

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: ОПИСАНИЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ

*И.Е. Широкова, Т.А. Лисицына, Т.М. Решетняк
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Системная красная волчанка (СКВ) - хроническое заболевание из группы системных заболеваний соединительной ткани, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммуно-комплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих тканей и систем [2].

Плохой прогноз болезни в "докортикостероидную" эру (до начала использования глюкокортикоидов - ГК) был связан с быстрым прогрессированием болезни, развитием органной недостаточности и высокой летальностью. В 1955 г. 5-летняя выживаемость больных СКВ составляла 50 % [20]. В настоящее время 20-летняя выживаемость достигает 68%. Это свидетельствует о способности активной терапии при СКВ контролировать типичное для этого заболевания иммуноопосредованное повреждение тканей. Стандартизованный коэффициент смертности при СКВ уменьшился с 10,1 в 70-х годах до 4,8 в 80-х и 3,3 в 90-х годах двадцатого столетия [33]. Таким образом, за последние 4 десятилетия, благодаря рациональному использованию ГК и цитотоксических иммунодепрессантов удалось значительно улучшить жизненный прогноз больных СКВ.

Причины основного повреждения тканей и органов, а также смертности при СКВ отличаются в разные периоды болезни. Летальность в первые 5 лет заболевания связана с развитием терминальной органной недостаточности из-за активности СКВ или является результатом присоединения вторичной инфекции. На поздних стадиях заболевания на первый план выступают нарушения, не связанные с иммуноопосредованными механизмами повреждения тканей и органов, к последним, в первую очередь, относят раннее атеросклеротическое поражение сосудов.

Ряд крупных исследований показывают, что в 6-20 % случаев смертность пациентов с СКВ обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и в 4-15 % - церебро-васкулярной патологией [22]. Наличие при СКВ признаков раннего атеросклероза в настоящее время считается общепризнанным фактом, хотя механизм акселерации атеросклероза при СКВ остается неясным.

Последние работы свидетельствуют о том, что 13 % пациентов с СКВ имеют клинические проявления атеросклероза, такие как стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ) или заболевания периферических артерий [8]. Результаты патоморфологического исследования показывают, что у 52,5 % пациентов с СКВ обнаруживаются признаки умеренного или тяжелого атеросклероза, в независимости от того, было ли атеросклеротическое поражение сосудов основной причиной смерти пациентов [4]. Эпидемиологические исследования показывают, что у женщин с СКВ частота ИМ в 5 раз выше, а средний возраст развития ИМ на 15-20 лет меньше, чем в общей популяции. Результаты радиоизотопного и ультразвукового исследований сосудов свидетельствуют о наличии субклинических признаков атеросклеротического поражения, которые могут предшествовать

клинической манифестации в течение многих лет практически в 35-40 % случаев.

У пациентов с СКВ отмечается высокая распространенность "традиционных" факторов риска атеросклероза. Это связано с особенностями самого заболевания и с проводимой терапией. Нефрит с нефротическим синдромом приводит к гиперлипидемии, нарушение фильтрационной функции почек часто сопровождается артериальной гипертензией. Поражение суставов ограничивает физическую активность пациентов, приводя к гиподинамии. Однако при исключении традиционных факторов риска у пациентов с СКВ риск ИМ и инсульта все равно остается высоким. Это доказывает, что само заболевание является значимым фактором риска развития ССЗ. Антифосфолипидные антитела (аФЛ) и терапия ГК [24] также являются важными факторами риска развития атеросклероза.

В последние годы изучаются дополнительные факторы, способствующие раннему атеросклеротическому поражению сосудов при СКВ. Большое число исследований посвящено изучению гипергомоцистеинемии (ГГЦ) как одной из причин, обуславливающих развитие атеротромбоза. Признано, что ГГЦ является независимым и существенным фактором риска в развитии артериальных и венозных тромбозов, а также атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферических сосудов. Существуют работы, доказывающие, что у пациентов СКВ и сопутствующими ССЗ, а также СКВ и артериальными тромбозами и у аФЛ-позитивных пациентов с СКВ уровень гомотеина (ГЦ) значительно повышен [11,21, 28].

