

## ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ: СТАН ПРОБЛЕМИ

**В.Б. Жукова, Ю.В. Протас, К.Ю. Гніденко, І.І. Зелена**

Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, Харків

**Ключові слова:** гіпергомоцистеїнемія, атеросклероз, хронічний атрофічний гастрит, *Helicobacter pylori*.

Попри значні успіхи у вивченні атеросклерозу, запровадження найновіших діагностичних технологій та схем терапії серцево-судинних хвороб, які в більшості випадків зумовлені атеросклеротичним процесом, питання корекції та лікування їх залишаються актуальними. На сьогодні хвороби серцево-судинної системи — головна причина захворюваності та смертності в усьому світі.

Показники поширення хвороб системи кровообігу в Україні стабільно високі (за даними 2002 року становлять відповідно 25,9 та 7,2%), характерним є їх щорічний приріст. Питома вага померлих від ішемічної хвороби серця в загальній структурі смертності займає перше місце [2]. Постаріння населення — одна з вагомих причин зростання їхнього поширення. За даними сайту Державного комітету статистики України, показник старіння населення (частка осіб похилого віку) у 1999 р. в цілому сягнув понад 20%, а в селах він становить 1/3 населення [3].

Відомо, що з віком нерідко поєднуються різні патології органів та систем, зокрема кровообігу й травлення.

Понад половина світової популяції, тобто майже 3 більйони людей, інфіковані *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [44]. Більшість із них інфікуються ще у молодому віці (до 20 років), щороку рівень інфікованості дорослого населення підвищується десь на 0,5%. У країнах, що розвиваються, більшість дітей інфіковані *H. pylori* вже у 10-річному віці, а щорічне підвищення рівня інфікованості населення сягає за 2%, що позначається на рівні інфікованості *H. pylori* серед старших вікових груп. У економічно розвинених країнах поширення *H. pylori*-інфекції значно нижче. В США, країнах Європи та Океанії інфіковано до 1/3 населення. Переважно це літні люди. В країнах Східної Європи *H. pylori* діагностують у 40—70% населення, а в Росії — у 50—80% [6]. Відсоток інфікованості дорослого населення України коливається в межах 80—85% [5]. *H. pylori*-інфекцію визнано провідним етіологічним чинником розвитку хронічного гастриту. У половині інфікованих *H. pylori* з часом розвивається атрофія слизової оболонки шлунка, у 10% з них формується тяжкий атрофічний гастрит тіла шлунка [44].

Враховуючи високі показники інфікованості *H. pylori* серед дорослого населення України та високий щорічний приріст його, в старшій віковій групі доводиться очікувати значного поширення та захворюваності на ХАГ. За даними 2002 р., поширення хронічного гастриту в Україні становило 3833,3 на 100 тисяч населення [4]. На жаль, статистичних даних щодо ХАГ в Україні ми не знайшли.

У процесі життєдіяльності *H. pylori* стимулює виникнення запального процесу в слизовій оболонці шлунка, порушує процеси клітинного оновлення, а з часом призводить до дистрофії та атрофії слизової оболонки шлунка [1, 6]. Атрофічні зміни характеризуються зменшенням кількості залоз шлунка із заміною їх метаплазованим епітелієм або фіброзною тканиною. У функціональному плані атрофія виявляється зменшенням кількості спеціалізованих glanduloцитів, які забезпечують секреторну функцію шлунка [1]. Деструкція парієтальних клітин при АГ тіла шлунка призводить до дефіциту внутрішнього фактора, що своєю чергою зумовлює мальабсорбцію вітаміна  $B_{12}$  з їжі [7].

Вітамін  $B_{12}$  грає роль кофермента у реакції реметилювання гомоцистеїну (ГЦ). Це сірковмісна амінокислота, що формується внаслідок метаболізму незамінної амінокислоти метіоніну, який є єдиним похідним ГЦ у людини та тварин. Надалі ГЦ зазнає внутрішньоклітинного метаболізму: реметилювання в метіонін, транссульфування в цистеїн. Зрештою утворюються окиснені форми — дисульфіді (рисунок). Коферментами цих метаболічних реакцій виступають вітаміни  $B_6$ ,  $B_{12}$  та фолієва кислота [9, 24, 25].

Загальний ГЦ (за іншою термінологією ГЦ плазми або сироватки крові) має кілька форм. Більша частка представлена ГЦ, зв'язаним із білками, менша — з його вільною фракцією [9, 25].

До статевого дозрівання рівень ГЦ у хлопчиків і дівчаток приблизно однаковий (4—8 мкмоль/л). Після 15 років він стає вищим у хлопців, ніж у дівчат. У дорослих рівень ГЦ у чоловіків вищий, ніж у жінок, що може бути пов'язано із більшою масою м'язів у чоловіків [9].

