

УДК 616.12.-008.313.1.1-06

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.6.2022.968>Зозуля І.С.¹, Волосовець А.О.¹, Безсмертна Г.В.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²НДІ реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького НМУ ім. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Щодо значення гіпергомоцистеїнемії в розвитку цереброваскулярної і кардіоваскулярної патології

Резюме. У роботі подані результати вивчення частоти гіпергомоцистеїнемії в здорових людей і хворих з ішемічним інсультом і транзиторними ішемічними атаками, висвітлено взаємодію гіпергомоцистеїнемії з іншими факторами ризику. Визначено їх роль у прогресуванні цереброваскулярних захворювань і вплив на їх тяжкість. З'ясовано вплив вікових і статевих чинників на поширеність метаболічних факторів, зокрема гіпергомоцистеїнемії.

Ключові слова: гіпергомоцистеїнемія; цереброваскулярні захворювання; кардіоваскулярна патологія

Вступ

Цереброваскулярна патологія, зокрема ішемічний інсульт, є однією з основних причин інвалідизації і смерті населення в більшості країн світу, включно з Україною. Ураження судин мозку, серця та інших органів здебільшого мають мультифакторну природу, і їх виникнення пов'язане з одночасною дією численних факторів ризику [6, 8].

До великої групи факторів ризику належать порушення метаболізму, серед яких найчастіше обговорюються дисліпідемія, гомоцистеїнемія, запальний і антифосфоліпідний синдроми [4]. Останніми роками значна увага приділяється гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) як незалежному фактору атеросклеротичних змін у судинах. Вираженість ГГЦ прямо корелює з тяжкістю перебігу артеріальної гіпертензії і зростанням частоти ішемічного інсульту. Знайдено чіткі кореляції між вираженістю атеросклеротичних змін у каротидних артеріях і величиною ГГЦ [20]. Збільшення рівня гомоцистеїну (ГЦ) є наслідком порушення рівноваги між його утворенням та елімінацією. Стимулювати накопичення ГЦ можуть генетичні фактори, порушення харчування й ниркова недостатність [9]. Існують суттєві географічні, расові й етнічні відмінності

в поширеності судинних факторів ризику. Значення мають і біологічні фактори. Важливим є питання комбінування факторів ризику. Комбінація артеріальної гіпертензії з гіперхолестеринемією посилює ризик васкулярних захворювань [3, 23, 24].

Мета дослідження: визначення частоти гіпергомоцистеїнемії в здорових осіб і пацієнтів з ішемічним інсультом, з'ясування взаємодії ГГЦ з іншими факторами ризику цереброваскулярних захворювань.

Матеріали та методи

Обстежено 120 пацієнтів з ішемічним інсультом у гострий і відновний період віком 45–70 років. Контрольну групу становили здорові особи (30 осіб) такого ж віку. Ми використовували анамнестичні, клінічні, спадкові, лабораторні, біохімічні, нейровізуалізаційні методи. Проведена статистична обробка даних.

Результати та обговорення

Синдром гомоцистеїнемії був описаний в ХХ ст. у пацієнтів з дефіцитом основного ферменту метаболізму гомоцистеїну — цистатіонін-β-синтази.

Загальний рівень гомоцистеїну і його похідних, у тому числі продуктів його спонтанного окиснення

в гомоцистеїнову кислоту і комплекс гомоцистеїну з цистеїном і білками, сягає 70 % від загальної кількості в плазмі крові здорових людей (5–12 ммоль/л) і збільшується до старості [12]. У пубертатному періоді його концентрація дорівнює близько 5 ммоль/л, при тому відзначають більшу концентрацію в хлопчиків. У дорослих осіб у крові рівень гомоцистеїну становить 10–12 ммоль/л, з деяким переважанням у чоловіків. Збільшення ГЦ у крові розглядають як фактор ризику розвитку низки патологій. Під терміном «гіпергомоцистеїнемія» розуміють явище, коли кількість ГЦ у крові перевищує 15 ммоль/л. Рівень 15–30 ммоль/л відповідає помірному збільшенню, а 30–100 ммоль/л — вираженому збільшенню ГЦ.

Причинами ГГЦ можуть бути: ниркова недостатність, недостатність вітамінів, дієта зі збільшеною кількістю метіоніну або надмірна продукція тканинами активних форм кисню. Значно підвищений ГЦ у курців і при зловживанні каваю. Помірне вживання алкоголю знижує рівень ГЦ у крові, а високі дози алкоголю спричиняють його підвищення [15, 17, 21].

