

Оригинальная статья

Л.Т. Фаизова, В.В. Алатырцев, Г.Ф. Гордеева, И.В. Дьяченко, Э. Жаргал, М.И. Баканов,
М.Я. Студеникин, А.Н. Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Гомоцистеин и функциональное состояние почек у детей с нефротическим синдромом

ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О КОНЦЕНТРАЦИИ ГОМОЦИСТЕИНА В КРОВИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. УСТАНОВЛЕНА ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ПРИЧЕМ СТЕПЕНЬ ПОВЫШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОМОЦИСТЕИНА В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ СВЯЗАНА С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ПОЧЕК, А НЕ С АКТИВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОБСУЖДАЕТСЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГОМОЦИСТЕИН, НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Цыгин Алексей Николаевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением нефрологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 134-04-49
Статья поступила 03.03.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

60

Распространенность прогрессирующих хронических болезней почек в настоящее время неуклонно возрастает, соответственно, увеличивается число больных с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в заместительной почечной терапии. Необходимо отметить, что среди этих пациентов наблюдается резкое увеличение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, которую выявляют даже при небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), причем по мере нарастания выраженности почечной недостаточности она прогрессирует [1, 2]. Хорошо известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, метаболический синдром, одновременно являются важными предикторами развития и прогрессирования почечной недостаточности. Наряду с известными и уже достаточно хорошо изученными факторами риска важное нарушение имеет гипергомоцистеинемия (ГГЦ), развивающаяся вследствие нарушений метаболизма аминокислоты гомоцистеина (ГЦ). Общеизвестно, что ГГЦ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [3]. Распространенность ГГЦ у пациентов с хронической болезнью почек в несколько раз превышает общепопуляционную уже при начальной дисфункции почек, а концентрация ГЦ может достигать очень высокого уровня у лиц с выраженными нарушениями функционального состояния органа, в особенности у больных, получающих заместительную почечную терапию [4]. Особенно важно, что ГГЦ считают изменяемым фактором риска: уровень ГЦ поддается медикаментозной коррекции (фолиевая кислота, витамины B₆ и B₁₂) [5, 6]. Не меньший интерес представляют научные исследования, посвященные изучению роли ГЦ как нефротоксического фактора. Показано, что ГГЦ представляет собой независимый предвестник развития микроальбуминурии [7].

L.T. Fayzova, V.V. Alatyrtsev, G.F. Gordeyeva,
I.V. D'iachenko, E. Jargal, M.I. Bakanov,
M.Ya. Studenikin, A.N. Tsygin

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Homocysteine and kidney's functional status of the children with the nephrotic syndrome

THE AUTHORS PRESENTED THE DATA ON THE HOMOCYSTEINE SERUM CONCENTRATION IN THE CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME. THEY ESTABLISHED THE HIGH RATE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN THE NEPHROTIC SYNDROME, BUT THE DEGREE OF THE HOMOCYSTEINE CONCENTRATION INCREASE IS LARGELY DUE TO THE KIDNEY'S FUNCTIONAL STATUS RATHER THAN THE ACTIVITY OF THE DISEASE. THEY ALSO DISCUSS THE PATHOGENETIC ROLE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN THE EVENT OF THE CHRONIC NEPHROTIC PATHOLOGY.

KEY WORDS: HOMOCYSTEINE, NEPHROTIC SYNDROME, CHILDREN.

Результаты исследования, проведенного у европейских жителей в возрасте от 50 до 75 лет, указывают, что ГЦ представляет собой не только фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при почечной недостаточности, но может инициировать повреждение почечной ткани и способствовать его прогрессированию [8].

ГЦ — серосодержащая аминокислота, продукт промежуточного превращения метионина в цистеин (с пищей она не поступает), участвующая в реакциях транссульфирования и реметилирования. ГЦ способен оказывать токсическое действие на клетки организма. Выделяют четыре основных механизма токсического действия ГЦ на клетки.

- ♦ Аутоокисление ГЦ с высвобождением активных форм кислорода, вызывающих оксидантный стресс, перекисное окисление липидов, образование пенистых клеток, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что в итоге приводит к атеросклеротическим изменениям.

- ♦ Образование S-аденозилгомоцистеина вследствие гипометилирования, с чем связано нарушение G1 фазы клеточного цикла (нарушение деления и роста клетки). Гипометилирование может привести к развитию злокачественных новообразований, атеросклероза, демиелинизации ЦНС.

