

Генетическая гипергомоцистеинемия как причина артериальных и венозных тромбозов у больного хроническим гломерулонефритом

Е.И. Баранникова¹, Н.Л. Козловская², О.Н. Понкина¹, Н.А. Семенченко¹

¹ Отделение нефрологии и диализа Краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.В. Очаповского, Уронефрологический центр, г. Краснодар;

² кафедра нефрологии и гемодиализа ММА им. И.М. Сеченова

Genetic hyperhomocysteinemia as a cause of arterial and venous thrombosis in a patient with chronic glomerulonephritis

E.I. Barannikova, N.L. Kozlovskaya, O.N. Ponkina, N.A. Semenchenko

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, гломерулонефрит, нефротический синдром, тромбозы.

Генетическая гипергомоцистеинемия (ГГЦ), в большинстве случаев обусловленная полиморфной мутацией гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) С 677Т, является фактором риска артериальных и венозных тромбозов. Приведенное наблюдение иллюстрирует возможность одновременного развития тромбоза нижней полой, обеих почечных и левой общей подвздошной вен и ишемического инсульта у молодого пациента с ГГЦ и нефротическим вариантом хронического гломерулонефрита (ХГН).

Inherited hyperhomocysteinemia in most cases results from a mutation in gene MTHFR C677T. It is a risk factor of both arterial and venous thromboses. A case is described where thrombosis in vena cava inferior, in both renal and left iliofemoral veins and ischemic cerebral infarction have been developed simultaneously in a young man with inherited hyperhomocysteinemia and chronic nephrotic glomerulonephritis.

Наиболее частой причиной генетической гипергомоцистеинемии (ГГЦ) является полиморфная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) С 677Т – фермента, участвующего в обмене метионина. В европейской популяции частота ее гомозиготного носительства достигает 15%, гетерозиготного – 30–40% [19, 23]. Мутация МТГФР в большинстве случаев приводит к развитию умеренной ГГЦ (уровень гомоцистеина в плазме крови 30–100 мкмоль/л), хотя возможны слабая (10–30 мкмоль/л) и выраженная (более 100 мкмоль/л) ГГЦ. Известно, что ГГЦ ассоциирована с развитием как венозных, так и артериальных тромбозов. Оказалось, что у пациентов с венозными тромбозами ГГЦ выявляют в 10–25% случаев. При этом повышение концентрации гомоцистеина на 5 мкмоль/л увеличивает риск развития венозных тромбозов на 27% [10, 11]. Установлено также, что ГГЦ является фактором риска развития атеросклероза, преимущественно церебральных, коронарных и периферических артерий

[5, 23]. Даже умеренное повышение уровня гомоцистеина в плазме крови (10–20 мкмоль/л) приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний [7]: исследованиями последних лет установлено, что повышение уровня гомоцистеина всего на 3 мкмоль/л на 10% увеличивает риск инфаркта миокарда и на 20% – инсульта [12]. Механизмы протромбогенного действия ГГЦ не полностью ясны. Полагают, что абсолютный риск тромбообразования обусловлен влиянием ГГЦ на различные звенья системы свертывания крови, что приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза и, напротив, подавлению естественных антикоагулянтов и фибринолиза [2, 3, 6, 8, 9, 13, 17, 21, 24]. По-видимому, дополнительный вклад в развитие артериальных тромбозов вносит проатерогенное действие гомоцистеина вследствие прямого повреждающего влияния на эндотелиальные клетки, усиления перекисного окисления липопротеинов низкой плотности и увеличения пролиферации

гладкомышечных клеток сосудов [2, 3, 22]. Несмотря на значительное число работ, посвященных тромбозам периферических вен, коронарных и церебральных артерий, описания сочетанных артериальных и венозных тромбозов у пациентов с ГЦ отсутствуют. Приводим собственное наблюдение одновременно-го развития ОНМК и распространенного тромбоза в системе нижней полой вены у молодого человека с ХГН нефротического типа и генетической гипергомоцистеинемией.