ГЦ - это потенциально цитотоксическая серосодержащая аминокислота. Концентрация ГЦ у пациентов с заболеваниями сосудов в среднем на 31 % выше, чем в контрольной группе [31]. Риск ССЗ в 3 раза выше у лиц с ГГЦ [26]. Уровень ГЦ значимо коррелирует с риском ИМ, инсульта, а также с показателями летальности [7]. Причины, приводящие к ГГЦ, можно разделить на врожденные и приобретенные. К врожденным относится наличие мутации гена (обычно - гомозиготной), кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР), и/или гена, кодирующего фермент цистатионин-бета-синтетазу (ЦБС). Оба этих фермента участвуют в метаболизме ГЦ, и их неполноценность, связанная с мутацией генов, приводит к ГГЦ. Среди приобретенных причин, приводящих к ГГЦ, выделяют дефицит в организме фолиевой кислоты, витаминов В₁₂ и В₆, участвующих в метаболизме ГЦ; почечную недостаточность, приводящую к нарушению выведения ГЦ, и длительный прием таких медикаментов, как метотрексат, циклоспорин, оральные контрацептивы, антиконвульсанты, теофиллин [1]. В настоящее время предполагают ряд механизмов, по которым ГГЦ может приводить к атеротромбозу. Большое внимание уделяется повреждающему влиянию ГГЦ на эндотелий сосудов. Прежде всего, этот повреждающий эффект ГЦ обусловлен его окислением. ГЦ в кровотоке очень быстро окисляется до цистена, дисульфидов и тиолактона ГЦ. Процесс окисления ГЦ сопровож-

дается образованием супероксиданиона, гидроксильных радикалов и перекиси водорода. Все эти активные формы кислорода (АФК) не только оказывают непосредственное повреждающее воздействие на эндотелий, но и участвуют в окислении липидов мембран эндотелиальных клеток, приводя к увеличению образования атерогенных оксистеролов и окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), участвующих в образовании "пенистых" клеток и атеросклеротической бляшки [5,16,27,35]. Более того, АФК, образующиеся при окислении ГЦ, взаимодействуют и, таким образом, снижают активность оксида азота (NO) - основного эндогенного вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов, с образованием токсичного пероксинитрита, тем самым, усугубляя эндотелиальную дисфункцию, повреждение эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток [34,35]. ГЦ усугубляет все вышеперечисленные процессы путем ингибирования активности антиоксидантного фермента клеток - глутатионпероксидазы, необходимого для инактивации липидных и водородных перекисей [14,19,29,30,32,35]. Кроме того, ГЦ повышает риск развития тромбоза за счет активации VII, VIII и V факторов свертывания крови, активации экспрессии тканевого фактора эндотелием, снижения активации протеина С [5,9,12,15,17,35]. Таким образом, ГЦ, приводя к эндотелиальному повреждению и дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосудов, усилению перекисного окисления липидов, в том числе - ЛПНП, а также нарушению баланса между свертывающими и противосвертывающими механизмами, может вносить значительный вклад в атеротромботическое поражение сосудов пациентов с СКВ.

Мы приводим описание истории болезни двух пациен-

лости, нарастание выраженности экссудативного плеврита слева; появление отеков ног, протеинурии до 0,99 г/л. В связи с полиорганностью патологии было заподозрено системное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), и больная была направлена в ИР.

При поступлении - состояние тяжелое, положение - вынужденное, с поднятым головным концом, кожные покровы бледные, яркие ладонные и подошвенные капилляриты, генерализованное сетчатое ливедо, энантема слизистой твердого неба. Пальпировались единичные заднешейные, подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы. При перкуссии границы сердца расширены влево на 1,0 см, аускультативно - тоны приглушены, ритм учащен. АД 90/60 мм.рт.ст. В легких - дыхание ниже углов лопаток не проводилось. Печень - ниже правой реберной дуги на 5 см, пальпировался нижний полюс селезенки.

