекомендації з профілактики та лікування ГГЦ та асоційованих патологій

Важливе місце в профілактиці ГГЦ має адекватне харчування, що передбачає достатню кількість продуктів, збагачених фолієвою кислотою (спаржа, яловича печінка, бобові, ячний жовток), а також вітамінами групи B. Згідно з даними M.L. Mietus-Snyder і співавт. (2012), середземноморська дієта, а також вживання продуктів, що містять клітковину, дозволяє знизити рівень гомоцистеїну в осіб із помірною ГГЦ. Овочі та фрукти, збагачені геністеїном, здатні знижувати вміст гомоцистеїну в плазмі. З цих міркувань геністеїн розглядається як потенційна речовина для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань і зниження серцево-судинної смертності (Vapteska-Majkutewicz Z. et al., 2017). Антагоністичну активність до гомоцистеїну продемонстрував куркумін; ця речовина чинить захисну дію на ендотелій шляхом посилення експресії eNOS і зменшення окисного ушкодження (Pai P-Y. et al., 2021). Вживання 1-3 чашок кави на день, що містить поліфеноли, пов'язують зі зниженням рівня гомоцистеїну за рахунок поліфенолів, тому помірне споживання кави має профілактичну дію щодо певних факторів серцево-судинного ризику (Miranda A.M. et al., 2017).

Утім, у пацієнтів, котрі мають підвищений рівень гомоцистеїну, а також належать до групи ризику дефіциту фолатів, дотримання зазначених заходів може виявитися недостатнім. Таким особам рекомендується щоденне додаткове призначення дієтичних добавок фолієвої кислоти в дозі 400 мкг/добу (Varela-Moreiras G. et al., 2009). Комбіноване застосування фолієвої кислоти з вітаміном B₁₂ або бетаїном забезпечує синергійний ефект у зниженні рівня гомоцистеїну в крові.

Фактично було продемонстровано, що добавка фолієвої кислоти в дозі до 500 мкг може зменшити рівень гомоцистеїну на 25% і знизити ризик серцево-судинних захворювань (Liakishev A.A., 2006).

► Безперечно, доцільнішим вважається застосування не самої фолієвої кислоти, а її активної відновленої форми – 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти.

Відомим на українському фармацевтичному ринку представником 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти є Фоленса; 1 таблетка містить добову дозу (400 мкг) активної речовини. Пацієнтам із діагностованою ГГЦ рекомендоване щоденне вживання по 1-2 таблетки/добу.

Також не слід забувати, що такі фактори, як куріння, ниркова недостатність, псоріаз, неопластичний процес, системні хвороби та використання деяких лікарських засобів (оральні контрацептиви, ізоніазид, метотрексат, циклосерин, азотистий окис,

нікотинова кислота, тіазидні діуретики) можуть погіршувати результати терапії. Контроль ефективності лікування рекомендується проводити кожні 6-8 тиж, визначаючи рівень гомоцистеїну плазми (цільовим є показник гомоцистеїну ≤10 мкмоль/л).

Висновки

Отже, гомоцистеїн має важливу роль на ранніх стадіях атерогенезу: пригнічує вивільнення NO стінкою судин, активує процес перекисного окислення ліпідів, сприяє накопиченню ліпідів низької щільності в судинній стінці. В результаті розвиваються прогресуюча дисфункція ендотелію та системне атеросклеротичне ураження судин артеріального русла, що підвищує ризик серцево-судинних катастроф і серцево-судинної смертності. Водночас існують переконливі дані, що свідчать про можливість ефективного контролю ГГЦ за допомогою харчових добавок фолієвої кислоти. Доцільним є застосування Фоленси, що містить добову дозу активної форми фолієвої кислоти.

Підготував В'ячеслав Килимчук



(6S)-5-метилтетрагідрофолієва кислота*

ФОЛЕНСА

400 мкг

від
12
років

* у формі глюкозамінової солі (6S)-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти

активний метаболіт фолієвої кислоти



1 таблетка на добу
під час або після прийому їжі

- Бере участь в метаболізмі гомоцистеїну^{1,2}
 - Сприяє захисту ендотелію від шкідливого впливу гомоцистеїну
 - Може знижувати ризик серцево-судинних захворювань
- ↓ на 25%^{1,2,3}

ФОЛЕНСА. Рекомендації щодо застосування: як додаткове джерело фолату з метою запобігання дефіциту фолієвої кислоти, пов'язаного з незбалансованим або недостатнім харчуванням; для жінок, які планують вагітність, з метою первинної профілактики дефектів нервової трубки у ембріона (в т.ч. при повноцінному харчуванні). **Особливості щодо застосування:** при плануванні вагітності дитини дозу слід вводити до раціону харчування після припинення використання контрацептивів, та, бажано, не пізніше ніж за 4 тижні до початку вагітності. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Перед початком застосування та при одночасному застосуванні з будь-якими лікарськими засобами консультація лікаря обов'язкова. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до складових компонентів; мегалобластна анемія, викликана дефіцитом вітаміну B₁₂; мегалобластна анемія невідомого походження. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник:** КЕНДІ ПЛД, Болгарія. **Заявник:** УОРПЦ МЕДИЦИН СВЕТЛА БООД, Болгарія. **Науково-експертна оцінка ДП:** Державний науково-дослідний центр з проблем здоров'я харчування ІМЗ України №19 від 30.03.2021 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

¹Anthony S Wierzbicki, Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence, 2007 Jun;4(2):143-50, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17654449/> ²Xiaoxia Du et al. A prospective cohort study of MTHFR C677T gene polymorphism and its influence on the therapeutic effect of homocysteine in stroke patients with hyperhomocysteinemia, BMC Neurol. 2020 11 апреля; 20(1), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278343/> ³David J Stott, Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease, Am J Clin Nutr. 2005 Dec;82(6):1320-6, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16858361/>



Tel: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua