

# ГОМОЦИСТИНУРИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ.

## Лекция

Е.Я. Гречанина

Украинский институт клинической генетики ХНМУ

### Вступление

Гомоцистинурия – редкое нарушение обмена метионина, которое может манифестировать на всех этапах онтогенеза. Заболевание характеризуется всеми качествами моногенной патологии: реализуется вследствие генной мутации, приводящей к нарушению первичного биохимического продукта, характеризуется прогрессивным течением, клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью, плейотропным действием генов.

**Метионин** - незаменимая аминокислота. Она необходима для синтеза белков организма, участвует в реакциях дезаминирования, является источником атома серы для синтеза цистеина. Метионил-тРНК участвует в инициации процесса трансляции.

Метильная группа метионина - мобильный одноуглеродный фрагмент, используемый для синтеза ряда соединений. Перенос метильной группы метионина на соответствующий акцептор называют реакцией трансметилирования, имеющей важное метаболическое значение.

Метильная группа в молекуле метионина прочно связана с атомом серы, поэтому непосредственным донором этого одноуглеродного фрагмента служит активная форма аминокислоты.

### Реакция активация метионина.

Активной формой метионина является S-аденозилметионин (SAM) - сульфониевая форма аминокислоты, образующаяся в результате присоединения метионина к молекуле аденозина. Аденозин образуется при гидролизе АТФ (сх. А).

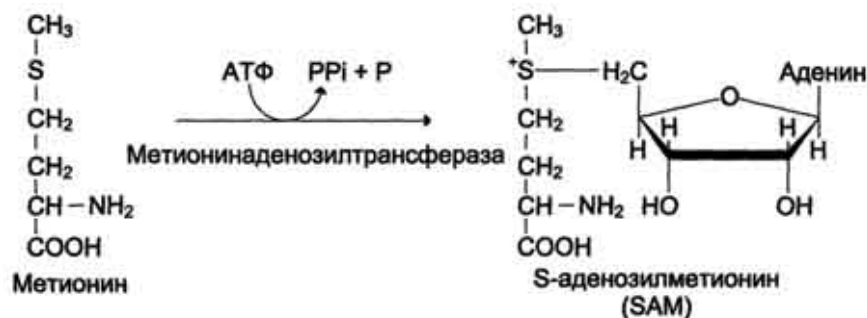
Эту реакцию катализирует фермент метионин аденозилтрансфераза, присутствующий во всех типах клеток. Структура ( $-S^+-CH_3$ ) в SAM - нестабильная группировка, определяющая высокую активность метильной группы (отсюда термин "активный метионин"). Эта реакция уникальна для биологических систем, так как, по-видимому, является единственной известной реакцией, в результате которой освобождаются все три фосфатных остатка АТФ.

Отщепление метильной группы от SAM и перенос её на соединение-акцептор катализируют ферменты метилтрансферазы. SAM в ходе реакции превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAT).

### Синтез фосфатидилхолина из фосфатидилэтиноламина

Фосфатидилхолины (лецитины) - наиболее распространённая группа глицерофосфолипидов, участвующих в образовании мембран клеток и липопротеинов, в составе которых осуществляется транспорт липидов.

### Реакция активация метионина



### Регенерация метионина.

Реакции метилирования играют важную роль в организме и протекают очень интенсивно. Это вызывает большой расход метионина, так как он является незаменимой аминокислотой (в клетках метионин синтезироваться не может). В связи с этим большое значение приобретает возможность регенерации метионина с участием заменимых аминокислот (Сер, Гли). В результате отщепления метильной группы SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAT), который при действии гидролазы расщепляется на аденозин и гомоцистеин.

### S-аденозилгомоцистеин + H<sub>2</sub>O → Аденозин + Гомоцистеин.

Гомоцистеин может снова превращаться в метионин под действием гомоцистеинметилтрансферазы. Донором метильной группы в этом случае служит N<sup>5</sup>-метил-N<sub>4</sub>-фолат:

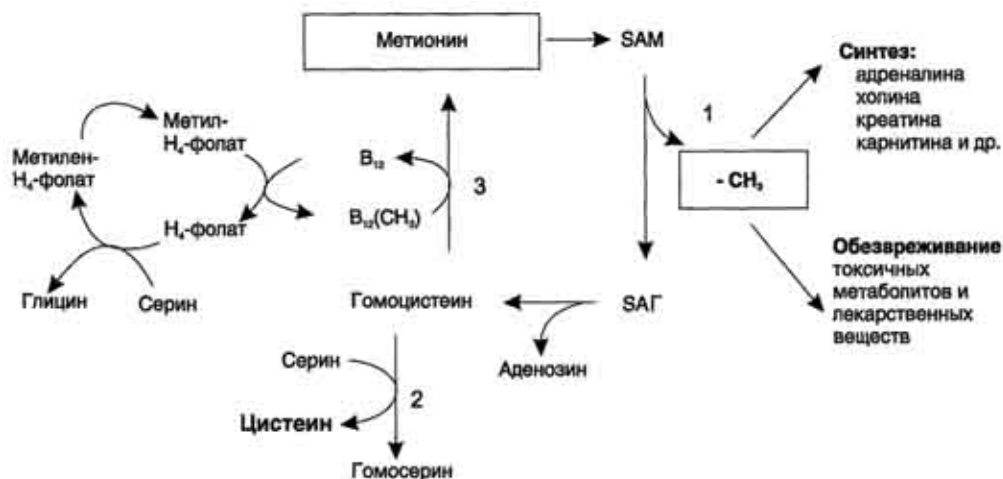


Промежуточным переносчиком метильной группы в этой реакции служит производное витамина В<sub>12</sub> - метилкобаламин, выполняющий роль кофермента.