При обследовании обнаружены (табл.) анемия, тромбоцитопения; признаки нарушения азотовыделительной функции почек - повышение креатинина, мочевины. АНФ в титре 1/320Н (норма - отриц.), уровни IgG антикардиолипиновых антител (IgG-аКЛ) 100 (норма - до 23 Gpl), при нормальных значениях а-ДНК. Была выявлена гипергомоцистеинемия - 34,3 мкг/дл (норма - до 12,0). Показатели липидного профиля (холестерин-ХС, триглицериды, ХС ЛНП, ХС ЛПВП) были в норме. Суточная протеинурия составляла 0,52 г/сут., осадок - не изменен. В пробе Реберга отмечено снижение клубочковой фильтрации до 56,4 мл/мин. При рентгенографии органов грудной клетки - высокое стояние диафрагмы, участки усиления легочного рисунка в нижних отделах легких, что было расценено как волчаночный пневмонит. Кроме того, рентгенологически -

Анамнез болезни больной А.

Рисунок 1

Признаки	03-05.01	08.01	11.01
Лихорадка			
Плеврит	Слева  ⇒ аспирация	Слева 	2хстор 
Головные боли			
Нефрит			
Лабораторные анализы	Общий анализ крови - норма	СОЭ-17 Креатинин 141 мкмоль/л Мочевина 10,6 г/л	
Диагноз	Туберк. плеврит		СЗСТ? СКВ?
Лечение	Этамбутол, стрептомицин, канамицин, рифампицин		*

Примечание: см. в тексте.

ток с достоверным диагнозом СКВ, у которых были обнаружены высокие цифры гомотеина.

Случай 1. Больная А., 31 года, поступила в Институт ревматологии РАМН (ИР) в фев-рале 2002 г. с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, боли в грудной клетке при дыхании; отеки ног, выраженную слабость.

Как видно на рисунке 1, дебют болезни - весной 2001 г. с левостороннего экссудативного плеврита. Заподозрена туберкулезная этиология плеврита, проведена аспирация жидкости, назначена массивная противотуберкулезная терапия. На фоне лечения явления плеврита регрессировали. В августе 2001 г. - рецидив левостороннего плеврита. С этого же времени зарегистрировано повышение креатинина и мочевины в крови, изменений в анализах мочи не было. В ноябре 2001 г. - развитие выпота в правой плевральной по-

признаки 2х-стороннего экссудативного плеврита с затеканием свободной жидкости в малую междолевую щель справа, расширение поперечника сердца до 15 см, отсутствие талии сердца, нечеткость боковых контуров. Наличие гепатоспленомегалии было подтверждено ультразвуковым исследованием, отмечено также изменение эхоструктуры печени по типу стеатоза. При Эхо-КГ выявлена умеренная сепарация эпи- и перикарда, не исключалось наличие жидкости не только в перикарде, но и в серозостении; доплер-Эхо-КГ выявила митральную регургитацию +1-2.

Результаты клинико-лабораторного обследования позволили выставить диагноз: СКВ, острого течения, активность III ст.: пневмонит, перикардит, экссудативный полисерозит, активный нефрит с минимальным мочевым синдромом и нарушением азотовыделительной функции почек, генерализованная лимфаденопатия, ладонные и подошвенные капилляриты, гематологические и иммунологические

Таблица

Лабораторные показатели

Показатели (норма)	Пациентка А.	Пациентка Л.
Гемоглобин г/л	79	117
Эритроциты $\times 10^{12}$	2,7	3,8
Лейкоциты $\times 10^9$	5,1	5,4
Тромбоциты $\times 10^9$	118	216
СОЭ мм/ч	26	12
Креатинин (40-82 мкмоль/л)	114	124-162
Мочевина (2, 5-8,3 г/л)	13,5	9,3
Мочевая кислота (140-320 мкмоль/л)	556	507
Общий белок (65-85 г/л)	63	56
Альбумины (54-66%)	30,1	45,78
АСТ (8-38 Ед/л)	10	10
АЛТ (8-30 Ед/л)	17	10
Калий (3,5-5,3 ммоль/л)	4,57	4,2
а-ДНК (до 20 ед ОП)	6	21
Комплемент	36	35
АНФ (отр)	1/320 Н	отр
аКЛ (до 25 ед)	28	25
Общий анализ мочи		
- эритроциты в п/зр	1-2	отс.
- лейкоциты в п/зр	0-3	1-3
Суточная протеинурия г	0,53	1,93
Клубочковая фильтрация мл/мин	56,4	73,1
Липидный профиль:		
Холестерин общий (<190 мг/дл)	151	312
Холестерин ЛПОНП (<36 мг/дл)		20
Холестерин ЛПНП (<115 мг/дл)	102,8	240
Холестерин ЛПВП (>39 мг/дл)	17,3	52
Гомоцистеин (8-10 мкг/л)	34,26	35,8

