

Гипергомоцистеинемия — нетрадиционный фактор риска тромботических осложнений при программном гемодиализе

👁 У.В. Харламова¹, О.Е. Ильичева¹, Н.Н. Нездоймина², А.В. Щербаков²

¹ Кафедра внутренних болезней и военно-полевой терапии
Челябинской государственной медицинской академии

² ГКБ № 8, г. Челябинск

В статье обсуждается значение гипергомоцистеинемии для развития тромботических осложнений у больных, получающих программный гемодиализ. В ходе ретроспективного анализа данных 83 больных выявлено, что средние концентрации гомоцистеина в сыворотке у больных, получающих гемодиализ, были выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). У пациентов с тромбозом сосудистого доступа средний уровень гомоцистеина в сыворотке был достоверно выше, чем у пациентов без тромбоза ($p < 0,001$). Увеличение квартиля концентрации гомоцистеина в крови сопровождалось ростом частоты дисфункции сосудистого доступа ($p < 0,05$). При факторном анализе показана значимость гипергомоцистеинемии в развитии тромботических осложнений.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гомоцистеин, тромбоз сосудистого доступа.

Потеря сосудистого доступа либо его дисфункция вследствие тромбоза остаются одной из ведущих клинических проблем у больных **хронической почечной недостаточностью** (ХПН), получающих лечение **программным гемодиализом** (ПГД). Наряду с традиционными факторами риска тромботических осложнений у больных при ПГД (наличие стенозов и аневризм артериовенозной фистулы, тип и расположение доступа, нарушения липидного обмена, гипоальбуминемия, гипотензия, ранее перенесенные тромбозы, синтетический сосудистый протез, наличие эндотелиальной дисфункции) выделяют нетрадиционные факторы риска, в числе которых обсуждается **гипергомоцистеинемия**.

Гомоцистеин — это серосодержащая аминокислота, промежуточный продукт обмена аминокислот метионина и цистеи-

на. Нарушения превращения гомоцистеина как в метионин, так и в цистеин приводят к повышению уровня гомоцистеина в плазме. Факторы, вызывающие гипергомоцистеинемию, могут быть наследственными (дефекты ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтетазы, цистатионсинтетазы) или приобретенными (ХПН, системная красная волчанка, псориаз, гипотиреоз, алиментарная недостаточность фолатов, витаминов В₆ и В₁₂, злокачественные опухоли, прием ряда лекарственных препаратов).

Обсуждаются возможные механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов, а также усиление тромбогенеза и коагуляции. Вследствие этого гомоцистеин рассматривается как потен-

Контактная информация: Харламова Ульяна Владимировна, ulyana_harlamova@mail.ru

циальный фактор, увеличивающий риск тромбообразования.

В терминальной стадии ХПН концентрация гомоцистеина в сыворотке повышена, причем у лиц, получающих заместительную почечную терапию, она может достигать очень высокого уровня. В некоторых исследованиях подтверждается связь между высоким уровнем гомоцистеина и нарушением функционирования сосудистого доступа, в других же работах это не подтверждается, но обнаружены другие метаболические и иммунологические факторы, способствующие дисфункции сосудистого доступа. В связи с этим представляется актуальным изучение значимости гипергомоцистеинемии у пациентов с ХПН, получающих ПГД, как возможного фактора риска **тромбоза сосудистого доступа (ТСД)**.

Цель исследования: оценить связь между уровнем гомоцистеина в сыворотке и нарушением функционирования сосудистого доступа у пациентов с ХПН, находящихся на лечении ПГД.

Материал и методы

В исследование включались больные с терминальной стадией ХПН, находящиеся на лечении ПГД и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования служили сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения ритма и проводимости), сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, активные заболевания печени, острые воспалительные заболевания. В качестве группы сравнения обследовано 9 практически здоровых доноров.

В ретроспективный анализ было включено 83 больных с терминальной ХПН, получавших лечение ПГД в период 2008–2009 годов в отделении гемодиализа на базе ГКБ № 8 г. Челябинска. Анализировалась функция только нативной артериовенозной фистулы. Гемодиализ проводили на аппарате Fresenius с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и поли-

сульфоновых диализаторов F8 и F10 HPS. Сеансы гемодиализа длились 4–5 ч 3 раза в неделю. Обеспеченная доза диализа составляла не менее 1,3 по логарифмической формуле Дж. Даугирдаса:

$$Kt/V = 2,2 - 3,3 \times (R - 0,03 - U_p/W),$$

где R — отношение азота мочевины плазмы после и перед диализом; U_p — объем ультрафильтрации, л; W — масса тела больного после диализа, кг.