Збільшення концентрації ГЦ у плазмі крові є наслідком порушення рівноваги між його утворенням та елімінацією. Стимулювати накопичення ГЦ можуть деякі спадкові фактори. Спадкові фактори ГГЦ пов'язані з дефектами генів ферментів обміну ГЦ — метіонінсинтетази, метатилен-тетрагідрофолат-редуктази (МТГФР), цистатіонін-бета-синтетази. Сприяє цьому і гіповітаміноз щодо V_6 , V_9 , V_{12} [1]. Найбільш частим генетичним дефектом ферментів обміну ГЦ є точкова мутація, що пов'язана з дефектами генів ферментів обміну ГЦ, заміною цитозину на тіамін у нуклеотиді G77 (G77ЦТ) у гені МТГФР. Особи з ГГ генотипом МТГФР мають на 20–35 % (2,0–3,5 ммоль/л) більший рівень ГЦ у плазмі крові порівняно з гомозиготами ЦЦ [13]. Відомо, що існують суттєві вікові, статеві, етнічні й расові відмінності в рівнях ГЦ і частоті ГГЦ, що, можливо, є наслідком як різної частоти генетичного поліморфізму ферментів обміну ГЦ у популяціях, так і різного рівня забезпеченості вітамінами, що контролюють його обмін. На сьогодні вже не має сумнівів щодо тісного зв'язку Ц677Т поліморфізму з ГГЦ, а відтак — з підвищеною частотою серцево-судинних захворювань [3]. ГЦ часто супроводжується зниженням розумової діяльності, прогресуючими серцево-судинними захворюваннями й тромбоемболією [18]. Встановлено, що ГГЦ провокує розвиток атеросклерозу (підсилюючи атерогенну дію холестерину), інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, а також ускладнень цукрового діабету [2, 10, 14].

Тяжка форма ГГЦ спонукає до виникнення судомних нападів, деменції, стимулює розвиток хвороби Альцгеймера (ХА). Встановлено, що в осіб із хворобою Альцгеймера рівень ГЦ у плазмі крові суттєво підвищений у 2–3 рази. Тому ГГЦ розглядають як предиктор порушення когнітивних функцій мозку в людей старших вікових груп і ХА [5]. ГГЦ також відіграє роль як підсилювач нейротоксичності амілоїду β , а це може бути предиктором нейродегенеративних процесів, у тому числі ХА [7, 19, 22]. ГЦ і ГГЦ викли-

кають екзотоксичний ефект, впливаючи на NMDA-рецептори.

ГЦ впливає на форменні елементи крові. За результатами наших досліджень, у 76 % здорових осіб реєструвалися нормальні рівні ГЦ, високі нормальні — у 13 %, легка ГГЦ була в 11 %, тоді як у хворих із цереброваскулярною патологією (ЦВП) лише у 18 % осіб реєструвався нормальний рівень ГЦ, у 27 % — високий нормальний рівень, а в 55 % — реєструвалась гіпергомоцистеїнемія. Із них в 11 % — середня й тяжка (> 25 ммоль/л), середній рівень ГЦ у хворих із ЦВП на 56,8 % перевищував цей показник у групи контролю. У пацієнтів з ішемічним інсультом рівень ГЦ був на 15,6% вищим, ніж в осіб із транзиторними ішемічними атаками (ТІА). Середній рівень ГЦ виявлявся найменшим у пацієнтів з гострим інсультом порівняно з хворими в пізньому відновному періоді, і особливо з пацієнтами з віддаленими наслідками інсульту (на 17,9 і 20 % відповідно). Крім того, порівняно з гострим періодом в подальшому спостерігалось зменшення частоти осіб з нормальним рівнем ГЦ і зростання частоти осіб із ГГЦ. Отже, у пацієнтів із ЦВП має місце значне підвищення вмісту ГЦ (на 50–60 %) порівняно зі здоровими особами. Рівень ГЦ зростав здебільшого в пацієнтів з інсультом (на 15–20 %), ніж у хворих з ТІА. Зміни в пацієнтів з інсультами поглиблюються в подальшому, що підтверджується зростанням частки хворих із ГГЦ у групі з віддаленими наслідками (64 % порівняно з 45 % хворих в гострому періоді) з високим середнім рівнем ГЦ (на 15–20 % більше, ніж у хворих у гострому періоді) [9].

Нами проведено дослідження рівня ГЦ і маркерів запалення в здорових осіб і пацієнтів із ЦВП різного віку і встановлено тенденцію до зростання вмісту ГЦ у практично здорових людей з віком (кореляція вірогідна). Вікових відмінностей щодо вмісту С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну (ІЛ-6) у здорових осіб не виявлено. У хворих, старших від 50 років, рівень ГЦ був вірогідно вищим на 32,6 % порівняно з хворими віком до 40 років. У хворих із ЦВП зростала сила кореляційного зв'язку між вмістом ГЦ і віком [9, 11]. Також у пацієнтів з ІХС порівняно з хворими без такої патології реєструвались більш високі показники СРБ, ІЛ-6 і ГЦ.

