

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

О.Е. Ильичева, У.В. Харламова, Н.Н. Нездоймина, А.В. Щербаков
 ЧГМА, Городская клиническая больница № 8, г. Челябинск

В ходе обследования 82 пациентов с хронической болезнью почек на гемодиализе выявлено достоверное повышение уровня гомоцистеина по сравнению с здоровыми лицами и больными додиализной стадией хронической болезни почек. Выявлена статистически значимая связь между показателями эндотелиальной функции и гомоцистеином. В группе лиц на гемодиализе с уровнем гомоцистеина > 30 мкмоль/л заболеваемость ишемической болезнью сердца была выше более чем в 3 раза.

Ключевые слова: гомоцистеин, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца.

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) в настоящее время неуклонно увеличивается, приобретая характер эпидемии, что приводит к росту числа больных с терминальной почечной недостаточностью, требующей проведения почечно-заместительной терапии [2]. Другим важным последствием развития и прогрессирования ХБП является резкое увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, которое очевидно даже при небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации и прогрессирует по мере нарастания выраженности дисфункции почек. Понимание единства факторов риска и механизмов развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии и ХБП привело к развитию концепции кардиоренального континуума [1].

В развитии кардиоренального континуума среди нетрадиционных предикторов сосудистого повреждения важное место занимает гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, являющаяся промежуточным продуктом превращения метионина в цистеин. Нарушения превращения гомоцистеина как в метионин, так и в цистеин приводят к повышению уровня гомоцистеина в плазме. Гипергомоцистеинемия может быть вызвана как наследственными (дефекты ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтетазы, цистатионинсинтетазы), так и приобретенными факторами (наличием хронической почечной недостаточности, системной красной волчанки, псориаза; гипотиреоза, алиментарной недостаточности фолатов, витаминов В₆, В₁₂, злокачественных опухолей, приемом лекарственных препаратов) [4]. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов, усиление тромбогенеза и коагуляции [3, 11, 14]. Указанные патогенетические изменения, по-видимому, обуславливают боль-

шую частоту сердечно-сосудистых заболеваний на фоне высокого уровня гомоцистеина в плазме крови, в связи с чем гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве фактора риска кардиальной патологии [19]. Однако большинство исследований, посвященных изучению значимости гипергомоцистеинемии, касается лиц с ишемической болезнью сердца [6, 21, 23], цереброваскулярными заболеваниями [5, 12], артериальной гипертензией [16].

Цель исследования: изучение значимости гипергомоцистеинемии для риска развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом.

Материалы и методы. Обследовано 82 пациента (47 мужчин (57,3 %) и 35 женщин (42,7 %), средний возраст $55,2 \pm 8,58$ лет) с терминальной стадией ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом в период 2008–2009 гг. на базе МУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска.

Критерии включения в исследование: 1) больные с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящиеся на лечении гемодиализом; 2) информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерий исключения из исследования – отказ пациента от обследования.

Гемодиализ проводили на аппарате Fresenius с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F 8 и F 10 HPS. Продолжительностью сеанса гемодиализа составляла 4–5 часов 3 раза в неделю. Обеспеченная доза диализа (индекс spKT/V) составляла не менее 1,3 по логарифмической формуле Дж. Даугирдаса.

Больные, находившиеся на лечении программным гемодиализом, получали адекватное лечение ($\text{Kt/V} = 1,3 \pm 0,3$), имели стабильные цифры АД (САД 138 ± 6 ; ДАД 90 ± 7 мм рт. ст.), небольшую междудиализную прибавку веса ($2250,0 \pm 500,3$ г), умеренную анемию ($\text{Hb } 110 \pm 5,1$ г/л).

Биохимические и иммуноферментные методы исследования проведены в лабораториях ЦНИЛ ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава (зав. ЦНИЛ, д-р мед. наук, профессор Телешева Л.Ф.).

Всем пациентам проводили определение концентрации стабильных метаболитов сыворотки крови (нитритов, нитратов, суммарных метаболитов оксида азота), показателей липидограммы: холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ).

