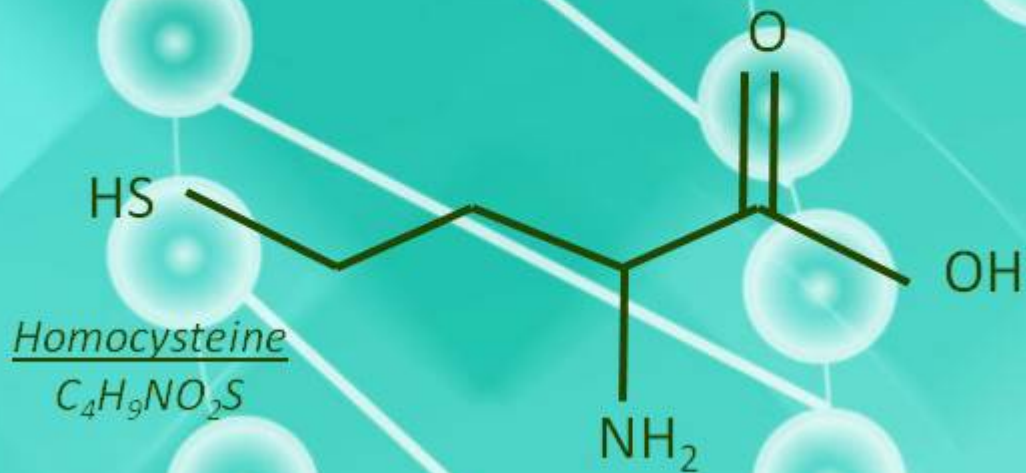


Міністерство охорони здоров'я України  
Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова  
Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів



# ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА

Методичні рекомендації

Вінниця 2017

**Міністерство охорони здоров'я України**  
**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова**  
**Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Відділу експертизи  
тимчасової та стійкої втрати  
праездатності МОЗ України



С. І. Черняк  
2017 р.

# **ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА**

**Методичні рекомендації**

**Вінниця 2017**

**УДК 616.72-002.77: 616.153.478.6**

**Установа-розробник:** Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів  
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

**Укладачі:**

д.мед.н., проф. Шевчук С. В.  
к.мед.н. Сегеда Ю. С.  
к.мед.н. Галютіна О. Ю.  
Кувікова І. П.

**Рецензенти:** Провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних  
хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ інституту  
кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска АМН України,  
д.мед.наук, проф. **Борткевич О. П.**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини Тернопільського  
державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського  
МОЗ України, д.мед.наук, проф. **Сміян С. І.**

**Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності  
«Ревматологія», д.мед.н., професор Яременко О.Б.**

Методичні рекомендації містять дані про метаболізм гомоцистеїну, поширеність та причини гіпергомоцистеїнемії в загальній популяції та у хворих на ревматоїдний артрит (РА), профілактику та способи її корекції, алгоритм дій лікаря при веденні хворих на РА з супутньою гіпергомоцистеїнемією. Призначені для лікарів-терапевтів, кардіологів ревматологів, клінічних фармакологів, дієтологів, лікарів загальної практики, студентів старших курсів медичних ВНЗ.

## ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень .....	4
Вступ .....	5
1. Метаболізм гомоцистеїну .....	6
2. Поширеність та причини гіпергомоцистеїемії .....	8
3. Гіпергомоцистеїемія у хворих на ревматоїдний артрит .....	9
4. Профілактика та способи корекції підвищеного рівня гомоцистеїну у хворих на ревматоїдний артрит .....	14
5. Алгоритм дій лікаря при веденні пацієнта із ревматоїдним артритом та гіпергомоцистеїемією .....	17
Список використаних джерел .....	18

## Перелік умовних скорочень

АБ – атеросклеротичні бляшки

РА – ревматоїдний артрит

ССУ – серцево-судинні ускладнення

ГЦ – гомоцистеїн

ГГЦ – гіпергомоцистеїнемія

МТХ – метотрексат

ГК – глюкокортикоїди

ІМТ – індекс маси тіла

КІМ ЗСА – товщина комплексу інтима-медіа

ЕЗВДПА – ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії

АГ – артеріальна гіпертонія

ШАХ – шкала активності хвороби

СРБ – С-реактивний білок

## Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають чільне місце в структурі смертності населення України (65,2 %). В більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклероз і атеротромбоз кровоносних судин, зумовлюючи в 67,5 % розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС), а в 21,8 % – цереброваскулярних захворювань. В Україні протягом 2009 р. тільки за зверненням до лікаря зареєстровано понад 8,6 млн. пацієнтів з ІХС, з яких особи зі стенокардією становили близько 36 %. Природа виникнення всіх ССЗ, основними клінічними проявами яких є ІХС, ішемічний інсульт та захворювання периферичних судин – мультифакторна. Ряд факторів ризику, що пов'язані зі стилем життя, такі як паління, недостатня фізична активність, нераціональне харчування, ожиріння, поряд з іншими, що нерідко є наслідком попередніх – артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та дисліпідемією, можуть бути модифіковані. Поряд з цим існують фактори ризику, такі як вік, чоловіча стать та спадковість, які не модифікуються. Адекватне виявлення та усунення модифікованих факторів ризику з урахуванням тих, що не модифікуються, стратифікація ризику та індивідуалізація терапії, поряд із визначенням віддаленого прогнозу конкретного пацієнта суттєво поліпшить ефективність усіх заходів лікувально-профілактичної роботи в державі.