нарушения, позитивный антинуклеарный фактор. Комплекс терапевтических мероприятий включал назначение высоких доз ГК - метипред 48 мг, пульс-терапию метипредом в суммарной дозе 4,5 г и циклофосфаном - 1,4 г на фоне антибиотикотерапии клафораном. Учитывая то, что, несмотря на активную иммуносупрессивную терапию, легочная симптоматика регрессировала крайне медленно, а также то, что у больной периодически отмечалось усиление одышки, мы не могли исключить развития тромбозов мелких ветвей легочной артерии, чему могла способствовать и ГГЦ. В связи с этим больной была назначена антикоагулянтная терапия сулодексидом (вессел-дуэ-Ф) в дозе 250 МЕ/сутки. На фоне комплексного лечения состояние больной значительно улучшилось - уменьшилась выраженность 2х-стороннего плеврита, нормализовались размеры печени. Заметно улучшились лабораторные показатели: повысился гемоглобин, количество эритроцитов и тромбоцитов, уменьшилась протеинурия, нормализовалась азотовыделительная функция почек, однако оставались признаки сердечно-легочной недостаточности: одышка и тахикардия при малейшей физической нагрузке, периодически - пастозность голеней. ГГЦ также сохранялась в течение последующих 6 месяцев.

Случай 2. Пациентка Л., 34 лет, поступила в стационар ИР в сентябре 2002 г. с жалобами на боли в икроножных мышцах, усиливающиеся после физической нагрузки, отеки нижних третей голеней, головные боли, связанные с повышением артериального давления. История болезни схематично представлена на рисунке 2.

Дебют заболевания в подростковом возрасте (в 13 лет) с суставного синдрома. Диагноз СКВ поставлен в 1983 г (25 лет) на основании наличия эритемы на лице в форме "бабочки", артритов, диффузной алопеции, иммунологических нарушений. Первые были назначены ГК, отмененные в 1985 г. С 1985 по 1990 гг. отмечалась клинико-лабораторная ремиссия СКВ. Обострение заболевания - после перенесенной ангины в 1990 г: кроме имевшихся ранее признаков, впервые отмечено вовлечение в патологический процесс почек с нарушением азотовыделительной функции. Вновь начата терапия преднизолоном (ПЗ) с положительным эффектом, через год - снижение ПЗ с полной отменой в 1993г. До 1996г ПЗ не принимала. С 1993 г - рецидивирующие тромбозы поверхностных вен голеней. В 1996 г - после самопроизвольного выкидыша на сроке 7 недель - обострение нефрита и поражение кожи. Кроме эритематозных высыпаний, имелись очаги дискоидной красной волчанки (ДКВ) на спинке носа и волосистой части головы; возобновлена терапия ПЗ. В 1999 г после очередной отмены ГКС развился волчаночный криз - нефрит с ОПН, экссудативный полисерозит, генерализованное поражение кожи с очагами ДКВ. Иммуносупрессивная терапия, а также проведение 19 сеансов гемодиализа позволили стабилизировать состояние: "свернулся" нефрит, улучшилась азотовыделительная и фильтрационная функция почек, прошли высыпания на коже. Последние 2 года в клинико-лабораторной картине доминировало поражение почек с признаками умеренного нарушения азотовыделительной функции (креатинин 130-160 мкмоль/л, калий 5,8-6,2 ммоль/л). Последняя госпитализация в ИРв апреле 2001 г. В связи с сохраняющейся симптоматикой нефрита (суточный белок - 2,6 г) проводилась пульс-терапия метипредом и циклофосфаном с положительным эффектом. В последующем продолжено ежемесячное внутривенное введение метипреда и циклофосфана в амбулаторных условиях. Суммарно за все время болезни пациентка получила 9 г циклофосфана. В сентябре 2002 г. была госпитализирована в ИР для оценки активности болезни.