Уровень гомоцистеина исследовали методом иммуноферментного анализа на анализаторе «AXIS-SHEILD» (Diagnostics Limited UK). Концентрация гомоцистеина 15–30 мкмоль/л рассматривалась как умеренная гипергомоцистеинемия, 30–100 мкмоль/л – средняя, более 100 мкмоль/л – тяжелая.

Группу сравнения составили 18 больных с различными стадиями ХБП на додиализном этапе лечения сопоставимого возраста ($50 \pm 9,57$ лет).

В качестве контрольной группы были обследованы 10 здоровых добровольцев (5 женщин и 5 мужчин, средний возраст – $43,9 \pm 15,5$ лет).

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ SPSS for Windows. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, так и границами доверительного интервала (ДИ) с уровнем доверительной вероятности 95 %. При уточнении влияния качественных признаков на вероятность изучаемых осложнений выполнялся расчет относительного и непосредственного риска. Значимость различий для количественных данных между группами оценивалась с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. При сравнении долей применяли *Z*-критерий. Статистическая связь между количественными показателями выявлялась с

помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Методом множественного пошагового регрессионного анализа изучалась степень влияния различных факторов на исследуемый. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты. По результатам проведенного исследования (табл. 1) выявлено, что средние концентрации гомоцистеина у всех пациентов с ХБП были достоверно выше, чем у практически здоровых лиц, а у гемодиализных пациентов достоверно выше, чем у пациентов на додиализной стадии ХБП.

При анализе распространенность и выраженность гипергомоцистеинемии у больных, получающих терапию программным гемодиализом, выявлено преобладание умеренной и средней степени тяжести гипергомоцистеинемии (табл. 2).

Вместе с тем, достоверной разницы концентрации гомоцистеина в зависимости от причин, приведших к развитию терминальной стадии ХБП, требующей проведения почечно-заместительной терапии, не выявлено (табл. 3).

Уровень гомоцистеина у пациентов на гемодиализе с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) оказался достоверно выше, чем у больных без ИБС (табл. 4).

В группе пациентов, получающих гемодиализ, увеличение уровня гомоцистеина >30 мкмоль/л сопровождалось увеличением заболеваемости ИБС более чем в 3 раза. При этом на каждые 100 лиц из этого контингента дополнительно заболевает 20 человек (табл. 5).

При проведении корреляционного анализа выявлены отрицательные взаимосвязи между концентрацией гомоцистеина и стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови: нитратов ($R = -0,21$, $p < 0,05$), нитритов ($R = -0,3$, $p < 0,01$), суммарных метаболитов оксида азота ($R = -0,34$, $p < 0,05$). Вместе с тем, отмечена положительная

Таблица 1

Показатели концентрации гомоцистеина у пациентов исследуемых групп

Показатели	Додиализная стадия ХБП n = 18	Диализная стадия ХБП n = 82	Группа контроля n = 10	p
Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л	27,06 \pm 18,22* [18,28; 35,85]	29,75 \pm 10,34* [27,48; 32,02]	6,25 \pm 1,23 [3,23; 7,38]	0,02

Примечания: * – различия показателей достоверны у больных изучаемых групп и в контроле ($p < 0,001$); p – достоверность различий между группами додиализной и диализной стадий ХБП.

Таблица 2

Частота больных с гипергомоцистеинемией среди больных, находящихся на лечении гемодиализом

Концентрация гомоцистеина	Диализная стадия ХБП, абс. (%)
< 15 мкмоль/л	5 (6,1 %)
15–30 мкмоль/л	46 (56,1 %)
> 30 мкмоль/л	31 (37,8 %)
Всего лиц с повышенным уровнем гомоцистеина (>15 мкмоль/л)	77 (94,5 %)

Таблица 3

Показатели концентрации гомоцистеина в зависимости от причин развития ХБП

Причины развития ХБП	Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л	р
Поликистоз (1)	26,31 ± 9,44 [20,86; 31,75]	P ₁₋₂ = 0,78
Пиелонефрит (2)	30,93 ± 13,32 [20,69; 34,17]	P ₂₋₃ = 0,91 P ₁₋₃ = 0,41
Гломерулонефрит (3)	30,64 ± 10,75 [24,91; 36,36]	P ₁₋₄ = 0,85
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (4)	28,20 ± 4,31 [22,85; 33,55]	P ₂₋₄ = 0,84 P ₃₋₄ = 0,56