Останніми роками широко обговорюється ціла низка нових факторів ризику атеросклерозу, серед яких гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) виступає чи не альтернативою дисліпідемії, як головного патогенетичного чинника атеросклерозу. За літературними даними, ГГЦ виявляє більш сильний зв'язок з ураженням судин, ніж гіперхолестеролемія, і реєструється на ранніх стадіях його розвитку і передуює розвитку гострих кардіоваскулярних подій. Встановлено зв'язок ГГЦ з розвитком атеросклерозу сонних артерій, аорти та периферичних судин. З огляду на метаболізм ГЦ у хворих на ревматоїдний артрит (РА) створюються усі передумови до розвитку ГГЦ, оскільки фармакотерапія метотрексатом та/чи сульфасалазином (основними препаратами базисної терапії) асоціюється з формуванням дефіциту фолієвої кислоти, причетної до обміну ГЦ. Це може бути ще однією з причин зростання частоти серцево-судинної патології серед хворих на РА. Тому, гострота проблеми вказує на необхідність розроблення алгоритмів раннього виявлення ГГЦ та своєчасної її корекції з метою своєчасного запобігання розвитку серцево-судинної патології у даної категорії хворих.

## 1. Метаболізм гомоцистеїну

Гомоцистеїн – це сірковмісна незамінна амінокислота, яка в організмі утворюється з іншої незамінної амінокислоти метіоніну переважно в печінці та нирках (рис. 1.1). Спершу метіонін активується до S-аденозилметіоніну за участі АТФ та метіонінаденозилтрансферази. S-аденозилметіонін використовується на метилування різноманітних субстратів (гуанідинацетату, норадреналіну, фосфатидилетаноламіну та ін.) і перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн. Останній гідролізується ферментом S-аденозилгомоцистеїнгідролазою з вивільненням гомоцистеїну.

Гомоцистеїн в гепатоцитах та нирках швидко трансформується у метіонін шляхом реметилування (біля 2 %) або у цистеїн шляхом транссульфурування (80 %), частково елімінується в кров (5-10 %) і екскретується з сечею (до 0,1 %).

Шлях транссульфурування забезпечує перетворення гомоцистеїну у цистеїн. При цьому гомоцистеїн спершу конденсується з серином і утворюється цистатіонін за участі піридоксальфосфатзалежного ферменту цистатіонін- $\beta$ -синтази. Утворений цистатіонін підлягає гідролітичному розщепленню до цистеїну, в реакції, каталізованій іншим піридоксальфосфатзалежним ферментом цистатіонін- $\gamma$ -ліазою. Останнім часом стало відомо, що піридоксальфосфатзалежні ферменти цистатіонін- $\beta$ -синтаза та цистатіонін- $\gamma$ -ліаза є джерелом біологічно-активної речовини гідроген сульфід ( $H_2S$ ), яка виконує роль вазодилататора, цитопротектора, антиоксиданта, регулятора скоротливості міокарду та ін.. Цей шлях активний лише за високих концентрацій гомоцистеїну в печінці, поповнює запаси цистеїну та є джерелом важливої сигнальної молекули  $H_2S$ .

Реметилування гомоцистеїну у метіонін може відбуватись у двох реакціях:

1) основна реакція синтезу метіоніну каталізується  $B_{12}$ -залежним ферментом метіонінсинтетазою, який в якості донора метильної групи використовує 5-метилтетрагідрофолат. Останній утворюється в циклі активного фолату: спочатку гідроксиметильна група серину переноситься на тетрагідрофолат з утворенням 5,10-метилентетрагідрофолату, який за участю  $B_{12}$ -залежного ферменту метилентетрагідрофолатредуктази відновлюється до 5-метилтетрагідрофолату;

2) альтернативна реакція синтезу метіоніну каталізується ферментом бетаїнгомоцистеїнметилтрансферазою, а донором метильної групи виступає бетаїн. Шлях реметилування забезпечує поповнення запасів метіоніну

та S-аденозилметіоніну, але здатний елімінувати «фізіологічні» кількості гомоцистеїну.

Розподіл гомоцистеїну між шляхами утилізації регулюється концентрацією S-аденозилметіоніну, який є алостеричним активатором ключового ензиму шляху трасульфурування – цистатіонін-β-синтази та інгібітором ензимів шляху реметилювання – метилентетрагідрофолатредуктази та бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази.