Нормальним рівнем ГЦ плазми/сироватки крові у дорослих натще прийнято вважати показник 5—15 мкмоль/л. Помірно підвищений рівень ГЦ — 16—30 мкмоль/л, підвищений середнього ступеня — від 31 до 100 мкмоль/л, значно підвищений — за 100 мкмоль/л [25].

Підвищення рівня ГЦ пов'язане передусім зі знизенням активності реакції реметилювання, яка забезпечує метіоніну новий цикл передачі метильної групи до численних реакцій метаболізму. Порушення реакції перебудови ГЦ призводить до його елімінації до міжклітинного простору та надходження у кровоплин.

У разі надходження ГЦ у плазму він швидко окиснюється з формуванням гомоцистину, дисульфідів та гомоцистеїнтіолактону. Під час окиснення синтезуються вільні радикали, що містять активний кисень: супероксид аніон радикал ( $O_2^-$ ), пероксид водню

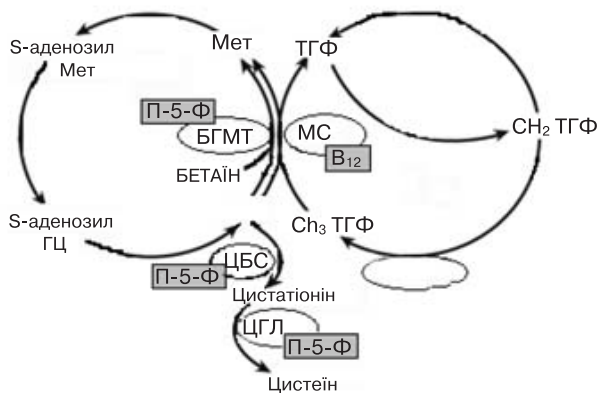


Рисунок. **Метаболізм гомоцистеїну (модифікація [9])**

ГЦ — гомоцистеїн

Мет — метіонін

S-аденозил Мет — S-аденозил Мет

S-аденозил ГЦ — S-аденозил ГЦ

МС — метіонінсинтетаза

В<sub>12</sub> — вітамін В<sub>12</sub>

СН<sub>3</sub>ТГФ — 5-метилтетрагідрофолат

ТГФ — тетрагідрофолат

СН<sub>2</sub>ТГФ — 5,10-метилтетрагідрофолат

МТГФР — метилтетрагідрофолатредуктаза

БГМТ — бетаїногмоцистеїнометилтрансфераза

П-5-Ф — піридоксаль-5-фосфат, активна форма вітаміну В<sub>6</sub>

ЦБС — цистатіонін-β-синтетаза

ЦГЛ — цистатіонін-γ-ліаза

(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), гідроксил радикал (ОН). Саме вони чинять цитотоксичний вплив на ендотелій судин. До того ж O<sub>2</sub> та ОН активізують окиснення ліпопротеїдів низької (ЛПНЦ) та дуже низької (ЛПДНЦ) щільності у ендотеліальних клітинах і плазмі крові [24].

Пошкодження ендотелію судин призводить до проліферації гладеньком'язових клітин, стимулювання тромбоцитів і лейкоцитів [48].

Крім того, ГЦ здатен знижувати продукцію азоту оксиду (NO) та гепаріноїду в клітинах ендотелію. У нормі ендотеліальні судини здатні чинити опір токсичному впливу ГЦ шляхом вивільнення NO або підвищення синтезу S-нітрозотіолів, у тому числі S-нітрозогомоцистеїну. NO перешкоджає проліферації та міграції гладеньком'язових клітин судин; S-нітрозогомоцистеїн є потужним вазодилататором і інгібітором тромбоцитів. Але в умовах хронічного впливу гіпергомоцистеїнемії (ГЦ) на ендотелій судин ці протективні механізми не працюють. До того ж ГЦ порушує активність глутатіонпероксидази ендотелію — фермента, здатного руйнувати H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [24].

Інактивація NO значно знижує еластичність судин, порушує їхню здатність до ендотеліозалежної дилатації [48]. Внаслідок оксидативного стресу, спричиненого ГЦ, інактивується не лише синтезований ендотелієм NO, а й екзогенні нітровоазодилатори [24].

Підвищена чутливість клітин ендотелію може бути зумовлена тим, що метаболізм ГЦ у них відбувається тільки шляхом реметилування за допомогою метіонінсинтетази [26].

У подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні впливу гострої експериментальної ГЦ на ендотелій здорових осіб було доведено, що ГЦ порушувала функції ендотелію, але цей ефект не був пов'язаний із концентрацією асиметричного диметиларгініну — інгібітора синтази NO [14].

ГЦ підсилює синтез прозапальних цитокінів та факторів росту, безпосередньо впливає на міграцію й стимулює проліферацію гладеньком'язових клітин [19].

