

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Войнова Ю. В., Козлова Л. К.

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия (460000, Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: orgma@esso.ru

Изучена целесообразность определения гомоцистеина в сыворотке крови у больных системной красной волчанкой. Хотя уровень гомоцистеина в среднем по группе был несколько ниже рекомендованной нормы, примерно у половины больных этот показатель превышал нормальное значение. У большей части наших пациентов гипергомоцистеинемия была легкой степени. Только лишь у половины больных системной красной волчанкой гипергомоцистеинемия была обусловлена атеросклеротическим процессом. У ряда пациентов повышение уровня гомоцистеина, вероятно, было обусловлено наличием антифосфолипидного синдрома и тромбозов. У некоторых больных установить точную причину гипергомоцистеинемии не представляется возможным. Были выявлены достоверные корреляционные зависимости между уровнем гомоцистеина и показателями диастолической функции левого желудочка, уровнем липопротеидов низкой плотности и значением артериального давления. Также была выявлена положительная достоверная корреляционная зависимость между уровнем гомоцистеина и активностью основного заболевания по шкале SLAM.

Ключевые слова: системная красная волчанка (СКВ), гомоцистеин, диастолическая дисфункция, атеросклероз.

SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF HOMOCYSTEINE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Voynova Y. V., Kozlova L. K.

Orenburg State Medical Academy, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, street Sovetskaya, 6), e-mail: orgma@esso.ru

We have studied the feasibility of determination of homocysteine in the blood serum of patients with systemic lupus erythematosus. Although the level of homocysteine in the average for the group was slightly lower than the recommended rate, in about half of patients with hyperhomocysteinemia had elevated levels of homocysteine. Most of our patients had moderate hyperhomocysteinemia. Only half of the patients with systemic lupus erythematosus with hyperhomocysteinemia had atherosclerotic process. Homocysteine was elevated because of the presence of antiphospholipid syndrome and thrombosis. It was not possible to establish the cause of hyperhomocysteinemia in some patients. We found significant correlations between the level of dependence of homocysteine and indicators of diastolic function of the left ventricle, the level of low-density lipoproteins and blood pressure value. Also significant positive correlation between homocysteine levels and the activity of the underlying disease on a scale SLAM was revealed.

Ключевые слова: Systemic lupus erythematosus (SLE), homocysteine, diastolic dysfunction, atherosclerosis.

Введение. Наряду с традиционными факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия и некоторыми другими, на сегодняшний момент активно изучаются новые факторы прогрессирования атеросклероза. В последнее время гомоцистеин рассматривается как один из кандидатов на роль промотора атеросклеротического процесса. Нарушение его обмена вызывает повреждение эндотелиального монослоя сосудистой стенки, запуская процесс атерогенеза [1; 3]. В ряде исследований показано, что уровень гомоцистеина является одним из модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенный уровень гомоцистеина рассматривается как фактор риска тромботических осложнений у лиц молодого возраста [1] и является прогностическим

маркером высокого риска смертности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5; 6].

Существует ряд работ, свидетельствующих о повышении уровня гомоцистеина у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) по сравнению с общей популяцией, а также о связи гипергомоцистеинемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями и артериальными тромбозами у этих больных [2]. Тромботические осложнения, по данным различных авторов, встречаются у 29–55 % пациентов СКВ [2; 4]. Наиболее частой локализацией артериальных тромбозов являются церебральные сосуды (50 %) и коронарные артерии (23 %). Антифосфолипидным антителам отводится доминирующая роль в развитии сосудистых нарушений при СКВ [7]. Определение гомоцистеина у пациентов с СКВ имеет не только научный, но и практический интерес в связи с возможностью коррекции гипергомоцистеинемии путем назначением фолиевой кислоты в комбинации с витаминами B6 и B12. Назначение витаминотерапии у большинства пациентов приводит к нормализации уровня гомоцистеина, что способствует устранению дополнительного фактора риска тромбозов в этих больных [3].

Цель исследования – уточнить информативность определения общего гомоцистеина сыворотки крови у больных системной красной волчанкой в отношении развития у них атеросклеротического процесса.

