

Клиническая целесообразность и особенности выявления гипергомоцистеинемии

Гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве состояния, характеризующегося повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови. В клинической практике особое внимание уделяется проявлению тяжелой гипергомоцистеинемии – гомоцистинурии (наличие одной из фракций гомоцистеина (гомоцистина) в моче [1]. Однако до настоящего времени отсутствуют единые подходы к диагностике и лечению гипергомоцистеинемии. Ведется дискуссия о роли гипергомоцистеинемии в качестве предиктора развития цереброваскулярных и сердечно-сосудистых катастроф, акушерских осложнений, микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [2–6].

ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В 1932 г. американский биохимик Винсент де Виньо обнаружил восстановленную форму серосодержащей заменимой аминокислоты цистеина – гомоцистеин. Также исследователь предположил возможные варианты синтеза данной аминокислоты [7].

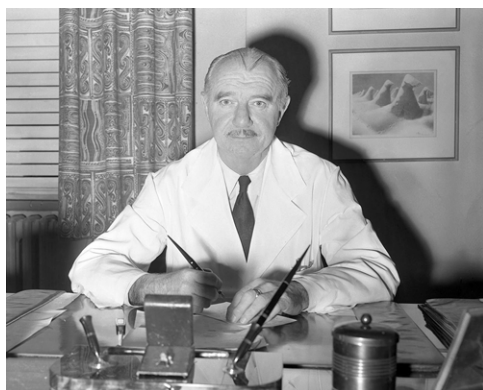


Рисунок 1
Винсент дю Виньо

Впервые заболевание, ассоциированное с повышением уровня гомоцистеина в крови, было описано в 1962 г. американскими исследователями во главе с Ниной Карсон. Тогда группа учёных опубликовала описание клинического случая редкого заболевания двух сестёр в возрасте 4 и 6 лет, которые имели признаки нарушения интеллектуального развития, эктопии хрусталика, судороги, вальгусную деформацию коленных суставов и повышенное содержание гомоцистеина в плазме крови и гомоцистина в моче. Тогда Н. Карсон и соавторы предложили термин «гомоцистинурия» [8].

Спустя 2 года американский биохимик С.Х. Мудд и его коллеги выявили, что дефицит цистатионин-β-синтазы приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови и гомоцистинурии [9].

В 1969 г. американский патолог Килмер МакКалли сообщил о смерти детей с гомоцистинурией от тромбозов и других сердечно-сосудистых патологий. Среди них был двухмесячный мальчик с запущенной стадией атеросклероза, которая очень напоминала ту, что наблюдалась у пожилых людей с давно существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Другой ребенок, 8 лет, умер от инсульта, связанного с атеросклерозом сонной артерии. Эти наблюдения впервые позволили предположить, что повышенный уровень гомоцистеина в плазме может быть причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний [10]. А в 1976 г. американский ученый Д. Уилкен провёл исследование, включавшее 25 пациентов с ишемической болезнью сердца и 22 пациента контрольной группы с нормальной ангиокоронарографией. В результате был обнаружен более высокий уровень гомоцистеина у пациентов с кардиоваскулярной патологией, чем у пациентов контрольной группы [11].

В 1995 г. был проведён метаанализ 27 исследований, совокупно включающих более чем 4000 пациентов, результаты которого показали, что повышение уровня гомоцистеина является независимым фактором риска развития заболеваний коронарного, мозгового и почечного кровотока. Согласно полученным данным, гипергомоцистеинемия увеличивает шанс развития нарушений мозгового кровообращения в 2,3 раза, а шанс развития нарушений периферического кровотока – в 6,8 раз. Также при уровне гомоцистеина выше 15 мкмоль/л шанс развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивался в 1,43 раза на каждые 5 мкмоль/л, при этом доля добавочного популяционного риска составила 4,1%. Повышение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л увеличивало риск развития ИБС настолько же, насколько его увеличивает повышение на 0,5 ммоль/л уровня общего холестерина [12].

Фактор	Относительный риск	Доля добавочного популяционного риска, %
Увеличение уровня общего холестерина на 0,5 ммоль/л Мужчины	1,3	23
Уровень липопротеинов низкой плотности >3,36 ммоль/л Мужчины	1,3	18
Женщины	1,3	16
Уровень липопротеинов высокой плотности <0,91 ммоль/л Мужчины	2,4	24
Женщины	12,9	37
Уровень общего гомоцистеина > 16 мкмоль/л Мужчины	3,2	14
Повышение уровня общего гомоцистеина на 5 мкмоль/л Мужчины	1,4	10
Женщины	1,4	6

Рисунок 2

Относительный риск и доля добавочного популяционного риска модифицируемых факторов (дислипидемии и гипергомоцистеинемии) для ишемической болезни сердца по результатам метаанализа Кэрл Дж. Буши и соавторов 1995 г. [12].

В 1997 г. группой европейских ученых было проведено многоцентровое исследование «случай-контроль», в котором участвовали 750 пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями и 800 человек контрольной группы. Данное исследование показало, что повышение уровня гомоцистеина более 12 мкмоль/л является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимым по силе с такими факторами риска, как курение или гиперлипидемия. Особенностью данного исследования стало обнаружение потенцирования риска при наличии гипергомоцистеинемии и общепринятых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности курения и артериальной гипертензии (рис. 3) [2].