Метионин - незаменимая аминокислота, однако может регенерироваться из гомоцистеина. Следовательно, незаменим именно гомоцистеин, но единственным его источником в организме служит метионин. В пище гомоцистеина крайне мало, поэтому потребности человека в метионине и гомоцистеине обеспечиваются только метионином пищи. Общая схема

метаболизма метионина, связанная с обменом одноуглеродных фрагментов, представлена на рис. 1.

Первичным донором одноуглеродных фрагментов является серин. Образовавшийся  $N^5, N^{10}$ -метилен- $H_4$ -фолат восстанавливается до  $N^5$ -метил- $H_4$ -фолата, передающего метильную группу на кобаламин (витамин  $B_{12}$ ). Метилкобаламин непосредственно участвует в регенерации метионина. Гомоцистеин может использоваться также для синтеза цистеина.



**Рисунок 1** - Метаболизм метионина. 1 - реакции трансметилирования; 2 - синтез цистеина; 3 - регенерация метионина.

Гомоцистеин может накапливаться в крови и тканях" выделяться с мочой, вызывая гомоцистинурию. Возможной причиной является наследственное нарушение обмена гомоцистеина либо гиповитаминоз фолиевой кислоты, а также витаминов  $B_{12}$  и  $B_6$ . Из других биохимических нарушений можно отметить цистатионинурию, также часто возникающую при недостаточности витаминов группы В.

Биологические функции цистеина разнообразны и очень важны для организма. Так, цистеин, входящий в состав белков, играет необычайно важную роль в их фолдинге, поскольку тиогруппы цис способны образовывать прочную дисульфидную связь. При этом 2 остатка цистеина формируют молекулу цистина.

Окислительная реакция протекает либо с участием кофермента  $NAD^+$  под действием фермента цистеинредуктазы, либо неферментативно. Дисульфидные связи стабилизируют пространственную структуру полипептидной цепи или связывают между собой 2 цепи (например, А- и В-цепи гормона инсулина). Очень многие белки и ферменты в активном центре содержат SH-группы, участвующие в катализе. При их окислении ферментативная активность падает. Восстановление SH-групп часто происходит с использованием глутатиона - атипичного трипептида, содержащего  $\gamma$ -глутаминовую кислоту, цистеин и глицин.

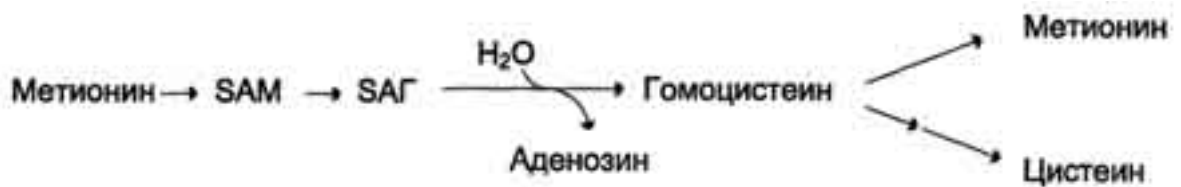


Схема Б

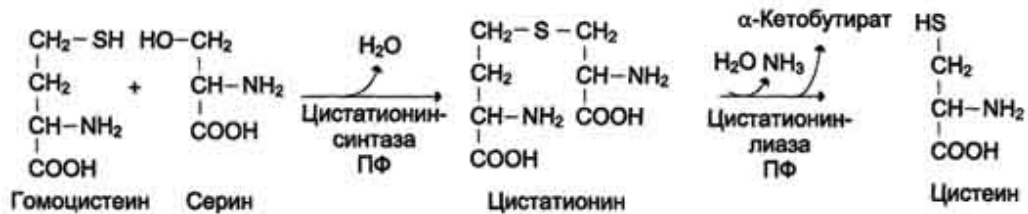
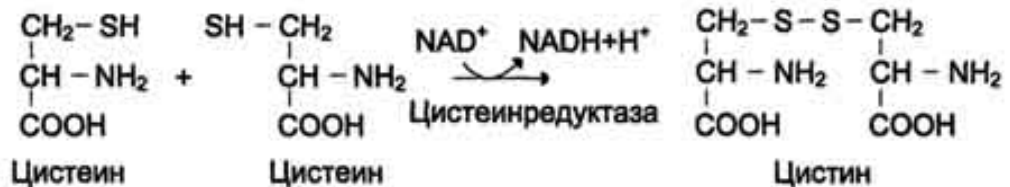
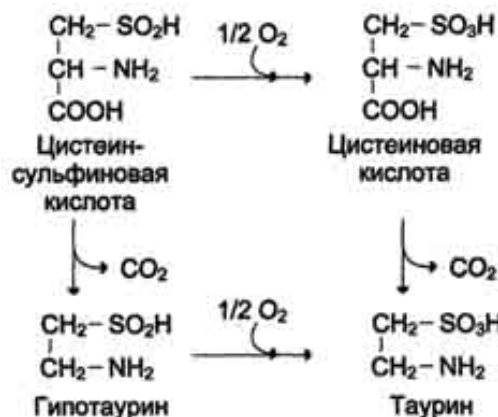


Схема В



Глутатион способен существовать в 2 формах - восстановленной (Г-SH) и окисленной (Г-S-S-F) и служит активным антиоксидантом в организме человека.

