

УДК 616.72-002.77+615.276.3

Исследование распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди больных различными формами артрита и зависимости ее от концентрации гомоцистеина в крови

В.С. Варданян

*ЕГМУ, кафедра терапии N 2
0075, Ереван, ул. Мурацана, 114*

Ключевые слова: метотрексат, гомоцистеин, сердечно-сосудистые заболевания

В настоящее время к категории “базисные противоревматические препараты” относятся лекарственные средства, обладающие определенным комплексом общих свойств: медленное и постепенное развитие лечебного эффекта; более глубокое (по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами) подавление клинических, биохимических и иммунологических проявлений ревматических болезней; относительно длительное сохранение лечебного эффекта после отмены препарата; принципиальная возможность некоторого торможения костной деструкции. Отказ от их применения значительно ухудшает прогноз заболевания.

Среди базисных средств препаратом выбора считается метотрексат (МТ), который в последние годы считается почти золотым стандартом в терапии ревматических заболеваний, в первую очередь – ревматоидного артрита (РА) [21].

Общеизвестно, что у больных с системными заболеваниями соединительной ткани наблюдается повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2, 4]. Рядом авторов в результате осуществленных исследований было установлено, что прием МТ, особенно в сочетании с сульфасалазином, может сопровождаться увеличением уровня гомоцистеина в плазме [11, 18, 26]. Известно, что гипергомоцистеинемия индуцирует развитие атеросклероза и венозного тромбоза у лабораторных животных [13, 15] и, по данным ряда авторов, рассматривается как независимый фактор риска атеросклеротического поражения сосудов и венозного тромбоза у людей [5, 14, 28, 32]. Более того, в результате мета-анализа исследований относительно роли гомоцистеина в качестве фактора риска кардиоваскулярной

патологии, осуществленного в 2002 году, установлено, что повышение концентрации гомоцистеина на каждые 2,5 ммоль/л повышает риск развития инфаркта миокарда на 10%, риск развития инсульта – на 20% [14].

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая является ключевым промежуточным агентом в обмене метионина. Гомоцистеин метаболизируется в двух направлениях: витамин В₆-зависимое транссульфурирование с образованием цистеина и витамин В₁₂- и фолат-зависимое трансметилирование с образованием метионина [9]. Роль гомоцистеина в сердечно-сосудистой патологии может быть обусловлена следующими эффектами:

- стимуляция эндотелиальной дисфункции [30],
- стимуляция повреждения эндотелиальных клеток [24],
- пролиферация гладкомышечных клеток [25],
- стимуляция образования тромбосана А₂ [7],
- ослабление протективного эффекта эндотелиального релаксирующего фактора (EDRF) [22],
- усиление связывания протеинов с фибрином [12],
- прокоагулянтный эффект [17].

Целью настоящего исследования явилось определение распространенности сердечно-сосудистой патологии среди больных различными формами артрита, зависимость ее от концентрации гомоцистеина в крови и факта лечения МТ.

Материал и методы

Дизайн исследования – случай-контроль (case-control). Нами обследовано 90 больных (65 женщин и 25 мужчин, средний возраст $48,49 \pm 15,12$ лет, из которых 79 больных страдали ревматоидным артритом, 5 – анкилозирующим спондилитом, 4 – псориатическим артритом, 2 – затяжным деструктивным артритом в рамках периодической болезни по классификации Л. С. Оганесян [3]). Все включенные больные РА удовлетворяли пересмотренным критериям Американской коллегии ревматологов (1987), больные анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) удовлетворяли модифицированным Нью-Йоркским критериям для диагностики анкилозирующего спондилита (1984), больные псориатическим артритом удовлетворяли классификационным критериям (1984).

В зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих ССЗ больные были разделены на 2 группы: основная группа – 32 пациента (23 женщины и 9 мужчин), включавшая пациентов с сопутствующими ССЗ, и контрольная группа – 58 пациентов (42 женщины и 16 мужчин), без сопутствующих ССЗ.

В табл. 1 представлено процентное соотношение различных ССЗ среди больных основной группы.

Таблица 1

Процентное соотношение различных сердечно-сосудистых заболеваний среди больных основной группы

Заболевание	Частота	%
Ишемическая болезнь сердца	7	20
Артериальная гипертензия	22	62.86
Аритмии	6	17,14
Всего	35	100

Как видно из табл. 1, абсолютное число случаев ССЗ превосходит количество больных основной группы, это связано с тем, что у некоторых больных наблюдалось сочетание двух или трех ССЗ.