Также в 1997 г. в Норвегии было проведено проспективное исследование влияния гипергомоцистеинемии на смертность у 587 пациентов с заболеванием коронарных артерий, подтвержденным ангиографически. За четыре года наблюдения в группе пациентов с уровнем гомоцистеина ниже 9 мкмоль/л умерли 3,8% пациентов, а в группе с уровнем гомоцистеина выше 15 мкмоль/л – 24% пациентов. При этом коэффициент смертности для пациентов с уровнем гомоцистеина от 9,0 до 14,9 мкмоль/л составил 1,9, в группе исследуемых с уровнем гомоцистеина от 15,0 до 19,9 мкмоль/л – 2,8, а в группе пациентов с уровнем гомоцистеина

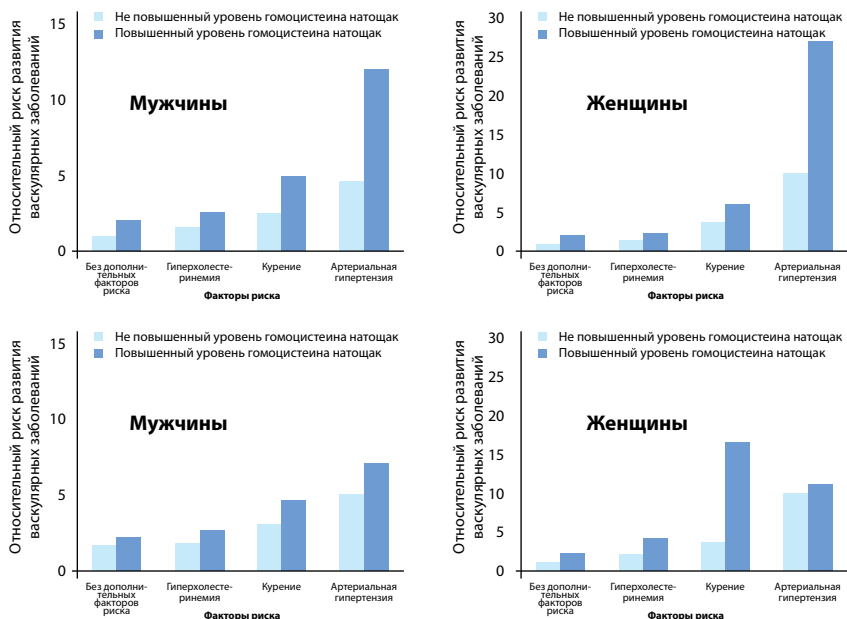


Рисунок 3

Относительный риск развития сосудистых заболеваний в группах, разделенных на основании наличия/отсутствия классических факторов риска и уровня гомоцистеина, согласно данным многоцентрового исследования «случай-контроль» «Гомоцистеин плазмы крови как фактор риска сосудистых заболеваний» 1997 г. [2].

выше 20 мкмоль/л риск смертности выше в 4,5 раза. Таким образом, авторы пришли к выводу, что уровень гомоцистеина плазмы крови является надежным предиктором смертности от сосудистых заболеваний [13].

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, являющаяся продуктом деметилирования метионина. В плазме крови общий гомоцистеин представлен несколькими фракциями. Доля свободного гомоцистеина составляет менее 1%. Около 30% общего гомоцистеина плазмы крови представлено гомоцистином – двумя связанными дисульфидным мостиком молекулами гомоцистеина. Большая часть (около 70%) представлена комплексом гомоцистеин-гомоцистин, связанного с белками (рисунок 4) [14].

Гомоцистеин синтезируется из метионина путём его деметилирования. Метаболизироваться гомоцистеин может одним из двух путей: транссульфурацией и реметилированием (рисунок 1). Транссульфурация

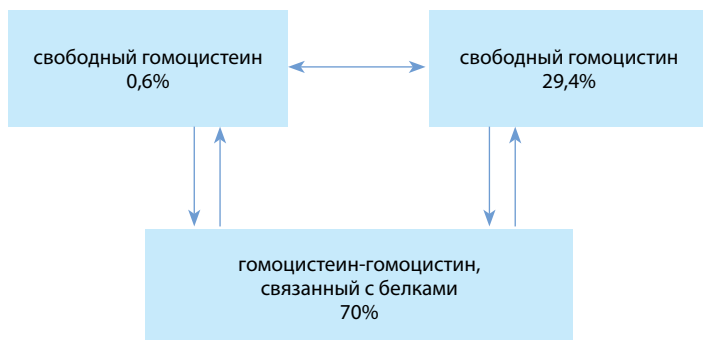


Рисунок 4
Формы гомоцистеина плазмы крови [14].