Материалы и методы. В исследование включено 80 больных с диагнозом СКВ, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ “Оренбургская областная клиническая больница”. Диагноз СКВ выставлялся с учетом диагностических критериев Насоновой В. А. (1972 г.) и Американской коллегии ревматологов (ACR, 1982, 1997 гг.). В исследовании приняли участие 74 женщины (92,5 %) и 6 мужчин (7,5 %). Возраст больных колебался от 18 до 64 лет (средний возраст $40,7 \pm 11,9$ лет), длительность заболевания – от 6 месяцев до 33 лет (средняя длительность $8,9 \pm 7,5$ лет). У 39 пациентов отмечалось первично-хроническое течение болезни (48,8 %), у 40 – подострое (50 %) и у одного – острое (1,2 %). Активность заболевания оценивалась по шкалах SLAM и SLEDAI-K2, индекс повреждения – по шкале SLICC/ACR. Активность заболевания по шкале SLEDAI-K2 составила $20,1 \pm 7,5$ баллов, по шкале SLAM – $9,23 \pm 3,39$ баллов, индекс повреждения – 2 [1;4] балла.

Для выявления патологических изменений сердца, помимо клинических методов исследования, проводили ЭКГ покоя, эхокардиографию с доплером с оценкой систоло-диастолической функции левого желудочка, УЗИ сонных артерий с определением толщины комплекса intima-media сонных артерий, исследовали липидный спектр сыворотки крови. Всем больным мы определяли уровень гомоцистеина в сыворотке крови при поступлении в

стационар методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Axis-Shield» (Норвегия). Верхней границей содержания гомоцистеина в плазме крови принято считать 12 мкмоль/л. По степени выраженности гипергомоцистеинемии условно делят на лёгкую (уровень гомоцистеина 12–30 мкмоль/л), умеренную (31–100 мкмоль/л) и тяжелую (более 100 мкмоль/л) [4].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ “IBM SPSS Statistics, version 20.0”. В случае если распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, полученные результаты представляли в виде медианы с интерквартильным размахом ([25-й – 75-й] процентиля). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех наших пациентов мы исследовали содержание гомоцистеина в сыворотке крови. Хотя медиана его уровня у больных была в пределах нормальных значений (10,08 [8,71; 14,59] мкмоль/л), у 37 из них (46,3 %) значение гомоцистеина превышало норму, причем у 28 из них (75,7 %) гипергомоцистеинемия была легкой ($16,56 \pm 3,89$ мкмоль/л, минимум – 12,14 мкмоль/л, максимум – 26,74 мкмоль/л), а у 9 (24,3 %) – умеренной ($38,5$ [32,09; 51,67] мкмоль/л, минимум – 31,37 мкмоль/л, максимум – 81,98 мкмоль/л). В контрольной группе ($n=30$), сопоставимой по полу и возрасту с опытной, уровень гомоцистеина составил $8,25 \pm 2,73$ мкмоль/л. Мы получили значимые различия по уровню гомоцистеина в опытной и контрольной группах ($p=0,0001$).

У 16 (43,3 %) наших пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина мы выявили атеросклероз аорты по данным эхокардиографического исследования, из них легкая гипергомоцистеинемия определялась у 11 больных, а умеренная – у 5. У остальных пациентов (21 человек), имеющих гипергомоцистеинемии без признаков атеросклероза, мы попытались выявить ее причины. По данным литературы, наиболее частыми причинами повышения гомоцистеина являются курение и тромботические осложнения [5]. Так, у 4 пациентов были достоверные признаки антифосфолипидного синдрома (АФС) (всего в нашем исследовании было 15 пациентов с АФС), а именно тромбозы, привычное невынашивание беременности в сочетании с повышением лабораторных маркеров АФС (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). Еще у 3 больных присутствовали лишь изолированные тромбозы сосудов нижних конечностей. 6 пациентов с гипергомоцистеинемией курили. У остальных 8 больных с гипергомоцистеинемией выявить ее причину нам не удалось. Можно предположить, что ее причиной являлась генетическая мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы и цистатион-β-синтетазы [2]. Также

гипергомоцистеинемия у них может быть обусловлена алиментарными причинами – дефицитом в пище фолатов и витаминов группы В [5].