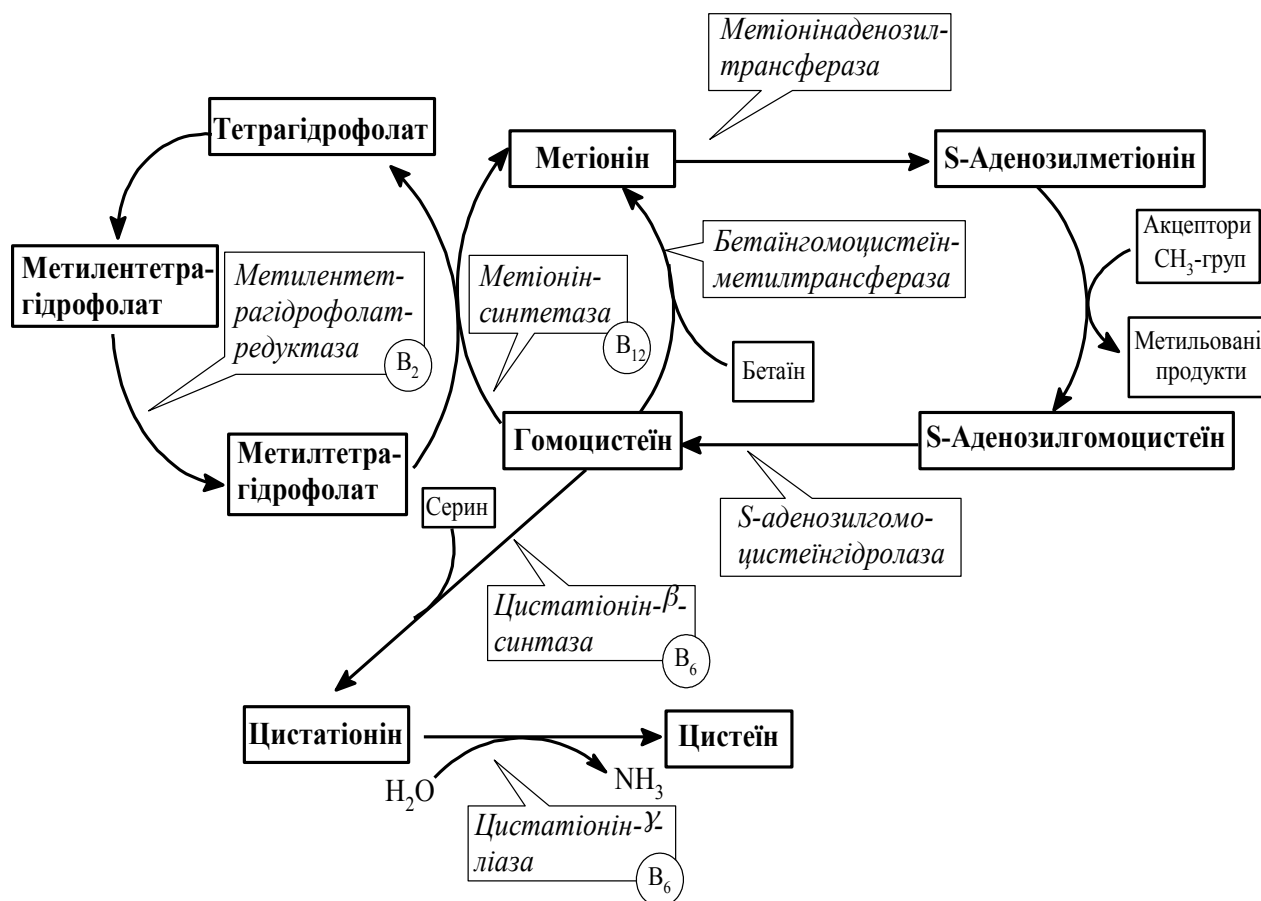


Рис. 1.1. Основні шляхи метаболізму гомоцистеїну

Гомоцистеїн в гепатоцитах може перетворюватись у дуже токсичну форму тіолактон, що відбувається при помилковому сполученні метіоніл-тРНК-синтетази з гомоцистеїном та запобігає його інкорпорацію у поліпептидний ланцюг під час трансляції. Тіолактон гомоцистеїну перетворюється у гомоцистеїн за допомогою мітохондріального ферменту параоксонази-1, яка синтезується у гепатоцитах і входить в структуру ЛПВЩ.

У крові серед усіх форм гомоцистеїну переважає кількість протеїнв'язаного (70-80 %), менший вміст (20-30 %) припадає на гомоцистин та змішаний дисульфід гомоцистеїн-цистеїн, лише 1% перебуває у вільній формі, а 0,3% у вигляді тіолактону.



Порушення елімінації гомоцистеїну в печінці зумовлює збільшення його експорту в кров та формування гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Вважається, що нормальний рівень гомоцистеїну дорівнює 5-15 мкмоль/л. Вміст гомоцистеїну 16-30 мкмоль/л відноситься до помірної гіпергомоцистеїнемії, 31-100 мкмоль/л – середньої, понад 100 мкмоль/л – важкої. В багатьох проспективних дослідженнях, у яких наголошується на асоціації між рівнем гомоцистеїну в крові та кардіоваскулярною смертністю, пропонують вважати безпечним вміст цієї сірковмісної амінокислоти менше 10 мкмоль/л.

## 2. Поширеність та причини гіперцистеїнемії

а) поліморфізм гомоцистеїн-метаболізуючих ензимів - метилентетрагідрофолатредуктази, цистатіонін- $\beta$ -синтази, метіонінсинтетази. Досить поширеною є генна мутація метилентетрагідрофолатредуктази (С677Т). Показано, що в європейській популяції реєструється близько 50-55% Ц/Т гетерозиготних носіїв мутації гену метилентетрагідрофолатредуктази С677Т, а Т/Т гомозиготних носіїв – 10-13%. В результаті цієї мутації в білку у 222 положенні відмічається заміна валіну на аланін, що супроводжується виникненням термолабільної форми ферменту зі зменшеною на 35-50% каталітичною активністю. За умов дефіциту вітамінів ця мутація викликає зростання ризику серцево-судинної патології, артеріальних та венозних тромбозів, дефектів нервової трубки, колоректального раку. Досить важливе значення в розвитку ГГЦ мають мутації ферменту транссульфування цистатіонін- $\beta$ -синтази. Гомозиготна форма дефіциту цього ферменту викликає розвиток важкої ГГЦ (вміст гомоцистеїну досягає 400 мкмоль/л та вище), гомоцистеїнурію, а також супроводжується вадами опорно-рухового апарату, ментальними порушеннями, ектопією кристалика та остеопорозом. Найчастіше зустрічаються 2 варіанти цієї мутації: заміна гуаніну на аденін в 919 нуклеотиді (919 Г $\rightarrow$ А) та заміна тиміну на цитозин в 833 нуклеотиді (833 Т $\rightarrow$ Ц). Гетерозиготна мутантна форма ферменту проявляється ГГЦ, судинною патологією, тромбозами.

