

УДК 616.153.478.6

Я.В. КОРОСТ, к. мед. н.

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

## Гіпергомоцистеїнемія: маркер дефіциту вітамінів групи В і незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань

### Резюме

Гомоцистеїн та його рівень у крові становить інтерес для лікарів з точки зору впливу на розвиток захворювань серця та судин. Підвищення його рівня в плазмі крові можна назвати чутливим маркером дефіциту фолієвої кислоти та кобаламіну, а також незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Виявлено, що визначення рівня гомоцистеїну може бути використано як один із прогностичних факторів серцево-судинних захворювань та смертності пацієнтів від наслідків ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. З метою ліквідації гіпергомоцистеїнемії застосовуються вітаміни  $B_2$  та  $B_{12}$ , а також фолієва кислота, оскільки їх поєднана дія впливає на метаболізм гомоцистеїну та метіоніну. Рекомендовано додавати до схем лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та/або артеріальною гіпертензією терапію препаратами, які містять вітаміни групи В, – це дозволить сповільнити процес атерогенезу, покращити стан судин та запобігти тромботичним ускладненням.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, вітаміни, атеросклероз

Профілактика ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ) є одним із найголовніших завдань лікарів загальної практики та кардіологів, адже смертність від наслідків цих захворювань займає перше місце серед усіх інших причин. Найперше, на що потрібно звертати увагу пацієнта, – це зміна способу життя, а саме: відмова від тютюнокуріння, вживання надмірної кількості алкоголю та кави, дотримання принципів раціонального харчування, активний «несидячий» спосіб життя.

Як профілактика серцево-судинних захворювань важливе місце займає застосування лікарських засобів, які впливають на метаболізм вітамінів, зокрема вітамінів групи В. За даними сучасних досліджень, у пацієнтів з ІХС або АГ рівень цих вітамінів в організмі може бути зниженим, що провокує розвиток гіпергомоцистеїнемії – незалежного предиктора прогресування та розвитку ускладнень серцево-судинних хвороб.

### Роль гомоцистеїну в організмі

Гомоцистеїн – це продукт обміну метіоніну – сірковмісної амінокислоти з групи екзогенних (незамінних) амінів, які потрапляють в організм з їжею. Метаболізм гомоцистеїну відбувається в печінці. Саме L-метіонін є важливим учасником внутрішньоклітинного обміну речовин і донором метильної (-CH) групи в багатьох реакціях метилювання. Метіонін синтезується в організмі людини з амінокислоти L-гомоцистеїну, ця реакція каталізується за допомогою ферменту гомоцистеїн-метилтрансферази. Донором метильної групи в цьому випадку стає N5-метилтетрагідрофолат,

а проміжним її переносником є коферментна форма вітаміну  $B_{12}$  – метилкобаламін. Безпосереднім донором  $-CH_3$ -групи у реакції метилювання є S-аденозилметіонін, він синтезується в організмі з метіоніну під впливом ферменту метіонінаденозилтрансферази. Втрачаючи активну метильну групу в реакціях метилювання, цей фермент перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн, в подальшому – на гомоцистеїн і знову на метіонін. Оскільки в катаболічних реакціях відбувається втрата метіоніну, функціонування такого циклу активного метилу залежить від активного надходження метіоніну з їжею. Окрім реакції метилювання, метіонін також бере участь в реакції транссульфурування, яка полягає в конденсації гомоцистеїну до цистотіоніну та подальше перетворення на цистеїн. В цьому випадку кофактором виступає вітамін  $B_6$ .

Отже, гомоцистеїн є проміжним продуктом обміну метіоніну, який має два шляхи метаболізму: за рахунок переносу сульфатної групи або за рахунок метилювання. В першому випадку реакція відбувається за присутності вітаміну  $B_6$ , в другому – вітаміну  $B_{12}$  та фолієвої кислоти. Гомоцистеїн синтезується в організмі лише з метіоніну, тобто не може потрапити в організм з їжею. У випадку, якщо є надлишок гомоцистеїну, його зворотне перетворення на метіонін можливе лише за умови присутності активної форми фолієвої кислоти.