- ♦ Нитрозилирование ГЦ при связывании с оксидом азота, что способствует непрерывному потреблению NO и эндотелиальной дисфункции.

- ♦ N- и S-гомоцистеинилирование белков, вызывающее инактивацию ряда ферментов. Установлено, что N-гомоцистеинилированию могут подвергаться многие белки сыворотки крови — альбумин, гемоглобин, γ -глобулины, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), α_1 -антитрипсин, трансферин, фибриноген. Это вызывает ряд патологических процессов, в том числе инициацию аутоиммунных реакций, повреждение эндоплазматического ретикула, дисрегуляцию биосинтеза липидов, апоптоз, воспаление [4].

Существуют два основных механизма регуляции уровня ГЦ в крови — реметилирование до метионина, которое протекает двумя путями (фолатзависимый — во всех тканях организма, бетаиновый — преимущественно в почках), и транссульфирование до цистеина (в печени, почках, тонкой кишке и поджелудочной железе) [9–11]. Ключевое значение в метаболизме ГЦ имеют три фермента: метионинсинтаза, бетаингомоцистеинметилтрансфераза и цистатионин- β -синтаза. Основными коферментами являются фолиевая кислота, витамины B₁₂ и B₆. Содержание общего ГЦ в плазме крови взрослого здорового человека составляет 5–15 мкм/л. Значения 95% доверительного интервала уровней ГЦ: до 30 лет — 4,6–8,1 мкм/л, старше 60 лет — 5,8–11,9 мкм/л, женщины 30–59 лет — 4,5–7,9 мкм/л, мужчины 30–59 лет — 6,3–11,2 мкм/л [12].

У взрослых ГЦ диагностируют при концентрации ГЦ в крови более 15 мкм/л. Частота ГЦ в общей популяции составляет приблизительно 5%. В ряде случаев при нормальном уровне ГЦ имеет место скрытое нарушение его метаболизма, которое можно выявить с помощью нагрузочной пробы с метионином.

В настоящее время многие аспекты проблемы ГЦ остаются неясными. В частности, неизвестно, действительно ли уровень ГЦ имеет прогностическую ценность у больных с заболеваниями почек, особенно в педиатрической нефрологии; и целесообразно ли внедрять в рутинную клиническую практику рекомендации по выявлению и коррекции ГЦ. В связи с этим главная цель нашего исследования заключалась в установлении клинического значения определения концентрации ГЦ в сыворотке крови при прогрессировании нефротического синдрома у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Концентрация ГЦ в сыворотке крови изучена у 105 детей (39 девочек, 66 мальчиков) с нефротическим синдромом (НС). Возраст пациентов составлял от 1 года до 18 лет; длительность болезни к моменту исследования — от 6 мес до 14 лет. Группы больных с НС были сопоставимы по возрасту и полу.

В качестве критерия активности НС использовали уровень суточной протеинурии более 50 мг/кг/сут или 40 мг/м²/сут, частичной ремиссии — значения протеинурии, соответствующие двукратному снижению по сравнению с активной стадией, полной ремиссии — показатели суточной протеинурии менее 0,2 г/сут.

Изолированный НС выявлен у 61 ребенка, сочетание НС с гематурией и/или с артериальной гипертензией — у 44 детей. Разделение больных с НС на глюкокортикоид-резистентных (75 детей) и глюкокортикоидчувствительных (30 детей) осуществлялось в соответствии с эффектом стандартной терапии глюкокортикоидами (преднизолон 60 мг/м²/сут) по анамнестическим данным (при неэффективности терапии в течение 8 нед констатировали глюкокортикоидрезистентный НС). Биопсию почки провели у 85 детей. Фокально-сегментарный гломерулосклероз выявлен в 33 образцах, мезангиопролиферативный гломерулонефрит — в 16 (без IgA-депозитов — 10, с IgA-депозитами — 6), мезангиокапиллярный гломерулонефрит — в 9, болезнь минимальных изменений — в 25, мембранозная нефропатия — в 2.

