

prehypertensive state? *J Hypertens* 1996; 14: 327–32.

41. Glen SK, Elliott HL, Curzio JL et al. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet* 1996; 348: 654–7.
42. Hoegholm A, Kristensen KS, Madsen NH, Svendsen TL. White coat hypertension diagnosed by 24-h ambulatory monitoring. Examination of 159 newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1992; 5: 64–70.
43. Mancía G, Zancetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconception and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996; 14: 1049–52.
44. Parati G, Ulian L, Santucci C et al. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31: 1185–9.
45. Pickering TG, James GD, Boddie C et al. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225–8.
46. Polonia JJ, Santos AR, Gama GM et al. Follow-up clinic and ambulatory blood pressure in untreated white-coat hypertensive patients (evaluation after 2–5 years). *Blood Press Monit* 1997; 2: 289–95.
47. Saito I, Imai Y, Shimada K et al. on behalf of J-MUBA Study Group. Prevalence of and causative factors in white coat hypertension: results of the Japanese Multi-center Study on Barmidipine with Ambulatory blood Pressure Monitoring. *Blood Press Monit* 2001; 6 (suppl. 2): S17–S23.
48. Wittenberg C, Zabudowski JR, Rosenfeld JB. Overdiagnosis of hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 349–52.
49. Palatini P, Morimoto P, Santonastaso M et al. Target organ damage in stage 1 hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the Harvest study. *Hypertension* 1998; 31: 57–63.
50. Palatini P, Dorigatti F, Roman E et al. White-coat hypertension: a selection bias? Harvest Study Investigators. *Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study*. *J Hypertens* 1998; 16: 977–84.
51. O'Brien E, Coats A, Owens P et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320: 1128–34.
52. O'Brien E, Murphy J, Tyndall A et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Irish Bank Study. *J Hypertens* 1991; 9: 355–60.
53. Staessen J, Fagard R, Lijnen P et al. Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl. 6): S67–S69.
54. Mancía G, Segal R, Bravi C et al. Ambulatory blood pressure normality: results of the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377–90.
55. Thijs L, Staessen J, O'Brien E et al. The ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database.

Netter J. *Med* 1995; 46: 106–14.

56. Weber M, Neutel J, Smith H, Graetinger F. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994; 90: 2291–8.
57. Obikudo T, Imai Y, Tsuji I et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: The Ohasama Study. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl. 2): S260.
58. Imai Y, Obikudo T, Tsuji I et al. Prognostic value of home and ambulatory blood pressure measurements in comparison to screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *Blood Press Monit* 1996; 1 (suppl. 2): S51–S58.
59. Mancía G, Parati G. The role of ambulatory blood pressure monitoring in elderly hypertensive patients. *Blood Press Monit* 2000; 2: 12–6.
60. Kario K, Pickering TG, Matsuo T et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852–7.
61. Sander D, Kukla C, Klingelbofer J et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536–41.
62. Nakano S, Fukuda M, Hotta F et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; 47: 1501–6.
63. Obikudo T, Imai Y, Tsuji I et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201–7.
64. Kikuya V, Hozawa A, Okubo T et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variability: the Ohasama study. *Hypertension* 2000; 36: 901–6.
65. Mancía G, Parati G, Hemming M et al. on behalf of ELISA investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELISA). *J Hypertens* 2001; 19: 1981–9.
66. Sleight P, Yusuf S, Östergren J et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001; 38: e28.
67. Zancetti A, Bond MG, Hemming M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELISA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–7.
68. Luderus S, Rothermeyer M, Zuchner C et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) vs. Office blood pressure measurement (OM) - A prospective long-term study on the benefits during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl. 2): S215.
69. Кабалава ЖД, Котовская ЮВ. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999; 234 с.

Клиническое значение гомоцистеинемии

Обзор литературы

БИОЛ
46

12-15

рус.

Е.И. Баранова, О.О. Большакова

Кафедра факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Clinical value of homocysteinemia (a review of literature)

Ye.I. Baranova, O.O. Bolshakova

До настоящего времени патология сердечно-сосудистой системы остается основной причиной заболеваемости и смертности среди населения во всем мире.

В связи с этим продолжается поиск новых факторов риска, идентификация которых позволила бы влиять на уровень смертности от этих заболеваний. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что в патогенезе сосудистых повреждений и атеросклероза важную роль играют циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянты.