Більша частина гомоцистеїну в крові перебуває у зв'язаному із білками стані (80%), його рівень в середньому дорівнює 5–15 мкмоль/л (деякі автори називають цифру 10–11 мкмоль/л). Якщо рівень гомоцистеїну становить більше 15 мкмоль/л – говорять про гіпергомоцистеїнемію. Її можна розділити на помірну, проміжну

або тяжку залежно від рівня гомоцистеїну (15–30 мкмоль/л, 30–100 мкмоль/л, більше 100 мкмоль відповідно). Фізіологічно рівень гомоцистеїну поступово підвищується з віком, що пояснюється зниженням функції нирок, а також сповільненням інших реакцій, які впливають на обмін речовин. У людей середнього віку різної статі є певні відмінності в рівні гомоцистеїну: у чоловіків за рахунок більшої м'язової маси він становить в середньому на 2 мкмоль/л більше, ніж у жінок.

## Причини патологічної гіпергомоцистеїнемії та її можливі наслідки

Поширеність гіпергомоцистеїнемії становить близько 3–7% у загальній популяції, при цьому серед хворих на серцево-судинні захворювання цей показник досягає 25%.

Можна виділити групи пацієнтів, які схильні до виникнення гіпергомоцистеїнемії:

- курці, а також пацієнти, які вживають надмірну кількість кави, алкоголю;
- люди, які ведуть «сидячий» або малоактивний спосіб життя;
- вживання лікарських речовин: метотрексату, протисудомних препаратів, метформіну, еуфіліну та інших;
- пацієнти, які мають супутні патології: вітамінодефіцитні стани, ниркову недостатність, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, псоріаз, лейкоз тощо;
- хворі на онкологічні захворювання;
- пацієнти, у яких діагностовано синдром мальабсорбції та порушення процесу всмоктування вітамінів.

Більшість із названих факторів ризику призводить до зміни концентрації гомоцистеїну шляхом зміни функції або концентрації в крові вітамінів групи В (фолієвої кислоти, кобаламіну) та/або шляхом впливу на функцію нирок або активність ферментів. Таким чином, у пацієнтів, які належать до груп ризику, необхідно звертати увагу на рівень гомоцистеїну, оскільки збільшення його кількості в крові може мати негативні наслідки.

Безпосередньою причиною гіпергомоцистеїнемії можна назвати насамперед генетичну детермінованість, а саме – мутацію генів, які кодують в реакції реметиляції метіонінсинтазу та метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR). Саме остання забезпечує перехід фолієвої кислоти в її активну форму з метою перетворення надмірної кількості гомоцистеїну на метіонін. При генетичних порушеннях рівень активності MTHFR знижується, що призводить до накопичення гомоцистеїну в крові. Серед інших причин гіпергомоцистеїнемії можна назвати також незбалансоване харчування, при якому в раціоні переважає білкова їжа і недостатньо вітамінів групи В.

Отже, збільшення рівня гомоцистеїну в крові патогенетично може мати декілька механізмів розвитку, однак у будь-якому випадку такий стан може призводити до порушень в роботі серцево-судинної та інших систем, що на сьогодні вже доведено сучасними дослідженнями. Зокрема, активно обговорюється зв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну в крові та розвитком атеросклеротичного ураження судин. Існують дані досліджень, які свідчать про вплив підвищеного рівня гомоцистеїну на збільшення площі ураження атеросклерозом коронарних, сонних артерій, аорти

та периферичних судин. Зарахувати гомоцистеїн до незалежних факторів, які прискорюють процеси атерогенезу, дозволяють дані щодо його цитотоксичності, а також участі в процесах порушення згортання крові та активізації процесів старіння.