Группу больных, находившихся на гемодиализе, составили 18 детей (9 мальчиков, 9 девочек; средний возраст — 12,8 года). Средняя длительность диализа на момент исследования составила $1,8 \pm 1,4$ года. У 8 детей причиной терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) был НС (44,4%), у остальных 10 (55,6%) — дисплазия почечной ткани и врожденные аномалии развития почек. Все дети с терминальной ХПН фолиевую кислоту и витамин B₁₂ не получали.

Контрольную группу составили 42 практически здоровых ребенка 7–17 лет (средний возраст 12,5 года; 22 мальчика, 20 девочек).

Для определения концентрации ГЦ в сыворотке крови применяли метод ELISA с использованием коммерческих тест-наборов «Axis Homocysteine EIA» (фирмы «Axis-Shield», Германия-Норвегия).

Забор крови осуществлялся утром, натощак, из локтевой вены с последующим центрифугированием при 2000 об/мин в течение 5 мин. Образцы сыворотки крови хранили при -20°C в защищенном от света месте до проведения анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация ГЦ в сыворотке крови здоровых детей составляла в среднем $8,5 \pm 2,2$ мкм/л (от 5,8 до 14,9 мкм/л). Уровень ГЦ у мальчиков старше 12 лет был выше по сравнению с аналогичными показателями у детей до 12 лет и у девочек старше 12 лет ($p < 0,05$). У детей в возрасте до 12 лет средние значения ГЦ составили $7,7 \pm 1,5$ мкм/л (5,8–10,8 мкм/л), у девочек старше 12 лет — $7,9 \pm 1,3$ мкм/л (6,2–10,6 мкм/л), у мальчиков старше 12 лет — $9,9 \pm 2,5$ мкм/л (6,0–14,9 мкм/л).

Среднее значение ГЦ у всех больных с НС, включенных в исследование, оказалось значимо выше по сравнению с контрольной группой и составило $12,7 \pm 6,5$ мкм/л ($p < 0,05$).

При анализе показателей ГЦ в зависимости от активности НС значимых различий нами не выявлено. Средний уровень ГЦ у пациентов в активной стадии болезни составил $12,1 \pm 6,2$ мкм/л (что было выше контрольных значений — $8,5 \pm 2,2$ мкм/л; $p < 0,05$); в стадии частичной

ремиссии — $11,8 \pm 4,2$ мкм/л ($p < 0,05$), в стадии полной ремиссии — $11,1 \pm 3,4$ мкм/л ($p < 0,05$).

При анализе уровня ГЦ в зависимости от клинической формы НС установлено, что показатели, превышающие контрольные значения, наиболее часто (78,6%) отмечали при активном НС в сочетании с гематурией и/или артериальной гипертензией (при изолированном НС — в 46,4% случаев; $p < 0,05$).

При всех морфологических вариантах НС концентрация ГЦ в сыворотке крови была повышенной. Средняя концентрация ГЦ при фокально-сегментарном гломерулосклерозе составила $11,8 \pm 5,7$ мкм/л ($p < 0,05$ при сравнении с контрольными значениями), при болезни минимальных изменений — $11,9 \pm 7,3$ мкм/л ($p < 0,05$), при мезангиопролиферативном гломерулонефрите — $12,4 \pm 4,8$ мкм/л ($p < 0,05$), при мезангиокапиллярном гломерулонефрите — $14,0 \pm 4,6$ мкм/л ($p < 0,05$). Значимых различий между уровнем ГЦ при различных морфологических вариантах НС не выявлено.

Таким образом, самые высокие значения концентрации ГЦ получены у пациентов с наиболее неблагоприятными и трудно поддающимися терапии пролиферативными формами НС, а также у пациентов с сочетанием глюкокортикоидрезистентного НС с артериальной гипертензией, что может способствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений у этих больных.

Учитывая связь ГЦ с состоянием почечных функций, нами проведен анализ его уровня в зависимости от значений СКФ по классификации хронической болезни почек (K-DOQI, 2002) [13].