В 1969 г. K. McCully впервые, наблюдая детей с высоким (более 100 мкмоль/л) уровнем гомоцистеина крови, отметил, что у них рано возникают тяжелые формы поражения артерий. Исходя из этого, было сделано предположение о том, что высокий уровень гомоцистеинемии является фактором риска развития как атеросклеротического, так и тромботического поражения сосудов.

В настоящее время известно, что гомоцистеин может способствовать окислению липопротеидов низкой плотности, нарушению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и коагуляционного каскада. В связи с этим в последние годы активно изучаются метаболизм гомоцистеина и влияющие на него факторы (E. Mayer и соавт., 1996; G. Booth, E. Wang, 2000).

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина. Получаемый с пищей в составе белка метионин метаболизируется с образованием S-аденозилгомоцистеина, который в результате гидролиза превращается с гомоцистеин. В процессе метаболизма гомоцистеина важную роль играют витамины B₆, B₁₂ и фолиевая кислота. Нарушение превращения гомоцистеина в метионин и цистеин приводит к повышению его уровня в плазме крови и выделению с мочой. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови со-

ставляет 5–15 мкмоль/л. У детей и подростков этот показатель равен приблизительно 5 мкмоль/л, в течение жизни средний уровень гомоцистеина увеличивается на 3–5 мкмоль/л, и он несколько выше у мужчин по сравнению с женщинами. Гипергомоцистеинемия диагностируется в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой (О.П. Шевченко, Г.А. Олефrienko, 2002; G. Welch, J. Loscalo, 1998; C. Warren, 2002).

Причины гипергомоцистеинемии

В настоящее время известно, что повышению уровня гомоцистеина в крови способствует ряд факторов. Гипергомоцистеинемия может быть обусловлена генетическими дефектами ферментов, обеспечивающих процессы обмена гомоцистеина. Самым частым генетическим дефектом является мутация гена цистатионин-β-синтазы, что ведет к нарушению превращения гомоцистеина в цистеин и является причиной высокой гипергомоцистеинемии. Гомозиготная мутация встречается редко (1:200 000 населения) и характеризуется повышением концентрации гомоцистеина в крови до 400 мкмоль/л, отставанием носителя в психическом развитии, деформациями скелета, тромбозом, множественными осложнениями и ранним быстро прогрессирующим атеросклерозом. Атеросклероз и тромботические осложнения приводят к смерти таких пациентов в молодом возрасте (M. Carey и соавт., 1968; G. Welch, J. Loscalo, 1998; Loscalo, 1998). Гетерозиготная мутация приводит к значительно менее выраженной гипергомоцистеинемии, которая тем не менее обычно в 2–4 раза превышает нормальные значения.

К увеличению концентрации гомоцистеина в плазме крови также ведет мутация гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), которая обуславливает дефект витамин В₁₂-зависимого реметилирования гомоцистеина в метионин (О.П.Шевченко, Г.А.Олефrienko, 2002). Гомозиготная C677T мутация гена МТГФР встречается у 4–14% населения (J.Brophy, 1997). У пациентов с Т/Т-генотипом уровень гомоцистеина в крови, как правило, на 25% выше, чем у лиц с С/С-генотипом (F.Wotherspoon и соавт., 2003). Пр продемонстрирована зависимость значения этой мутации от этнических факторов. Так, в исследованиях, выполненных в Японии, отмечена высокая частота встречаемости данной мутации у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), причем обнаружена корреляция между генотипом гена МТГФР и количеством пораженных сосудов (H.Morita и соавт., 1997, 1999; T.Ou и соавт., 1998). У лиц европейской расы такой взаимосвязи не выявлено.

A.Mager и соавт. (2002 г.) продемонстрировали наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем гомоцистеина в плазме крови натощак и возрастом, в котором возникает ИБС у лиц с Т/Т-генотипом. Кроме того, было продемонстрировано, что сочетание Т/Т-генотипа с высокой гомоцистеинемией оказывает более существенное влияние на патогенез заболевания, чем каждый из этих факторов отдельно. F.Сарриуссо и соавт. (2002 г.) получили данные о том, что уровень гомоцистеинемии выше у лиц с Т/Т-генотипом по сравнению с С/С-генотипом, а также об этнических различиях уровня гомоцистеина. Важные данные опубликованы A.Reyes-Engel и соавт. (2002 г.). Эти авторы доказали, что у лиц, имеющих Т/Т-генотип гена МТГФР, отмечаются не только высокий уровень гомоцистеина, но и повышение активности ренина плазмы, что в какой-то степени может объяснить взаимосвязь повышения активности ренина в крови у пациентов и высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии.