Больные были комплексно обследованы, был собран ранний анамнез заболевания, сведения о базисной терапии МТ (длительность лечения, суммарная доза на момент обследования), сопутствующем применении глюкокортикостероидов (ГКС) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), был произведен общий анализ крови, определены концентрации гомоцистеина, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы, холестерина, триглицеридов, β -липопротеидов, С-реактивного белка в плазме крови, титр ревматоидного фактора. Из инструментальных исследований были произведены ЭКГ и эхокардиография.

Уровень гомоцистеина в плазме крови определялся методом жидкой хроматографии (HPLC) с флуориметрической детекцией. Для этой цели у всех больных натошак забиралось ≥ 1 мл крови, немедленно центрифугировалось (так как в случае гемолиза клетки крови выделяют гомоцистеин и, фактически, содержание его в плазме крови оказывается выше, чем есть на самом деле). После центрифугирования и отделения образцы плазмы хранились в холодильнике при температуре -20°C до начала исследования.

Статистическая обработка данных была осуществлена с помощью программы SPSS 16.0. Был произведен одновариантный анализ с определением ассоциированности гипергомоцистеинемии с наличием ССЗ. Была также произведена логистическая регрессия с целью определения влияния факта лечения МТ на полученные результаты, представленные в виде отношения шансов (odds ratio, OR) с 95% доверительным интервалом. Достоверность полученных данных

определялась путем вычисления критерия χ^2 и показателя p . Все результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики больных обеих групп представлены в табл. 2.

Таблица 2
Исходные клинические и демографические переменные

Показатели	Основная (n=32)	Контрольная (n=58)
Возраст (годы)	59,69±10,93	42,31±13,51*
Длительность заболевания (месяцы)	87,16±81,6	79,45±74,45
Индекс массы тела (ИМТ)	25,34±4,38	24,78±4,26
Концентрация креатинина (мкмоль/л)	73,65±28	77,77±34,74
Концентрация гомоцистеина (ммоль/л)	15,7±8,9	11,04±6,6*
Метилпреднизолон (сут. доза в мг)	7,63±5,1	6,48±4,74
Распределение больных		
Лечение МТ	23 (71,9%)	37 (63,8%)
Ревматоидный фактор +	16 (50%)	38 (65,5%)
Использование НПВП	18 (56,25%)	30 (51,7%)

* $p < 0,05$

Обнаружена статистически достоверная связь между гипергомоцистеинемией и наличием ССЗ (OR /95% доверительный интервал/ = 3,054 /1,2-7,7/, $p < 0,05$). С целью выяснить, является ли такая связь независимой от факта лечения МТ, была произведена мультивариантная логистическая регрессия. Полученная модель показала, что факт лечения МТ никак не влияет на полученную ассоциированность, то есть, в данном случае, не является вмешивающимся фактором.

Таким образом, результаты произведенного исследования указали четкую статистически достоверную связь между сердечно-сосудистой заболеваемостью и гипергомоцистеинемией, то есть, фактически, гипергомоцистеинемия может считаться маркером сердечно-сосудистой патологии. Необходимо отметить, что данные относительно роли гипергомо-

цистеинемии как маркера и/или фактора риска кардиоваскулярной патологии, найденные в рассмотренных литературных источниках, достаточно противоречивы.

Например, Litaο Ruan et al. было осуществлено исследование, целью которого являлось определение влияния концентрации гомоцистеина на жесткость артерий среди “здоровых” молодых представителей белой и черной расы. В исследовании участвовали 1029 индивидуумов обеих рас, в возрасте от 24 до 44 лет. Результаты исследования установили, что концентрация гомоцистеина в плазме независимо коррелирует со степенью жесткости артерий у обследованных и может считаться потенциальным маркером кардиоваскулярной патологии [16].

С другой стороны, нельзя не отметить, что роль повышенной концентрации гомоцистеина в качестве фактора риска и/или маркера кардиоваскулярной патологии была установлена в основном в ретроспективных и одномоментных исследованиях. Однако результаты лишь нескольких проспективных исследований [6, 23] доказывают эту гипотезу, в большинстве же проспективных исследований не найдено положительной корреляции [8, 10].

В результате исследования не найдено статистически достоверной разницы между исследуемыми группами в плане факта лечения МТ, более того, не найдена достоверная связь между приемом МТ, гипергомоцистеинемией и повышенным риском развития и обострения кардиоваскулярных заболеваний.