Средний уровень ГЦ при СКФ более 90 мл/мин (I стадия хронической болезни почек; $n = 37$) составил $10,9 \pm 4,5$ мкм/л, превысив контрольные значения ($8,5 \pm 2,2$ мкм/л; $p < 0,05$), при СКФ 60–89 мл/мин (II стадия хронической болезни почек; $n = 58$) — $13,2 \pm 8,8$ мкм/л ($p < 0,05$), при СКФ 30–59 мл/мин (III стадия хронической болезни почек; $n = 10$) — $17,8 \pm 8,1$ мкм/л ($p < 0,05$). Таким образом, выявлены значимые различия показателей концентрации ГЦ в зависимости от степени хронической болезни почек. Средняя концентрация ГЦ у детей с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, составила $22,6 \pm 4,6$ мкм/л (у здоровых детей — $8,5 \pm 2,2$ мкм/л; $p < 0,005$; у больных с НС — $12,7 \pm 6,5$ мкм/л; $p < 0,05$) (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют об увеличении выраженности ГЦ по мере снижения функции почек [14, 15]. Нами выявлена обратная корреляция уровня сывороточного ГЦ ($r = -0,43$; $p < 0,05$) со скоростью клубочковой фильтрации.

Доказано, что не только выведение, но и метаболизм ГЦ, а также концентрация и активность ферментов, обеспечивающих его метаболизм, зависят от почечных функций. По современным представлениям ГЦ фильтруется через гломерулярную мембрану, однако большая часть его реабсорбируется в проксимальных канальцах. В настоящее время принято считать, что при ХПН нарушаются в первую очередь процессы фолатзависимого реметилирования ГЦ, в том числе нарушения метаболизма самих фолатов, в то время как транссульфирование ГЦ практически не изменено [16, 17]. Между тем в работах ряда авторов показано отсутствие эффекта от терапии фолиевой кислотой в дозе 10 мг/сут у пациентов с терминальной ХПН. Объяснением этому может служить необходимость превращения перорально принятой фолиевой кислоты в 5-метилтетрагидрофолат, непосредственно участвующего в метаболизме ГЦ. Однако при уремии происходит ингибирование ферментов, отвечающих за трансформацию фолиевой кислоты, что также может способствовать ГЦ. Не исключено также, что при ХПН происходит изменение

Рис. 1. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

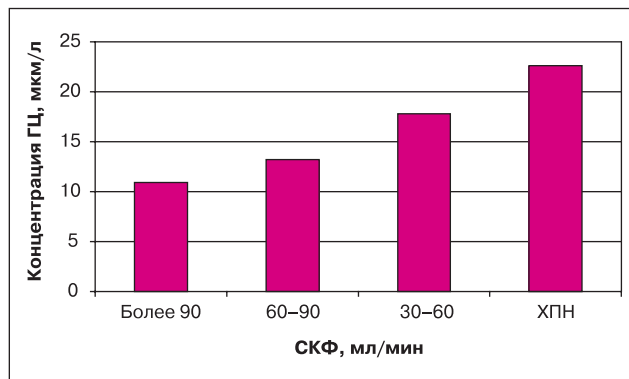
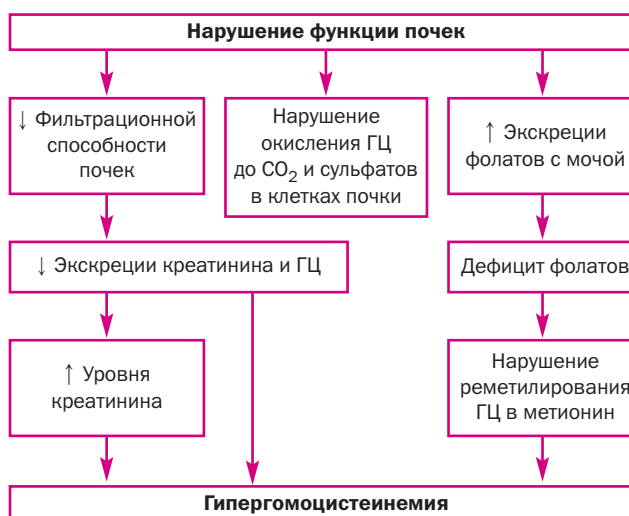


Рис. 2. Развитие гипергомоцистеинемии при нарушении функции почек [Хубутя М.Ш., Шевченко О.П., 2004]



концентрации или активности ферментов пути реметилирования. Нарушение бетаинзависимого пути реметилирования ГЦ не рассматривается как вероятная причина ГЦ при ХПН, так как содержание бетаина в сыворотке крови больных ХПН не изменено [18] (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что повышение уровня ГЦ отмечается уже на самых ранних стадиях хронической болезни почек, что характеризует его в качестве маркера ренальной дисфункции. Полученные в нашем исследовании данные об обратной зависимости уровня ГЦ от СКФ совпадают с данными зарубежных авторов, которые проводили прямое измерение СКФ по клиренсу иогекокса или Cr^{51} -ЭДТА и получили обратную корреляцию между СКФ и уровнем ГЦ не только при выраженной почечной недостаточности, но также при нормо- и гиперфильтрации при диабетической нефропатии [19]. ГЦ выявлена практически у всех обследованных нами пациентов, находящихся на гемодиализе (89,9%), причем концентрация ГЦ достигала очень высокого уровня (51 мкм/л).