Ещё одним важным путём использования цистеина можно считать синтез таурина в животных тканях, который происходит путём декарбоксилирования производных цистеина - цистеиновой и цистеинсульфиновой кислот:



Таурин необходим для синтеза парных жёлчных кислот в печени. Кроме того, он очень важен в клетках как антиоксидант и используется для снижения ПОЛ и связывания гипохлоританиона (в форме хлораминового комплекса).

Цистеин также служит предшественником тиоэтанламинового фрагмента HS-КоА (кофермента А). Катаболизм цистеина происходит

окислительным путём. Сульфит, который получается в реакции, превращается в сульфат и выводится с мочой, либо превращается в эфиросерные кислоты, которые также экскретируются почками. Цистеин - практически единственный источник сульфатов мочи.

Выраженные осложнения, ассоциированные с гомоцистинурией: ментальная ретардация, психические нарушения, судороги, скелетные нарушения (долихостеномелия), сосудистые нарушения, включающие артериальные тромбозы (артериальная окклюзия коронарных, церебральных и периферических сосудов) и венозные тромбозы (включая эмболию легочной артерии), остеопороз, дислокация хрусталика, миопия, иридодинез. Редкие осложнения, ассоциируемые с гомоцистинурией - фатальная цереброваскулярная окклюзия, хронический (подострый) панкреатит, экстрапирамидные симптомы (дистония, миоклонус, оромандибулярная дистония).

Сублюксация хрусталика с прогрессивной глаукомой – высоко специфичный признак ГЦУ. Поражение ЦНС вследствие тромбозов сосудов мозга определяет спастические параличи, парезы, умственную отсталость и особенности нервно-психической деятельности – слабая переключаемость внимания, низкая работоспособность, некритическое отношение к своим возможностям, превалирование конкретных связей в мышлении, дизлалия, амимичное лицо, немотивированная улыбка.

Тромбоэмболии вследствие десквамации эпителия, снижения выживаемости и быстрого оборота тромбоцитов, фибриногенов и плазминогенов. Повышенный синтез тромбосана, активирующего тромбоциты. Активация гомоцистеином прокоагулянтной активности тканевого фактора. Установлено влияние гомоцистеина, низкой концентрации фолатов и витамина В6 на развитие внечерепного стеноза сонной артерии.

*Риск развития сосудистых поражений при ГЦУ.* 10% риска развития заболеваний коронарных артерий в популяции связаны с повышенным уровнем гомоцистеина. В семьях с ранними заболеваниями коронарных артерий 12-14% родственников имеют гипергомоцистеинемию. В семьях с венозными тромбозами - 15%; 30% больных с преждевременной окклюзивной болезнью артерий являются гетерозиготами ГЦУ с гипергомоцистеинемией.

Одну из первых классификаций гомоцистинурий разработал Georg Friedrich Hoffmann (табл. 1 - 7).

Таблица 1

**Легкая гипергомоцистеинемия (G.F. Hoffmann)**

Клинические признаки:	наличие фактора риска (особенно в связи с недостаточностью фолата), при: ранней сосудистой болезни (инфаркты, тромбоз, эмболии—не соответствующие детскому возрасту); наличии дефектов невральнoй трубки при материнской гипергомоцистеинемии.
Причины:	<p>МТНFR—полиформизм А222V (677С&gt;Т), термолабильный вариант, гомозиготность у 5% европейцев), в связи с относительной недостаточностью фолата.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гетерозиготность по недостаточности цистатионин-Р-синтазы; эндогенные и экзогенные нарушения метаболизма фолиевой кислоты;</li> <li>• недостаточность витамина В12.</li> </ul>
Диагноз:	↑гомоцистеин в плазме (специфический анализ) до 30-40 мкмоль/л, учесть метиониновую нагрузку
Терапия:	приём 5 мг/сут фолиевой кислоты, 100 мг/сут витамина В6 (пиридоксин).

Таблица 2

**Классическая гомоцистинурия (G.F. Hoffmann)**

Клинические признаки:	Эпилепсия, умственная отсталость, прогрессирующая близорукость (ранний симптом), вывих хрусталика глаза, остеопороз, тромбоэмболия,
Манифестация	прогрессирующая болезнь, обычно начинающаяся в школьном возрасте.
Фермент:	цистатионин-бета-синтаза.
Биохимия:	меняющаяся отягощенность по недостаточности фермента, накопление гомоцистеина →нарушение коллагена.
Диагноз:	АК в плазме: ↑ Met, ↑ гомоцист(е)ин (специфический анализ: > 150 мкмоль/л), ↓Cys;
ДД:	Нарушения синтеза метионина; дефекты кобаламина.
Терапия:	<p>Приём 50-100 мг/сут пиридоксина (плюс 10 мг/сут фолиевой кислоты); в том случае, если это не оказывает воздействия.</p> <p>Цель: гомоцистеин в плазме &lt; 30 мкмоль/л.</p>