Больной Н., 37 лет, поступил в нефрологическое отделение 10.09.2007 г. с жалобами на головные боли, повышение артериального давления максимально до 150/120 мм рт. ст.

Из анамнеза: заболел в июле 2007 г., когда стали периодически беспокоить головокружения при вождении автомобиля. Состояние ухудшилось в начале августа, когда последовательно появились 2.08 – макрогематурия, сохраняющаяся в течение 5 дней, 4.08 – тяжесть в руках, 5.08 – боль в правом боку, тупая, длительная, усиливающаяся при движениях, 6.08 – фебрильная лихорадка с повышением температуры тела до 38,8 °С, рвота. В тот же день госпитализирован в инфекционную больницу по месту жительства, где находился по 8.08. В анализах протеинурия – 3,3 г/л, эритроцитурия – 5–7 в п/зр, лейкоцитурия – 2–3 в п/зр, мочевины сыворотки – 4,6 ммоль/л, креатинин сыворотки – 65 мкмоль/л. Диагностирован острый инфекционный гастроэнтерит, острый гломерулонефрит. Проводился дифференциальный диагноз с ГЛПС, лептоспирозом. Назначены дезинтоксикационная терапия, ампициллин, энтросгель, церукал, но-шпа, анальгин. В связи с поражением почек 8.08.07 переведен в урологическое отделение по месту жительства с целью уточнения диагноза. Через несколько часов ночью появилась интенсивная головная боль. Утром 9.08 отметил нарушение зрения, неловкость в левой руке, которая постепенно нарастала. 10.08.07 неврологом выявлены клинические признаки левосторонней пирамидной недостаточности. При МРТ головного мозга – признаки единичного очага в белом веществе правой височной области (данные могут соответствовать лакунарному ишемическому инфаркту, демиелинизирующему процессу). С 13.08.07 по 28.08.07 находился на лечении в неврологическом отделении. Диагностирован лакунарный инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии (ПСМА) с левосторонним верхним монопарезом с полным восстановлением двигательного дефицита; острый гломерулонефрит. Проведено лечение мексидолом, ноотропилом, эглонилом, витаминами группы В, кавинтоном, пирасетамом. Отмечена быстрая положительная динамика, парез регрессировал, сохранялось лишь пошатывание в позе Ромберга и субфебрилитет. Выписан в удовлетворительном состоянии с нормальными цифрами АД – 120/80 мм рт. ст. С целью уточнения характера поражения почек направлен в краевую консультативную поликлинику. При осмотре нефрологом впервые зафиксирован подъем АД до 140/110–150/120 мм рт. ст. В моче белок 3,3 г/л, лейкоциты – 3–4–6 в п/зр, эритроциты – 2–4–5–7–10 в п/зр (измененные и неизмененные). В крови: мочевины сыворотки – 3,2 ммоль/л, креатинин – 100,7 мкмоль/л, мочевая кислота – 338,10 мкмоль/л, общий белок – 61,3 г/л, холестерин – 8,62 ммоль/л. Госпитализирован в нефрологическое отделение для выполнения диагностической нефробиопсии с целью верификации диагноза. При обследовании в динамике функция почек оставалась нормальной (креатинин сыворотки – 96 мкмоль/л, СКФ – 77 мл/мин), отмечено формирование нефротического синдрома (суточная протеинурия –

4,51 г/сут, общий белок сыворотки – 57,4 г/л, альбумин сыворотки – 33,4 г/л), сохраняющаяся дислипидемия, увеличение СОЭ до 49–61 мм/ч. По данным коагулограммы, обращала на себя внимание выраженная гиперкоагуляция с активацией внутрисосудистого свертывания крови, не соответствующая выраженности нефротического синдрома, которая нарастала при исследовании в динамике: фибриноген – 5,3–8,3–9,0 г/л (норма 1,69–3,92 г/л), активность антитромбина III 53% (норма 71–115), D-димер – 3,1–4,0 нг/мл (норма меньше 0,5).