ГЦ може призвести до таких коагуляційних порушень:

- підвищує тромбоксанозалежну агрегацію тромбоцитів за рахунок збільшення експресії фактора Віллебранта (vWF) на клітинах ендотелію;
- пригнічує синтез тромбомодуліну, порушуючи активацію протеїну С ;
- підвищує зв'язування ліпопротеїдів із фібрином;
- пригнічує функцію антитромбіну III;
- активує фактори згортання V, VII, XII [24, 26].

Також було виявлено позитивну кореляцію між рівнем ГЦ та такими чинниками коагуляції, як фібриноген, фактор Віллебранта (vWF) та D-димер [23].

Карбонільна група гомоцистеїн-тіолактону може реагувати із вільними кінцевими аміногрупами білків, порушуючи при цьому їхню просторову структуру. ЛПНЦ під впливом гомоцистеїн-тіолактону формують дрібні щільні частки, схильні до агрегації, які поглинаються макрофагами з формуванням пінних клітин. Це призводить до порушення інтими, відкладання у ній холестерину та ліпідів, а також тромбогенезу й порушення сполучної тканини, формування атеросклеротичної бляшки [26].

Таким чином, сприяючи окисненню ЛПНЦ, порушуючи функції ендотелію, зумовлюючи проліферацію гладеньком'язових клітин, активуючи тромбоцити та коагуляційний каскад, ГЦ здатен чинити проатерогенний і протромботичний вплив.

Огляд понад 80 клінічних та епідеміологічних досліджень засвідчив, що підвищений рівень ГЦ — потужний чинник ризику щодо розвитку атеросклерозу вінцевих, церебральних та периферичних судин [34].

За даними метааналізу [10], підвищення рівня ГЦ є незалежним чинником розвитку атеросклерозу. Співвідношення різниці як оцінки відносного ризику в осіб з ГЦ для коронарної хвороби становить 1,7 (1,5—1,9 при 95% довірчому інтервалі). Співвідношення різниці для цереброваскулярної хвороби — 2,5 (2,0—3,0) та 6,8 (2,9—15,8) для хвороб периферичних судин.

У проспективному дослідженні Physician's Health Study 5 років під наглядом перебували 14 916 чоловіків без ознак атеросклерозу. У чоловіків, у яких початкова концентрація ГЦ у крові перевищувала нормальні значення на 12%, згодом спостерігалось трикратне підвищення частоти інфаркту міокарда порівняно із тими, в кого був нормальний початковий рівень ГЦ [42].

За даними метааналізу [47], у разі підвищення рівня ГЦ на 5 мкмоль/л співвідношення різниці для ішемічної хвороби серця становило 1,42 (1,11—1,84; 95% довірчий інтервал) у генетичних дослідженнях та 1,32 (1,19—1,45) — у проспективних.

Підвищення рівня ГЦ крові на кожні 5 мкмоль/л, понад 10 мкмоль/л призводить до підвищення ризику розвитку коронарної патології на 60% у чоловіків і на 80% у жінок, а також до зростання щодо ризику роз-

витку церебро-васкулярної патології на 50% у чоловіків і жінок [10].

Доведено кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ та товщиною інтими-медіи сонних артерій [34].

У Norwegian Hordaland study доведено, що підвищення рівня ГЦ пов'язане з іншими чинниками ризику щодо кардіоваскулярної патології: чоловічою статтю, похилим віком, курінням, високим артеріальним тиском, підвищеним рівнем холестерину [28].

За даними Європейського об'єднаного діючого проекту (The European Concerted Action Project, COMAC), ГЦ у поєднанні із курінням [29] значно підвищує ризик щодо серцево-судинних хвороб. Крім такого зв'язку, спостерігається синергічна дія ГЦ із С-реактивним протеїном [18].

Проспективне дослідження у пацієнтів з коронарною хворобою виявило потужний ранговий та статистично значущий зв'язок між ГЦ і загальною смертністю, яка не залежала від інших чинників ризику [27].

У дослідженні SCORE з вивчення предикторів ризику щодо серцево-судинних хвороб було обстежено 210 000 осіб з 12 Європейських когортних досліджень. У систему SCORE було включено новий чинник ризику — ГЦ. Продемонстровано, що збільшення рівня ГЦ у плазмі на 12 мкмоль/л підвищувало 10-річний ризик смертних випадків від серцево-судинних хвороб від 38 до 47% [21].

Відомо, що ГЦ сприяє розвитку рестенозів коронарних артерій після ангіопластики [38].