При поступлении - состояние относительно удовлетворительное; пастозность голеней до средней трети; атрофические рубчики на месте бывших дискоидных очагов на лице (в скуловой области и спинке носа), слизистые оболочки чистые; пальпируются безболезненные подмышечные лимфоузлы от 1 до 1,5 см. Границы сердца в пределах нор-

мы, тоны сердца звучные, ритм правильный. АД 150/100 мм.рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный

При обследовании отмечалась небольшая анемия (табл.); повышение креатинина, мочевины, мочевой кислоты; иммунологическая активность минимальная; суточная протеинурия составляла 1,93 г, клубочковая фильтрация почек снижена до 73, 1 мл/мин. Была выявлена ГГЦ - 35,8 мкг/дл. При исследовании липидного спектра крови обнаружено повышение общего холестерина до 312 мг/дл, ХС ЛПНП - 240 мг/дл. При ультразвуковом исследовании внутренних органов выявлено увеличение печени (+2 см) без изменения структуры ткани. Диагноз больной: СКВ, хронического течения, активность 2; нефрит, ладонные и подошвенные капилляриты, дискоидная красная волчанка. Хроническая почечная недостаточность 1ст. Артериальная гипертензия. Рецидивирующий тромбоз поверхностных вен голеней, посттромбофлебитический синдром.

Таким образом, у данной пациентки в клинической картине доминировало поражение почек с признаками почечной недостаточности. Однако по сравнению с прежней госпитализацией отмечалась тенденция к снижению суточ-

Рисунок 2

Анамнез болезни больной Л.

Признаки	1981 (13лет)	1983	1986-89	1990	1993-96	1996	1999	2001
				Ангина		Выкидыш - 7 недель	Ангина	
Эритема на лице			Р					
Дискоидные очаги								
Суставной синдром			Е					
Лимфаденопатия			М					
Экссуд. плеврит, пери-кардит								
Нефрит								
Поч.нед-ть			И				ОПН	
Креатинин мкмоль/л							705	138
Артериальная гипертензия			С					
Тромбофлебит поверх. вен голени			И					
Анемия			Я					
Иммунологич.нар-я								
Диагноз		СКВ						
Лечение	30 мг	80 мг	О	60 мг	О	30 мг + I г	40 мг + I г	20 + 500мг
Преднизолон/сут			Т М Е Н А		Т М Е Н А			 ⇒ 250мг в/в /мес №12
ЦФ						В/в 600мг ⇒ в/м сум- марно 2200 мг	⇒ в/м сум- марно 3,6 г	1000мг 400 мг/мес №9
Плазмаферез				№2		№3		
Гемодиализ							№19	

ной протеинурии и повышению клубочковой фильтрации. В связи с этим, а также учитывая плохую переносимость высоких доз ПЗ и цитотоксиков, решено было без повышения ГК усилить антикоагулянтную и сосудистую терапию. Наличие посттромбофлебитического синдрома, подтвержденного данными УЗДГ исследования, также требовало проведения сосудистой терапии. УЗДГ-признаков атеросклеротического поражения сосудов выявлено не было. Назначен варфарин в дозе 2,5 мг/день, аспирин, вазонит.

Приведенные примеры позволяют представить многогранность клинико-лабораторных проявлений СКВ. Кроме того, в контексте данной статьи при, казалось бы, первоначальной клинической несхожести, мы отмечаем наличие в обоих случаях стойкой ГГЦ. Причины ГГЦ у наших пациентов могут быть разными. Учитывая стойкий характер ГГЦ, можно было предположить наличие мутации гена, кодирующего ферменты МТГФР или ЦБС. Однако в наших случаях данные мутации не определялись. Можно также рассматривать в качестве причины ГГЦ возможный дефицит в организме витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты. Представляется, что наиболее весомый вклад в ГГЦ в обоих случаях, вероятнее всего, внесло нарушение функции

почек. Более значимо функция почек страдала у второй больной. В первом случае функция почек была достаточно быстро восстановлена, но ГГЦ сохранялась около 6 мес, что, видимо, связано с другими причинами. Надо сказать, что высокая иммунологическая активность СКВ, приводящая к нарушению структуры и функции ряда жизненно важных органов, теоретически может сама по себе замедлять метаболизм и клиренс ГЦ, приводя к его накоплению. Не исключено, что ГГЦ в обоих случаях поддерживалась длительной иммуносупрессивной, в том числе - цитотоксической терапией, так как цитотоксики способны влиять как на метаболизм ферментов и витаминов, участвующих в метаболизме метионина и ГЦ, так и на клиренс ГЦ.