Данные, представленные в рассмотренных нами литературных источниках, о наличии у МТ кардиоваскулярной токсичности, достаточно противоречивы. Результаты некоторых исследований четко указывают на статистически достоверную связь между приемом МТ, гипергомоцистеинемией и повышенным риском развития и обострения кардиоваскулярных заболеваний [29, 31]. С другой стороны, ряд исследований доказали протективную роль МТ и других базисных препаратов в плане развития кардиоваскулярной патологии, что объясняется выраженным противовоспалительным свойством этих препаратов и, таким образом, потенциальной способностью приостанавливать прогрессирование атеросклероза [19, 20]. Так, например, интересные данные были получены Vokko P. van Halm et al., которые на основании результатов осуществленного ими исследования утверждают, что базисные препараты, в том числе и МТ, наоборот, понижают риск кардиоваскулярной патологии у больных РА. В процессе исследования (дизайн – случай-контроль) было обследовано 613 больных РА (72 – с кардиоваскулярной патологией, 541 – без), больные были разделены на 2 группы: пациенты I группы получали в процессе лечения базисные препараты, пациенты II группы – никогда не получали базисных препаратов. Было установлено, что лечение МТ статистически достоверно ассоциировано со снижением риска кардиоваскулярной патологии [27].

Таким образом, больные, страдающие хроническими воспалительными заболеваниями суставов, особенно те, которые в качестве базисного препарата получают МТ, обязательно должны находиться под наблюдением кардиолога. Более того, желателен включение в рутинный план обследования подобных больных исследования по определению концентрации гомоцистеина в плазме крови.

Поступила 17.12.10

Սիրտ-անոթային հիվանդությունների տարածվածության և դրա՝ հոմոցիստեինի կոնցենտրացիայից կախվածության հետազոտությունը տարբեր արթրիտներով հիվանդների շրջանում

Վ.Ս.Վարդանյան

Հետազոտության նպատակն էր որոշել սիրտ-անոթային հիվանդությունների (ՄԱՀ) տարածվածությունը և դրա՝ հոմոցիստեինի կոնցենտրացիայից և մեթոտրեքսատով (ՄՏ) բուժման փաստից կախվածությունը տարբեր արթրիտներով հիվանդների շրջանում: Հետազոտվել է 90 հիվանդ /65 կին, 25 տղամարդ, միջին տարիքը 48,49±15,12 տարեկան, որոնցից 79 տառապել են ունատոհիդ արթրիտով, 5-ը՝ անկլիոզացնող սպոնդիլիտով, 3-ը՝ պտորիատիկ արթրիտով, 2-ը՝ ձգձգվող դեստրոֆիկ արթրիտով պարբերական հիվանդության շրջանակներում: Հետազոտված հիվանդներից 32-ի մոտ հայտնաբերվել է այս կամ այն ՄԱՀ: Հիվանդների հետազոտությունը ներառել է հիվանդության անամնեզի մանրագին հավաքում, արյան ընդհանուր և բիոքիմիական քննություն, այդ թվում նաև հոմոցիստեինի կոնցենտրացիայի և լիպիդային պրոֆիլի որոշում, էլեկտրասրտագրություն, էխոսրտագրություն և այլ հետազոտություններ: Արյան շիճուկում հոմոցիստեինի կոնցենտրացիան որոշվել է ֆլուորաչափական դետեկցիայով՝ բարձր արդյունավերությամբ հեղուկ քրոմատոգրաֆիայի /HPLC/ միջոցով: Հայտնաբերվել է վիճակագրորեն հավաստի կապ հիպերհոմոցիստեինեմիայի և ՄԱՀ առկայության միջև (շանսերի հարաբերությունը /odds ratio/= 3, 054, $p < 0,05$): Ընդ որում կիրառված լոգիստիկ ռեգրեսիան ցույց տվեց, որ ՄՏ-ով բուժման փաստը չի ազդում այդ կապի վրա: Այսպիսով, հիպերհոմոցիստեինեմիան կարող է համարվել ՄԱՀ մարկեր:

The study of prevalence of cardiovascular diseases in patients with different forms of arthritis and its association with plasma homocysteine levels

V.S. Vardanyan

The main objective of the study was the determination of prevalence of cardiovascular diseases (CVD) in patients with different forms of arthritis and its association with plasma homocysteine levels and treatment with methotrexate (MTX). 90 patients (65 female, 25 male, mean age $48,49 \pm 15,12$ years, 79 with rheumatoid arthritis, 5 with ankylosing spondylitis, 3 with psoriatic arthritis, 2 with chronic destructive arthritis in the frames of familial Mediterranean fever) were investigated. 32 patients had concomitant CVD. The investigation included accurate collection of disease history, CBC, measurement of plasma homocysteine and lipid profile, ECG, echocardiography and other examinations. Plasma homocysteine levels were determined via HPLC with fluorometric detection. We found a significant association between hyperhomocysteinemia and presence of CVD (odds ratio /95% confidence interval/ = $3,054 / 1,2-7,7/$, $p < 0,05$), and logistic regression model has shown, that MTX is not a confounding factor in this association. Thus, hyperhomocysteinemia may be considered as a marker of CVD.