Наиболее выраженные корреляционные связи оказались между уровнем гомоцистеина и толщиной корня аорты ($r=0,283$; $p=0,0001$), массой миокарда левого желудочка ($r=0,256$; $p=0,001$) и систолическим артериальным давлением ($r=0,262$; $p=0,001$). Среди всех показателей липидного спектра гомоцистеин коррелировал только с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности ($r=0,351$ $p=0,004$). Также мы выявили зависимость между уровнем гомоцистеина и показателями диастолической функции ЛЖ, а именно положительная корреляционная зависимость с временем изоволюметрического расслабления (IVRT) ($r=0,251$; $p=0,001$) и отрицательная – с отношением $E/A_{(mitr.)}$ (отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости кровотока во время систолы предсердий) ($r=-0,181$; $p=0,020$). Кроме того, корреляционные зависимости выявлены между уровнем гомоцистеина и активностью основного заболевания по шкале SLAM ($r=0,258$; $p=0,004$). Максимальное в нашем исследовании повышение гомоцистеина до 81,98 мкмоль/л было выявлено у пациентки (46 лет), у которой мы диагностировали атеросклероз по результатам эхокардиографического исследования и УЗИ сонных артерий, также у нее был определен АФС.

В связи с выявленной нами корреляционной зависимостью между уровнем гомоцистеина и показателями диастолической функции (IVRT, $E/A_{(mitr.)}$), мы отдельно изучили содержание гомоцистеина у пациентов с дисфункцией левого желудочка ($n=26$) (рис. 1, 2).

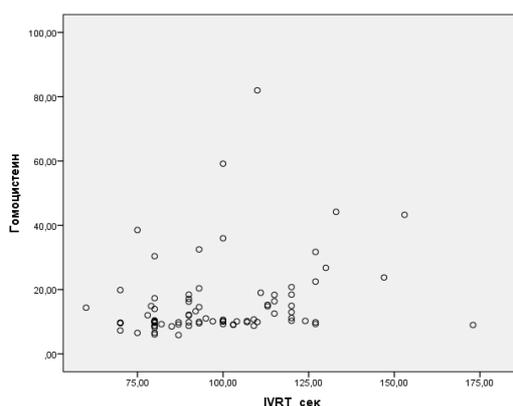


Рисунок 1. Корреляционная зависимость между гомоцистеином и IVRT у пациентов с СКВ

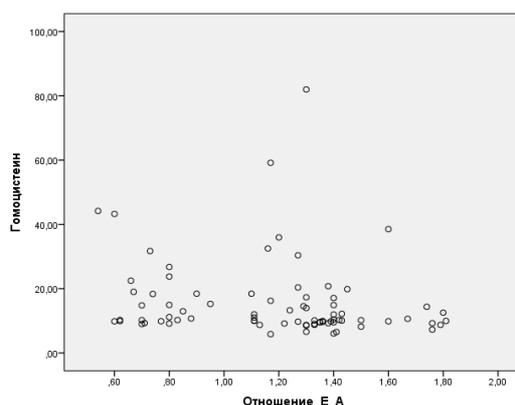


Рисунок 2. Корреляционная зависимость между гомоцистеином и отношением $E/A_{(mitr.)}$ у пациентов с СКВ

Мы выявили достоверные различия между уровнем гомоцистеина в группах пациентов с сохраненной и нарушенной функцией левого желудочка ($p=0,016$). Также достоверно чаще у пациентов с дисфункцией левого желудочка наблюдалась гипергомоцистеинемия ($p=0,034$, расчет точного критерия Фишера) по сравнению с пациентами с нормальной его функцией. Как видно из таблицы 1, у всех пациентов со «псевдонормальным» типом дисфункции левого желудочка наблюдалось повышение гомоцистеина. Также у обеих пациенток со смешанной систоло-диастолической дисфункцией ЛЖ наблюдалась умеренная гипергомоцистеинемия. Что примечательно, у обеих этих пациенток присутствовала ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в молодом возрасте (40 и 42 года)).