гомоцистеина в цистеин происходит с помощью фермента цистатионин-β-синтазы, где пиридоксальфосфат (витамин B6) выступает в качестве ко-фактора. Реметилирование гомоцистеина происходит либо с помощью продуктов фолатного цикла, либо с помощью продуктов цикла метилирования. В фолатном цикле донором метильной группы для гомоцистеина выступает 5-метилтетрагидрофолат. В данной реакции катализатором выступает метионинсинтаза и метилкобаламин (активная форма витамина

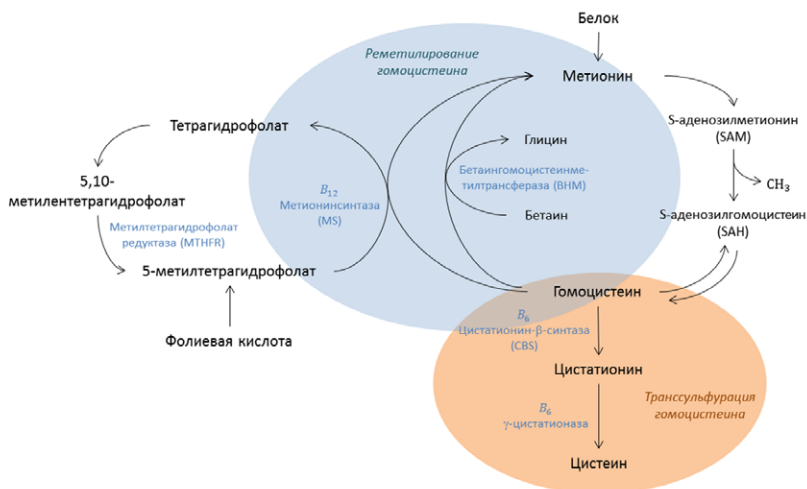


Рисунок 5
Схема метаболизма гомоцистеина [16]

B12) как кофактор. В свою очередь в цикле метилирования бетаин с помощью бетаингомоцистеинметилтрансферазы отдает метильную группу гомоцистеину и превращается в глицин. Данная реакция не зависит от витаминов группы В и происходит преимущественно в печени [15].

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ

На сегодняшний день научное сообщество не выработало единый подход к определению пороговых значений уровня гомоцистеина в плазме крови. Согласно клиническим рекомендациям по кардиоваскулярным заболеваниям у пациентов, находящихся на гемодиализе, Национального почечного фонда США нормальный уровень гомоцистеина плазмы составляет 5–10 мкмоль/л. При этом различают следующие степени гипергомоцистеинемии: легкую (10–15 мкмоль/л), среднюю (15–25 мкмоль/л), промежуточную (25–50 мкмоль/л) и тяжелую (более 50 мкмоль/л) [17].

Большинство проведенных исследований свидетельствуют об увеличении риска возникновения осложнений и смертности при повышении уровня гомоцистеина выше 15 мкмоль/л [12, 13]. Однако американский биохимик Дональд Якобсен определяет нормальное значение гомоцистеина в диапазоне 5–25 мкмоль/л для всех возрастных групп (от рождения до 100 лет) [18]. Многоцентровое исследование, проведенное в 9 европейских странах, демонстрирует повышение риска развития сосудистых осложнений при уровне гомоцистеина выше 12 мкмоль/л [2].

По данным польских биохимиков Дж. Перла-Каян, Т. Твардовски и Х. Якубовски, концентрация общего гомоцистеина в плазме крови у «здоровых взрослых» находится в диапазоне 5–15 мкмоль/л. У пациентов с легкой гипергомоцистеинемией уровень общего гомоцистеина составляет 15–25 мкмоль/л, при этом в эту группу чаще входят пациенты с заболеваниями коронарных артерий, цереброваскулярных и периферических сосудов. Промежуточный уровень общего гомоцистеина (25–50 мкмоль/л) обнаруживается у пациентов с нарушением функции почек и с терминальной стадией почечной недостаточности. Лица с врожденными нарушениями метаболизма гомоцистеина имеют тяжелую гипергомоцистеинемию (50–500 мкмоль/л) [19].

Согласно данным австралийского невролога Г. Ханки и канадского фармаколога Дж.У. Ейкельбума гипергомоцистеинемия подразделяется на: легкую (16–30 мкмоль/л), промежуточную (31–100 мкмоль/л), тяжелую (>100 мкмоль/л) [20].

Проявлением тяжелой гипергомоцистеинемии (более 100 мкмоль/л) является гомоцистинурия – появление гомоцистина в моче [15].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Основными причинами повышения гомоцистеина в плазме крови могут быть мутации генов ферментов фолатного цикла и реакций транссульфурации, дефициты витаминов группы В, некоторые лекарственные препараты и заболевания (таблица 1).

Таблица 1
Этиология гипергомоцистеинемии [21, 22]

Причины	Характеристики
Генетические факторы	Дефицит цистатионин-β-синтазы; Дефицит метионинсинтазы; Дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы; Термолabileный вариант метилентетрагидрофолатредуктазы.
Заболевания	Дефицит витаминов (фолиевая кислота, В12, В6); Заболевания почек; Трансплантация сердца, почки; Тяжелый псориаз; Ревматоидный артрит; Гипотиреоз Сахарный диабет; Лейкоз.
Лекарственные препараты	Глюкокортикостероиды; Циклоспорин; Антифолатные препараты; Теofilлин; Фибраты; Противосудорожные препараты; Метформин; Тиазидные диуретики; Омепразол
Образ жизни	Особенности питания (избыточное потребление животных белков, которое приводит к повышению уровня метионина); Кофеин; Алкоголь; Курение; Гиподинамия.