Длительно существующая ГГЦ реализовалась как в первом, так и во втором случае в тромботические осложнения. Торпидность легочно-сердечной недостаточности пациентки А. была связана не только с перенесенным люпус-пневмонитом, но и с тромбозами микроциркуляторного русла легких на фоне ГГЦ. N.Galie и соавт. [13] в своей работе подтверждают, что у пациентов с ГГЦ риск легочной эмболии значительно повышен. Рецидивирующие тромбофлебиты вен голени и самопроизвольный выкидыш, при отсутствии других признаков антифосфолипидного синдрома

у пациентки Л., скорее всего были обусловлены нефритом с ХПН и дислипидемией, ГГЦ и длительной терапии ГКС, что в совокупности привело к усилению прокоагулянтного потенциала крови и тромбозам. Связь между ГГЦ и венозными тромбозами, в отличие от артериальных, стала обсуждаться недавно. T. Amundsen с соавт. и Hirsh J. с соавт. [6,18] не обнаружили значимых отличий в концентрации ГГЦ в сыворотке пациентов с венозными тромбозами по сравнению с группой здоровых доноров. Однако данные других исследователей [3,10] свидетельствуют об ассоциации ГГЦ с венозными тромбозами. В нашей ситуации можно обсуждать патогенетическое значение ГГЦ в развитии венозного тромбоза, однако, учитывая наличие у пациентки Л. других факторов риска тромбозов, сложно оценить изолированное значение ГГЦ. Необходимо наблюдение пациентки в динамике, контроль уровня ГГЦ на фоне приема препаратов, корректирующих уровень ГГЦ.

Помимо ГГЦ, у больной Л. были выявлены нарушения липидного спектра крови, проявляющиеся повышенным уровнем общего ХС крови и ХС ЛПНП. Для пациентов с СКВ и поражением почек характерны нарушения метаболизма липидов, гипер- и дислипидемия. Известно, что именно ЛПНП принадлежит доминирующая роль в атерогенезе, поскольку их окисление в атерогенную форму рассматривается как наиболее важный патогенетический фактор развития атеросклероза. ГГЦ способствует образованию атерогенных форм ЛПНП через окисление ЛПНП АФК, образующимися в процессе метаболизма ГГЦ [23,35]. Клинико-инструментальных признаков атеросклероза у данной пациентки на момент последней госпитализации

выявлено не было, но, учитывая наличие у неё многих факторов риска развития атеросклероза, больная требует постоянного динамического наблюдения, включающего регулярное ультразвукографическое исследование сосудов, а также терапии, направленной на устранение имеющихся факторов риска.

Подводя итог, нужно еще раз подчеркнуть, что у пациентов с СКВ риск развития атеросклероза повышается. Приведенные случаи демонстрируют, что на фоне высокой активности СКВ и значительного органического повреждения, в том числе - сердца и почек, связанного как с самим заболеванием, так и с сопутствующей терапией, возможно значимое повышение уровня ГГЦ - дополнительного фактора риска тромботических осложнений и раннего атеросклеротического поражения сосудов. Определение уровня ГГЦ у пациентов с СКВ имеет не только научный, но и практический интерес. Практическим применением определения уровня ГГЦ в крови является возможность легкой коррекции ГГЦ назначением фолиевой кислоты в комбинации с витаминами B₆ и B₁₂. Такая витаминотерапия у большинства пациентов приводит к заметному снижению уровня ГГЦ.

Кроме того, пациентам с СКВ необходимо осторожное и контролируемое назначение лекарственных препаратов, которые способны вмешиваться в метаболизм ГГЦ и таким образом приводить к ГГЦ.