На метаболизм гомоцистеина могут оказывать влияние дефицит витаминов, некоторые заболевания, а также ряд токсинов и лекарственных препаратов. Хорошо известно, что гипергомоцистеинемия развивается при недостатке витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты, у вегетарианцев, а также при курении, чрезмерном употреблении кофе и алкоголя. Это происходит не только за счет уменьшения содержания витамина В₆, но также вследствие снижения активности печеночных ферментов, участвующих в процессах обмена гомоцистеина. Некоторые авторы сообщают о сочетании гипергомоцистеинемии и гипотиреоза; именно повышением уровня гомоцистеина можно объяснить большую распространенность сосудистых поражений при гипотиреозе. Повышение содержания гомоцистеина в крови происходит также при нарушении функции почек, при этом отмечается его положительная корреляция с концентрацией креатинина крови (E.Mayer и соавт., 1996; J.Kark и соавт., 1999; G.Booth, E.Wang, 2000). В какой-то степени наличие гипергомоцистеинемии может объяснить быстрое прогрессирование атеросклероза у больных с тяжелыми заболеваниями почек. Уровень гомоцистеина высок у больных псориазом, системной красной волчанкой, а также лимфобластным лейкозом, раком молочной железы, яичников, поджелудочной железы. Предполагается, что клетки злокачественных новообразований не способны к утилизации гомоцистеина, что ведет к повышению его содержания в крови (P.Hainaut, 2002; J.Janson, 2002; C.Warren, 2002; О.П.Шевченко, Г.А.Олефrienko, 2002; M.Moghadasian и соавт., 1997; M.Grubb и соавт., 2000).

Применение некоторых лекарственных препаратов, в частности противосудорожных, а также метотрексата, метилпреднизолона, теофилина, эстрогенсодержащих контрацептивов, диуретиков, также ведет к гипергомоцистеинемии. Большинство этих медикаментозных средств нарушает синтез ферментов, необходимых для нормального обмена гомоцистеина (G.Welch, J.Loscalo, 1998).

Гипергомоцистеинемия и патология сердечно-сосудистой системы

В последние годы появились многочисленные данные, указывающие на гомоцистеин как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболева-

ний (M.Stampf, M.Malinow, 1995; E.Mayer и соавт., 1996; I.Graham и соавт., 1997; C.Warren, 2002). Обсуждаются возможные патогенетические механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы, а также усиление тромбогенеза и коагуляции (A.Tawakol и соавт., 1997; P.Kanani и соавт., 1999; X.Wang и соавт., 1999; A.Coppola и соавт., 2000; D.Genser, 2003).

Гомоцистеин в плазме подвергается окислению, в процессе которого образуются свободные радикалы, токсичные для клеток эндотелия. Следствием повреждения эндотелиальной выстилки сосудов является пролиферация гладкомышечных клеток, а также стимуляция тромбоцитов и лейкоцитов (L.Harker и соавт., 1974; G.Welch и соавт., 1997). Процесс окисления гомоцистеина способствует и окислению липопротеидов низкой плотности, что стимулирует процессы атерогенеза (J.Loscalo, 1996).

В присутствии гомоцистеина сосуды теряют свою эластичность, снижается их способность к дилатации, что в значительной степени обусловлено дисфункцией эндотелия. W.Fu и соавт. (2002 г.) доказали, что гомоцистеин влияет на образование и чувствительность тканей к оксиду азота. В эксперименте инфузия гомоцистеина приводила не только к ингибированию эффектов оксида азота, продуцируемого эндотелием под действием ацетилхолина, но уменьшал также и активность экзогенного NO. По данным A.Tawakol и соавт. (2002 г.), острая гипергомоцистеинемия вызывала нарушение дилатации коронарных артерий, связанное со снижением биодоступности оксида азота. Этот эффект, вероятно, обусловлен окислительным стрессом, развитием которого способствует гипергомоцистеинемия (J.Loscalo, 1996). Приведенные данные могут объяснить тот факт, что на фоне гипергомоцистеинемии отмечается снижение вазодилатирующего эффекта NO-содержащих препаратов, широко используемых в кардиологии.