**Недостаточность цистатионин бета-синтазы (CBS).  
Клинический эффект в разные периоды онтогенеза (G.F. Hoffmann)**

<i>Система</i>	<i>Симптомы/маркеры</i>	<i>Детский возраст</i>	<i>Взрослые</i>
Специфические клинические симптомы	Эктопия хрусталиков глаза	±	±
	Умственная отсталость	±	±
	Тромбоэмболические осложнения	±	±
Специфические клинические симптомы	Остеопороз	±	±
Специальная лаборатория	Метионин в плазме крови	↑	↑
	Гомоцист(е)ин, свободный /общий в плазме крови	↑	↑
	Гомоцистеин-цистеин в плазме крови	↓	↓
	Цистин в плазме	↑	↑
	Гомоцистин в моче	↑	↑
	Гомоцистеин-цистеин в моче	+	+
	Проба на нитроцианид в моче		
ЦНС	Умственная отсталость	±	±
	Психиатрические симптомы	±	±
	Приступы	±	±
	Инфаркты	±	±
Глаза	Близорукость	±	±
	Эктопия хрусталиков глаза	±	±
Скелетная	Сколиоз	±	±
	Арахнодактилия—«марфаноидные признаки»	±	±
	Деформации грудины	±	±
	Вальгусная деформация колена	±	±
	Остеопороз	±	±
Сосудистая	Окклюзии	±	±
Дерматологическая	Прилив крови к лицу	±	±

Таблица 4

**Недостаточность 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).  
Клинический эффект в разные периоды онтогенеза (G.F. Hoffmann)**

<i>Система</i>	<i>Симптомы/ маркеры</i>	<i>Детский возраст</i>	<i>Взрослые</i>
Специфические клинические симптомы	Умственная отсталость	±	±
Специальная лаборатория	Метионин в плазме крови Гомоцист(е)ин, свободный /общий в плазме крови Гомоцистеин-цистеин в плазме крови Проба на нитроцианид в моче Гомоцистин в моче Цистатионин в моче 5-Метил-ТНФ в ЦСЖ Аномальная ЭЭГ	n или ↓ ↑ ↑ + ↑ n или ↑ ↓ ±	n или ↓ ↑ ↑ + ↑ n или ↑ ↓ ±
ЦНС	Умственная отсталость Нарушения походки Психиатрические расстройства Микроцефалия Приступы	± ± ± ± ±	± ± ± ± ±
Сосудистая	Окклюзии	±	±
Мышечная	Слабость в конечностях	±	±

Таблица 5

**Функциональная недостаточность метионинсинтазы (cblE, cblG).  
Клинический эффект в разные периоды онтогенеза (G.F. Hoffmann)**

<i>Система</i>	<i>Симптомы/ маркеры</i>	<i>Детский возраст</i>	<i>Взрослые</i>
Специфические клинические симптомы	Отставание в развитии Мегалобластная анемия	+ +	+ +
Специальная лаборатория	Гомоцистин в моче Метионин в плазме крови Гомоцист(е)ин, свободный /общий в плазме крови	↑ ↓- n ↑	↑ ↓- n ↑
Обычная лаборатория	Макроцитарная анемия Аномальная ЭЭГ	+ ±	+ ±



ЦНС	КТ: атрофия головного мозга	±	±
	Умственная отсталость	±	±
	Гипотония	±	±
	Приступы	±	±
	Нарушения походки	±	±
	Периферическая невропатия	±	±
Глаза	Нистагм	±	±
	Аномальная	±	±
	электроретинограмма	±	±
	Пониженная острота зрения	±	±