Литература

1. Бадюкин В.В., Янышева А. В., Александрова Е.Н. и др. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориатическом артрите. Тер. архив, 2009, 6, с. 41-47.
2. Никитина Н.М., Ребров А.П. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом. Тер. архив, 2009, 6, с. 29-34.
3. Оганесян Л.С. Суставной синдром при периодической болезни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ереван, 1987.
4. Поддубный Д.А., Ребров А.П. Традиционные и новые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с анкилозирующим спондилитом. Тер. архив. 2007, 5, с.20-24.
5. Соколова М.А., Хорошко Н.Д., Цветаева Н.В. Гипергомоцистеинемия – один из факторов развития тромботических осложнений у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Тер. архив, 2007, 12, с. 57-63.
6. Arnesen E., Refsum H., Bonaa K.H. et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. Int. J. Epidemiol., 1995, 24:704-9.
7. Durand P., Lussier-Cacan S., Blache D. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. FASEB J., 1997; 11:1157-1168.
8. Evans R.W., Shaten B.J., Hempel J.D. et al. Homocyst(e)ine and the risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arterioscler. Thromb Vasc. Biol., 1997;17:1947-53.
9. Finkelstein J.D. Methionine metabolism in mammals. J. Nutr. Biochem., 1990; 1:228-37.
10. Folsom A.R., Nieto J., McGovern P.G. et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation, 1998;98:204-210.
11. Haagsma C.J. Combination of sulphasalazine and methotrexate in the treatment of rheumatoid

- arthritis. Doctoral thesis. Nijmegen, Netherlands: University of Nijmegen, The Netherlands, 1997.
12. *Harpel P.C., Chang V.T., Borth W.* Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1992;89:10193-7.
 13. *Hofmann M.A., Lalla E., Lu Y. et al.* Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J. Clin. Invest.* 2001; 107:675-683.
 14. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2002; 288:2015-2022.
 15. *Lentz S.R.* Homocysteine and cardiovascular physiology. In: Carmel R., Jacobsen D.W., editors. *Homocysteine in Health and Disease*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001:441-450.
 16. *Litao Ruan, Wei Chen, Sathanur R. Srinivasan et al.* Relation of plasma to arterial stiffness in black and white young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am.J. Cardiol.*, 2009; 103:985-988.
 17. *Mayer E.L., Jacobsen D.W., Robinson K.* Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996;27:517-27.
 18. *Morgan S.L., Baggott J.E., Refsum H., Ueland P.M.* Homocysteine levels in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate. *Pharmacol. Ther.*, 1991;50:547-56.
 19. *Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al.* Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, 10:R30.
 20. *Rho Y.H., Oeser A., Chung C.P. et al.* Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch. Drug. Inf.*, 2009 Jun;2(2):34-40.
 21. *Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 964-975
 22. *Stamler J.S., Osborne J.A., Jaraki O. et al.* Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J. Clin. Invest.*, 1993;91:303-18.
 23. *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;268:877-881.
 24. *Starkebaum G., Harlan J.M.* Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J. Clin. Invest.*, 1986;77: 1370-6.
 25. *Tsai J.C., Perrella M.A., Yoshizumi M., Hsieh C.M., Haber E., Schlegel R. et al.* Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1994;91:6369-73.
 26. *van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J. et al.* Homocysteine and folate status in methotrexate treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2002; 41:658-665
 27. *Vokko P.van Halm., Nurmohamed M.T., Twisk J.W.R. et al.* Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Arthritis Research & Therapy*, 2006, 8:R151
 28. *Wald D.S., Law M., Morris J.K.* Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002; 325:1202.
 29. *Whittle S.L., Hughes R.A.* Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)*, 2004; 43: 267-71.
 30. *Woo K.S., Chook P., Lolin Y.I. et al.* Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, 1997;96:2542-2544.
 31. *Woolf K., Manore M.M.* Elevated plasma homocysteine and low vitamin B-6 status in nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2008 Mar;108(3):443-53.
 32. *Yoldas Ö., Gonen İ., Godekmerdan A. et al.* The serum high-sensitive c reactive protein and homocysteine levels to evaluate the prognosis of acute ischemic stroke. *Mediators Inflamm.*, 2007; 2007: 15929.