На сьогодні у багатьох роботах наголошується на провідній ролі ХАГ у формуванні ГЦ, вказано основні ланки патогенезу біохімічних порушень при ХАГ. Усі дослідження, що висвітлювали це питання, умовно можна поділити на дві групи. Перша група — це та, у якій вивчали зв'язок ХАГ (в іноземній літературі ця патологія називається атрофічним гастритом, АГ) та ГЦ. Друга — де досліджували причини й наслідки дефіциту вітаміну В<sub>12</sub>.

Santarelli зі співавторами вважає АГ та пов'язане із ним зниження рівня вітаміну В<sub>12</sub> у крові предикторами ГЦ [36].

Одна з провідних країн світу, що займається питаннями АГ, — Фінляндія. За результатами популяційного дослідження, проведеного у Фінляндії, яке включало 12 252 чоловіки віком 51—65 років з тяжким чи середнього ступеня тяжкості АГ тіла шлунка, прогресуючий АГ тіла шлунка було визнано важливою і найчастішою причиною зниження рівня вітаміну В<sub>12</sub> та збільшення вмісту ГЦ у крові. Враховуючи роль ГЦ у формуванні атеросклерозу, Harkonen зі співавторами висловили припущення про зв'язок між прогресуючим АГ тіла шлунка і такими екстрагастральними хворобами, як атеросклероз, інсульт, анемія, дегенеративні неврологічні процеси [20].

Sirponen і співавтори доводять, що у загальній популяції чоловіків віком 51—65 років зниження рівня вітаміну В<sub>12</sub> та підвищення вмісту ГЦ спостерігається відносно часто (у 2,5% випадків) і пов'язано це із АГ тіла шлунка. Дослідники зауважують, що Н. pylori-інфекція у такої категорії населення буває у 3/4 випадків [41].

Японські дослідники Таміга і співавтори довели, що, як свідчать результати діагностичної коронарографії, ступінь атрофії слизової оболонки шлунка була вищою у інфікованих Н. pylori, ніж у неінфікованих. Зниження рів-

нів фолатів і вітаміну В<sub>12</sub> та підвищення концентрації ГЦ були статистично значущі у інфікованих Н. pylori порівняно із неінфікованими пацієнтами. Зроблено висновки, що Н. pylori-асоційований АГ призводить до зниження рівня вітаміну В<sub>12</sub> і фолатів, спричинене ГЦ [45].

У тих працях, у яких увагу зосереджено на проблемі дефіциту вітаміну В<sub>12</sub>, наголошується, що, по-перше, ця проблема дуже актуальна і поглиблюється з віком [30]. За даними різних авторів, поширення дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> у загальній популяції осіб, старших за 65 років, становить від 3 до 60% [15, 49]. Подруге, у такої вікової групи населення В<sub>12</sub>-дефіцитний стан найчастіше виникає внаслідок мальабсорбції вітаміну В<sub>12</sub> з їжі, яка пов'язана із АГ [8].

АГ є причиною порушення абсорбції вітаміну В<sub>12</sub> у 59% випадків В<sub>12</sub>-дефіциту у осіб, старших за 65 років [8].

Діагностика дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> звичайно ґрунтується на вимірюванні рівня вітаміну В<sub>12</sub> у сироватці крові. Однак у понад 50% пацієнтів із субклінічними виявами хвороби нормальний рівень вітаміну В<sub>12</sub>. Для скринінгу В<sub>12</sub>-дефіциту рекомендовано вимірювати рівні метилмалонової кислоти та ГЦ. Підвищення їх свідчить про В<sub>12</sub>-дефіцит [30].

Таким чином, усі дослідники наголошують на важливій ролі АГ у формуванні ГЦ. У більшості таких хворих виявляють Н. pylori-інфекцію.

Побутує думка, що порівняння АГ із інволютивними, віковими змінами в слизовій оболонці шлунка та заперечення провідної ролі Н. pylori-інфекції в розвитку атрофії слизової оболонки можуть бути наслідком недооцінки статистичних даних щодо значного поширення Н. pylori-інфекції у загальній популяції та інфікування в дитячому і молодому віці. АГ в осіб похилого та старечого віку переважно є наслідком персистенції Н. pylori-інфекції. Цілком імовірно, що Н. pylori взагалі єдиний чинник формування АГ, а те, що у частини обстежених немає ознак інфікування, можна пояснити відомим феноменом — загибеллю Н. pylori під час розвитку атрофічних змін у слизовій оболонці шлунка, які самі й зумовили [1].

Біохімічні порушення при АГ виявляють у прихованому чи клінічно маніфестованому дефіциті вітаміну В<sub>12</sub> завдяки мальабсорбції його. Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> призводить до зниження активності реакції реметилування ГЦ та формування ГЦ.

Узагальнюючи інформацію, можна сформулювати ланки патогенезу ГЦ при Н. pylori-асоційованому ХАГ: персистенція Н. pylori-інфекції — Н. pylori-асоційований ХАГ — мальабсорбція вітаміну В<sub>12</sub> з їжі — зниження рівня вітаміну В<sub>12</sub> в крові — ГЦ.