Таблица 6

**Недостаточность сульфитооксидазы**  
**Клинический эффект в разные периоды онтогенеза (G.F. Hoffmann)**

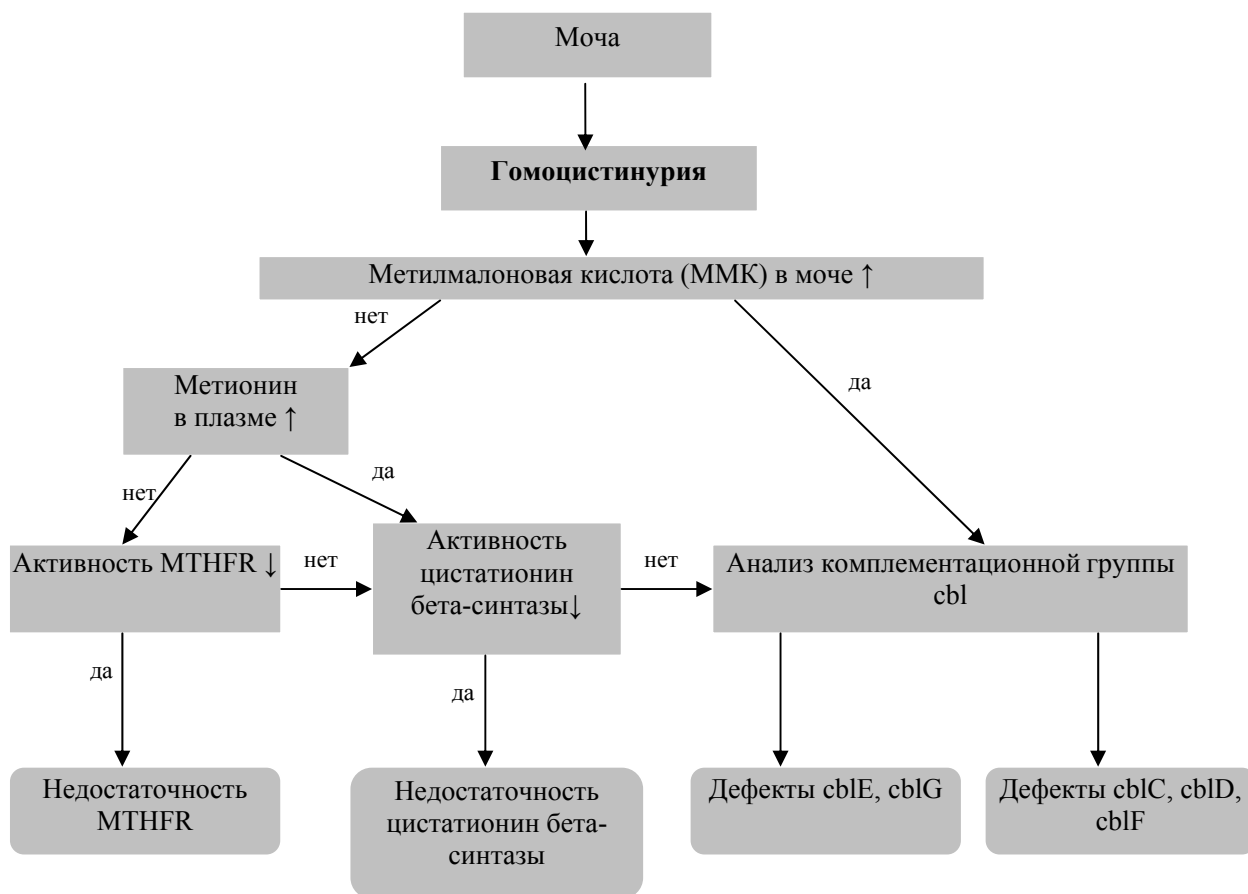
<i>Система</i>	<i>Симптомы/ маркеры</i>	<i>Детский возраст</i>	<i>Взрослые</i>
Специфические клинические симптомы	Приступы, не поддающиеся лечению Эктопия хрусталиков глаза Задержка психомоторного развития	+	+ + +
Обычная лаборатория	При недостаточности кофактора молибдена: мочевая кислота в плазме мочевая кислота в моче	↓ ↓	↓ ↓
Специальная лаборатория	Тест на содержание сульфита в моче S-Сульфоцистеин в плазме S-Сульфоцистеин в моче Таурин в плазме Таурин в моче Сульфат в моче Цистин в плазме Тиосульфат в моче При недостаточности кофактора молибдена: ксантин в моче гипоксантин в моче МРТ/КТ: атрофия головного мозга, дилатированные желудочки	+  ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↓ ↓ ↑  ↑ ↑	+  ↑ ↑ ↑ ↑ ↓ ↓ ↑  ↑ ↑ ±
ЦНС	Аксиальная гипотония/ периферическая гипертония Основные моторные приступы Отставание в развитии Гемиплегия, атаксия, хорееподобные движения	+  +	+ + +
Глаза	Эктопия хрусталиков глаза		+
Желудочно-кишечный тракт	Затруднения при вскармливании	+	+

Таблица 7

**Функциональная недостаточность метилмалонил-СоА-мутазы и метионинсинтазы (cblC, cblD, cblF). Клинический эффект в разные периоды онтогенеза (G.F. Hoffmann)**

<i>Система</i>	<i>Симптомы/ маркеры</i>	<i>Детский возраст</i>	<i>Взрослые</i>
Специфические клинические симптомы	Отставание в развитии	±	±
	Задержка в развитии	±	±
	Мегалобластная анемия		±
Специальная лаборатория	Гомоцистин в моче	↑	↑
	Метилмалоновая кислота в моче	↑	↑
	Метионин в плазме крови		
	Гомоцист(е)ин, свободный /общий в плазме крови	↓- n ↑	↓- n ↑
Обычная лаборатория	Макроцитарная анемия		±
	Гиперсегменто-ядерные гранулоциты		±
	Тромбоцитопения		±
ЦНС	Умственная отсталость		±
	Гипотония	±	±
	Летаргия	±	
	Приступы	±	
	Мышечная спастичность		±
	Миелопатия		±
	Нарушение походки		±
	Нарушенная речь		±
	Деменция		±
Острый психоз		±	
Глаза	Дегенерация сетчатки		±

### Диагностический алгоритм



### Цистатинин-бетасинтазы дефицит: схема лечения и мониторинга (G.F. Hoffmann)



*Таблица 8*

**Основные дифференциально-диагностические критерии различных форм гомоцистинурии и моногенных форм соединительно-тканых дисплазий  
(Н.П. Бочков, 1995)**

Признаки заболевания	Синдром Билса	Синдром Стиклера	Синдром Вейла-Мерчезани	Гомоцистинурия	Синдром Марфана
Тип наследования:					
А/Д	+	+	+	-	-
А/Р	-	-	-	+	+
Изменения опорно-двигательного аппарата:					
• арахнодактилия	+	+	-	+	+
• длинные тонкие пальцы	+	+	-	+	+
• брахидактилия	-	-	+	-	-
Телосложение:					
• астеническое	+	+	-	+	+
• гиперстеническое	-	-	+	-	-

Деформация грудной клетки	+/-	-	-	+/-	+
Кифосколиозы	+	+	-	+	+
Разболтанность суставов	-	+/-	-	-	+
Врожденные контрактуры крупных и мелких суставов	+	-	-	-	-
Остеопороз	-	-	-	+	-
Развитие артрозо-артритов	-	+	-	-	-
Сморщенная форма ушной раковины	+	-	-	-	-
Патология сердечно-сосудистой системы:					
• врожденные пороки сердца	-	-	+	-	+/-
• пролапс митрального клапана	-	-	-	-	+
• аневризма аорты	-	-	-	-	+
• тромбоэмболии	-	-	-	+	-
Патология глаз:					
• подвывих хрусталиков	-				
• микросферофакия	-				
• вторичная глаукома	-				
• врожденная миопия высокой степени	-				
Сморщенная форма ушной раковины	+	-	-	-	-
Поражение ЦНС:					
• снижение интеллекта	-	+/-	+/-	+	+/-
• параличи парезы	-	-	-	+	-
• судороги	-	-	-	+/-	-
Лабораторные данные					
Изменения аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи	-	-	-	+	-
• повышение уровня метионина					
• появление гомоцистина					
• снижение цистина					
Повышение показателей почечной экскреции метаболитов соединительной ткани:					
• оксипролина	+	+	+/-	+	+
• ГАГ	+	+	+/-	+	+

В настоящее время Европейской Ассоциацией E-HOD разработана рабочая классификация, которая позволяет в процессе уточнения диагноза определить конкретную форму нарушения обмена серосодержащих аминокислот.