Таблица 4

Показатели гомоцистеинемии у больных на гемодиализе в зависимости от наличия ИБС

Показатель	Пациенты с ХБП на гемодиализе		р
	с ИБС	без ИБС	
Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л	35,43 ± 12,83 [35,43; 40,85]	27,75 ± 11,34 [24,48; 34,07]	0,005

Таблица 5

Связь гипергомоцистеинемии и ИБС у пациентов на гемодиализе

Показатели	Пациенты с ХБП на гемодиализе		Всего
	с ИБС	без ИБС	
Гомоцистеин от 15 до 30 мкмоль/л	7	39	46
Гомоцистеин >30 мкмоль/л	11	20	31
Всего	18	59	77

Примечания: Хи-квадрат = 4,54, p = 0,03;
непосредственный риск = 20,3 %;
относительный риск = 3,06 [1,13; 7,69].

взаимосвязь между концентрацией гомоцистеина и ОХС (R = 0,28, p < 0,04), концентрацией ХС ЛПНП (R = 0,26, p < 0,04), триглицеридов (R = 0,22, p = 0,05). Выявлена положительная взаимосвязь между концентрацией нитритов сыворотки крови и суммарной концентрацией стабильных метаболитов оксида азота (R = 0,8, p < 0,0001), нитратов (R = 0,4, p < 0,0001).

В ходе многофакторного регрессионного анализа выявлено независимое отрицательное влияние концентрации гомоцистеина на концентрацию нитритов ($\beta = -0,198$, p = 0,008).

Обсуждение. В ходе нашего исследования выявлено, что уровень гомоцистеина у пациентов с ХБП был достоверно выше, чем у практически здоровых доноров. Вместе с тем, у больных, получающих лечение программным гемодиализом, концентрация гомоцистеина статистически значимо превышала таковую в группе с додиализной стадией ХБП. При этом у подавляющего числа больных на гемодиализе отмечено преобладание умеренной и средней степени тяжести гипергомоцистеинемии. Повышение уровня гомоцистеина плазмы при дисфункции почек отражает как нарушения почечного обмена гомоцистеина, так и системные нарушения его метаболизма [7]. Рас-

пространенность гипергомоцистеинемии у пациентов с ХБП в разы превышает общепопуляционную, даже при начальной дисфункции почек, а концентрация гомоцистеина может достигать очень высокого уровня с выраженными функциональными нарушениями почек, в особенности у больных, получающих заместительную почечную терапию [9].

Нами не обнаружено достоверных различий концентрации гомоцистеина в зависимости от причины развития ХБП. К настоящему времени представлен ряд данных, указывающих, что гипергомоцистеинемия непосредственно вызывает как острые, так и хронические нарушения почечной гемодинамики и функции. Механизмы повреждающего действия гомоцистеина разнообразны. На фоне гипергомоцистеинемии развивается выраженное тубулярное повреждение. Показаны провоспалительный, митогенный эффекты гипергомоцистеинемии в отношении мезангиальных клеток, что приводит к развитию и прогрессированию мезангиального повреждения, гломерулосклероза. Таким образом, гипергомоцистеинемия приводит к прогрессированию ХБП независимо от первоначальной причины, вызвавшей нарушение функции почек [3, 10].