Таблица 1. Гомоцистеин у больных СКВ с дисфункцией ЛЖ

Пациенты	Гомоцистеин, мкмоль/л Me [Q25;Q75]	Кол-во больных с гипергомоцистеинемией (%)
С сохраненной функцией ЛЖ (n=54)	10,08 [9,21; 15,21]*	20 (37,04%)**
С дисфункцией ЛЖ (n=26):	13,86 [10,10; 22,79]*	16 (61,54%)**
по модели “аномальной” релаксации (n=22)	13,04 [9,86; 18,55]	12 (54,55%)
по “псевдонормальному” типу (n=2)	81,98	2 (100%)
	12,61	
со смешанной систоло-диастолической дисфункцией (n=2)	44,17	2 (100%)
	43,26	

Примечание: достоверность различий определялась с помощью подсчета U-критерия Манна – Уитни. $p=0,016$; ** $p=0,034$.*

Также мы выявили повышение гомоцистеина у 18 пациентов (из 34) с артериальной гипертонией (рис. 3 и табл. 2).

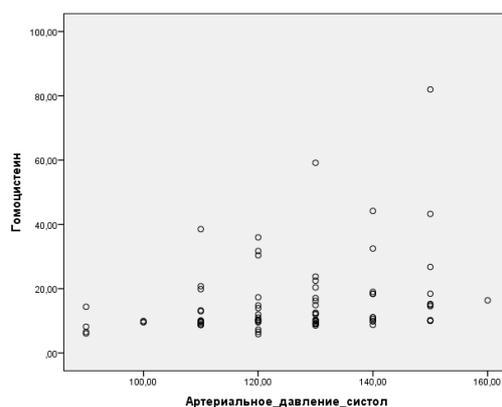


Рисунок 3. Корреляционная зависимость между уровнем гомоцистеина и систолическим АД у пациентов с СКВ

Таблица 2. Гомоцистеин у больных СКВ с артериальной гипертонией

Пациенты	Гомоцистеин, мкмоль/л Me [Q25;Q75]	Кол-во больных с гипергомоцистеинемией (%)
С нормальным АД (n=46)	10,06 [8,9; 16,44]*	17 (36,96%)
С артериальной гипертонией (n=34)	11,65 [9,34; 18,55]*	18 (52,94%)

*Примечание: достоверность различий определялась с помощью подсчета U-критерия Манна – Уитни. * p=0,032.*

Мы получили достоверные различия между уровнями гомоцистеина в исследуемых группах (p=0,032).

Выводы

Таким образом, примерно у половины больных СКВ с атеросклерозом отмечалось повышение уровня общего гомоцистеина, который, кроме того, коррелировал с холестерином липопротеидов низкой плотности. У 8,8 % больных СКВ без атеросклероза гипергомоцистеинемия сочеталась с тромбозами (у 4 пациентов был определенный антифосфолипидный синдром, у 3 – изолированные тромбозы).

У больных с дисфункцией левого желудочка уровень гомоцистеина был достоверно выше (и коррелировал с показателями E/A_(mitr.) и IVRT), чем у больных с его сохраненной функцией.

Повышение уровня гомоцистеина у больных СКВ может свидетельствовать о нарушении диастолической функции левого желудочка. Максимальное повышение гомоцистеина наблюдается на фоне сочетания атеросклеротического процесса и антифосфолипидного синдрома.

Список литературы

1. Auer J. Homocysteine and risk of cardiovascular disease / J. Auer, R. Berent, B. Eber // *J. Clin Basic Cardiol.* – 2001. – Vol. 4. – P. 261-264.
2. Clarke R. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease / R. Clarke, L. Daly, K. Robinson // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 1149-1155.
3. Fijnheer R. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study // R. Fijnheer, M. Roest, F. J. Haas // *J Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 1737-1742.
4. Jensen R. Risk factors associated with arterial thrombosis / R. Jensen // *Clin. Hemostas. Rev.* 1999. – Vol. 13. – P. 134-142.
5. Harker L. A. Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis / L.A. Harker, R. Ross, S.J. Slichter // *J. Clin. Invest.* – 1976. – Vol. 58. – P. 731-741.
6. Petri M. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus / M. Petri, R. Roubenoff, G.E. Dallal // *Lancet.* – 1996. – Vol. 26. – P. 1120-1124.
7. Soubrier M. Atheroma and systemic lupus erythematosus / M. Soubrier, S. Mathieu, J.J. Dubost // *Joint Bone Spine.* – 2007. – Vol. 74. – P. 566-570.

Рецензенты:

Сайфутдинов Р. И., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМА МЗ РФ, г. Оренбург.

Кайсаров Г. А., д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМА МЗ РФ, г. Оренбург.