Согласно данным американского исследователя П.Ф. Жака и соавторов, активность цистатионин-β-синтазы снижается с возрастом, что проявляется увеличением концентрации гомоцистеина в плазме крови. Молодые мужчины (от 30 до 40 лет) обычно имеют более высокий уровень гомоцистеина, чем женщины (примерно на 2 мкмоль/л). Предполагают, что такую разницу можно объяснить влиянием эстрогенов у женщин. Это также объясняет увеличение уровня гомоцистеина в плазме в постменопаузе, когда уровень эстрогена снижается [23, 24].

По результатам исследования норвежской группы специалистов во главе с Оттаром Нюгардом было выявлено значимое различие уровня

гомоцистеина плазмы крови в разных возрастных группах. Так у испытуемых в возрасте от 40 до 42 лет средние геометрические показатели гомоцистеина составили 10,8 мкмоль/л для мужчин и 9,1 мкмоль/л для женщин, а в возрасте от 65 до 67 лет соответствующие значения уровня гомоцистеина составили 12,3 мкмоль/л у мужчин и 11,0 мкмоль/л у женщин [25].

Исследование, проведенное в Канаде С. Люсьер-Какан и соавторами, не показало возрастных различий в уровне гомоцистеина у пациентов в возрасте 32–59 лет [26].

В 2020 г. группа учёных во главе с К. Ранран провела ретроспективное исследование по оценке различий в уровне гомоцистеина в зависимости от пола и возраста среди 7872 китайских пациентов. В результате было подтверждено, что уровень гомоцистеина значительно выше у мужчин, однако данная тенденция не изменялась с возрастом. Также было выявлено снижение уровня гомоцистеина с возрастом, достигая минимума в возрасте 30-50 лет, а затем значительно увеличиваясь в после 50 лет (рисунки 4) [27].

Учитывая, что кофакторами в ключевых реакциях метаболизма гомоцистеина являются витамины группы В, их дефицит также влияет на уровень гомоцистеина.

В 2005 г. были опубликованы результаты оценки эффективности программы, разработанной экспертами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, по обогащению фолатами зерновых продуктов. Было выявлено, что обогащение фолиевой кислотой привело к увеличению средней концентрации фолатов в

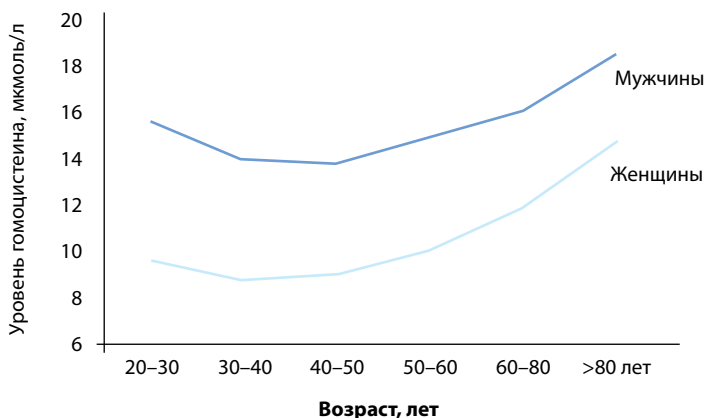


Рисунок 6
Изменения уровня гомоцистеина в зависимости от возраста [27]

сыворотке крови более чем в два раза и уменьшению уровня гомоцистеина в крови. Кроме того, распространенность гипергомоцистеинемии (>13 мкмоль/л) снизилась с 18,7 до 9,8% после начала обогащения зерновых продуктов [28, 29].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Согласно эпидемиологическим данным норвежских и американских исследователей, проведенных в 1989 г. и 1996 г. соответственно, повышение уровня гомоцистеина в плазме крови встречается у 5–7% населения [30, 31].

Однако в ходе программы социального исследования, проводимой Национальным Центром Статистики Здравоохранения США с целью оценки состояния здоровья и питания американцев (NHANES) в 2005–2006 г. было выявлено, что гипергомоцистеинемия встречается у 12,8% американцев [32].

Распространённость гомоцистинурии колеблется от 1:10,000 до 1:200,000 в разных эпидемиологических исследованиях. В Ирландии распространённость гомоцистинурии составляет 1 случай на 65 000 населения, в Германии – 1:17,800 населения, в Норвегии – 1:6400, при этом наибольшая распространённость наблюдается в Катаре – 1 случай на 1800 человек [33–35].

Согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному американской группой исследователей в 2020 г. распространённость гомоцистинурии составляет 1 случай на 10 000 населения США [36].