Больные, находившиеся на лечении ПГД, получали адекватную терапию, имели стабильное артериальное давление ($138 \pm 6/90 \pm 7$ мм рт. ст.) и небольшую междиализную прибавку массы тела (2250 ± 500 г).

Включенные в исследование пациенты были распределены на две группы: с наличием тромбоза сосудистого доступа (основная группа, n = 25) и без ТСД (контрольная группа, n = 58).

Уровень гомоцистеина исследовали методом иммуноферментного анализа. Расширенное гемостазиологическое исследование с изучением агрегационной функции тромбоцитов, коагуляционного гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической активности выполнялось на лазерном агрегометре и полуавтоматическом коагулометре.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ Statistica 6.0 и программы Epi Info. Значимость различий для количественных данных между группами оценивалась с помощью U-критерия Манна–Уитни. При сравнении долей применяли Z-критерий. Факторный анализ был проведен методом главных компонент с последующим вращением, максимизирующим дисперсию.

Результаты

Достоверных различий между основной и контрольной группами по возрасту, длительности диализа и причинам развития ХПН не было обнаружено (табл. 1).

Средние концентрации гомоцистеина в плазме крови у больных ХПН при ПГД были достоверно выше, чем у здоровых доно-

ров ($7,1 \pm 2,6$ мкмоль/л). При этом у пациентов с тромбозом артериовенозной фистулы средний уровень гомоцистеина в плазме крови был достоверно выше, чем у пациентов без ТСД ($35,9 \pm 7,6$ и $22,1 \pm 7,6$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,001$).

Увеличение квартиля концентрации гомоцистеина в плазме крови сопровождалось ростом частоты ТСД (табл. 2), а относительный риск развития ТСД в 4-м квартиле по сравнению с 1-м квартилем составил 3,7 ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение концентрации гомоцистеина в плазме приводит к учащению частоты тромботических осложнений у больных, получающих ПГД.

По данным факторного анализа было выделено 4 фактора, суммарным влиянием которых объясняется 68,3% всей дисперсии. Среди параметров первого фактора (гипергомоцистемия, 27% суммарной дисперсии) наибольшая факторная нагрузка наблюдалась у концентрации гомоцистеина в плазме (0,95), активированной агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом (0,94), адреналином (0,87) и ристомидином (0,92). Во втором по значимости факторе (гиперкоагуляция, 17% суммарной дисперсии) наиболее значимыми были активированное время рекальцификации ($-0,81$), активированное частичное тромбопластиновое время ($-0,93$) и протромбиновый индекс ($-0,71$). Наибольшая факторная нагрузка среди параметров третьего фактора (гиперфибриногенемия, 13% суммарной дисперсии) выявлена у содержания фибриногена (0,88), растворимых фибрин-мономерных комплексов (0,89) и спонтанной агрегации тромбоцитов (0,64). Четвертый фактор (повреждение сосудистой стенки, 11% суммарной дисперсии) включал тромбиновое время (0,51), уровни антитромбина III (0,53) и фактора Виллебранда (0,84).

Обсуждение

В данном исследовании показано, что уровень гомоцистеина в плазме у пациентов с ХПН, получающих лечение программным гемодиализом, достоверно выше, чем у

Таблица 1. Характеристики больных ХПН в зависимости от наличия ТСД

Параметры	Пациенты с ТСД	Пациенты без ТСД
Число пациентов	25	58
Возраст, годы	$45,7 \pm 5,4$	$50,8 \pm 6,8$
Длительность гемодиализа, мес	$57,7 \pm 6,5$	$48,8 \pm 11,2$
Причины развития ХПН		
гломерулонефрит	8 (32%)	18 (31%)
поликистоз	7 (28%)	14 (24%)
пиелонефрит	6 (24%)	16 (28%)
хронический тубулоинтерстициальный нефрит	4 (16%)	10 (17%)

Таблица 2. Риск ТСД в зависимости от концентрации гомоцистеина

Квартиль концентрации гомоцистеина	Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л	Число пациентов	Число пациентов с ТСД
1-й	2–21	22	2 (9%)
2-й	21–26,1	18	2 (11%)
3-й	26,1–34,0	22	4 (18%)
4-й	$\geq 34,0$	21	17 (81%)

практически здоровых доноров. Повышение уровня гомоцистеина в плазме при дисфункции почек, вероятно, в большей степени отражает нарушения метаболизма, чем нарушения почечной экскреции этого вещества. По-видимому, могут иметь место как нарушения почечного обмена гомоцистеина, так и системные нарушения его метаболизма. В ходе исследования было выявлено, что увеличение концентрации гомоцистеина в плазме увеличивает риск тромботических осложнений у больных, получающих ПГД. По данным факторного анализа, гипергомоцистемией обусловлено 27% суммарной дисперсии риска ТСД.