В исследованиях на животных было продемонстрировано усиление гиперплазии неинтимы после повреждения сосуда на фоне высокой гомоцистеинемии. По-видимому, гомоцистеин усиливает образование воспалительных цитокинов и факторов роста, а также непосредственно влияет на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (M.Hansrani и соавт., 2002; D.Genser, 2003). Предполагается, что гомоцистеин способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов как непосредственно, так и взаимодействуя с факторами гемостаза. В литературе имеются многочисленные сведения о том, что гомоцистеин стимулирует агрегацию тромбоцитов, нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, способствует связыванию липопротеина(а) с фибрином, а также ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких как анти-тромбин III и протеин С. Кроме того, гомоцистеин стимулирует некоторые факторы свертывания – V, X и XII (E.Mayer и соавт., 1996; J.Stein, P.McBride, 1998).

Существуют также указания на то, что гипергомоцистеинемия в ряде случаев сочетается с инсулинорезистентностью, однако характер взаимосвязи этих состояний остается неясным. Предполагается, что высокие концентрации гомоцистеина повреждают структуру и нарушают функцию митохондрий, а также влияют на экспрессию митохондриальных генов у больных с инсулинорезистентностью. Работ, в которых проводились бы исследования экспрессии различных генов в зависимости от уровня гомоцистеинемии, встречается мало, однако существуют сведения о наличии значимой отрицательной корреляции между уровнем гомоцистеина в плазме крови и содержанием митохондриальной ДНК, а также о сочетании гипергомоцистеинемии с генетическими изменениями, ассоциированными с развитием артериальной гипертензии (S.Lim и соавт., 2001; R.Kahleov и соавт., 2002).

Таким образом, гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Эти патогенетические изменения, по-видимому, обуславливают большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний на фоне высокого уровня гомоцисте-

ина в плазме крови. В настоящее время гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве фактора риска кардиальной патологии.

По данным J.Blacher и соавт. (2002 г.), гомоцистеин является независимым маркером высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наряду с систолическим артериальным давлением и уровнем С-реактивного белка.

J.Kark и соавт. (1999 г.), изучив влияние уровня гомоцистеина в плазме крови на смертность, доказали, что уровень гомоцистеина у умерших от сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем у выживших в течение периода наблюдения.

Согласно данным литературы, гипергомоцистеинемия ассоциирована с высоким риском артериальной гипертензии (R.Kahleov и соавт., 2002; H.Mogono и соавт., 2002).

Влияние уровня гомоцистеинемии на развитие ИБС изучено в проспективных исследованиях с участием более 2000 пациентов. Установлена связь между возникновением инфаркта миокарда, а также смерти от ИБС, и высоким значением гомоцистеина в плазме (M.Stampfeg и соавт., 1992; N.Wald и соавт., 1998; M.Bots и соавт., 1999; G.Booth, E.Wang, 1999). R.Clark и соавт. (1991 г.) обнаружили, что среди мужчин, у которых сердечно-сосудистые заболевания возникли в молодом возрасте, гипергомоцистеинемия отмечается у 42% пациентов с поражением сосудов головного мозга, у 30% больных ИБС и у 28% – с заболеваниями периферических сосудов.

Особого внимания заслуживают данные исследования Physicians' Health Study. В исследовании участвовали 14 916 мужчин без признаков атеросклероза, которые находились под наблюдением в течение 5 лет. В результате было установлено, что при исходных концентрациях гомоцистеина в крови, превышающих нормальные значения на 12%, в последующем имело место трехкратное увеличение частоты возникновения инфарктов миокарда по сравнению с лицами, исходно имевшими нормальный уровень гомоцистеинемии (M.Stampfeg и соавт., 1992). Проспективный дизайн этого исследования позволяет исключить вероятность того, что наличие атеросклероза влияет на значение гомоцистеинемии.

Высказывается предположение, что неблагоприятная роль гомоцистеина в развитии сердечно-сосудистой патологии обусловлена его влиянием на тромбогенез. В небольшом количестве работ изучалось влияние гомоцистеина на хроническое течение атеросклероза. Доказано, что высокая концентрация гомоцистеина в крови нередко наблюдается на фоне выраженных атеросклеротических изменений (макронангиопатии) у пациентов, страдающих сахарным диабетом (M.Hoffman, 1998; J.Kaye и соавт., 2002).