б) недостатність вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> та В<sub>12</sub>, які забезпечують утилізацію гомоцистеїну в реакціях транссульфування та реметилування. Дефіцит вітамінів досить розповсюджений серед населення економічно розвинутих країн, і тим більше в країнах з низьким статком. Показано, що у 40% американців похилого віку реєструється недостатність, або пограничний статус фолієвої кислоти та вітаміну В<sub>12</sub>, що асоціюється з віковим зниженням засвоєння вітамінів в травному тракті.

в) чинники, які порушують метаболізм вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> та В<sub>12</sub> - зловживання алкоголем та паління. З'ясувалось, що паління викликає зростання вмісту гомоцистеїну та одночасне зниження рівня фолатів і вітаміну В<sub>12</sub>, причому рівень гомоцистеїнемії виявляє міцний зв'язок з кількістю випалених цигарок на добу. Зловживання алкоголем призводить до дворазового збільшення рівня гомоцистеїну через зниження вмісту коферментів вітаміну В<sub>6</sub> і фолієвої кислоти в еритроцитах та активності метіонінсинтетази в печінці, що безпосередньо впливає на перебіг реакцій транссульфування та реметилювання.

г) використання ліків - антагоністів вітаміну В<sub>6</sub> (ізоніазид, гідралізін) та В<sub>9</sub> (метотрексат, сульфасалазін), антиепілептичних препаратів, метформіну, оральних контрацептивів, імунодепресантів, L-ДОФА;

д) надлишкове потрапляння амінокислоти метіоніну, що веде до блокування реметилювання гомоцистеїну. Цей стан часто відмічається при тривалому застосуванні метіоніну в якості донора метильних груп за умов гепатитів, цукрового діабету, атеросклерозу.

е) хронічна ниркова недостатність. Встановлено, що цей патологічний стан супроводжується різним ступенем ГГЦ.

### **3. Гіпергомоцистеїнемія у хворих на ревматоїдний артрит**

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) – зустрічається у 19-42,5% хворих на РА. Серед хворих з тромбозом коронарних та каротидних артерій, гіпергомоцистеїнемія реєструється у 52-61,8% випадків. За даними проведених досліджень [Hsu TS. et al., 2001] підвищення вмісту ГЦ вище 14 мкмоль/л асоціювалось зі значним зростанням ризику судинних захворювань. ГГЦ у хворих на РА асоціюється з наявністю артеріальних тромбозів, концентрацією креатиніну сироватки крові, використанням ГК та метотрексату. В п'ятирічному дослідженні, що охопило 335 хворих на РА, встановлений позитивний кореляційний зв'язок ГЦ з тромботичними ускладненнями та рівнем фолатів і вітаміну В<sub>12</sub>. Повідомляється про тісний зв'язок ГГЦ з синдромом Рейно, ураженням клапанного апарату серця, потовщенням КІМ ЗСА. Отже рівень ГЦ в сироватці крові зростає внаслідок порушення рівноваги між його продукцією та катаболізмом. На сьогодні до головних причин ГГЦ у хворих на РА відносять ХНН та дефіцит в дієті вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> та В<sub>12</sub>. Вроджені дефекти генів метилентетрагідрофолатредуктази, метіонінсинтетази та цистатіон-бета-синтетази також ведуть до зростання цього показника в плазмі крові хворих на РА.

Одним з механізмів порушень метаболізму ГЦ у хворих на РА є оксидативний стрес. Він призводить до ушкодження клітин ендотелію, ендотеліальної дисфункції, активації агрегації тромбоцитів, посилення окислення ЛПНЩ, підтримки прозапальних, протромботичних, проліферативних та вазоконстрикторних процесів, які врешті рещт ведуть до атеротромбозу. Гомоцистеїн є індуктором продукції активних форм кисню і відіграє певну роль в зменшенні тромборезистентності стінки судин та виникненні ендотеліальної дисфункції. Посилення агрегації тромбоцитів та активація синтезу тромбоксанів в них при ГГЦ тісно корелює з маркерами оксидативного стресу.

Нами встановлено, що пацієнти з РА мали достовірно вищий рівень ГЦ порівняно з контролем на 39,4% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1.

## Ранжирування рівнів ГЦ у осіб контрольної групи та у хворих на РА

Групи обстежених	Рівень гомоцистеїну, мкмоль/л			
	Абс. вел.	Нормальний	Субнормальний	ГГЦ
	M±σ	<10,0	10 - 15	>15
Особі контрольної групи				
Контрольна група, n=69	10,9±3,07	45 (65%)	17 (25%)	7 (10%)
Жінки, n=53	10,4±2,84	36 (67,9%)	14 (26,4%)	3 (6,7%)
Чоловіки, n=16	12,5±3,32 <sup>#</sup>	6 (37,5%) <sup>#</sup>	6 (37,5%)	4 (25%)
Хворі на РА				
Хворі на РА, n=63	15,2±5,53 <sup>*</sup>	17 (27%) <sup>§</sup>	20 (32%)	26 (41%) <sup>§</sup>
Жінки, n=44	14,1±4,86	14 (32%) <sup>§</sup>	16 (36%)	14 (32%) <sup>§</sup>
Чоловіки, n=19	17,7±6,29 <sup>#</sup>	3 (16%)	4 (21%)	12 (63%) <sup>#§</sup>

Примітки: 1. <sup>\*</sup> - достовірність відмінностей стосовно групи "Контрольна група";  
 2. <sup>#</sup> - достовірність відмінностей стосовно відповідної групи "Жінки";  
 3. <sup>§</sup> - достовірність відмінностей стосовно відповідної контрольної групи;

Ранжирування хворих на РА та осіб контрольної групи за рівнями ГЦ встановило достовірне зростання частки хворих на РА з ГГЦ, яка склала 41%, тоді як серед осіб контролю ця частка становила 10%. При цьому частка хворих на РА з нормальним рівнем ГЦ істотно (в 2,4 рази) зменшувалась в порівнянні з групою контролю. Водночас було встановлено, що у чоловіків групи контролю та хворих на РА був достовірно вищий рівень ГЦ в

порівнянні з жінками відповідної групи (на 20,2% та 25,5%, відповідно). В контрольній групі частка чоловіків істотно зменшувалася з нормальними рівнем ГЦ порівняно з жінками даної групи. В групі хворих на РА була більшою (в 1,9 раза) частка чоловіків з ГГЦ порівняно з жінками.

