

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, метионинсинтазы, цистатионсинтазы), так и приобретенными факторами (наличием хронической почечной недостаточности, системной красной волчанки, псориаза; гипотиреоза, алиментарной недостаточности фолатов, витаминов B_6 , B_{12} , 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. Дау-гирдаса.

Больные, находившиеся на лечении программным гемодиализом, получали адекватное лечение ($Kt/V = 1,3 \pm 0,3$), имели стабильные цифры АД (САД 138 ± 6 ; ДАД 90 ± 7 мм рт. ст.), небольшую междиализную прибавку веса ($2250,0 \pm 500,3$ г), умеренную анемию ($Hb 110 \pm 5,1$ 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	p
Поликистоз (1)	26,31 ± 9,44 [20,86; 31,75]	P ₁₋₂ = 0,78 P ₂₋₃ = 0,91 P ₁₋₃ = 0,41 P ₁₋₄ = 0,85 P ₂₋₄ = 0,84 P ₃₋₄ = 0,56
Пиелонефрит (2)	30,93 ± 13,32 [20,69; 34,17]	
Гломерулонефрит (3)	30,64 ± 10,75 [24,91; 36,36]	
Хронический тубулоинтерсти- циальный нефрит (4)	28,20 ± 4,31 [22,85; 33,55]	

Таблица 4

Показатели гомоцистеинемии у больных на гемодиализе в зависимости от наличия ИБС

Показатель	Пациенты с ХБП на гемодиализе		p
	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 простагландина, 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. Есаян, 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.