В литературе имеются сведения и о высокой частоте развития рестенозов коронарных артерий после выполнения ангиопластики у лиц с гипергомоцистеинемией (R.Marcucci и соавт., 2000; G.Schnyder и соавт., 2002). При этом, по данным G.Schnyder и соавт. (2001 г.), при гомоцистеинемии менее 9 мкмоль/л частота рестенозов возникает почти в 2 раза реже, чем у пациентов с более высоким уровнем гомоцистеина. В 2001 г. эти же авторы продемонстрировали возможность уменьшения частоты рестенозов вследствие снижения уровня гомоцистеина в крови на фоне терапии витаминами B₆, B₁₂ и фолиевой кислотой.

Кроме того, широко представлены сведения о том, что наличие гипергомоцистеинемии ведет к увеличению риска развития венозных тромбозов (M.Rees, G.Rodgers, 1993; C.Falcon и соавт., 1994; P.Hainaut и соавт., 2002). M.Den Heijer и соавт. (1996 г.) провели исследование с целью выяснить, связано ли влияние гипергомоцистеинемии с другими хорошо известными факторами риска повышенного тромбообразования, такими как дефицит протейна S, протейна C или антитромбина, применением оральных контрацептивных препаратов. В работе было доказано, что гипергомоцистеинемия представляет собой независимый фактор риска развития тромбоза глубоких вен практически во всех возрастных группах, при этом женщины были более чувствительны к патологическим эффектам гомоцистеина, чем мужчины. Этот эффект не может быть объяснен наличием факторов риска, специфичных для женщин – беременностью, недавними родами или применением

контрацептивных средств. Гипергомоцистеинемия была ассоциирована с высокой частотой тромбоза глубоких вен и при исключении из анализа пациентов с другими факторами риска – дефицитом антитромбина, протейнов C и S, а также с наличием мутаций Лейдена. В.Kuch и соавт. (2001 г.) обнаружили положительную корреляцию между уровнем гомоцистеина и некоторыми факторами коагуляции – фибриногеном, фактором Виллебранда и Д-димером.

Пути коррекции гипергомоцистеинемии

В мире проводились исследования с целью решения вопроса о возможностях снижения степени гомоцистеинемии. Общепризнанным является применение с этой целью витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты. Как уже было отмечено, уменьшение уровня гомоцистеина в крови с помощью витаминов в ряде случаев ведет к улучшению течения заболеваний, в частности ИБС (G.Welch, J.Loscalo, 1998).

В исследовании E.Hak и соавт. (2001 г.) было продемонстрировано, что заместительная гормональная терапия 17β-эстрадиолом у 120 женщин в периоде перименопаузы ведет к снижению уровня гомоцистеина в крови.

Несмотря на то что большинство опубликованных исследований подтверждает важную патогенетическую и клиническую значимость гипергомоцистеинемии, в литературе имеются сведения и об отсутствии роли гомоцистеина в патогенезе основных кардиологических синдромов, а также связи гомоцистеинемии с основными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии (В.Kuch и соавт., 2001; M.Veerkamp и соавт., 2003).

Остается открытым вопрос, является ли гипергомоцистеинемия самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или повышение уровня гомоцистеина является следствием других состояний, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистой патологии, – курения, наличия сахарного диабета и артериальной гипертензии.

Таким образом, требуется проведение длительных популяционных исследований для определения места гомоцистеинемии в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо решить вопрос о целесообразности и способах коррекции этого состояния.