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ

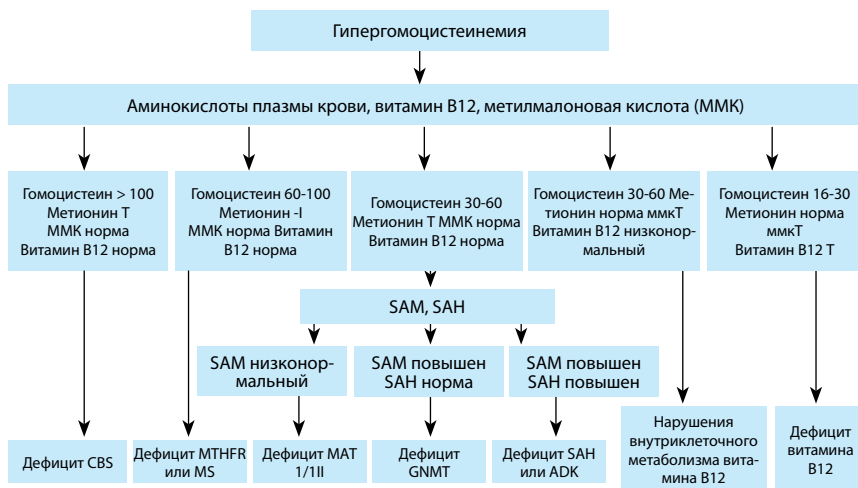
Согласно клиническим рекомендациям группы экспертов в сфере наследуемых метаболических заболеваний, заподозрить гипергомоцистеинемия можно при наличии в анамнезе тромботического события при отсутствии факторов риска тромбозов или в возрасте до 40 лет, привычного невынашивания беременности, а также нарушения умственного развития, остеопороза и подвывиха хрусталика у детей [1, 34, 35, 37].

В клиническом протоколе «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденном Министерством здравоохранения Республики Беларусь, обследование беременных на наличие гипергомоцистеинемии показано при привычном невынашивании [38].

В ходе проведения работ по изучению тромбогенеза у пациентов с гомоцистинурией, а также по результатам аутопсий были установлены основные механизмы повреждений сосудов при гипергомоцистеинемии. Гистопатологическими признаками повреждения сосудов, вызванного гомоцистеином, являются утолщение интимы, нарушение эластической пластинки, гипертрофия гладких мышц, избыточное скопление тромбоцитов и образование тромбов, обогащенных тромбоцитами [39, 40].

Диагноз гипергомоцистеинемии подтверждается при лабораторном определении уровня общего гомоцистеина плазмы крови. При этом образец крови необходимо сразу же доставить в лабораторию, либо заморозить, либо добавить ингибиторы S-аденозилгомоцистеингидролазы, т.к. гомоцистеин продолжает синтезироваться в образце крови, увеличиваясь на 10–15% каждый час [41]. Для подтверждения гомоцистинурии также рекомендуется измерение общего гомоцистеина в крови, т.к. гомоцистин трудно обнаружить в моче с помощью качественных методов [14].

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с дефицитом цистатионин-β-синтазы 2016 г., для дифференциальной диагностики могут применяться дополнительные лабораторные методы: метионин сыворотки крови, уровень метилмалоновой кислоты в крови и моче [37].



SAM - S-аденозилметионин, SAH - S-аденозилгомоцистеин, CBS - цистатионин-р-синтаза, MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза, MS - метионинсинтаза, MAT - метионинаденозилтрансфераза, GNMT - глицин-M-метилтрансфераза

Рисунок 7
Алгоритм диагностики гипергомоцистеинемии [42]

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Гомоцистинурия у детей» для диагностики гомоцистинурии рекомендовано количественное определение метионина, гомоцистина и цистина в сыворотке (плазме) крови и мочи методом танDEMной масс-спектрометрии [1].

В литературном обзоре по гипергомоцистеинемии Фуад Аль Мутари представлен алгоритм диагностики, представленный на рисунке 7 [42].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Согласно клиническим рекомендациям экспертов Европейской сети и регистра гомоцистинурий и дефектов метилирования терапией первой линии при наличии гипергомоцистеинемии являются фолаты и витамин B12. Фолаты в дозировке 650 мкг/сут снижают уровень гомоцистеина на 40%, а 0,4 мг витамина B12 на 10–15% [37, 43]. Витамин B6 является более слабым фактором, определяющим уровень гомоцистеина, поэтому не применяется в качестве терапии при гипергомоцистеинемии [44].

Повышенная концентрация гомоцистеина в крови связана с повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Данные о снижении риска развития кардиоваскулярных событий при снижении уровня гомоцистеина противоречивы. Согласно клиническим рекомендациям 2016 г. Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов, приём витаминов группы В для снижения уровня гомоцистеина в качестве профилактики развития сосудистых заболеваний не рекомендован [45].

Результаты рандомизированного исследования по оценке профилактики сердечно-сосудистых исходов HOPE-2, включавшего 5522 пациента с атеросклеротическим заболеванием сосудов, не показали снижение риска от кардиоваскулярных событий при снижении уровня гомоцистеина на фоне приёма фолиевой кислоты, витаминов B6 и B12 [3, 4].