Встановлено тісний зв'язок між віком та рівнем ГЦ в сироватці крові (табл. 2). Так, якщо в молодому та похилому віці відмінностей за середнім рівнем ГЦ в порівнянні з групою контролю відповідного віку знайдено не було, то в середньому та зрілому віці було виявлено достовірне збільшення рівнів ГЦ. У хворих на РА з віком зростала частка осіб з ГГЦ і, відповідно, зменшувалась частка хворих з нормальним рівнем ГЦ.

Таблиця 2

Ранжирування рівнів ГЦ у осіб контрольної групи та у хворих на РА в залежності від віку

Групи обстежених	Рівень гомоцистеїну, мкмоль/л			
	Абс. вел.	Нормальний	Субнормальний	ГГЦ
	М±σ	<10,0	10 - 15	>15
Особи контрольної групи, n=69				
25-29 років, n=6	8,6±1,93	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)
30-44 років, n=23	10,2±2,64	17 (73,9%)	5 (21,7%)	1 (4,4%)
45-59 років, n=36	11,4±3,10*	18 (50%)*#	14 (38,9%)	4 (11,1%)*
60-65 років, n=4	13,3±4,30*	2 (50%)	0 (0%)#§	2 (50%)*#
Хворі на РА, n=63				
25-29 років, n=3	9,8±0,06	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
30-44 років, n=21	12,1±2,89*	10 (45,5%)*&	10 (45,5%)*&	2 (9%)
45-59 років, n=32	17,1±5,70*#	3 (9,4%)*#&	9 (28,1%)*	20 (62,5%)*#&
60-65 років, n=6	18,9±6,72*#	1 (16,7%)*	1 (16,7%)	4 (66,7%)*#

Примітки: 1. \* - достовірні відмінності стосовно групи „25-29 років”;  
 2. # - достовірні відмінності стосовно групи „30-44 років”;  
 3. § - достовірні відмінності стосовно відповідної групи „45-59 років”;  
 4. & - достовірність відмінностей стосовно відповідної контрольної групи;

Виявилось (табл. 3), що рівні ГЦ у хворих на РА асоціюються з величиною артеріального тиску та палінням. В групі хворих, що палять, в порівнянні з такими, що не палять в 1,7 рази переважала частка пацієнтів з ГГЦ. Не встановлено суттєвої різниці в рівнях ГЦ між хворими на РА з ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup> та пацієнтами з ІМТ <30 кг/м<sup>2</sup>.

Ранжирування рівнів ГЦ у хворих на РА в залежності від АГ,  
тютюнопаління та ожиріння

Групи обстежених	Рівень гомоцистеїну, мкмоль/л			
	Абс. вел.	Нормальний	Субнормальний	ГГЦ
	M±σ	<10,0	10 - 15	>15
Хворі на РА без АГ, n=40	14,3±5,04	12 (30%)	13 (32,5%)	15 (37,5%)
Хворі на РА з АГ, n=23	16,7±6,13	3 (13%)*	8 (34,8%)	12 (52,2%)
Хворі на РА, які не палять, n=48	14,5±5,25	13 (27,1%)	18 (37,5%)	17 (35,4%)
Хворі на РА, які палять, n=15	17,4±6,01	2 (13,3%)	4 (26,7%)	9 (60%)#
Хворі на РА з ІМТ <30 кг/м <sup>2</sup> , n=51	14,9±5,67	12 (23,5%)	19 (37,3%)	20 (39,2%)
Хворі на РА з ІМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , n=12	16,2±5,0	3 (25%)	2 (16,7%)	7 (58,3%)

Примітки: 1. \* - достовірні відмінності стосовно групи „Хворі на РА без АГ”;

2. # - достовірні відмінності стосовно групи „Хворі на РА, які не палять”.

Водночас встановлено, що у пацієнтів з високими та гранично підвищеними рівнями ЗХС, ХС ЛПНЦ, ТГ та з низьким вмістом ХС ЛПВЦ були вищими рівні ГЦ, а також і було більше хворих з ГГЦ. Кореляційним аналізом було підтверджено наявність зв'язків між ГЦ та показниками ліпідного спектру.

Отримані нами результати перекликаються з даними літератури [P. Verhoef, 1999; P. O'Callaghan, 2002], які також констатують зв'язок між рівнями ГЦ в сироватці крові з традиційними факторами ризику коронарних подій, а саме: чоловічою статтю, віком, дисліпідемією, АГ та тютюнопалінням.

Рівень ГЦ у хворих на РА асоціювався з активністю запального процесу (табл. 4). В осіб з високою активністю, а саме максимальними рівнями СРП, ФНП-α та високим значенням індексу ШАХ мали найбільші рівні ГЦ і серед них частіше зустрічались хворі з ГГЦ і значно рідше – пацієнти з нормальним рівнем ГЦ. Кореляційним аналізом було встановлено тісні зв'язки між вмістом ГЦ в крові та показниками активності запального процесу (СРБ, ФНП-α та ШАХ).