Литература

1. Шевченко О.П., Олещук Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение. *Лаборатория*. 2002; 1: 3–7.
2. Blacher J, Benetos A, Kirz J et al. Relation of plasma homocysteine to cardiovascular mortality in a French population. *Am J Cardiol* 2002; 90 (6): 591–5.
3. Booth G, Wang E. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *CMAJ* 2000; 163 (1): 21–9.
4. Bots M, Launer L, Lindemans J et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 38–44.
5. Brophy J. The epidemiology of acute myocardial infarction and ischemic heart disease in Canada: data from 1976 to 1991. *Can J Cardiol* 1997; 13: 74–478.
6. Cappuccio F, Bell R, Perry I et al. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England. *Atherosclerosis* 2002; 164 (1): 95–102.
7. Carey M, Donovan D, FitzGerald O, McAulay F. Homocystinuria. A clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med* 1968; 45: 7–25.
8. Chen C, Surowiec S, Morsy A, Ma M. Intraperitoneal infusion of homocysteine increases intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid arteries. *Atherosclerosis* 2002; 160 (1): 103–14.
9. Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 114–55.
10. Coppola A, Davi G, De Stefano V et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 243–54.
11. Den Heijer M, Koster T, Blom H et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (12): 759–62.
12. Falcon C, Cattaneo M, Panzeri D et al. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080–3.
13. Fu W, Dudman N, Perry M, Wang X. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo. *Atherosclerosis* 2002; 161 (1): 169–76.
14. Genser D. Homocysteine, vitamins, and restenosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Rev Rep* 2003; 24 (5): 253–8.
15. Graham M, Daly L, Refsum H et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project. *JAMA* 1997; 277 (22): 1775–81.
16. Grubben M, Boers G, Blom H et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentration in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 71 (2): 480–4.
17. Hainaut P, Jaumotte C, Verbeest D et al. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases. *Thromb Res* 2002; 106 (2): 121–5.
18. Hak E, Bak A, Lindemans J et al. The effect of hormone replacement therapy on serum homocysteine levels in perimenopausal women: a randomized controlled study. *Atherosclerosis* 2001; 158 (2): 437–43.

19. Hansrani M, Gillespie J, Stansby G. Homocysteine in myointimal hyperplasia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 3–10.
20. Harker L, Ross R, Slichter S, Scott C. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291: 537–43.
21. Hoffman M, Kohl B, Zumbach M et al. Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 841–8.
22. Janson J, Galarza C, Murda A et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in an elderly population. *Am J Hypertens* 2002; 15 (1): 394–7.
23. Kableová R, Palyzova D, Zvará K et al. Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins. *Am J Hypertens* 2002; 15 (10): 857–64.
24. Kanani P, Sinkey C, Browning R et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Circulation* 1999; 100: 1161–8.
25. Kark J, Selhub J, Adler B et al. Nonfasting plasma total homocysteine level and mortality in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. *Ann Int Med* 1999; 131 (5): 321–30.
26. Kaye J, Stanton K, McCann W, Vasikaran S. Homocysteine, folate, MTGFR genotype and vascular morbidity in diabetic subjects. *Clin Sci* 2002; 102: 263–7.
27. 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): 265–73.
28. Lim S, Kim M, Park K et al. Correlation of plasma homocysteine and mitochondrial DNA content in peripheral blood of healthy women. *Atherosclerosis* 2001; 158 (2): 399–405.
29. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98 (1): 5–7.
30. Mager A, Battler A, Birnbaum Y et al. Plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and age at onset of symptoms of myocardial ischemia. *Atherosclerosis* 2002; 89 (8): 919–23.
31. Marucci R, Prisco D, Brunelli T et al. Tissue factor and homocysteine levels in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty. *Thromb Haemost* 2000; 83: 826–32.
32. Mayer E, Jacobsen D, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517–27.
33. McCully K. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–28.
34. McCully K. Chemical pathology of homocysteine. *Atherogenesis. Anal Clin Lab Sci* 1993; 23: 477–93.
35. Merki-Feld G, Imtium B, Keller P. Effects of oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism. *Metabolism* 2002; 51 (9): 1216–21.
36. Moghadasian M, McManus B, Frohlich J. Homocysteine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2299–308.
37. Moreno H, Kuffaty J, Croce N et al. Homocysteinemia and its relation with risk factor for arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15 (4, suppl. 1): P.A218.
38. Morita H, Kuribara H, Sugiyama T et al. Polymorphism of the methionine synthase gene. Association with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease in the Japanese population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 298–302.
39. Morita H, Taguchi J, Kuribara H et al. Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1997; 95: 2032–6.
40. Ou T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and apolipoprotein E polymorphism are independent risk factors for coronary heart disease in Japanese: a case-control study. *Atherosclerosis* 1998; 137: 23–8.
41. Rees M, Rodgers G. Homocysteinemia: association of a metabolic disorders with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993; 71: 337–59.
42. Reyes-Engel A, Morel M, Aranda F et al. Plasma homocysteine levels, C667T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma renin activity and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2002; 14 (4, suppl. 1): P.A154.
43. Schnyder G, Roffi M, Pin R et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345 (22): 1593–600.
44. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y et al. Association of plasma homocysteine with restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2002; 23: 726–33.
45. Stampfer M, Malinow M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 1995; 332: 328–9.
46. Stampfer M, Malinow M, Willett W et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877–81.
47. Stein J, Mc Bride P. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1301–6.
48. Tawakol A, Omland T, Gerhard M et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119–21.
49. Tawakol A, Forgiione M, Stuehlinger M et al. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans. *JACC* 2002; 40 (6): 1051–8.
50. Van der Griend R, Haas F, Duran M et al. Methionine loading test is necessary for detection of hyperhomocysteinemia. *J Lab Clin Med* 1996; 132 (1): 67–72.
51. Veerkamp M, de Graaf J, den Heijer M et al. Plasma homocysteine in subjects with familial combined hyperlipidemia. 2003; 166 (1): 111–7.
52. Wald N, Watt H, Law M et al. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862–7.
53. Wang X, Duarte N, Cai H et al. Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospital-based population. *Atherosclerosis* 1999; 146: 133–40.
54. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17: 35–41.
55. Welch G, Loscalo J. Homocysteine and atherosclerosis. *New Engl J Med* 1998; 338 (15): 1042–50.
56. Welch G, Upchurch G, Loscalo J. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann NY Acad Sci* 1997; 811: 48–58.
57. Woberspoon F, Lajth D, Shaw K, Cummings M. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2003; 3 (5): 334–40.