В 2007 г. были опубликованы результаты исследования «Гомоцистеинемия при почечной и терминальной стадии почечной недостаточности» (HOST), в котором сравнивали эффект фолиевой кислоты (40 мг/день), пиридоксина (100 мг/день), и витамина B12 (2 мг/день) по сравнению с плацебо в отношении сосудистых исходов у 2056 пациентов с хронической болезнью почек, включая терминальную почечную недостаточность. При среднем сроке наблюдения 3,2 года не было различий между группами по общей смертности, развитию инфаркта миокарда, инсульта, несмотря на значительное снижение концентрации гомоцистеина (на 25%) [46].

Согласно данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований влияния терапии фолиевой кислотой на предотвращение кардиоваскулярных событий, приём фолиевой кислоты не снижал риск

возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Однако в данном исследовании пациенты не были стратифицированы по уровню гомоцистеина, и дальнейшее разделение пациентов на группы в зависимости от уровня гомоцистеина плазмы крови продемонстрировало более высокие риски кардиоваскулярных событий в группе с уровнем гомоцистеина более 12 мкмоль/л. Данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований [47].

Однако в метаанализе китайских исследователей 2014 г. было выявлено, что приём фолиевой кислоты снижает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий на 12,9% по сравнению с контрольными группами. При этом больший положительный эффект (снижение концентрации общего гомоцистеина более чем на 25%) был отмечен в исследованиях, где продолжительность приёма фолиевой кислоты составила более 12 недель [48].

Также получены противоречивые результаты относительно риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с мутациями генов ферментов метаболизма гомоцистеина. Например, в метаанализе, проведенном голландскими исследователями с участием 11 162 пациентов, гомозиготных по термолабильному варианту метилентетрагидрофолатредуктазы, и 12 758 пациентов контрольной группы, было выявлено, что наличие термолабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) было связано с более высоким риском развития ИБС [49]. Однако в последующем метаанализе полногеномных исследований, включающих 31 400 случаев мутаций генов ферментов метаболизма гомоцистеина и 92 927 контролей, исследователи не обнаружили связи между генетическими дефектами и развитием ИБС [50].

Данные американских и израильских исследований связывают термолабильный вариант MTHFR с развитием акушерских осложнений, такими как тяжелая преэклампсия, отслойка плаценты, задержка роста плода, дефекты нервной трубки и мертворождение [51, 52]. Однако метаанализ 2006 г. 26 исследований с участием 2120 женщин с привычным невынашиванием беременности и 2949 женщин группы контроля не обнаружил, что генотип MTHFR C677T является фактором риска для данных осложнений [53].

В исследовании, проводимое в Канаде с 2002 по 2009 гг., были включены 7587 беременных женщин. Было выявлено, что увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови матери линейно связано с повышенным риском развития фетоплацентарной недостаточности, задержки роста плода и тяжелой преэклампсии. При этом связи умеренной преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты и невынашивания беременности с гипергомоцистеинемией выявлено не было. Повышение

концентрации гомоцистеина увеличивало шансы развития осложнения, связанного с плацентой, в 1,63 раза при увеличении гомоцистеина на 5 мкмоль/л [5].

Также группа итальянских акушер-гинекологов в своём исследовании выявили гипергомоцистеинемию у 75% женщин с идиопатическим бесплодием, что указывает на необходимость дальнейшего изучения возможности влияния гипергомоцистеинемии на фертильность [54].

Основываясь на результатах метаанализа, проведенного китайскими исследователями в 2016 г., концентрация гомоцистеина в сыворотке крови у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом выше, чем у здоровых беременных. Данная закономерность прослеживалась среди женщин старше 30 лет, у которых кровь на гомоцистеин была взята во втором триместре [55].

По результатам исследования случай-контроль, проведенного индийским врачом П.А. Мунду и соавторами в 2017 г., среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и микрососудистыми осложнениями уровень гомоцистеина гораздо выше, чем среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без сосудистых осложнений (таблица 2) [6].

Таблица 2

Средний уровень гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом и здоровых исследуемых по результатам исследования П.А. Мунду и соавторов, 2017 г. [6]

Группы	Количество исследуемых	Уровень гомоцистеина, мкмоль/л
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и микрососудистыми осложнениями	50	18,596
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа без осложнений	30	13,74
Здоровые исследуемые	20	16,775

Также группа китайских исследователей представила данные метаанализа, которые демонстрируют, что гипергомоцистеинемия является фактором риска для развития диабетической ретинопатии (особенно пролиферативной) [56].

В 2021 г. группа ученых из Египта представила данные своего проспективного исследования особенностей терапии метформином при диабетической периферической нейропатии (ДПН). Было показано, что повышенный уровень гомоцистеина достоверно коррелирует с наличием ДПН, независимо от других факторов риска. Также было выявлено, что при применении метформина у данных пациентов наблюдались низкий уровень витамина B12 и высокий уровень гомоцистеина крови [57].

Систематический обзор, представленный китайскими исследователями во главе с Сюэфэн Ли в 2021 г., также продемонстрировал, что при

применении метформина в качестве терапии инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников уровень гомоцистеина достоверно повышался, при этом концентрация фолатов в сыворотке крови уменьшалась [58].