Крім того, рівень ГЦ і маркери запалення в пацієнтів з ішемічним інсультом на тлі гіпертонічної хвороби були на 33 % вищі [16]. Хронічна ГГЦ також негативно впливає на ендотеліальну функцію. В осіб похилого віку рівень ГЦ вище за 15 ммоль/л і асоціюється зі зниженням ендотелійзалежної вазодилатації порівняно з особами з нормальним рівнем ГЦ [17].

Важливою є оцінка метаболічних факторів не лише в різні періоди інсульту, але й залежно від його локалізації. Встановлено, що в пацієнтів з каротидним інсультом середній рівень ГЦ вірогідно перевищував такий у хворих з вертебробазиліарним інсультом на 21,0 %. Серед хворих з каротидним інсультом усього в 15 % осіб рівень ГЦ був нижчим за 10 ммоль/л. У 13 % осіб виявлена середня чи тяжка ГГЦ. При інсульті у вертеброба-

зилярному басейні в 33 % осіб рівень ГЦ був нормальним або середнього ступеня [16]. Також встановлено, що вищий рівень ГЦ і більш виражені маркери запалення були в пацієнтів, у яких інсульту передувала ТІА, і найбільші зміни виявлені в пацієнтів старшої вікової групи. Тобто цілком очевидно, що має місце поєднаний вплив прогресування атеросклеротичного процесу й старіння судинної системи.

За результатами нашого дослідження встановлено, що збільшення рівня ГГЦ асоціюється з більш тяжким перебігом інсульту й суттєво погіршує його наслідки. У хворих з легкою і середньою тяжкістю ГГЦ більшою мірою погіршувались клінічні показники тяжкості стану. Ураження життєво важливих функцій у хворих з легкою і середньою тяжкістю ГГЦ було тяжчим у 2,0–2,4 раза, а когнітивних функцій — на 11,6 і 19,6 % відповідно.

Здатність до самообслуговування у хворих з легкою ГГЦ була нижчою на 39,7 %, а у хворих із тяжкою ГГЦ — на 68,8 %, ніж у хворих з високим вмістом ГГЦ. Спостерігалось значне падіння м'язової сили (в 1,5–2,5 раза) і зростала спастичність (у 4–7 разів).

Нами також показано, що високі рівні СРБ, ІЛ-6 і ГГЦ впливають на тяжкість наслідків перенесеного інсульту. При цьому рівень ГЦ виявився найбільш значимим фактором, що впливає на когнітивні функції.

При вивченні ролі недостатності вітамінів групи В (V_{12} , V_6 , V_2) у формуванні гіпергомоцистеїнемії нами встановлено, що в здорових осіб з недостатністю за одним із досліджуваних вітамінів і полівітамінозною недостатністю середні рівні ГЦ вірогідно перевищували такі в осіб з оптимальним вітамінним статусом на 2,7 і 16,1 % відповідно. У хворих із ЦВП навіть за умови оптимальної забезпеченості вітамінами середній рівень ГЦ вірогідно перевищував такий у здорових осіб з відповідної групи на 39,8 %. Аналогічні закономірності виявились і щодо груп з порушенням вітамінного статусу. У хворих з дефіцитом за одним з вітамінів або полівітамінним дефіцитом середні рівні ГЦ були істотно вищими (на 11,4 і 59,5 % відповідно) порівняно з пацієнтами з оптимальним вітамінним статусом. Це дало можливість зробити висновок, що в пацієнтів із ЦВП має місце істотне порушення статусу вітамінів, причетних до обміну ГЦ, причому у хворих з інсультами ці зміни були більш глибокими, ніж у пацієнтів з ТІА.

Висновки

1. Гіпергомоцистеїнемія є одним із серйозних факторів ризику серцево-судинних, цереброваскулярних і нейродегенеративних захворювань, а також інших патологій, у які залучаються процеси окиснювального стресу.

2. Літературні дані показують, що молекулярною основою токсичності ГЦ є підсилена активація специфічних глутаматних рецепторів (переважно NMDA-класу). Ці рецептори поширені в цілій низці тканин і клітин, особливо в таких, як мозок, серце, тромбоцити, еритроцити, клітини імунної системи. Це робить ГЦ токсичним для всіх тканин, які мають ці рецептори.

3. Виявлені закономірності змін рівня ГЦ у пацієнтів із ЦВП залежно від тяжкості перебігу й типу інсульту, з'ясована взаємодія ГГЦ з іншими факторами ризику, оцінено внесок недостатності вітамінів (V_{12} , V_6 , V_2) у формування цих факторів ризику.