Семейная артериальная гипертензия

Б.А.Намаканов

Кафедра общей врачебной практики ММА имени И.М.Сеченова

БИОЛ
46

115-18

прис.

Familial arterial hypertension

В.А.Намаканов

Развитие исследований по проблеме артериальной гипертензии (АГ), фундаментальные открытия и широкомасштабные эпидемиологические и клинические исследования привели к кризису рутинных представлений о природе заболевания, что потребовало пересмотра многих положений и взглядов на этиологию и патогенез АГ.

Формирование первичной (эссенциальной) АГ детерминировано множеством сложно взаимодействующих гемодинамических, нейрогуморальных, метаболических и других факторов. В настоящее время существуют убедительные доказательства о наследственной предрасположенности к развитию АГ.

Эпидемиология семейной АГ

Семейная история выявляется у 20–30–40% больных АГ (данные разных исследований), а наблюдаемая агрегация больных АГ в семьях, высокая конкордантность по уровню артериального давления (АД) и заболеваемости АГ среди монозиготных близнецов, а также частота развития АГ у ближайших родственников больных АГ свидетельствуют в пользу существования особой формы заболевания – семейной АГ [1, 2]. Распространенность семейной АГ в Москве при популяционно-генеалогическом исследовании КНЦ РАМН установлена в пределах 2–7%, из них изолированная систолическая АГ – в 2,1%, диастолическая – в 7,3%, систолодиастолическая – в 1,7%. В группе больных гипертензивной болезнью (ГБ) семейная форма установлена у 33,6%, в группе симпто-

матической АГ – у 24,2%, а, по данным других авторов, распространенность АГ в популяции составляет 15–20% [3].

Нами обследованы 108 больных с семейной историей АГ и 66 родственников больных АГ. Изучены параметры суточного мониторирования АД и доплер-эхокардиография. Полученные результаты свидетельствуют о специфических признаках кровообращения, свойственных больным и родственникам больных семейной АГ [2, 4, 5].

Роль генетических детерминант в развитии семейной АГ

На основании исследований популяций близнецов убедительно показано, что высокие цифры АД на 35% обусловлены генетическими факторами, на 15% зависят от факторов внешней среды и на 50% связаны с индивидуальной реакцией человека [6].

S.Mehta, D.Super, R.Anderson (1996 г.) обследовали больных АГ и их детей различного возраста и пришли к выводу, что уже на стадии детского возраста можно прогнозировать тяжесть АГ в будущем.

Одной из причин развития АГ является генетически детерминированная избыточная активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС), предрасположенность к установлению симпатической доминанты, функциональное состояние трансмембранных электролитных каналов и насосов клеточных структур, нарушение устойчивости почечного баростаза и другие факторы [7].