Проведенный анализ уровня гомоцистеина у пациентов на гемодиализе выявил, что в группе пациентов с сопутствующей ИБС он был достоверно выше, чем у больных без поражения сердца. При этом в группе лиц на гемодиализе с уровнем гомоцистеина > 30 мкмоль/л заболеваемость ИБС оказалась выше более чем в 3 раза. В литературе широко представлены данные клинических и эпидемиологических исследований о роли гипергомоцистеинемии как маркера высокого риска атеросклеротического поражения коронарных, мозговых, периферических сосудов [5, 6, 19, 21]. Гипергомоцистеинемия полностью сохраняет свое значение как важный кардиоваскулярный фактор риска и в популяции почечных больных. Известно, что гипергомоцистеинемия сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из патогенетических механизмов атеросклеротического поражения сосудистой стенки [17]. Гомоцистеин вызывает гомоцистеинилирование ХсЛПНП, вследствие чего они больше подвержены окислению и снижают активность Na^+/K^+ -АТФазы, приводя к внутриклеточной задержке натрия и кальция, что сопровождается сниженной продукцией оксида азота и повышенным образованием пероксинитрита. Гомоцистеинилирование параоксаназы, входящей в состав ХсЛПВП, приводит к нарушению плейотропной антисклеротической активности ХсЛПВП. Выявлено, что гомоцистеинилированные белки способны генерировать иммунный ответ с формированием специфических антител, коррелирующих с частотой инсульта и ранним развитием ИБС. Очевидно, что разнообразные механизмы патологического действия повышенной плазменной и внутриклеточной концентрации гомоцистеина касаются не только различных клеточных популяций нефрона, но и системных сосудистых изменений [20].

В ходе корреляционного анализа обнаружена статистически достоверная обратная связь между концентрацией метаболитов оксида азота и уровнем гомоцистеина. Выявлено независимое отрицательное влияние концентрации гомоцистеина на концентрацию нитритов. Отмечена положительная взаимосвязь между гомоцистеином и атерогенными показателями липидограммы.

Согласно литературным данным, развитие острой и хронической эндотелиальной дисфункции при гипергомоцистеинемии обнаружено как в эксперименте на животных, так и у человека. При этом большое значение придается влиянию гомоцистеина на метаболизм оксида азота (NO). Существуют данные о связи гомоцистеина с продукцией NO через NO-синтазу, что позволило объяснить механизм дисфункции эндотелия [15]. Альтернативно гомоцистеин может приводить к накоплению ассиметричного диметиларгинина, являющимся эндогенным ингибитором NO-синтазы [8]. Доказано, что гомоцистеин влияет на образование и чувствительность тканей к NO. В эксперименте

инфузия гомоцистеина приводила не только к ингибированию эффектов NO, продуцируемого эндотелием под действием ацетилхолина, но уменьшала также и активность экзогенного NO [17]. Процессы аутоокисления гомоцистеина в плазме приводят к окислительной инактивации NO [13, 22].

Процесс окисления гомоцистеина способствует и окислению липопротеидов низкой плотности, что стимулирует процессы атерогенеза [20]. В условиях гипергомоцистеинемии понижается синтез простаглицлина, а также усиливается рост артериальных гладкомышечных клеток [10]. Гомоцистеин способствует образованию дисульфидных производных белков, накоплению в мембранах клеток и межклеточном пространстве липопротеинов низкой и очень низкой плотности и их окислению, а также уменьшению синтеза серосодержащих гликозаминогликанов, что приводит к снижению эластичности стенок сосудов. Окисленные липиды стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов, непосредственно инактивируют азотную окись, являются цитотоксичными по отношению к эндотелиоциту [22]. В итоге сосуды теряют эластичность, снижается их способность к дилатации, что в значительной степени обусловлено дисфункцией эндотелия [13, 18].

Таким образом, развитие гипергомоцистеинемии отчетливо связано с кардиоваскулярным риском и жестко зависит от функционального состояния почек, достигая при ХБП высоких значений, что, безусловно, заставляет рассматривать повышение содержания гомоцистеина в плазме крови как один из важных «реногенных» механизмов ускоренного развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Заключение. В своей работе мы показали, что у пациентов с хронической болезнью почек выявлено достоверное повышение уровня гомоцистеина по сравнению с практически здоровыми лицами. При этом у больных на гемодиализе концентрация гомоцистеина статистически значимо превышала таковую в группе с додиализной стадией ХБП. Среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию, преобладала умеренная и средней степени тяжести гипергомоцистеинемия. Достоверных различий концентрации гомоцистеина в зависимости от причин развития ХБП выявлено не было. В группе пациентов с ИБС на гемодиализе концентрация гомоцистеина была достоверно выше, чем у больных без таковой. При этом в группе лиц на гемодиализе с уровнем гомоцистеина > 30 мкмоль/л заболеваемость ИБС была выше более чем в 3 раза. Обнаружена статистически достоверная обратная связь между концентрацией метаболитов оксида азота и уровнем гомоцистеина. Выявлено независимое отрицательное влияние концентрации гомоцистеина на концентрацию нитритов. Отмечена положительная взаимосвязь между гомоцистеином и атерогенными показателями липидограммы.