Раннее выявление ГГЦ и назначение необходимых препаратов, которые являются безопасными, и, что немаловажно, недорогими, поможет устранить дополнительный фактор риска атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов В.С., Цекалоф А.К. Гомоцистенизм в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза. *Лаборат. мед.*, 1999, 2, 44-48.
2. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Рук. для врачей. М., Медицина, 1989.
3. Сидоренко Г.И., Моисеенок А.Г., Колядко М.Г., Золотухина С.Ф. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции. *Кардиология*, 2001, 3, 56-61.
4. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al. Mortality studies in SLE. Results from a single center. Causes of death. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 1259-64.
5. Alpert M.A. Homocyst(e)ine, atherosclerosis and thrombosis. *South Med J.*, 1999, 92 (9), 858-865.
6. Amundsen T., Ueland P.M., Waage A. Plasma homocysteine levels in patients with deep venous thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15, 1321.
7. Arnesen E., Refsum H., Bona K.H. et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol.*, 1995, 24, 704-709.
8. Bruce I.N., Burns R.J. High prevalence of myocardial perfusion abnormalities in women with SLE. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40 (suppl.9), 219.
9. Dangelo A., Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*, 1997, 90, 1-11.
10. Falcon C.R., Cattaneo M., Panzeri D. et al. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123, 747.
11. Fijnheer R., Roest M., Haas F.J. et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J. Rheumatol.*, 1998, 25(9), 1737-1742.
12. Fryer R.H., Wilson B.D., Gubler D.B. et al. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb.*, 1993, 13, 1327-1333.
13. Galie N., Luzio S., Capecci A. et al. Hyperhomocysteinemia as risk factor for pulmonary embolism. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 2333.
14. Garg U.D., Hassid A. Nitric oxide-generation vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.*, 1989, 93, 1774-1777.
15. Hajjar K.A. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 2873.
16. Harker L.A., Ross R., Slichter S.J. et al. Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.*, 1976, 58, 731-741.
17. Harpel P.C., Zhang X., Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J. Nutr.*, 1996, 126, 1285-1289.
18. Hirsh J., Prins M.N., Samama M. Hemostasis and thrombosis: Basic and Clinical Practice. Lippincott, 1994, 1543.
19. Majors A., Ehrhart L.A., Pezacka E.H. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17, 2074-2081.
20. Merrel M., Shulman L.E. Determination of prognosis on chronic disease, illustrated by SLE. *J. Chronic. Dis.*, 1955, 1, 12-32.
21. Petri M., Roubenoff R., Dallal G.E. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1996, 26, 348(9035), 1120-1124.
22. Rubin L.A., Urowitz M.B., Gladman D.D. Mortality in SLE: the bimodal pattern revisited. *QJM*, 1985, 55, 87-98.
23. Saez G., Thornalley P.J., Hill H.A. et al. The production of free radicals during the autooxidation of cysteine and their effect on isolated rat hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1982, 719, 24-31.
24. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W.F. et al. Vitamin status and intake as primary determinations of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 1993, 270, 2693-2698.
25. Serio B., Fasciolo D., Sulli A., Cutolo M. Homocysteine

- and antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationships with thrombotic events. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2001, 19(5), 561-564.
26. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W. et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, 1992, 268, 877-881.
27. Starkebaum G., Harlan J.M.. Endothelial cell injury due to copper-catalysed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J.Clin.Invest.*, 1986, 77, 1370-1376.
28. Svenungsson E., Jensen-Ustad K., Heimburger. et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *J.Circulation*, 2001, 104(16), 1887-93.
29. Tsai J.C., Wang H. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in smooth muscle cells. *Clin Invest.*, 1996, 97, 146-153.
30. Tsai J.C., Perrella M.A., Yoshizumi M. et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc.Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1994, 91, 6369-6373.
31. Ueland P.M., Refsum H., Brattstrom L. et al. Plasma homocysteine and cardiovascular disease, in Francis RBJ (ed): *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Hemostasis, and endothelial function*. New York, NY, Dekker, 1992, 181.
32. Upchurch G.R., Welch G.N., Freedman J.E. et al. Homocysteine attenuates endothelial glutathione peroxidase and thereby potentiates peroxide-mediated cell injury. *Circulation*, 1995, 92, 1228.
33. Urowitz M.B., Abu-Sharka M., Gladman D.D. et al. Improved survival in SLE. *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1061-1065.
34. Weiss N., Zhang Y.Y., Heydrick S. et al. Overexpression of cellular glutathione peroxidase rescues homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2001, 98, 22, 12503-12508.
35. Welch G.N., Upchurch G. Jr, Loscalzo J. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 1997, 811, 48-58.

Поступила 20.03.03