Хоча більшість дослідників підтверджують важливу роль персистуючої Н. pylori-інфекції у розвитку В<sub>12</sub>-дефіцитного стану та ГЦ, є й окремі праці, де заперечуються ці дані [16].

Які на сьогодні підходи до корекції ГЦ? За результатами метааналізу проспективних досліджень Wolters і співавторів, зниження рівня ГЦ на 25% дає змогу знизити ризик щодо ішемічної хвороби серця на 11%, інсульту — на 19% [49].

У Америці ще з 1998 р. FDA постановила проводити фортифікацію зернових продуктів, тобто збагачувати їх фолієвою кислотою. Результати обстеження населення цієї країни після початку фортифікації бо-

рошна засвідчили зниження рівня ГЦ та підвищення вмісту вітаміну  $V_{12}$  у крові [9].

Нині для зниження рівня ГЦ у крові застосовують фолієву кислоту, вітаміни  $V_6$ ,  $V_{12}$ , бетаїн або його попередник холін, ацетилцистеїн, призначають дієту, збагачену цими вітамінами, та дієту з підвищеним вмістом бетаїну або холіну.

У Heart Protection Study доведено, що в разі прийому 0,5—5 мг/добу фолієвої кислоти знижувався рівень ГЦ у крові в середньому на 25%. Додаткове введення 0,5 мг/добу вітаміну  $V_{12}$  супроводжувалося зниженням цього показника ще на 7%. Така терапія сприяла й зменшенню кількості рестенозів вінцевих судин [49].

Schnyder і співавтори в дослідженні Swiss Heart Study вивчали вплив фолієвої кислоти, вітамінів  $V_6$ ,  $V_{12}$  на клінічну картину після чрезшкірної ангіопластики. За їхніми даними, ГЦ-знижувальна терапія цими вітамінами супроводжувалася значним зменшенням кількості смертей [39]. Ті самі дослідники спостерігали також зниження кількості рестенозів дрібних вінцевих судин після чрезшкірної ангіопластики у осіб, що приймали фолієву кислоту, вітаміни  $V_6$  та  $V_{12}$  [40].

Достатнє постачання із їжею або додаткове призначення бетаїну чи його попередника холіну підвищує активність бетаїнозалежного шляху реметилювання ГЦ. В умовах звичайної дієти людина отримує лише 0,5—2 г бетаїну на добу. У разі дієти, збагаченої бетаїном, вдається знижувати рівень ГЦ натще та після навантаження метіоніном у здорових осіб [32].

Бетаїн і холін містяться в багатьох продуктах. Високий вміст холіну в яловичій та курячій печінці, яйцях, зародках пшениці, беконі, сої, свинині. Продукти із високим вмістом бетаїну — пшеничні висівки, зародки пшениці, шпинат, білий хліб [46]. Джерелом бетаїну є також риба та риб'ячий жир. У разі вживання 6 г риб'ячого жиру на добу протягом 8 тиж знижується рівень ГЦ натще, а в разі подовження терапії понад 8 тиж зниження сягає 20% [33].

Бетаїн давно використовують для лікування пацієнтів із гомоцистинурією — хворобою, спричиною мутацією гена цистатіонін- $\beta$ -синтази. Супроводжується вона тяжкою ГЦ. Для терапії таких пацієнтів холін було вперше застосовано ще в 1968 р. У 1971 р. було доведено: бетаїн знижує рівень ГЦ, що підтвердилося в наступних роботах [50].

Останнім часом помічено ефективність бетаїну при ГЦ середнього ступеня. За даними Steenge і співавторів, бетаїн у дозі 6 г/добу запобігає зростанню рівня ГЦ після навантаження метіоніном у осіб із підвищенням ГЦ середнього ступеня [43].

Призначення ацетилцистеїну є альтернативним шляхом корекції ГЦ за недостатнього ГЦ-знижувального ефекту вітамінів. Ацетилцистеїн (N-ацетилцистеїн, цистеїн) є продуктом реакції транссульфування ГЦ. У здорових ацетилцистеїн зумовлює швидке зниження рівня ГЦ у плазмі [35]. При хронічній нирковій недостатності він прискорює виведення ГЦ під час сеансу гемодіалізу і знижує рівень ГЦ у плазмі крові, поліпшує ендотеліальну функцію [37].

У огляді 2005 р. Branda [11] наведено рекомендації щодо корекції рівня ГЦ. Усіх пацієнтів з ГЦ розподілено на чотири групи.