Експериментальним шляхом доведено, що продукти аутоокислення гомоцистеїну провокують формування атеросклеротичної бляшки шляхом ушкодження ендотелію, порушення цілісності судинної стінки та стимуляції проліферації гладеньком'язових клітин медії. Пошкодження ендотеліальних клітин відбувається за рахунок того, що гомоцистеїн, маючи в своєму складі SH-групу, підлягає окисленню з утворенням вільних радикалів, які ініціюють перекисне окислення ліпідів. В подальшому розвивається окисдатовний стрес, який провокує розвиток запальних процесів у клітинах судин. Також гомоцистеїн порушує нормальну продукцію NO ендотеліальними клітинами, знижує його біодоступність. Вищевказані процеси викликають дисфункцію ендотелію та проліферацію м'язового шару судинної стінки. Відомо також, що підвищення рівня гомоцистеїну провокує посилення процесів, що призводять до накопичення ліпідів у стінці артерій. Окрім цього, встановлено зв'язок між рівнями холестерину та гомоцистеїну: гіпергомоцистеїнемія стимулює експресію гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази – ферменту синтезу холестерину.

На сьогодні існує гомоцистеїнова теорія розвитку атеросклерозу, яка пов'язала гіпергомоцистеїнемію з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Дослідження European Collaborative Study визначило гіпергомоцистеїнемію як незалежний модифікований фактор ризику серцево-судинних хвороб. Окрім цього, роль підвищеного рівня гомоцистеїну як фактора ризику захворювань серця та судин було доведено у таких дослідженнях: Physicians health Study, British united Provident Study, Trombo Study, British Regional heart Study. Закономірність зростання частоти виникнення серцево-судинних подій була виявлена при проведенні мета-аналізу C. Bousheu зі співавторами: при підвищенні рівня гомоцистеїну на 5 мкмоль/л ризик інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу підвищується на третину. При цьому, чим сильніше виражена гомоцистеїнемія – тим вища смертність впродовж 5 років з моменту виявлення серцево-судинного захворювання. Дані дослідження, проведеного J. Blacher та співавторами (2002), доводять, що гомоцистеїн є незалежним маркером високої смертності від серцево-судинних захворювань так само, як і підвищений рівень систолічного артеріального тиску та рівня С-реактивного білка в крові.

Окрім впливу на розвиток атеросклеротичного процесу, гіпергомоцистеїнемія має негативний вплив на систему коагуляції, провокуючи утворення тромбів. Так, гомоцистеїн стимулює агрегацію та адгезію тромбоцитів. При надмірній кількості гомоцистеїну відбувається зниження активності антитромбіну III та ендогенного гепарину, що збільшує активність тромбіну, також підвищується активність V, XII факторів згортання крові. Отже, тромбогенні властивості гомоцистеїну насамперед зумовлені впливом на природні біологічні антикоагулянти, які виділяються судинною стінкою: тромбомодулін, антитромбін III, гепарин, простагліцин.

Таким чином, на сьогодні, окрім вже відомих факторів ризику серцево-судинних захворювань, не останню роль відіграє рівень гомоцистеїну в крові. Важливо, що цей показник є модифікуючим фактором, тобто впливаючи на нього, можна досягти зменшення ймовірності розвитку захворювань серця або судин та попередити тяжкі наслідки цих станів.

## Гіпергомоцистеїнемія та ішемічна хвороба серця

Як відомо, основною ланкою в патогенезі ІХС є порушення коронарного кровообігу внаслідок атеросклерозу судин серця та їх стенозу. Крім атеросклеротичних змін у стінці коронарних судин, ІХС також супроводжується утворенням тромбів, за рахунок чого порушується баланс між потребою міокарда в кисні та поживних речовинах та припливом артеріальної крові. В подальшому в міокарді виникають зони ішемії або некрозу, можуть розвиватися склеротичні зміни. Дані сучасної світової літератури впевнено асоціюють гіпергомоцистеїнемію із високим ризиком розвитку АГ та ІХС, тому в країнах Європи та Америки проводять скринінгове визначення рівня гомоцистеїну в крові у пацієнтів із груп ризику. Такий підхід дозволяє вплинути на один із модифікуючих факторів ризику серцево-судинних хвороб, що займають перше місце серед причин смертності у світі.