4. Більш тяжкий перебіг ЦВП доволі тісно асоціюється з метаболічними порушеннями, особливо ГГЦ. У таких пацієнтів реєструється більш глибокий неврологічний дефіцит, зниження когнітивних функцій і м'язової сили.

5. Комбінація ГГЦ із підвищеним вмістом СРБ та ІЛ-6 є предиктором підвищеного ризику повторних інсультів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Андрушко І.І. Рівень гомоцистеїну та статус вітамінів (V_{12} , V_6 , V_2) у практично здорових підлітків та з циркуляторною дистонією, зв'язок з ліпідними факторами ризику та станом серцево-судинної системи. Вісник Вінницького державного медичного університету. 2003. Т. 1/1. № 7. С. 55–59.
2. Андрушко І.І., Серкова В.Е., Пентюк О.О. Гіпергомоцистеїнемія у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та її зв'язок з важкістю перебігу. Укр. каріол. журнал. 2003. № 2. С. 52–56.
3. Зогула І.С., Шевчук В.І., Безсмертна Г.В. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку і перебігу ішемічного інсульту. Київ, 2011. 165 с.
4. Зогула І.С., Волосовець А.О. Сучасні фактори ризику гострого ішемічного інсульту: методичні рекомендації. 2019.
5. Калашникова А.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гіпергомоцистеїнемія і поражение головного мозгу. Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 3. С. 48–54.
6. Карнацький В.М., Ревенко І.Я. Медико-соціальні проблеми цереброваскулярних хвороб в Україні. Український кардіологічний журнал. 2011. № 1. С. 85–91.
7. Махро А.В., Бульгина Е.Р., Болдырев А.А. Нейрохимия. 2007. № 1. С. 127–132.
8. Міщенко Т.С., Міщенко В.Н. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний. Київ: Здоров'я України, 2014. С. 645.
9. Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Андрушко І.І., Постовітенко К.П. Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології. Укр. біохім. журнал. 2003. Т. 75. № 1. С. 5–17.
10. Федін А.И., Ефимов В.С., Кашежева А.З., Кромл М.А. Гіпергомоцистеїнемія як фактор ризику інсульту. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». 2002. Т. 102. № 6. С. 26–28.
11. Тунева Е.О., Бычкова О.Н., Болдырев А.А. Булл. экп. биологии и мед. 2003. Т. 136. № 8. С. 184.
12. Welch G., Loscalzo J. New Engl. J. Med. Genet. 1998. 34. 427.
13. Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ. 2002. Vol. 23. № 325(7374). P. 1202.
14. Stampfer M.J., Malmow V.R., Willett W.E. et al. J. Am. Med. Assoc. 1992. 268. P. 877.

15. Stein J., McBride P. *Arch. Intern. Med.* 1998. 158. 1301.
16. Strans J.J., Dowe L., Ward M., Pentieva K., McHulty H. *B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. Proc. Nurz. Soc.* 2004. № 63(4). P. 597-603.
17. Genser D. *Cardiovasc. Rev. Rep.* 2004. 24(5). 235.
18. Graham M. J. *Am. Med. Assoc.* 1997. 277(22). P. 1775.
19. Hirsch S., de la Maja P., Mendoza L., Petermann M. et al. *Endotelial function in nealthy younger and older hyperhomocysteinemic subjects. Am. Geriatr. Soc.* 2002. № 50(6). P. 1019-1023.
20. Kim W.K., Pal. *Neurosci Lett.* 1996. 2016–2017.
21. Lypez-Tarres N., Barja. *Rev. Geriatr. Gerontol.* 2008. 43. 252.
22. Bordirev A.A., Johnson P. J. *Alzheimers Dis.* 2007. 11. 1.
23. Molloy A.M. *Fatale and homocysteine interrelationships including genetics of the relevant enzymes. Curr. Opin. Lipidol.* 2004. № 5(1). P. 49-57.
24. McCully K. *Atherogenesis. An. Clin. Lab. Sci.* 1993. 23. 477.

Отримано/Received 19.09.2022

Рецензовано/Revised 08.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.10.2022 ■

I.S. Zozulya¹, A.O. Volosovets¹, G.V. Bezsmertna²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Research Institute for Rehabilitation of Persons with Disabilities of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Regarding the importance of hyperhomocysteinemia in the development of cerebrovascular and cardiovascular pathology

Abstract. This article presents the results of studying the frequency of hyperhomocysteinemia in healthy people and patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. Also, the interaction of hyperhomocysteinemia with other risk factors is clarified. Their role in the progression of cerebrovascular disease and its severity is

considered. The influence of age and sex factors on the prevalence of metabolic factors, in particular hyperhomocysteinemia, was determined.

Keywords: hyperhomocysteinemia; cerebrovascular diseases; cardiovascular pathology