Принимая во внимание необычную манифестацию нефропатии, ОНМК у молодого человека без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, длительный субфебрилитет, проводилось обследование, направленное на исключение вторичной природы гломерулонефрита, в том числе системной и паранеопластической. Нормальный уровень антител к кардиолипину (4,3 ед/мл, при норме до 10 ед/мл), отсутствие волчаночного антикоагулянта, антинуклеарного фактора и антител к нативной ДНК, так же как и ANCA, позволили отвергнуть диагнозы системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома (АФС), системных васкулитов. Проведенные рентгенография органов грудной клетки, эзофаго-гастро-дуоденоскопия и колоноскопия не выявили признаков опухолевого процесса в легких и желудочно-кишечном тракте. В связи с сохраняющимся длительным субфебрилитетом для уточнения диагноза проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, не обнаружившая патологии легких, печени, селезенки, поджелудочной железы, надпочечников, предстательной железы, мочевого пузыря, артериального сосудистого русла. Почки: положение, форма и структура почек обычные. Размеры их несколько увеличены. Почечные ножки структурны. Паранефральная клетчатка тягистая. Почечные артерии контрастируются равномерно, дефектов контрастирования их не выявлено. Определяется дефект контрастирования в нижней полой вене, начинающийся на 35 мм краниальнее почечных вен, далее распространяющийся в обе почечные вены и каудально, суживая просвет полой вены максимально на 50–70% до левой общей подвздошной вены, проксимальный отдел которой выполнен тромботическими массами субтотально на протяжении 40 мм. Правая общая подвздошная вена контрастирована равномерно. Заключение: тромбоз нижней полой вены с распространением в почечные вены и проксимальный отдел левой общей подвздошной вены (рис. 2, 3).

Данные МСКТ были подтверждены при триплексном ультразвуковом сканировании, выявившем неокклюзивный тромбоз нижней полой, обеих почечных и левой общей подвздошной вен.

Сочетание рецидивирующих артериальных и венозных тромбозов в отсутствие серологических маркеров АФС давало основания обсуждать диагноз тромбофилии, в связи с чем исследован уровень гомоцистеина, проведено медико-генетическое обследование. По результатам исследования образцов ДНК выявлено носительство мутации С677Т в гене МТГФР в гомозиготном состоянии (генотип ТТ). Мутация G 169 A в гене FV не обнаружена. Уровень гомоцистеина оказался умеренно повышен и составил в динамике 42,6–67,3–52,0 мкмоль/л (норма 3,7–13,9 мкмоль/л).

С целью верификации характера поражения почек выполнена диагностическая пункционная нефробиопсия. В биоптате 23 клубочка, в 5 из них фокальная мезангиальная пролиферация, капиллярные петли не утолщены, зона мезангия не расширена. Интерстиций, каналцы и артериолы не изменены (рис. 1).