В соответствии с определением Ассоциации группа нарушений, в которую входит гомоцистинурия, нарушение метилирования и дефицит фолатов является группой врождённых нарушений обмена с редким типом интоксикации и схожим фенотипом.

#### **Главные типы гомоцистинурии:**

- Дефицит цистатионин бета-синтазы (CBS);
- Дефицит метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR);
- Комбинированная гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия типа C (CbIC);
- Комбинированная гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия типа D (CbID);
- Дефицит метионин синтазы редуктазы (CbIE);
- Комбинированная гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия типа F (CbIF);
- Дефицит метионин синтазы (CbIG);
- Комбинированная гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия типа J (CbIJ).

#### **Нарушения метилирования:**

- Дефицит аденозилтрансферазы 1/1 11 (MAT).
- Дефицит глицин N-метилтрансферазы (GNMT).
- Дефицит S-аденозил гомоцистеин гидроксилазы (SAHH).
- Дефицит аденозин киназы (ADK).

#### **Главные типы нарушения фолатов:**

- Дефицит метилентетрагидрофолат дегидрогеназы (MTHFD);
- Наследственное нарушение абсорбции фолата (GFT);
- Дефицит формиминотрансферазы (FTCD).

В Европе зарегистрировано около 1500 пациентов. Другие гомоцистинурии и нарушения метилирования очень редкие (насчитывается 100 пациентов).

Поскольку широкий спектр заболеваний связан с увеличением концентрации общего гомоцистеина и необходимо во всех случаях гомоцистинурий проводить дифференциальную диагностику с другими нарушениями, мы взяли за основу Международное мнение экспертов: «определение общего гомоцистеина в клинической практике и в исследованиях и об актуальности измерения общего гомоцистеина» [25].

Международные эксперты утверждают, что повышенный общий гомоцистеин (ГЦ) является чувствительным маркером дефицита фолиевой кислоты и кобаламина (витамин B12) и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и это полностью совпадает с нашим мнением, сложившимся за последние 5 лет изучения этой проблемы.

33 года назад гомоцистеин вошел в число анализов при различных отклонениях с врожденными дефектами, осложнениями беременности, психическими расстройствами, и когнитивными нарушениями у пожилых. Таким образом, измерение гомоцистеина в клинической диагностике имеет потенциально большое значение.

**Детерминанты гомоцистеина плазмы включают:**

- генетические,
- физиологические факторы;
- факторы образа жизни;
- различные заболевания;
- препараты.

Многие из этих факторов приводят к изменению концентраций гомоцистеина путем изменения функции или концентрации в крови витаминов группы В, в частности фолиевой кислоты и кобаламина, и / или путем воздействия на функцию почек или, что более редко, влияя на активность ферментов.

Причины повышенных концентраций гомоцистеина варьируют в зависимости от возраста человека, и степени увеличения гомоцистеина.

Низкий показатель фолиевой кислоты или кобаламина, или нарушение функции почек отвечают за большинство случаев повышенного гомоцистеина.

Установлено, что гомозиготность по полиморфизму метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677TT является наиболее распространенной генетической детерминантой. При статистических расчетах мы не нашли разницы уровня ГЦ при различных генотипах.

Люди с генотипом MTHFR 677TT обычно имеют показатель гомоцистеин на приблизительно 2,5 мкмоль / л выше, чем те, у кого вариант 677CC, но это зависит от показателя фолиевой кислоты и рибофлавина.

Большинство других генетических полиморфизмов ферментов, связанных с ГЦ, имеют небольшое влияние на концентрацию гомоцистеина.

Важно для толкования результатов, чтобы референтные значения должны быть установленными для различных популяций. Важно учитывать потенциальные различия референтных значений, связанных с немодифицируемыми факторами, такими как возраст, пол, и национальность, а также модифицируемыми факторами, такими как питание, образ жизни и болезни. Не следует анализировать показатели до того самого момента, пока не были установлены референтные значения для страны.

Отсутствует разница верхних пределов референтных значений у взрослых мужчин и женщин. У детей референтные значения ниже. Во время беременности референтные значения ранжированы по триместрам, и они значительно отличаются от взрослых пределов. Объясняют это гемодилуцией и сниженным уровнем альбумина плазмы во время беременности.

Отмечена зависимость уровней гомоцистеина от состояния функции почек и синтеза креатинина. Поэтому важно сопоставление показателей

уровня гомоцистеина с концентрацией креатинина. Поскольку номограммы отсутствуют, мы используем параллельную оценку уровня креатинина и сопоставление этих показателей индивидуально у каждого больного.