Таблиця 4

Ранжирування рівнів ГЦ у хворих на РА в залежності від показників активності запального процесу

Показники		Рівень гомоцистеїну, мкмоль/л				r
		Абс. вел.	Нормальний	Субнормальний	ГГЦ	
		M±σ	<10,0	10 - 15	>15	
СРБ, мг/л	<25 ПЦ, n=14	13,2±4,35	5 (35,7%)	6 (42,9%)	3 (21,4%)	0,35
	25 – 75 ПЦ, n=33	14,5±4,60	9 (41,4%)	11 (37,9%)	13 (20,7%)	
	>75 ПЦ, n=16	18,3±7,04* <sup>#</sup>	2 (10%)* <sup>#</sup>	4 (30%)	10 (60%)* <sup>#</sup>	
ФНП-α, пг/мл	<25 ПЦ, n=15	14,1±5,41	6 (40%)	4 (26,7%)	5 (33,3%)	0,32
	25 – 75 ПЦ, n=31	14,7±4,98	8 (25,8%)	11 (35,5%)	12 (38,7%)	
	>75 ПЦ, n=16	17,3±6,52	1 (6,25%)* <sup>#</sup>	6 (37,5%)	9 (56,25%)	
ШАХ	<25 ПЦ, n=15	12,3±3,73	7 (46,7%)	5 (33,3%)	3 (20%)	0,35
	25 – 75 ПЦ, n=30	14,9±5,34	7 (23,3%)	12 (40%)	11 (36,7%)	
	>75 ПЦ, n=18	17,9±6,04* <sup>#</sup>	1 (5,5%)* <sup>#</sup>	5 (27,8%)	12 (66,7%)* <sup>#</sup>	

Примітки: 1. \* - достовірні відмінності стосовно групи „<25 ПЦ”;  
2. # - достовірні відмінності стосовно групи „25-75 ПЦ”;  
3. - достовірним є значення коефіцієнта кореляції 0,25 і вище.

Рівень ГЦ у хворих на РА асоціювався з використанням метотрексату і практично не залежав від використання ГК (табл.5).

Таблиця 5

Показники ГЦ крові у хворих на РА в залежності від фармакотерапії (M±σ)

Показник	Групи хворих, які отримували			
	Амінохінолінові препарати	метотрексат	ГК	без ГК
	n=39	n=123	n=75	n=87
ГЦ, мкмоль/л	12,9±3,55	15,7±5,73*	15,7±6,31	14,3±4,05

Примітка. \* достовірна відмінність стосовно групи «амінохінолінові препарати»

Нами встановлено, що у пацієнтів з ГГЦ в 2-3 рази частіше виявляються порушення функції ендотелію, ніж у хворих з нормальним

вмістом ГЦ (табл.6). Серед хворих з ГЦ виразність атеросклеротичного ураження судин за шкалою Wendelhag також була вищою, ніж в осіб з нормальним рівнем ГЦ в сироватці крові.

Таблиця 6

Стан ендотеліальної функції в залежності від рівня ГЦ у хворих на РА (М±σ)

Показник	Гомоцистеїн, мкмоль/л		
	<25 перцентилья	від 25 до 75 перцентилья	>75 перцентилья
	≤10	>10≤17,6	>17,6
	n=17	n=30	n=16
ЕЗВД ПА на 60сек., (%)	8,57±3,73	3,94±4,10*	2,01±3,95*
ЕЗВД ПА на 90сек., (%)	6,66±5,10	4,09±4,43	3,17±3,54*
Товщина КІМ ЗСА, (мм)	0,63±0,18	0,85±0,24*	0,94±0,22*
Враження ЗСА за шкалою Wendelhag, n (%)	0	14(82,3%)	17(56,7%)*
	1	1(5,9%)	4(13,3%)
	2	1(5,9%)	5(16,7%)
	3	1(5,9%)	4(13,3%)

Примітки: 1. \* - достовірні відмінності стосовно групи „< 25 перцентилья”;

2. # - достовірні відмінності стосовно групи „25-75 перцентилья”.

Таким чином, в проведеному дослідженні було знайдено достовірне збільшення рівня ГЦ в сироватці крові хворих на РА в порівнянні з особами контрольної групи. Рівень ГЦ у хворих на РА зростає зі збільшенням віку та тривалості захворювання, є вищим в осіб з супутньою артеріальною гіпертонією, а також тісно асоціюється з дисліпідемією, активністю запального процесу та використанням метотрексату. Наявність тісних асоціативних взаємозв'язків ГЦ з субклінічним атеросклерозом вказує на необхідність своєчасної діагностики та ранньої профілактики її у хворих на РА.

#### 4. Профілактика та способи корекції підвищеного рівня гомоцистеїну у хворих на ревматоїдний артрит

До заходів профілактики розвитку ГЦ у хворих на РА можна віднести – дієтичне харчування та комбіноване застосування базисних протиревматичних препаратів (метотрексату) і фолієвої кислоти. З профілактичною метою розвитку ГЦ всім хворим на РА які отримують метотрексат, рекомендовано призначати фолієву кислоту в середньо терапевтичній дозі 5 мг один раз в тиждень, зранку, на наступний день після прийому метотрексату. Разову дозу можна збільшити до 10 мг.