Таким образом, гомоцистеин, открытый в начале XX века, является серосодержащей аминокислотой, образующейся в результате деметилирования метионина. Кофакторами в реакциях метаболизма гомоцистеина являются витамины группы В: В6, В12 и фолиевая кислота. Дефицит данных витаминов, мутации генов метаболических циклов гомоцистеина, некоторые заболевания и лекарственные средства, ассоциированы с повышением концентрации гомоцистеина в крови – гипергомоцистеинемией.

Согласно данным клинических исследований, гипергомоцистеинемия является маркером повышенного риска развития сердечно-сосудистых и акушерских осложнений. Однако в ряде проспективных исследований не было выявлено снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при нормализации уровня гомоцистеина. В то же время, согласно убедительным данным, уровень гомоцистеина остается надежным предиктором развития акушерских осложнений, микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, цереброваскулярных и сердечно-сосудистых катастроф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Union of Pediatricians of Russia (2016) Gomocistinuriya u detej [Homocystinuria in children], Moscow, Ministry of Health of The Russian Federation. (in Russian)
2. Graham I.M. et al. (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *Journal of the American Medical Association*, vol. 277, no 22, pp. 1775-1781.
3. Lonn E., Held C., Arnold J.M., et al. (2006) Rationale, design and baseline characteristics of a large, simple, randomized trial of combined folic acid and vitamins B6 and B12 in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-2 trial. *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 22, pp. 47–53.
4. Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J., et al. (2006) Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, pp. 1567–1577.
5. Chaudhry S.H., Taljaard M., MacFarlane A.J., et al. (2020) The role of maternal homocysteine concentration in placenta-mediated complications: findings from the Ottawa and Kingston birth cohort. *Public Health Nutrition*, vol. 23, no 17, pp. 3170-3180.
6. Mundu P.A., Kumar B., Mitra J.K., Kumar M., Sinha R. (2017) Study of Assessment of Plasma Homocysteine Level in Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Contemporary Medical Research*, vol. 4, no 4, pp. 879–883.
7. du Vigneaud V., Butz L.W. (1932) The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 99, pp. 135-142.
8. Carson N.A.J. et al. (1963) Homocystinuria: A new inborn error of Metabolism associated with Mental Deficiency. *Archives of Disease in Childhood*, vol.201, no 38, pp. 425–436.
9. Mudd S.H., Finkelstein J.D., Irreverre F., Laster L. (1964) Homocystinuria: An enzymatic defect. *Science*, vol. 143, pp.1443–1445.

10. McCully K.S. (1969) Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *The American Journal of Pathology*, vol. 56, no 1, pp. 111–128.
11. Wilcken D.E.L., Wilcken B. (1976) The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 57, pp. 1079–1082.
12. Boushey C.J. (1995) A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *Journal of the American Medical Association*, vol. 274, no 13, pp. 1049–57.
13. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H., Ueland P.M., Farstad M., Vollset S.E. (1997) Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, pp. 230–236.
14. Nessler A., et al. (2011) *Clinical Biochemistry*, Oxford: Oxford University Press.
15. Rosenson R.S. (2021) Overview of homocysteine. *UpToDate* (electronic source). Available at: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-homocysteine?search=homocysteine&source=search_result&selectedTitle=1~126&usage_type=default&display_rank=1 (accessed 7 March 2021).
16. Kang S.S., Rosenson R.S. (2018) Analytic approaches for the treatment of hyperhomocysteinemia and its impact on vascular disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, vol. 32, p. 233.
17. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Workgroup (2005) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 45, no 4, pp. 1–153.
18. Jacobsen D.W. (2009) Total Plasma Homocysteine: The Mediator/Marker Controversy Continues. *Clinical Chemistry*, vol. 55, no 9, pp. 1742–1743.
19. Perla-Kajan J., Twardowski T., Jakubowski H. (2007) Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*, vol. 32, no 4, pp. 561–572.
20. Hankey G.J., Eikelboom J.W. (1999) Homocysteine and vascular disease. *The Lancet*, vol. 354, pp. 407–413.
21. Bazzano L.A., He J., Muntner P., Vupputuri S., Whelton P.K. (2003) Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Annals of Internal Medicine*, vol. 138, no 11, p. 891.
22. Eikelboom J.W., et al. (1999) Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Annals of Internal Medicine*, vol. 131, no 5, pp. 363–375.
23. Jacques P.F., Rosenberg I.H., Rogers G., Selhub J., Bowman B.A., Gunter E.W., Wright J.D., Johnson C.L. (1999) *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 69, no 3, pp. 482–489.
24. Finkelstein J.D. (1990) Methionine metabolism in mammals. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 5, no 1, pp. 228–37.
25. Nygard O., et al. (1995) Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *Journal of the American Medical Association*, vol. 274, no 19, pp. 1526–1533.
26. Lussier-Cacan S., Xhignesse M., Piolot A., et al. (1996) Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 64, pp. 587–593.
27. Xu R., Huang F., Wang Y., Liu Q., Lv Y., Zhang Q. (2020) Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Scientific Reports*, vol. 10, no 1, p. 17401.
28. Dietrich M., Brown C.J., Block G. (2005) The effect of folate fortification of cereal-grain products on blood folate status, dietary folate intake, and dietary folate sources among adult non-supplement users in the United States. *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 24, no 4, pp. 266–274.
29. Jacques P.F., Selhub J., Bostom A.G., Wilson P.W., Rosenberg I.H. (1999) The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, no 19, pp. 1449–54.
30. Ueland P.M., Refsum H.J. (1989) Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, vol. 114, no 5, p. 473.
31. McCully K.S. (1996) Homocysteine and vascular disease. *Nature Medicine*, vol. 4, no 2, p. 386.
32. Choi J., Ainsworth B. (2016) Associations of food consumption, serum vitamins and metabolic syndrome risk with physical activity level in middle-aged adults: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. *Public Health Nutrition*, vol. 19, no 9, pp. 1674–1683.
33. Shawky R.M. (2012) Profile of genetic disorders prevalent in northeast region of Cairo, Egypt. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, vol. 13, pp. 45–62.
34. Mandava P. (2018) Homocystinuria/Homocysteinemia, *Medscape* (electronic source). Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1952251-overview> (accessed 7 March 2021).
35. Ronner P. (ed.) (2018) *Netter's Essential Biochemistry*. Amsterdam: Elsevier, Inc.
36. Sellos-Moura M., Glavin F., Lapidus D., Evans K., Lew C.R., Irwin D.E. (2020) Prevalence, characteristics, and costs of diagnosed homocystinuria, elevated homocysteine, and phenylketonuria in the United States: a retrospective claims-based comparison. *BMC Health Services Research*, vol. 20, no 1, p. 183.
37. Morris A.A., et al. (2017) Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 40, no 1, pp. 49–74.
38. Ministry of Health of The Republic of Belarus (2018). *Medicinskoe nablyudenie i okazanie medicinskoj pomoshchi zhenshchinam v akusherstve i ginekologii* [Medical supervision and medical care for women in obstetrics and gynecology], Minsk, Ministry of Health of The Republic of Belarus. (in Russian)
39. Harker L.A., Slichter S.J., Scott C.R., Ross R. (1974) Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 91, no 11, p. 537.
40. Rolland P.H., et al. (1995) Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig. Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation*, vol. 91, no 4, p. 1161.