Литература

1. Смирнов, А.В. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // *Нефрология*. – 2005. – № 3. – С. 7–15.
2. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек / А.В. Смирнов, А.М. Есяян, И.Г. Каюков и др. // *Нефрология*. – 2004. – № 3. – С. 89–99.
3. Шевченко, О.П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Олещенко // *Лаборатория*. – 2002. – № 1. – С. 3–7.
4. Шевченко, О.П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза / О.П. Шевченко // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2004. – № 10. – С. 25–31.
5. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke / J.W. Eikelboom, G.J. Hankey, S.S. Anand et al. // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1069–1075.
6. Booth, G. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events / G. Booth, E. Wang // *CMAJ*. – 2000. – Vol. 163, № 1. – P. 21–29.
7. Bostom, A. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo / A. Bostom, J.T. Brosnan, B. Hall // *Atherosclerosis*. – 1995. – Vol. 116. – P. 59–62.
8. Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with predialysis renal failure? / J. Thambyrajah, M.J. Landray, F.J. McGlynn et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 871–875.
9. Effects of high-dose folic acid and pyridoxine on plasma and erythrocyte sulfur amino acids in hemodialysis patients / M.E. Suliman, J.C. Divino Filho, P. Barany et al. // *J Am Soc Nephrol*. – 1999. – Vol. 10. – P. 1287–1296.
10. Hansrani, M. Homocysteine in myointimal hyperplasia / M. Hansrani, J. Gillespie, G. Stansby // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2002. – Vol. 23. – P. 3–10.
11. Hoenich, N.A. Platelet and leucocytes behaviour during haemodialysis / N.A. Hoenich // *Contrib Nephrol*. – 1999. – Vol. 125. – P. 120–132.
12. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. The Rotterdam Study / M. Bots, L. Launer, J. Lindemans et al. // *Arch Intern Med*. – 1999. – Vol. 159. – P. 38–44.
13. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans / A. Tawakol, M. Forgiione, M. Stuehlinger et al. // *JACC*. – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 1051–1058.
14. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis / A. Coppola, G. Davi, V. De Stefano et al. // *Semin Thromb Hemost*. – 2000. – Vol. –26. – P. 243–254.
15. Homocysteine-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta: Role for superoxide anions / D. Lang, M.B. Kredan, S.J. Moat et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol*. – 2000. – Vol. 5. – P. 257–261.
16. Homocysteinemia and its relation with risk factor for arterial hypertension / H. Moreno, J. Kuffaty, N. Croce et al. // *Am J Hypertens*. – 2002. – Vol. 15. – P. 218–221.
17. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo / W. Fu, N. Dudman, M. Perry, X. Wang // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 161, № 1. – P. 169–176.
18. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependant vasodilatation in humans / A. Tawakol, T. Omland, M. Gerhard et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 1119–1121.
19. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease / R. Clarke, L. Daly, K. Robinson et al. // *N Engl J Med*. – 1991. – Vol. 324. – P. 114–115.
20. Loscalo, J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia / J. Loscalo // *J Clin Invest*. – 1996. – Vol. 98, № 1. – P. 5–7.
21. Relation of plasma homocysteine to cardiovascular mortality in a French population / J. Blacher, A. Benetos, J. Kirzin et al. // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 90, № 6. – P. 591–595.
22. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans / P. Kanani, C. Sinkey, R. Browning et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 1161–1168.
23. Tissue factor and homocysteine levels in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty / R. Marcucci, D. Prisco, T. Brunelli et al. // *Thromb Haemost*. – 2000. – Vol. 83. – P. 826–832.

Поступила в редакцию 3 февраля 2010 г.