До складу першої групи входять хворі із генетичними аномаліями ферментів метаболізму ГЦ. У разі мутації цистатіонін- $\beta$ -синтетази рекомендовано вітамін  $V_6$ , мутації метіонінсинтетази — вітамін  $V_{12}$ , мутації 5,10-МТФР-фолієву кислоту.

До другої групи належать пацієнти із ГЦ, зумовленою захворюваннями або клінічними станами, до яких автори включили лише хронічну ниркову недостатність та лейкемію. При хронічній нирковій недостатності показана комбінація вітаміну  $V_6$  та фолієвої кислоти, рівень ГЦ при лейкемії рекомендовано корегувати фолієвою кислотою.

Третя група пацієнтів потребує ГЦ-знижувальної терапії. Складається вона з осіб із кардіоваскулярними захворюваннями або із потенційним ризиком їхнього розвитку. Коли діагноз кардіоваскулярної хвороби встановлено та рівень ГЦ натще перевищує 12,5 мкмоль/л, автори рекомендують призначити фолієву кислоту (1 мг/добу). Якщо рівень ГЦ натще менший за 12,5 мкмоль/л, пацієнтам показана збалансована дієта, збагачена фолатами. Для пацієнтів без встановленого діагнозу кардіоваскулярної хвороби, але з високим ризиком щодо її розвитку достатньо також дотримувати дієти.

До складу четвертої групи входять клінічно здорові особи із помірно підвищеним рівнем ГЦ. Оскільки частина їх може мати неідентифіковані генетичні аномалії, показана збалансована дієта, збагачена фолатами, вітамінами  $V_6$  та  $V_{12}$ .

Зрозуміло, що призначення вітамінів, бетаїну, холіну, ацетилцистеїну є симптоматичною терапією ГЦ, яка лише частково корегує метаболічні порушення, але не впливає на їхню причину. Даних про використання патогенетичної терапії ГЦ з урахуванням її першопричини небагато. Водночас патогенетичне лікування ГЦ далеко від обґрунтування.

АГ, асоційований з *H. pylori*, на сьогодні визнано однією з найважливіших та найпоширеніших причин збільшення рівня ГЦ у крові, але ми не зустріли праць, у яких основою патогенетичної терапії ГЦ була саме ерадикація гелікобактерної інфекції.

Відомо, що слизова оболонка шлунка за наявності у ній атрофічних змін може регенерувати та відновлювати свою первинну структуру або потрапляти під вплив адаптивних регенераторних змін. У літературних джерелах повідомляється про зменшення запалення та інтестинальної метаплазії, регресію атрофічних змін після лікування з приводу *H. pylori*-інфекції [22, 31, 44].

Kokkola і співавтори спостерігали ефект ерадикаційної терапії на гістологічну картину слизової оболонки шлунка у чоловіків старшої вікової групи з тяжким або середньої тяжкості АГ тіла шлунка, асоційованим з *H. pylori*. До ерадикаційної терапії хворі перебували під наглядом 7,5 року. За цей час їм 4 рази було проведено гастроскопію з біопсією слизової оболонки тіла шлунка. Через 2,5 року після ерадикації ендоскопічне дослідження з біопсією проводили ще раз. За 7,5-річний період нагляду до проведення ерадикації не зауважено значних змін стосовно атрофії та інтестинальної метаплазії. Після ерадикації помітно поліпшилася гістологічна картина слизової оболонки тіла шлунка: зменшилися запалення, ступінь атрофії та інтестинальної метаплазії [22].

Якщо у пацієнтів з АГ ерадикаційна терапія виявилася безуспішною, гістологічних змін у слизовій оболонці шлунка не зауважено. Після вдалої ерадикації спочатку в строк від 1 до 3 міс у гастробіоптатах зменшуються запалення та нейтрофільна інфільтрація. Атрофія залоз тіла шлунка та інтестинальна метаплазія в антральному відділі зменшується в строк від 12 до 15 міс [31].

На сьогодні доведено роль ГГЦ як незалежного чинника розвитку щодо атеросклерозу вінцевих, церебральних та периферичних судин. Попри значні ус-