41. Ueland P.M., Refsum H., Stabler S.P., et al. (1993) Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clinical Chemistry*, vol. 39, pp. 1764-1779.
42. Al Mutairi F. (2020) Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *Journal of Central Nervous System Disease*, vol. 12, pp. 1179-1186.
43. Perry D.J. (1999) Hyperhomocysteinemia. *Clinical Haematology*, vol. 12, no. 3, pp. 451-477.
44. Ubbink J.B., Vermaak W.J., van der Merwe A., Becker P.J. (1993) Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 57, no 1, p. 47.
45. Gerhard-Herman M.D., et al. (2016) AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 69, no 11, pp. 71-126.
46. Jamison R.L., Hartigan P., Kaufman J.S., Goldfarb D.S., Warren S.R., Guarino P.D., Gaziano J.M. (2007) Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, vol. 298, no 10, p. 1163.
47. Miller E.R., Juraschek S., Pastor-Barriuso R., Bazzano L.A., Appel L.J., Guallar E. (2010) Meta-analysis of folic acid supplementation trials on risk of cardiovascular disease and risk interaction with baseline homocysteine levels. *American Journal of Cardiology*, vol. 106, no 4, p. 517.
48. Wang W.W., et al. (2017) A meta-analysis of folic acid in combination with antihypertension drugs in patients with hypertension and hyperhomocysteinemia. *Frontiers in Pharmacology*, vol.8, p. 585.
49. Klerk M., Verhoef P., Clarke R., Blom H.J., Kok F.J., Schouten E.G. (2002) MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, no 16, p. 2023.
50. van Meurs J.B., Pare G., Schwartz S.M., Hazra A., Tanaka T. (2013) Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 98, no 3, p. 668.
51. Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N., Many A., Bar-Am A., Jaffa A., Fait G., Lessing J.B. (1999) Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, no 1, p. 9.
52. Hague W.M. (2003) Homocysteine and pregnancy. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol. 17, no 3, p. 459.
53. Ren A., Wang J. (2006) Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, vol. 86, no 6, p. 1716.
54. D'Uva M., Di Micco P., Strina I., Alviggi C. (2007) Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: a preliminary report. *Thrombosis Journal*, vol. 5, p. 10.
55. Gong T., Wang J., Yang M., Shao Y., Liu J., Wu Q., Wang Y., et al. (2016) Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A metaanalysis. *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 7, no 4, pp. 622-628.
56. Xu C., Wu Y., Liu G. et al. (2014) Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Pathology*, vol. 9, p. 167.
57. Hashem M.M., Esmail A., Nassar A.K., El-Sherif M. (2021) The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Scientific Reports*, vol. 11, no 1, p. 1940.
58. Li X., Fang Z., Yang X., Pan H., Zhang C., Li X., Bai Y., Wang F. (2021) The effect of metformin on homocysteine levels in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 10, no 2, p. 95.

Контакты: alla.shepelkevich@mail.ru