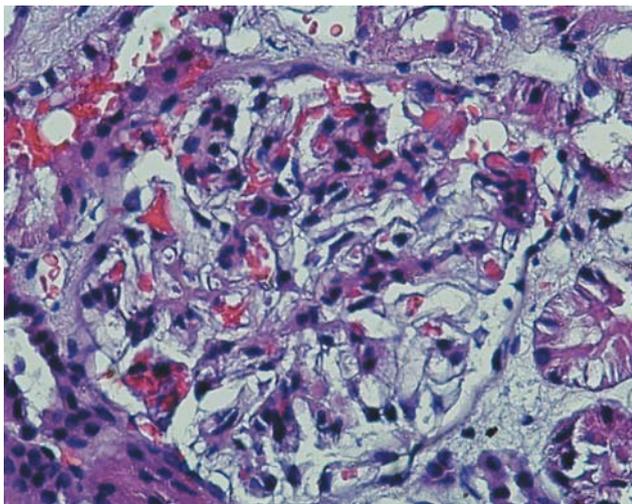


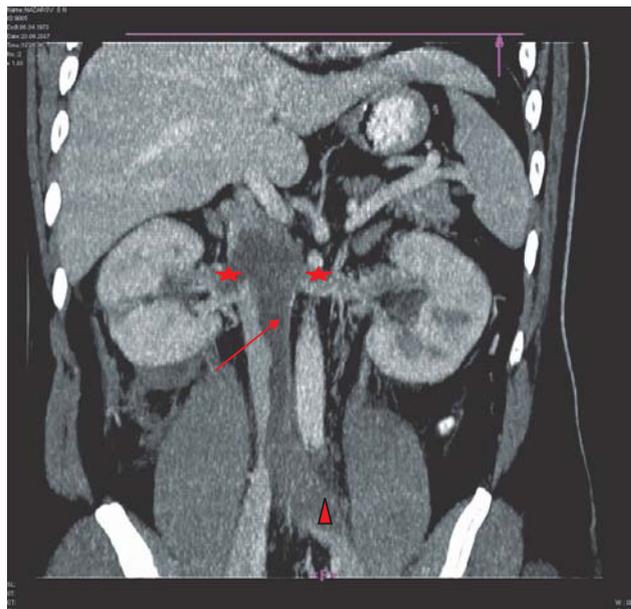
Рис. 1. Световая микроскопия (гематоксилин-эозин, x400). Клубочек с сегментарной мезангиальной пролиферацией

Результаты иммунофлюоресценции: с антисыворотками IgG, C3-компонента комплемента, λ - и κ -легких цепей иммуноглобулинов положительна (+++) в мезангии и капиллярных петлях, с антисыворотками IgM, IgA, фибриногена, C1q-компонента комплемента отрицательна. Заключение: очаговый мезангиопротеративный гломерулонефрит с депозитами IgG.

Таким образом, на основании клинических, инструментальных и лабораторных данных, генетического исследования и диагностической нефробиопсии был установлен диагноз: *хронический гломерулонефрит нефротического типа (морфологически очаговый мезангиопротеративный ГН с депозитами IgG). Симптоматическая артериальная гипертензия. Генетическая тромбофилия. Носительство мутации C677T в гене MTHFR в гомозиготном состоянии. Гипергомоцистеинемия. Рецидивирующие тромбозы: неокклюзивный тромбоз нижней полой вены, билатеральный тромбоз почечных вен, тромбоз общей подвздошной вены слева. Ранний восстановительный период после перенесенного (13.08.07) лакунарного инсульта в правом каротидном бассейне.*

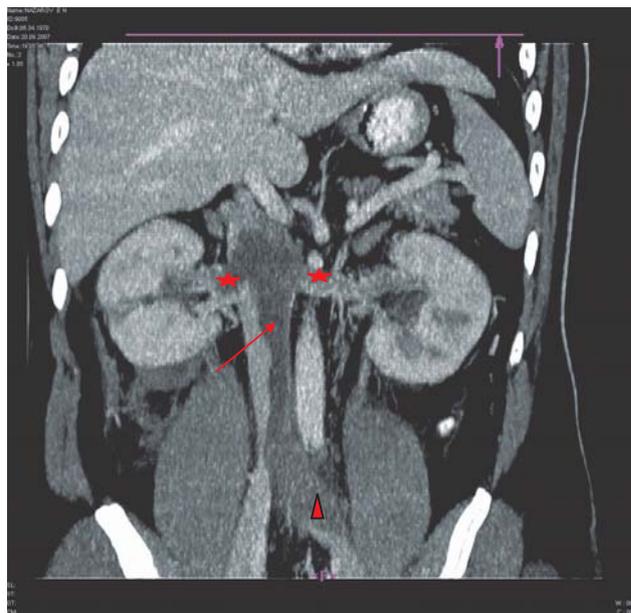
Начата терапия преднизолоном 50 мг/сут, клексаном по 60 мг дважды в сутки, детралексом, фолиевой кислотой 5 мг/сут, витаминами B₆ – 4 мг/сут и B₁₂ – 6 мг/сут, амлодипином, эналаприлом. В результате проводимого лечения нормализовалась температура тела, СОЭ снизилась до 25 мм/ч, уменьшилась выраженность признаков гиперкоагуляции по данным коагулограммы. Через 3 нед. клексан заменен варфарином 5 мг/сут, целевой уровень МНО 2,0–3,0. В начале октября 2007 г. выписан для продолжения лечения по месту жительства.