піхи у вивченні проблеми ГГЦ, донині немає відповіді на цілу низку запитань. Існує потреба у визначенні груп ризику пацієнтів з формування ГГЦ. Досі немає загальних рекомендацій щодо способу корекції ГГЦ («цільовий рівень» ГЦ, перелік та дозування препаратів). Питання патогенетичного лікування підвищеного рівня ГЦ далеке від вирішення. Визначено провідну роль ХАГ, асоційованого з *H. pylori* у формуванні ГГЦ, але даних щодо коригування порушень недостатньо. Ці питання є актуальними та потребують подальшого ретельного вивчення.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.— М.: Трида-Х, 1998.— 496 с.
2. Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: медичні і соціальні аспекти // Медлайн.— 2004.
3. Статистична інформація (джерело — Державний комітет статистики України) [WWWdocument] URL <http://www.dmgr.com> (20 грудня 2005).
4. Степанов Ю.А., Будзак І.Я., Кононов І.М., Косинська С.В. Лікування хронічного гастриту з секреторною недостатністю // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 2 (16).— С. 4—7.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М., Передерий О.В. Диагностика и лечение в вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту.— К.: УИПК «Ексоб».— 1999.— С. 187.
6. Шкитин В.А., Шпирна А.И., Старовойтов Г.Н. Роль Helicobacter pylori в патологии человека // КМАХ.— 2002.— Т. 4, № 2.— С. 130.
7. Abdul-Ghani MA., Feldman R., Shai M. Varkel J. Atrophic gastritis presenting with pulmonary embolism // Harefuah.— 2000.— 139 (11—12).— P. 414—416, 496.
8. Andres E., Noel E., Kaltenbach G., Perrin A.E. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency with normal Schilling test or non-dissociation of vitamin B<sub>12</sub> and its carrier proteins in elderly patients. A study of 60 patients // Rev. Med. Interne.— 2003.— 24 (4).— P. 218—223.
9. Bjorke Monsen A.L., Ueland P.M. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence // Am. J. Clin. Nutr.— 2003.— 78 (1).— P. 7—21.
10. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease // JAMA.— 1995.— 274.— P. 1049—1057.
11. Branda J., Laposata M. (2005, April) Recommendations for treating hyperhomocysteinemia. [WWWdocument] URL <http://www.homocysteine.net/pages/guidelines/1/overview.html> (20 грудня 2005).
12. Brown O.R. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency // Am. Fam. Physician.— 2003.— 67 (5).— P. 979—986.
13. Coll P., Guttormsen A., Berstad A. Gastrointestinal disease with elevated plasma homocysteine level // Tidsskr. Nor. Laegeforen.— 1999.— 119 (24).— P. 3577—3579.
14. Doshi S., McDowell I., Goodfellow J. Relationship between S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, asymmetric dimethylarginine, and endothelial function in healthy human subjects during experimental hyper — and hypohomocysteinemia // Metabolism.— 2005.— 54 (3).
15. Dharmarajan T.S., Edward P.N. Approaches to vitamin B<sub>12</sub> deficiency // Postgraduate Medicine.— 2001.— 110 (1).— P. 99—105.
16. Dierkes J., Ebert M., Malfertheiner P., Luley C. Helicobacter pylori infection, vitamin B<sub>12</sub> and homocysteine // Digestive Diseases.— 2003.— 21.— P. 237—244.
17. Fodinger M., Wagner O., Horl W., Sunder-Plassmann G. Recent insights into the molecular genetics of the homocysteine metabolism // Kidney Int.— 2001.— 59 (78).— P. 238—242.
18. Geisel J., Hennen B., Hubner U. et al. The impact of hyperhomocysteinemia as a cardiovascular risk factor in the prediction of coronary heart disease // Clin. Chem. Lab Med.— 2003.— 41 (11).— P. 1513—7.
19. Hansrani M., Gillespie J., Stansby G. Homocysteine in myointimal hyperplasia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.— 2002.— 23.— P. 3—10.
20. Harkonen M., Niculin M., Sande N. et al. Atrophic corpus gastritis raises the serum levels of homocysteine. [WWWdocument] URL [www.biohit.co.uk/downloads/ddwhar.pdf](http://www.biohit.co.uk/downloads/ddwhar.pdf). (20 грудня 2005).
21. Impressions from the Fourth International Conference on Homocysteine Metabolism (2003, August). [WWWdocument] URL [http://www.homocysteine.net/pages/news/2/2003\\_08/4th\\_conference.html](http://www.homocysteine.net/pages/news/2/2003_08/4th_conference.html) (20 грудня 2005).
22. Kokkola A., Sipponen P., Rautelin H. et al. The effect of Helicobacter pylori eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002.— 16 (3).— P. 515—520.
23. Kuch B., Bobak M., Fobker M. et al. Association between homocysteine and coagulation factors — a cross-sectional study in two populations of Central Europe // Atherosclerosis.— 2001.— 103 (4).— P. 265—273.
24. Loscalzo J. The Oxidant Stress of Hyperhomocyst (e)inemia // J. Clin. Invest.— 1996.— 98 (1).— P. 5—7.
25. Malinow M.R., Bostom A.G., Krauss R.M. Homocyst (e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases // Circulation.— 1999.— 99.— P. 178—182.
26. McCully K.S. Homocysteine, folate, vitamin B<sub>6</sub> and cardiovascular disease // JAMA.— 1998.— 279 (5).— P. 392—3934.
27. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease // N. Engl. J. Med.— 1997.— 337.— P. 230—236.
28. Nygard O., Vollset S., Refsum H. et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study // JAMA.— 1995.— 274 (19).— P. 115—121.
29. O'Callaghan P., Meleady R., Fitzgerald T., Graham I. Smoking and plasma homocysteine // Eur. Heart J.— 2002.— 23 (20).— P. 1580—1586.
30. Oh R.C., Brown D.L. Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency // Am. Fam. Physician.— 2003.— 67 (5).— P. 979—986.
31. Ohkusa T., Fujuki K. et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom Helicobacter pylori was eradicated // Ann. Internal Med.— 2001.— 134 (5).— P. 380—386.
32. Olthof M.R., van Vliet T., Boelsma E., Verhoef P. Low dose betaine supplementation leads to immediate and long term lowering of plasma homocysteine in healthy men and women // J. Nutr.— 2003.— 133.— P. 4135—4138.
33. Pilot A et al. Effect of fish oil on LDL oxidation and plasma homocysteine concentrations in health // J. Lab. Clin. Med.— 2003.— 141.— P. 41—49.
34. Refsum H., Ueland P.M., Nygard O., Vollset S.E. Homocysteine and cardiovascular disease // Ann. Rev. Med.— 1998.— 49.— P. 31—62.
35. Roes E.M., Rajmakers M., Peters W., Steegers E. Effects of Oral N-acetylcysteine on plasma homocysteine and whole blood glutathione levels in healthy, non-pregnant women // Clin. chemistry and laboratory med.— 2002.— 40.— P. 496—498.

