

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ В РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ І ТРОМБОЗУ

*Селюк В.М., Малиновська Л.Б., Махія С.О., Мінченко П.П., Войтович О.І., Кульчицький Б.Б.,
Шпачук А.О., Селюк О.В.*

НМУ імені О.О. Богомольця

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є надзвичайно важливою медичною та соціальною проблемою. Світова статистика охорони здоров'я реєструє неухильне прогресивне зростання поширеності та смертності від них, незважаючи на знання їх етіології та патогенезу, а також застосування сучасних методів профілактики і лікування. ССЗ залишаються домінуючими в структурі смертності та інвалідизації населення всього світу, складаючи до 40 - 50% всіх випадків смерті.

Традиційні уявлення про причини розвитку тромбозу і атеросклерозу досі не розкрили механізми реальних взаємин цих захворювань, що дало б можливість поліпшити їх профілактику і лікування. Рішення даної проблеми можливе в тому випадку, якщо розглядати обидві патології з позиції рівнозначності порушення їх метаболічних процесів. В даний час речовиною, яке має одночасно атерогенний і тромбоваскулярний вплив є гомоцистеїн (ГЦ).

ГЦ ушкоджує стінки судин, роблячи їх поверхню рихлою. У його присутності протеоглікани клітин судинної стінки втрачають здатність до формування нормальної здорової тканини. Пошкоджені ГЦ, вони формують в стінці артерій не волокнисту, а гранульовану структуру, склеюються та утворюють своєрідні великі "грудки", на поверхні яких

- 314 -

відкладаються атерогенні ліпопротеїди і кальцій, що призводить до формування атеросклеротичної бляшки.

Підвищений вміст ГЦ також активує перекисне окислення ліпідів і утворення модифікованих ліпопротеїдів низької щільності, що ушкоджують ендотелій судинної стінки, що пригнічують продукцію ендотеліального вазодилатуючого фактора (NO), а також сприяють проліферації гладком'язових клітин і утворення пінистих клітин.

Підвищений рівень ГЦ - гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) - підсилює тромбоутворення. Гальмуючи роботу протизгортальної системи, ГГЦ є одним з ланок патогенезу ранньої тромбоваскулярної хвороби, її наявність збільшує ризик розвитку тромбозів як в артеріальній, так і в венозній системі, зокрема - тромбозу глибоких вен. При ГГЦ підвищена адгезія і агрегація тромбоцитів пов'язана з наявністю вільного гомоцистеїну тіолактону (HTL). З іншого боку, HTL, так само як і інші інгібітори метилтрансфери пригнічують агрегацію. Цю розбіжність було пояснено Stamler et al. (1993), який довів, що в разі підвищеної адгезії тромбоцитів і токсичного ефекту ГЦ на ендотелій відбувається ураження ендотеліоцитів із звільненням NO, який зв'язує ГЦ з утворенням 5-нітросо-гомоцистеїну (SNOHO). Останній є потужним антитромбоцитарним агентом. Таким чином, в нормі токсичну і тромбогенну дію ГЦ компенсує вищеописаний механізм. У разі ГГЦ останній зв'язує весь NO, а його надлишки мають можливість надавати токсичний ефект з подальшим зниженням синтезу NO і SNOHO відповідно, що призводить до зниження антитромбоцитарного потенціалу.

Механізм пошкодження ендотелію в разі ГГЦ експериментально доведений на клітинних культурах ендотелію бичачої аорти та пупкової вени людини (HUVEC) у вигляді оксидантного стресу (Starkebaum and Harlan, 1986). Оптимальними концентраціями ГЦ для розвитку оксидантного стресу в культурі клітин є 5 мкіль/л. При подальшому підвищенні концентрації починається розщеплення перекису водню, що призводить до зниження оксидантного стресу.

Ключовий мета-аналіз, опублікований JAMA (включено 27 досліджень), показав високу кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ в крові і ризиком розвитку ССЗ і підтвердив, що ГЦ є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ. Підраховано, що близько 10% ризику ССЗ населення пов'язано з підвищенням рівня ГЦ в крові. Підвищення рівня ГЦ крові на 5 мкмоль/л призводить до збільшення ризику атеросклеротичного ураження судин на 80% у жінок і на 60% у чоловіків. Автори багатьох досліджень приходять до висновку, що зниження загального ГЦ плазми на 3 мкмоль/л могло б зменшити ризик ішемічної хвороби серця на 16%, тромбоз глибоких вен на 25%, а інсульту 24%.

Підвищення рівня ГЦ в крові пов'язано як зі збільшенням смертності в популяції взагалі, так і з ССЗ, зокрема. За оцінками багатьох досліджень, при зниженні рівня ГЦ на 40% можливо зберегти 8 років життя на 1000 чоловіків і 4 роки життя на 1000 жінок. Ця обставина стимулює впровадження моніторингу концентрації ГЦ в клінічну практику.

В цілому близько 100 ретроспективних і проспективних клінічних досліджень (наприклад, ключовий мета-аналіз опублікований JAMA, PHS, Rotterdam Study, British Regional Heart Study і багато ін.) Підтверджують, що ГГЦ є важливим незалежним чинником ризику

раннього розвитку і швидкого прогресування атеросклерозу та виникнення тромбозу і може бути прогностичним маркером летальних випадків. Вважають, що ГГЦ - більш інформативний показник розвитку хвороб серцево-судинної системи, ніж холестерин.

Поряд з цим є цілий ряд не менш авторитетних досліджень, які вказують на слабку кореляцію ГГЦ з розвитком ССЗ (мета-аналіз MEDLINE, MRFIT, ARIC і ін.).

Аналіз проведених досліджень, які як доводять, так і спростовують взаємозв'язок ГГЦ і патології серцево-судинної системи можна припустити, що в механізмі цього взаємозв'язку упускається ключова деталь, яка і призводить до дисперсії результатів клінічних досліджень.

Висновок

В даний час ГГЦ може розглядатися як важливий незалежний модифікується фактор ризику розвитку ССЗ поряд з гіперхолестерінемією та іншими факторами ризику, як куріння, цукровий діабет, гіпертонія, ожиріння і ін., що також підсилює ризик розвитку ССЗ у сукупності з іншими факторами ризику.

Наявність досліджень, що не підтверджують кореляцію ГГЦ з розвитком ССЗ, викликає необхідність подальшого поглибленого вивчення порушення метаболізму ГЦ в патогенезі захворювань серцево-судинної системи.