При повторной госпитализации через месяц состояние больного оставалась стабильным. АД 120/80 мм рт. ст. Сохранялся нефротический синдром (протеинурия 4,3 г/сут) с нарастающей гипопропротеинемией (общий белок – 52,1 г/л, альбумин – 30,2 г/л) и гиперлипидемией (холестерин 9,1 ммоль/л). Функция почек сохранна. Выраженность гиперкоагуляционных изменений уменьшилась (фибриноген 4,9 г/л, уровень антитромбина III нормализовался – 103%). Гомоцистеин в динамике – 10,02 мкмоль/л, фолиевая кислота сыворотки – 17,95 нг/мл (N: 3,38–5,38 нг/мл), витамин B₁₂ – 1678 пг/мл (N: 211–911 пг/мл). Проведена коррекция лечения: суточная доза преднизолона снижена до 40 мг/сут, фолиевой кислоты до 1 мг/сут. Продолжен прием варфарина под контролем МНО, гипотензивная



- – нижняя полая вена
- ★ – почечные вены
- ▲ – левая общая подвздошная вена

Рис. 2. Тромбоз нижней полой вены с распространением в почечные вены и проксимальный отдел левой общей подвздошной вены



- – нижняя полая вена
- ★ – почечные вены
- ▲ – левая общая подвздошная вена

Рис. 3. Тромбоз нижней полой вены с распространением в почечные вены и проксимальный отдел левой общей подвздошной вены

терапия в прежнем объеме. От назначения цитостатиков пациент категорически отказался.

Очередная госпитализация в феврале 2008 г. Констатирована сохранная функция почек (креатинин сыворотки 100 мкмоль/л, СКФ 92 мл/мин), прежняя выраженность нефротического синд-

рома (суточная протеинурия 4,2 г/сут, общий белок 52 г/л, альбумин 32,8 г/л, холестерин 7,8 ммоль/л), умеренная гиперфибриногенемия 5,7 г/л, гипергомоцистеинемия 23,7 мкмоль/л. Достигнут адекватный уровень антикоагуляции (МНО 3,01–2,68). Выполнена повторная МСКТ брюшной полости, не выявившая признаков тромбоза в системе нижней полой вены. При триплексном сканировании вен брюшной полости нижняя полая вена на доступных визуализации участках представляется проходимой, диаметр ее в инфраренальном отделе уменьшен, кровоток со сглаженной фазностью. Подвздошные вены справа проходимы, слева в проксимальных отделах с дефектами заполнения – не исключается пристеночный тромбоз. Правая почечная вена не визуализируется, левая почечная вена представляется проходимой. Венозный кровоток в паренхиме почек без особенностей. Продолжено снижение поддерживающей дозы преднизолона, планировалось проведение сочетанной «пульс»-терапии метипредом и циклофосфаном, однако из-за присоединения ОРВИ усиление иммуносупрессивной терапии пришлось отсрочить. Пациент продолжает лечение варфарином, доза которого варьирует от 2,5 до 5 мг/сут в зависимости от уровня МНО, и фолиевой кислотой.