Основні принципи дієтичного харчування:

*Що можна вживати в їжу, а від чого краще утриматися:*

- супи на слабкому м'ясному або рибному відварі без додавання бобових або інших продуктів білкового походження;
- дозволений хліб з борошна вищого сорту, до 150 г на добу;
- м'ясо, зварене у великій кількості води, не більше 30 г на добу, виключаються ковбасні вироби;
- молоко та молочні продукти можна в обмеженій кількості;
- допускаються варені рибні вироби у вигляді тюфтельок і пудингів, виключається нежирна солонка і свіжа риба, а також ікра;
- яйця повністю виключаються;
- не можна включати в раціон бобові, пшоно, ячмінну і перлову каші;
- в обмеженій кількості допускається гречка і рис, близько 30 г;
- слід збільшувати вживання овочів (свіжих, маринованих і засолених);
- допускаються салати з овочів, заправлених оливковою олією або сметаною, без додавання майонезу і нерафінованої рослинної олії;
- при приготуванні можна використовувати маргарин та рослинні рафіновані дезодоровані олії, але повністю виключити тваринні жири і вершкове масло;
- слід вживати зелень і гірчицю;
- слід вживати відвари з різних ягід;
- обмежити часте вживання чаю і кави;
- вживати якомога більше фруктів, ягід, а також рекомендовано включити в раціон сушену курагу, чорнослив, інжир і урюк;
- допускаються в раціоні мед, мармелад та варення, потрібно виключити шоколад, безе і білкові креми.

*Продукти з високим вмістом натурального L-метилфолата, їх вживання бажано збільшити:*

- пророслі боби (бобові, сочевиця, нут);
- шпинат, салат ромен;
- кольорова капуста;
- спаржа;
- брокколі;
- полуниця та інші ягоди;
- апельсини та грейпфрути, соки з них;
- ферментовані продукти, такі як кефір, квашена капуста;
- горох;
- солодкий перець;

У разі неефективності профілактичних заходів рекомендовано переходити до медикаментозної корекції ГГЦ. На сьогоднішній день в арсеналі лікаря існує цілий ряд медикаментозних препаратів, що можуть



бути застосовані з метою лікування ГГЦ. Згідно даних М. Б. Луцюка та співавт., лікарські засоби, які мають гіпогомоцистеїнемічну дію, умовно поділяють на чотири групи [Луцюк М. Б. і співавт., 2013]:

- 1) із прямою гіпогомоцистеїнемічною дією (гальмують утворення ГЦ або посилюють його елімінацію – вітаміни групи В);
- 2) із опосередкованою гіпогомоцистеїнемічною дією (естрогени, вітамін А);
- 3) засоби спрямовані на корекцію ускладнень, викликаних ГГЦ (антиоксиданти, антикоагулянти та інші);
- 4) комбіновані, які в одній лікарській формі містять речовини із зазначеними вище механізмами дії. Такі препарати перебувають переважно на стадії планування та розробки, але їхні компоненти у вигляді окремих препаратів застосовуються в комплексній терапії ГГЦ.

Лікування ГГЦ у пацієнтів із РА проводиться спеціально підібраними високими дозами фолієвої кислоти та вітамінів групи В (табл. 7).

Таблиця 7

## Дозування вітамінів групи В

Назва	Адекватний рівень	Верхній допустимий рівень
В1 (тіамін)	1,7 мг	5,1 мг
В6 (піридоксин)	2,0 мг	6,0 мг
В9 (фолієва кислота)	400 мкг	600 мкг
В12 (кобаламін)	3,0 мкг	9,мкг

Як правило, лікування розпочинають із внутрішньо-м'язового введення вітамінів групи В. Після зниження рівня ГЦ до норми (5-15 мкмоль/л) призначається підтримуючі дози вітамінів per os (табл. 8).

Таблиця 8

## Добова потреба вітамінів та їх вміст в зареєстрованих в Україні комплексних препаратах

Препарати	В1	В6	В9	В12
Фізіологічні дози вітамінів	1.5-2 мг/добу	2 мг/добу	2-2,5 мг/добу	3 мг/добу
Вітрум-кардіо	0,3 мг	0,4 мг	70 мкг	1,1 мкг
Нейровітан	25 мг	40 мг	-	0,25 мг
Неовітам	100 мг	200 мг	-	0,2 мг
Неуробекс нео	50 мг	10 мг	0,5 мг	5 мкг
Doppel herz Aktiv	-	6 мг	600 мкг	5 мкг
В-комплекс, мульті-табс	15 мг	15 мг	200 мкг	5 мкг

Дія лікарських препаратів, призначених для лікування ускладнень, спричинених ГГЦ (третя група), спрямована на активацію процесів метилювання, гальмування оксидативного стресу, хімічної модифікації білків та інших негативних наслідків дії надлишку ГЦ на організм (тромбоутворення, порушення експресії генів та інше). Що стосується оксидативного стресу та окисної модифікації білків, то сучасна фармакологія має в своєму розпорядженні значну кількість природних і синтетичних антиоксидантів, які можуть бути використані з лікувальною метою. Для корекції притаманних ГГЦ тромботичних ускладнень можуть бути використані антикоагулянти прямої та непрямой дії та антиагреганти. З метою поліпшення функції ендотелію судин застосовують відомі лікарські препарати з вазопротекторною дією, наприклад, аргінін та інші донори оксиду азоту.

Представлена схема лікування характеризується відсутністю побічних ефектів, а також з економічної точки зору є менш вартісною, ніж фармакотерапія таких факторів ризику як гіпертонія та дисліпідемія, а також лікування серцево-судинних ускладнень.