Поскольку витаминный статус влияет на уровни ГЦ, то у пациентов с адекватным употреблением витаминов определяются **референтные** уровни ГЦ, в пределах 11 мкмоль/л, что может говорить о здоровом образе жизни и хорошем витаминном статусе. У пациентов с адекватным питанием и низкой витаминной нагрузкой эти показатели приближаются к 12 мкмоль/л. Эти пациенты хорошо реагируют на диету, обогащенную фолиевой кислотой или назначение ее в минимальной дозе.

Повторное определение уровня ГЦ у одного и того же пациента в различное время показывает внутрииндивидуальные различия, которые отображают степень надежности одного измерения и могут быть использованы для оценки эффективности лечения.

По мнению Международного экспертного совета, коэффициент вариации для гомоцистеина является ~ 8% у здоровых взрослых старше 1 года. Следовательно, у человека со средним показателем гомоцистеина 10 мкмоль / л, повторный анализ дал бы значение между 9,2 и 10,8 мкмоль / л в 70% и 8,4 и 11,6 мкмоль / л в 95% тестов.

Нагрузочный тест с метионином первоначально был разработан для того, чтобы диагностировать гетерозиготность по дефициту цистатионин-β-синтазы.

В настоящее время тест используется для идентификации лиц с легким нарушением метаболизма ГЦ, в частности, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых гомоцистеин натощак может быть нормальным, но концентрация постнагрузки гомоцистеина увеличена.

Нагрузка метионином включает в себя прием 100 мг метионина /кг массы тела, и измерение гомоцистеина производится через обычно 4-6 ч после приема метионина. Мы относимся с осторожностью к пищевой нагрузке метионином, т.к. в мире известны случаи смерти пациентов от передозировки. Если для назначения лечения нам необходимо знать уровни ГЦ, мы производим забор крови после приема пищи в ближайшее время (через 3-4 часа), не прибегая к нагрузке.

Существуют три основных показания для определения гомоцистеина:

- а) для диагностики гомоцистинурии,
- б) выявить лица с риском развития дефицита кобаламина или фолиевой кислоты,
- в) для оценки гомоцистеина как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и других нарушений.

Мы провели исследование гомоцистеина по этим основным показаниям, при этом получены данные об его уровнях, которые соответствуют рекомендациям Международных экспертов.

Селективный скрининг на гомоцистинурию целесообразно проводить среди пациентов (детей, подростков, молодежи, взрослых) с симптомами гомоцистинурии (тромбоэмболия, дислокация хрусталика, прогрессирующая



близорукость, остеопороз, марфаноидным фенотипом, необъяснимой умственной отсталостью, «немотивированной улыбкой» на фоне девиантного поведения, психических расстройств, мегабластной анемии) братьев и сестер пациентов с гомоцистинурией.

Состояния, ассоциированные с высоким уровнем гомоцистеина  
(собственные наблюдения)

<b>Моногенные болезни</b>	
Митохондриальные болезни: MELAS синдром, нейрожелудочнокишечная энцефалопатия.	Порфирия.
Ангиоматозный и бластоматозный (раритетные) формы факоматоза.	Оливопонтocereбелярная атрофия.
Боковой амиотрофический склероз.	Лейкодистрофия Конована.
Гиперлипидемия.	Синдром Жильбера.
Миопатия Дюшена.	Синдром Меккеля.
Муковисцидоз.	Синдром Цельвегера.
Микросфероцитоз.	
<b>Опухоли</b>	
Оухоли головного и спинного мозга.	Базально клеточные опузоли.
Почек, надпочечников, матки.	Гамартозы всех видов.
Рак грудной железы.	Меланомы.
Рак брюшной полости.	Лимфогрануломатоз.
Рак поджелудочной железы.	Колоректальный рак.
Ангиолипомы почек.	Корцинома щитовидной железы.
	Синдром множественных экзастозов.
<b>Мультифакториальные болезни</b>	
Инсульт, инфаркт миокарда.	Гипертоническая болезнь.
Варикозная болезнь.	ВВС.
Бронхиальная астма.	Глаукома.
Отслойка сетчатки.	Аллопеция.
Невынашивание беременности.	
<b>Репродуктивные потери</b>	
Бесплодие.	Аntenатальная гибель плода.
Ранние и поздние гистозы.	Фатальная церебральная оклюзия.
Мертворождение.	Ранняя детская смертность.

Установлено, что гомоцистинурия, независимо от характера ферментативного нарушения, приводит к значительному повышению гомоцистеина и высокой вероятности артериальной и венозной тромбоэмболии. Эти пациенты также имеют сосудистые изменения.

McCully в 1969 г. определил фактор развития гипергомоцистеинемии как независимый фактор атеросклероза среди всего населения. С тех пор

связь между гипергомоцистеинемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечалась во многих эпидемиологических исследованиях.

Умеренно повышенный гомоцистеин связан как с венозной, так и артериальной окклюзией. Отношения между гомоцистеином и сердечно-сосудистыми заболеваниями зависят от дозы и независимы от других факторов риска.

В недавнем метаанализе, в том числе 11 000 случаев сердечно-сосудистых заболеваний и 13 000 лиц из контрольной группы, генотип TT был ассоциирован с 16% увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это увеличение риска соответствует степени увеличения гомоцистеина наблюдаемого у лиц с генотипом TT. Это поддерживает гипотезу о том, что гипергомоцистеинемия причинно связан с ССБ.

Существует различие между проспективными и ретроспективных исследованиями случай-контроль, так как большинство проспективных исследований начинаются со здорового населения.