Обсуждение

Таким образом, основной особенностью представленного наблюдения является сочетание артериального тромбоза в бассейне ПСМА с развитием ишемического инфаркта головного мозга и распространенного венозного тромбоза в бассейне нижней полой вены, которыми практически манифестировал ХГН нефротического типа у молодого пациента с генетической гипергомоцистеинемией. Принимая во внимание трех-четырёхкратное повышение уровня гомоцистеина, выявленное при первой госпитализации в нефрологическое отделение, можно заключить, что больной исходно имел высокий риск развития как венозных, так и артериальных тромбозов [10–12]. Однако триггерным механизмом их возникновения, безусловно, стал нефротический синдром со свойствами ему гиперкоагуляционными нарушениями, имеющимися у пациента – выраженной гиперфибриногенемией и снижением уровня антитромбина III (АТ III), по-видимому обусловленным неселективной протеинурией. Оба этих фактора способствуют тромбообразованию как в венозном, так и в артериальном сосудистом русле – гиперфибриногенемия за счет ускоренной трансформации фибриногена в фибрин, низкий уровень АТ III как результат снижения естественной антикоагулянтной активности крови [18]. Кроме того, у представленного пациента имелись признаки активации внутрисосудистого свертывания крови, о чем косвенно свидетельствует существенно повышенный уровень D-димера, постепенно снижавшийся в ходе лечения клексаном. Большая протяженность тромбообразования в бассейне нижней полой вены с вовлечением обеих почечных и левой общей подвздошной вен, сочетание венозного и артериального тромбоза у пациента с генетической ГГЦ и ХГН позволяет применить для объяснения механизма индукции тромбозов в данном случае теорию «двойного удара», предложенную для АФС [15, 20]. По аналогии с антифосфолипидными антителами, мутации генов свертывающей системы крови можно рас-

сматривать как «первый удар», необходимый, но недостаточный для развития тромбозов, а в качестве «второго удара» выступают непосредственные триггеры тромбообразования – иммобилизация, травма, гипогидратация или, как в случае нашего пациента, нефротический синдром.

До настоящего времени в литературе ведутся дискуссии о том, что первично у пациентов с тромбозом почечных вен и нефротическим синдромом. Существуют две противоположные точки зрения. Согласно одной из них, наиболее распространенной тромбоз почечных вен является осложнением нефротического синдрома, согласно другой, имеющей значительно меньше сторонников, напротив, нефротический синдром развивается в результате тромбоза почечных вен. Наиболее часто у пациентов с тромбозом почечных вен выявляют мембранозную нефропатию [1, 4, 14]. У нашего пациента нефропатия дебютировала эпизодом макрогематурии, длительных болей в правом боку и лихорадкой, которые характерны для острого тромбоза почечных вен [1, 14]. Первый же анализ мочи, выполненный в стационаре всего через 4 дня после появления этих симптомов, выявил протеинурию нефротического уровня. Этот факт свидетельствует о том, что тромбоз почечных вен осложнил нефротический синдром, а не явился его причиной. Данное предположение подтверждает и морфологическое исследование ткани почки, диагностировавшее очаговый мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

Еще одной важной особенностью представленного наблюдения является длительный стойкий субфебрилитет, причина которого была неясна. Недавно R. Ozaras и соавт. [16] опубликовали наблюдение первичного АФС с распространенным тромбозом вен брюшной полости (воротной, селезеночной, верхней мезентериальной), который манифестировал повышением температуры тела до 40 °С, сохранявшимся в течение 7 нед. Пациента длительное время обследовали по поводу лихорадки неясного генеза. Лишь выполнение КТ брюшной полости позволило установить диагноз. Назначенный в связи с венозным тромбозом низкомолекулярный гепарин в течение недели привел к нормализации температуры тела. Исходя из особенностей собственного наблюдения, авторы предположили, что причиной лихорадки может быть резорбция тромботических масс при тромбозе большой протяженности, и предложили рассматривать распространенный тромбоз как редкую, но возможную причину лихорадки неясного генеза. Учитывая площадь венозного тромбоза у нашего пациента, резорбтивная природа субфебрилитета представляется вполне вероятной.