#### **5. Алгоритм дій лікаря при веденні пацієнтів із ревматоїдним артритом та гіпергомоцистеїнемією**

- 1) всім хворим на РА рекомендовано скринінгове визначення рівня ГЦ в сироватці крові. ГГЦ встановлюється при підвищенні рівня ГЦ вище 15 мкмоль/л;
- 2) за нормальних рівнів ГЦ в сироватці крові хворих на РА що отримують метотрексат з профілактичною метою рекомендовано дієтичне харчування з додатковим призначенням фолієвої кислоти в середньо терапевтичній дозі 5-10 мг один раз в тиждень, зранку, на наступний день після прийому метотрексату.
- 3) в осіб з ГГЦ та низьким чи помірним ризиком уражень серцево-судинної системи рекомендовано поряд із дієтою одночасно отримувати високі дози фолієвої кислоти та вітамінів групи В. Після зниження рівня ГЦ до норми (5-15 мкмоль/л) призначаються підтримуючі дози вітамінів per os (подальший прийом фолієвої кислоти в середньо терапевтичній дозі).
- 4) в осіб з ГГЦ та високим ризиком серцево-судинних ускладнень, а також при наявності клінічних проявів ураження серцево-судинної системи рекомендовано поряд із дієтою одночасно отримувати високі дози фолієвої кислоти та вітамінів групи В + додатково засоби спрямовані на корекцію ускладнень, викликаних ГГЦ (антиоксиданти, антиагреганти, антикоагулянти, вазопротектори). Після зниження рівня ГЦ до норми (5-15 мкмоль/л) призначаються підтримуючі дози вітамінів per os (подальший прийом фолієвої кислоти в середньо терапевтичній дозі).

### Список використаних джерел:

1. Жукова В. Б. Гіпергомоцистеїнемія: стан проблеми / В. Б. Жукова, Ю. В. Протас, К. Ю. Гніденко, І. І. Зелена // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 87-92.
2. Луцюк М. Б. Синдром гіпергомоцистеїнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування / М. Б. Луцюк, Н. В. Заїчко, Г. С. Григор'єва, Н. Ф. Конахович, М. А. Артемчук, Н. О. Пентюк, К. П. Постовітенко, О. І. Штатко / Раціональна фармакотерапія. – 2013. – №4 (29). – С. 55-60.
3. Патогенетичні аспекти гіпергомоцистеїнемії та перспективи створення лікарських засобів для лікування патології, асоційованої з порушеннями обміну гомоцистеїну / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, Н. В. Заїчко [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – №10. – С. 297-303.
4. Постовітенко К. П. Гіпергомоцистеїнемія у хворих з хронічною нирковою недостатністю: зв'язок з ураженням серцево-судинної системи, вітамінним статусом та дисліпідемією (клініко-експериментальне дослідження): Дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 16 січня 2007 / Катерина Павлівна Постовітенко. – Вінниця, 2006. – 184 с.
5. Bouchti I. Severe atherosclerosis in rheumatoid arthritis and hyperhomocysteinemia: Is there a link? / I. Bouchti, C. Sordet, J.L. Kuntz, J. Sibilia // Arthritis Res Ther. – 2007. – Vol. 9 (6). – P. R116
6. Coronary Heart Disease: Reducing the Risk. The scientific back-ground for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. Nutrition Metabol. Cardiovasc. Dis. – 1998. – Vol. 8. – P. 229.
7. Dierkes J. Effect of drugs on homocysteine concentrations / J. Dierkes, S. Westphal // Semin Vasc Med. – 2005. – Vol. 5(2). – P. 124-139.
8. Erb N. Homocysteine modulation as a reason for continuous folic acid supplementation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients // N. Erb, G.D. Kitis Rheumatology (Oxford). – 2001. – Vol. 40. – P. 715-716.
9. Haagsma C.J. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis / C.J. Haagsma, H.J. Blom, P.L. van Riel [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1999. – Vol. 58. – P. 79-84.
10. Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease; effects of gender and menopausal status European COMAC Group Europ. / P. Verhoef, R.

- Meleady, L. Daly [et al.] // Heart J. – 1999. – Vol. 20 (17). – P. 1234 – 1244.
11. J. Taylor Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review Rheumatology (Oxford) 2004 Jan 6; [Epub ahead of print]. 01/21/2004.
  12. Jonsson W.S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis / W.S. Jonsson, M.L. Ohman, H. Johansson, S. Rantapaa Dahlqvist // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 26. – P. 2562-2571.
  13. Lazzerini P.E. Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity / P.E. Lazzerini, P.L. Capecchi, E. Selvi [et al.] // Autoimmun Rev. – 2007. – Vol. 6(7). – P. 503-509.
  14. Roubenoff R. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis / R. Roubenoff, P. Dellaripa, M.R. Nadeau [et al.] // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol. 40. – P. 718-722.
  15. Roubenoff R. Abnormal vitamin B6 status in rheumatoid cachexia: association with spontaneous tumor necrosis factor alpha production and markers of inflammation / R. Roubenoff, R.A. Roubenoff, J. Selhub [et al.] // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 105-109.
  16. Smoking and plasma homocysteine / P. O'Callaghan, R. Meleady, T. Fitzgerald, I. Graham // Eur. Heart J. 2002. – Vol. 23, №20. – P. 1580 – 1586.
  17. Sokka T. Mortality in early «sawtooth» treated rheumatoid arthritis patients during the first 8 – 14 years / T. Sokka, T. Mottonen, P. Hannonen // Scand. J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 28. – P. 282-287.
  18. Tinazzi I. Homocysteine and rheumatic disease / I. Tinazzi, P. Caramaschi, G. Patuzzo [et al.] // Recenti Prog Med. – 2007. – Vol. 98 (12). – P. 646-652.

Підписано до друку 17.10.2017 р.  
Формат 60x84/16. Папір офсетний.  
Гарнітура Times New Roman. Друк різнографічний.  
Умовн. друк. арк. 2,1  
Замовлення № 315  
Тираж 100 прим.

Виготовлювач ФОП Рогальська І. О.  
м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 145  
тел.: (0432) 43-51-39, 65-80-80  
E-mail: [dilo\\_vd@mail.ru](mailto:dilo_vd@mail.ru)  
Свідоцтво ВОЗ № 635744 від 01.03.2010 р.