Известно, что гипергомоцистемия ассоциирована с развитием как венозных, так и артериальных тромбозов. По данным эпидемиологических исследований, повышение уровня гомоцистеина в плазме рассматривается как независимый фактор риска ишемического инсульта, тромбозов

глубоких вен и коронарного тромбоза. Повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови оказывает повреждающее действие как на стенку сосудов, так и на систему свертывания крови: нарушает эндотелиальную функцию, усиливает накопление в межклеточном пространстве липопротеидов низкой и очень низкой плотности, повышает уровень провоспалительных цитокинов, увеличивает экспрессию молекул адгезии, повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства, ингибирует функцию естественных антикоагулянтов (антитромбина III и протеина C), стимулирует факторы свертывания V, X и XII. Всё это создает условия для атеросклеротических изменений в сосудах и повышенного тромбообразования и, в конечном счете, ТСД.

Выводы

У пациентов с ХПН, получающих ПГД, выявлено достоверное повышение концентрации гомоцистеина в крови по сравнению со здоровыми лицами.

Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с ТСД достоверно повышена.

По данным факторного анализа, у больных при ПГД статистически значимыми в отношении риска тромбоза сосудистого доступа являются факторы гипергомоцистеинемии, гиперкоагуляции, гиперфибриногенемии и повреждения сосудистой стенки.

Гипергомоцистеинемия увеличивает риск тромбоза артериовенозной фистулы у больных ХПН, получающих программный гемодиализ.

Homocysteine — the Non-conventional Risk Factor for Thrombotic Complications in Patients Treating by Hemodialysis

U.V. Kharlamova, O.E. Ilyicheva, N.N. Nezdjmina, and A.V. Scherbakov

Role of hyperhomocysteinemia in development of thrombotic complications in patients treated by hemodialysis is discussed. In retrospective analysis we included 83 patients with the terminal chronic renal failure, treated by regular hemodialysis. Mean homocysteine concentration in hemodialysis patients was higher than that in control group ($p < 0.01$). Mean plasma homocysteine level in patients with thrombosis of vascular access was higher than that in group without thrombosis ($p < 0.001$). Each quartile of increase of homocysteine concentration was accompanied by growth of frequency of vascular access complications ($p < 0.05$). Multifactor analysis demonstrated significance of hyperhomocysteinemia as risk factor of thrombotic complications.

Key words: chronic renal failure, homocysteine, hyperhomocysteinemia, thrombosis of vascular access.

Рекомендуемая литература

- Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю., Иноземцев А.С. и др. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные тенденции // Нефрол. и диализ. 2002. Т. 4. № 1. С. 14–24.
- Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек // Нефрология. 2008. Т. 12. № 1. С. 7–13.
- Шевченко О.П. Гомоцистеин — новый фактор риска атеросклероза и тромбоза // Клин. лаб. диагност. 2004. № 10. С. 25–31.
- Bostom A., Brosnan J.T., Hall B. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo // Atherosclerosis. 1995. V. 116. P. 59–62.
- Crowther M.A., Kelton J.G. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system // Ann. Intern. Med. 2003. V. 138. P. 128–134.
- Eikelboom J.W., Hankey G.J., Anand S.S. et al. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke // Stroke. 2000. V. 31. P. 1069–1075.
- Schwab S.J., Oliver M.J., Suhocki P. Hemodialysis arteriovenous access: detection of stenosis and response to treatment by vascular access blood flow // Kidney Int. 2001. V. 59. P. 358–362.
- Suliman M.E., Divino Filho J.C., Barany P. et al. Effects of high-dose folic acid and pyridoxine on plasma and erythrocyte sulfur amino acids in hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. 1999. V. 10. P. 1287–1296.
- Tamura T., Bergman S.M., Morgan S.L. Homocysteine, B vitamins and vascular-access thrombosis in patients treated with hemodialysis // Am. J. Kidney. 1998. V. 32. P. 475–481.