36. Santarelli L., Gabrielli M., Cremonini F. et al. Atrophic gastritis as a cause of hyperhomocysteinaemia // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— 19 (6).— P. 703—704.
37. Scholze A., Rinder C., Beige J. et al. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure // *Circulation.*— 2004.— 109.— P. 369—374.
38. Schnyder G., Roffi M., Flammer Y. Association of plasma homocysteine with restenosis after percutaneous coronary angioplasty // *Eur. Heart J.*— 2002.— 23.— P. 726—733.
39. Schnyder G. et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B<sub>12</sub>, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart Study: A Randomized Controlled Trial // *JAMA.*— 2002.— 288.— P. 973—979.
40. Schnyder G. et al. Effect of homocysteine-lowering therapy on restenosis after percutaneous coronary intervention for narrowings in small coronary arteries // *Am. J. Cardiol.*— 2003.— 91.— P. 1265—1269.
41. Sipponen P., Laxen F., Huotari K., Harkonen M. Low serum vitamin B<sub>12</sub> level associated with atrophic gastritis. A health risk for ageing males? // *Finnish Med. J.*— 2004.— 59.— P. 379—84.
42. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W.C. et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians // *JAMA.*— 1992.— 268.— P. 877—888.
43. Steeng G.R., Verhoef P., Katan M.B. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women // *J. Nutr.*— 2003.— 133.— P. 1291—1295.
44. Suovaniemi O., Harconen M., Sipponen P. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample // *Jordan Medical Journal.*— 2002.— 36 (2).— P. 117—121.
45. Tamura A., Fujioka T., Nasu M. Relation of Helicobacter pylori infection to plasma vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— 97 (4).— P. 861—866.
46. Vollset S.E. et al. Cross-sectional associations of dietary habits to plasma homocysteine // *Int. Conf. Prev. Card.*— Oslo 1993.— Abstr 250.
47. Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis // *BMJ.*— 2002.— 325.— P. 1202.
48. Welch G., Upchurch G., Loscalo J. Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis // *Acad. Sci.*— 1997.— 811.— P. 48—58.
49. Wolters M., Strohle A., Hahn A. Age-associated changes in the metabolism of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid: Prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences // *Z. Gerontologie und Geriatrie.*— 2004.— 37 (2).— P. 109—135.
50. Yap S. (2005, February) Homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. Orphanet encyclopedia. [WWWdocument] URL <http://www.orpha.net> (20 грудня 2005).

## ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**В.Б. Жукова, Ю.В. Протас, К.Ю. Гниденко, И.И. Зеленая**

В обзоре приведены представления о роли гипергомоцистеинемии в развитии атеросклероза. Проанализированы данные о значении хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, для формирования гипергомоцистеинемии. Показаны основные пути коррекции уровней гомоцистеина.

## HYPERHOMOCYSTEINEMIA — MODERN STATE OF THE PROBLEM

**V.B. Zhukova, Yu.V. Protas, K.Yu. Gnidenko, I.I. Zelenaya**

The review demonstrates the modern views about role of hyperhomocysteinemia in atherosclerotic vascular disease formation. The data of *Helicobacter pylori*-related chronic atrophic gastritis contribution to the cause of hyperhomocysteinemia are presented. The main ways of high level homocysteine correction are shown.