З метою зниження рівня гомоцистеїну ефективно використовуються препарати, які містять фолієву кислоту, вітаміни  $B_6$  та  $B_{12}$ . Такий підхід знаходить підтвердження в результатах Framingham Heart Study, в якому за участі 1160 пацієнтів було виявлено гіпергомоцистеїнемію у хворих із низьким рівнем фолієвої кислоти, вітамінів  $B_6$  та  $B_{12}$  в крові. Пізніше в проведених дослідженнях виявлено, що фолієва кислота має позитивний вплив на функцію ендотелію. Так, прийом фолієвої кислоти в дозі 5–10 мг на добу покращує або відновлює ендотеліозалежну вазодилатацію, а також може знижувати вірогідність тромбозу при порушенні в системі коагуляції. Такий вплив фолієвої кислоти зумовлений її здатністю знижувати рівень гомоцистеїну. У дослідженнях, де пацієнтам вводився 5-метилтетрагідрофолат, який є натуральною формою фолієвої кислоти, також відмічалася покращення ендотеліальної функції, однак без супутнього зменшення гіпергомоцистеїнемії, що може бути пояснено її антиоксидантним впливом.

Окрім фолієвої кислоти, вітаміни групи В (зокрема  $B_6$  та  $B_{12}$ ) також мають здатність ліквідувати гіпергомоцистеїнемію, що було доведено в ході сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. Так, Vermeulen та співавтори відмітили, що при проведенні у хворих проб із навантаженням після вживання 5 мг фолієвої кислоти та 250 мг вітаміну  $B_6$  (щодня протягом двох років) фіксувалася менша кількість відхилень, ніж у групі плацебо. Дослідження Schnyder та співавторів оцінювало ймовірність та частоту виникнення рестенозів у пацієнтів, які перенесли ангіопластику при вживанні 1 мг фолієвої кислоти, 400 мкг вітаміну  $B_{12}$  та 10 мг вітаміну  $B_6$  щодня. У таких хворих через 6 місяців після лікування відмічалася значне зменшення частоти рестенозування при порівнянні з групою плацебо. Вивчення ролі фолієвої кислоти та вітамінів  $B_6$  і  $B_{12}$  у зниженні рівня гомоцистеїну ще продовжуються, активно проводяться нові клінічні дослідження.

Комбіфол – найкращий варіант вітамінотерапії для профілактики ішемічної хвороби серця

Зважаючи на тісний зв'язок гіпергомоцистеїнемії та дефіциту вітамінів групи В, для попередження розвитку серцево-судинних захворювань у схемі лікування необхідно використовувати препарати фолієвої кислоти, вітамінів  $B_6$  та  $B_{12}$ . Комбіфол® – це комплексний препарат, який містить: вітамін  $B_6$  (піридоксин HCl) – 100 мг, вітамін  $B_{12}$  (ціанкобаламін) – 500 мкг, вітамін  $B_9$  (фолієва кислота) – 800 мкг. Основними клінічними ефектами Комбіфолу можна назвати:

- зниження рівня гомоцистеїну в крові: за рахунок цього відбувається попередження виникнення гіпертонічної хвороби або ішемічної хвороби серця;
- відновлення елементів нервової тканини: забезпечується нормальний перебіг розумової діяльності та функціонування периферичних нервів;
- забезпечення синтезу та дозрівання клітин крові: завдяки цьому органи та тканини отримують достатню кількість кисню та поживних речовин;
- сповільнення розвитку атеросклерозу та попередження виникнення тромбозів: таким чином знижується ризик розвитку інфарктів, інсультів, порушень мікроциркуляції.

Спектр дії Комбіфолу надзвичайно великий, адже склад діючих речовин та їх терапевтична доза визначена з урахуванням їх взаємодії та безпеки для використання у хворих на серцево-судинні захворювання. У випадку ІХС або гіпертонічної хвороби Комбіфол рекомендується призначати тривалими курсами щоденно по 1 таблетці як доповнення до основної схеми лікування. Відсутність побічних ефектів та зручний прийом (один раз на добу) підвищує прихильність пацієнта до лікування та дає змогу проходити повний курс лікування.