В таких исследованиях, гомоцистеин является предиктором ССБ. В двух последних метаанализах, 25% (3 мкмоль/л) снижение гомоцистеина в исследованиях групп населения было связано с 11-16% снижением риска ишемической болезни сердца, 19-22% со снижением риска инсульта и 25% снижением риска глубокого венозного тромбоза. В отличие от этого, повышение гомоцистеина является сильным фактором риска сердечно-сосудистых болезней и смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, и системной красной волчанкой.

Таким образом, независимо от причины, повышение уровня гомоцистеина является прогностическим фактором в определенных группах с высоким риском ССБ.

### **Роль гомоцистеина в диагностике гомоцистинурии.**

Повышенный уровень гомоцистеина встречается намного чаще, чем можно поставить диагноз гомоцистинурии. Это обстоятельство осложняет объяснение врачами информации пациентам о результатах обследования. Поэтому крайне важно понимать, что гипергомоцистеинемия редко связана с генетическими дефектами, которые вызывают классическую гомоцистинурию, которая встречается с частотой 1:2 000 (всего в Европе зарегистрировано 1500 пациентов с классической гомоцистинурией).

Принято считать, что у пациентов с повышенным выше 100 мкмоль/л уровнем гомоцистеина высоко вероятно классическая гомоцистинурия, при более низких – ее легкая форма.

Еще одним из биомаркеров классической гомоцистинурии является повышенный уровень метионина (в 10-50 раз выше нормы). И если он сочетается со сниженным уровнем цистатинина, это свидетельствует о дефиците цистатинин-β-синтазы и классической гомоцистинурии.

Если низкий или нормальный уровень метионина сочетается с повышенным уровнем цистатинина, можно думать о нарушении реметилирования гомоцистеина.

Если у пациента установлен дефицит фермента МТНFR, то концентрация фолатов будет нормальной.

У пациентов с дефицитом МTR (метионин синтазы) или нарушением внутриклеточного метаболизма кобаламина наблюдается низкий уровень фолата и мегабластная анемия.

Обнаружение дефицита фолиевой кислоты или кобаламина осложняется тем, что отсутствуют золотые стандарты диагностики.

Мировые данные и наш скромный опыт свидетельствуют, что низко-нормальные уровни фолиевой кислоты могут быть ассоциированы с тяжелыми заболеваниями – онкологическими, сердечно-сосудистыми, репродуктивными потерями, врожденными пороками, психическими расстройствами, когнитивными нарушениями, аутизмом и др. При этих заболеваниях мегабластные изменения являются поздним проявлением, в равной степени, как и психоневрологические изменения, могут долгое время не сопровождаться гематологическими показателями.

Среди метаболитов фолатного цикла особую диагностическую роль играет метилмалоновая кислота, которая является высокоспецифичной для определения дефицита кобаламина и менее подвержена преаналитическим ошибкам, чем гомоцистеин. При нарушении обмена кобаламина определяется повышение уровня метилмалоновой кислоты и низкий уровень кобаламина.

Некоторые исследователи отрицают диагностическую ценность определения гомоцистеина, считая его неспецифическим показателем. Но нельзя не отметить, что факторы, делающие гипергомоцистеинемию неспецифическим показателем, изменяют концентрацию гомоцистеина через их влияние на фолаты или кобаламин.

Существуют мнения, что повышенный уровень гомоцистеина или метилмалоновой кислоты в сочетании с низкой концентрацией фолиевой кислоты лучше выявляют заболевания и по динамике этих показателей можно точнее утверждать об эффекте лечения.

Есть данные, говорящие о том, что высокие уровни гомоцистеина и метилмалоновой кислоты могут быть использованы при проведении лечения препаратами, угнетающими уровень фолиевой кислоты и кобаламина.

Некоторые исследователи считают, что гомоцистеин-снижающая терапия замедляет прогрессирование коронарного и периферического атеросклероза. В то же время есть данные о том, что у пациентов, которые получали фолиевую кислоту, кобаламин и витамин В<sub>6</sub> одновременно, был повышенный риск рестеноза стента.

Проведенные эпидемиологические данные говорят о том, что скрининг гомоцистеина в общей популяции не оправдан. Вместе с тем, в группах высокого риска, гипергомоцистеинемия является прогностическим маркером повышенного риска новых сердечно-сосудистых заболеваний или

смертности. Выяснить причинную роль гипергомоцистеинемии в развитии сердечно – сосудистой патологии является задачей будущих клинико-биохимических и молекулярно-генетических исследований.

Наш опыт обследования более 5 000 пациентов с различной моногенной, хромосомной и мультифакториальной патологией с помощью клинических исследований, убеждает нас в наличии микроангиопатий различной локализации при гипергомоцистеинемии. Наиболее часто – это яркие ладони и стопы, мраморный оттенок кожи; варикозно-расширенные сосуды – от абдоминальных – до венозных сосудов 2/3 тела. В настоящее время проводится статистическая обработка полученных данных.

В мире продолжает обсуждаться вопрос о диагностически значимых уровнях гомоцистеина. Некоторые эксперты предполагают, что в норме гомоцистеин должен быть менее 10 мкмоль/л. При этом условии у 30-50% от общей численности населения будет определяться гипергомоцистеинемия. Это соотношение будет выше среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и пожилых людей.

По данным проспективных исследований риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается при уровне 13-15 мкмоль/л.

Установлено, что определение уровня гомоцистеина может быть использовано в качестве прогностических факторов сердечно сосудистых заболеваний и смертности.