Таким образом, уровень ГЦ в большей степени связан с функциональным состоянием почек, чем с активностью НС. Максимальное значение сывороточной концентрации ГЦ отмечено у больных с терминальной стадией ХПН, при этом наблюдается зависимость показателей ГЦ от стадии хронической болезни почек, что подтверждает его значимость как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и маркера ренальной дисфункции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // Am. J. Kidney Dis. 1998. — V. 32 (Suppl. 3). — P. 112–119.
2. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for the development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention // Hypertension. — 2003. — V. 42. — P. 1050–1065.
3. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease // New Engl. J. Med. — 1997. — V. 337. — P. 230–237.
4. Добронравов В.А., Жлоба А.А., Трофименко И.И. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога // Нефрология. — 2006. — Т. 10. — № 2. — С. 7–17.
5. Siri P., Verhoef P., Kok F.J. et al. Vitamins B6, B12, and folate: Association with plasma tHcy and risk of coronary atherosclerosis // J Am Coll Nutr. — 1998. — V. 17. — P. 435–441.
6. Bellamy M.F., McDowell I.F., Ramsey M.W. et al. Oral folate enhances endothelial function in hyperhomocysteinemic subjects // Eur. J. Clin. Invest. — 1999. — V. 29. — P. 659–662.
7. Robinson K., Dennis V.W. From microalbuminuria to hyperhomocysteinemia // Kidney Int. — 1998. — V. 54. — P. 281–282.
8. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия — кардиоваскулярные проблемы нефрологических больных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 85–94.
9. Bostom A.G., Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes // Kidney Int. — 1997. — V. 52, № 1. — P. 10–20.
10. Buccianti G., Raselli S., Baragetti I. et al. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis // Nephrol. Dial Transplant. — 2002. — V. 17, № 5. — P. 857–864.
11. Van Guldener C., Stam F., Stehouwer C.D.A Homocysteine metabolism in renal failure // Kidney Int. — 2001. — V. 59 (Suppl. 78). — P. 234–237.
12. Rimm E., Willett W.C., Hu F.B. et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women // JAMA. — 1998. — V. 279. — P. 359–364.
13. K-DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — V. 39 (2 Suppl. 1). — S. 1–266.
14. Wrona E.M., Zehnder J.L., Hornberger J.M. et al. An MTHFR variant, homocysteine and cardiovascular comorbidity in renal disease // Kidney Int. — 2001. — V. 60, № 3. — P. 1106–1114.
15. Stein G., Muller A., Busch M. et al. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients // Kidney Int. — 2001. — V. 59 (Suppl. 78). — P. 262–265.
16. Perna A.F., Ingrosso D., Castaldo P. et al. Homocysteine and transmethylation in uremia // Kidney Int. — 2001. — V. 59 (Suppl. 78). — P. 230–233.
17. Van Guldener C., Kulik W., Berger R. et al. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD: a stable isotope study // Kidney Int. — 1999. — V. 56, № 3. — P. 1064–1071.
18. Добронравов В.А., Жлоба А.А., Голубев Р.В. Гипергомоцистеинемия и сердечно-сосудистые заболевания у больных на хроническом диализе // Нефрология. — 2003. — Т. 7, № 1. — С. 13–19.
19. Arnadottir M., Hultberg B., Nilsson-Ehle P. et al. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration // Scand J. Clin. Invest. — 1996. — V. 56, № 1. — P. 41–46.

БИБИКОЛЬ
ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ

ПИТАНИЕ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА

● Для детей с рождения, беременных и кормящих женщин.

● Профилактика и лечение аллергии к белкам коровьего молока и сои.

● Профилактика рахита и остеопороза.



товар сертифицирован

Тел.: (495) 361-16-83; (495) 362-75-94

www.bibicall.ru