Комбінація фолієвої кислоти та вітамінів групи В у складі Комбіфолу може бути застосована як у пацієнтів із групи ризику щодо серцево-судинних захворювань, так і у тих хворих, хто вже має ІХС та/або артеріальну гіпертензію. За рахунок впливу на зниження рівня гомоцистеїну в крові та попередження тромботичних ускладнень Комбіфол знижує ймовірність виникнення або прогресування атеросклеротичного процесу в судинах та запобігає розвитку таких тяжких ускладнень, як гостре порушення мозкового кровообігу та гострий інфаркт міокарда. Таким чином, додавання Комбіфолу до стандартної терапії серцево-судинних хвороб дозволяє покращити якість життя та знизити рівень смертності в популяції.

## Висновки

Гомоцистеїн відіграє важливу роль на ранніх стадіях атерогенезу: він пригнічує вивільнення оксиду азоту стінкою судин, активує процес перекисного окислення ліпідів, провокує накопичення у стінці судин ліпідів, провокує порушення тонусу судин тощо. В результаті розвиваються прогресуюча дисфункція ендотелію та зміни в структурі судинної стінки коронарних артерій, що призводить до виникнення ІХС. Широка база клінічних досліджень доводить зв'язок між гіпергомоцистеїнемією та високим ризиком розвитку серцево-судинних хвороб. Водночас є переконливі дані щодо ефективного зниження рівня гомоцистеїну за допомогою призначення пацієнтам препаратів, які містять фолієву кислоту,

вітаміни B<sub>6</sub> та B<sub>12</sub>. Таким чином, застосування Комбіфолу є патогенетично виправданим для профілактики серцево-судинних хвороб (зокрема ішемічної хвороби серця), адже препарат містить необхідну щоденну дозу вказаних вітамінів.

## Резюме

### **Гипергомоцистеинемия: маркер дефицита витаминов группы В и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний**

Я.В. Корост

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Гомоцистеин и его уровень в крови представляет интерес для врачей с точки зрения влияния на развитие заболеваний сердца и сосудов. Повышение его уровня в плазме крови можно назвать чувствительным маркером дефицита фолиевой кислоты и кобаламина, а также независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что определение уровня гомоцистеина может быть использовано как один из прогностических факторов сердечно-сосудистых заболеваний и смертности пациентов от последствий ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. С целью ликвидации гипергомоцистеинемии применяются витамины B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>, а также фолиевая кислота, поскольку их совместное действие влияет на метаболизм гомоцистеина и метионина. Рекомендуется добавлять в схемы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией терапию препаратами, содержащими витамины группы В, – это позволит замедлить процесс атерогенеза, улучшить состояние сосудов и предотвратить тромботические осложнения.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, витамины, атеросклероз

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції

## Summary

### **Hyperhomocysteinemia: B-vitamin deficiency marker and independent risk factor for cardiovascular disease**

Ya.V. Korost

O.O. Bogomolets National medical university, Kyiv

Homocysteine and its level in the blood are of interest to physicians in terms of their effects on the development of cardiovascular diseases. Increasing its level in blood plasma can be called a sensitive marker of deficiency of folic acid and cobalamin, as well as an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases. It was destroyed that the determination of the level of homocysteine can be used as one of the prognostic factors of cardiovascular diseases and mortality of patients from the effects of coronary heart disease and arterial hypertension. In order to eliminate hyperhomocysteinemia, vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>, as well as folic acid, are used because their combined action affects the metabolism of homocysteine and methionine. It is recommended to add treatment to patients with coronary heart disease and/or arterial hypertension with drugs containing B group vitamins, which will slow down the process of atherogenesis, improve blood vessels condition and prevent thrombotic complications.

**Key words:** homocysteine, vitamins, atherosclerosis