Последнее, на чем хотелось бы остановиться, это тактика лечения подобных больных. Практически сразу после обнаружения венозного тромбоза нашему пациенту был назначен клексан в адекватной дозе, что привело к быстрому уменьшению признаков гиперкоагуляции (снижению уровней фибриногена и D-димера) и позволило уже через 3 недели терапии перейти на лечение непрямыми антикоагулянтами. В том случае, когда выраженность гиперкоагуляционных изменений в коагулограмме не меняется, а выраженность

нефротического синдрома остается прежней или нарастает, низкомолекулярные гепарины можно применять более длительно – в течение 2–3 мес. и лишь затем назначать варфарин. В представленном наблюдении избранная тактика антикоагулянтной терапии оказалась эффективной и привела к восстановлению проходимости нижней полой, почечных и левой общей подвздошной вен, по-видимому за счет реканализации тромбов, что подтвердили повторные МСКТ и УЗДГ, выполненные спустя 5 мес. от начала лечения. Принимая во внимание риск рецидивов тромбозов в связи с сохраняющимся нефротическим синдромом и гипергомоцистеинемией, антикоагулянтную терапию и прием фолиевой кислоты необходимо продолжить, по крайней мере, на срок, необходимый для достижения ремиссии ХГН. С этой целью планируется усиление иммуносупрессивной терапии за счет проведения сочетанных «пульсов» метипреда и циклофосфана.

Заключение

Таким образом, представленное наблюдение иллюстрирует возможность развития у пациента с ХГН и генетической гипергомоцистеинемией артериальных и венозных тромбозов, осложнивших нефротический синдром. Последний, по-видимому, можно рассматривать как дополнительный фактор риска тромбообразования у больных с наследственной формой тромбофилии. В связи с этим представляется оправданным всем пациентам с нефротическим синдромом и выраженными признаками гиперкоагуляции по данным коагулограммы назначать с профилактической целью антикоагулянты, особенно при отягощенном наследственном анамнезе. В этом случае целесообразно также проведение медико-генетического обследования с определением целого спектра мутаций факторов свертывающей системы крови.

Литература

1. Козловская Н.Л., Медведева Т.Ю., Мирошниченко Н.Г., Камалов Ю.Р. Тромбоз почечных вен при мембранозной нефропатии. Терапевт. архив 2000; 6: 71–73.
2. Austin RC., Lentz SR., Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. Cell Death Differ 2004; 11: S56–S64.
3. Bellamy MF., McDowell IF., Ramsey MW. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. Circulation 1998; 98: 1848–1852.
4. Bellomo R., Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: Is prophylactic anticoagulation warranted? Nephron 1993; 6: 249–254.
5. Bousbey CJ., Beresford SAA., Omenn GS. et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 1995; 274: 1049–1057.
6. Chambers JC., McGregor D., Jean-Marie J. et al. Demonstration of rapid inset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia and effect reversible with vitamin C therapy. Circulation 1999; 99: 1156–1160.
7. Clarke R. Homocysteine-lowering trials for prevention of heart disease and stroke. Semin Vasc Med 2005; 5: 215–222.
8. Fryer RH., Wilson BD., Gubler DB. et al. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induced tissue factor activity in endothelial cells. Arterioscler Thromb 1993; 13: 1327–1333.
9. Harker LA., Ross R., Slichter SJ., Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. J Clin Invest 1976; 58: 731–741.
10. Den Heijer M., Koster T., Blom HK. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1996; 334: 759–762.
11. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. J Thromb Haemost 2005; 3: 292–299.
12. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. J Am Med Assoc 2002; 288: 2015–2022.
13. Lee R., Frenkel EP. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Hematol Oncol Clin North Am 2003; 17: 85–102.
14. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. Kidney Int 1985; 28: 429–439.
15. Meroni PL., Riboldi P. Pathogenetic mechanism mediating antiphospholipid syndrome. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 377–382.
16. Ozaras R., Mete B., Hakko E. et al. Primary antiphospholipid syndrome: a cause of fever of unknown origin. Intern Med 2003; 42: 358–361.
17. Perutelli P., Amato S., Minniti G., Bottini F., Calevo MG., Cerone R., Molinari AC. Von Willebrand factor multimer composition is modified following oral methionine load in women with thrombosis, but not in healthy women. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005; 16: 267–273.
18. Rabelink TJ., Zwaginga JJ., Koomans HF., Sixma J. Thrombosis and hemostasis in renal disease. Kidney Int 1994; 46: 287–296.
19. Rosen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR). Thromb Haemost 1997; 78: 523–526.
20. Roubey RAS. Mechanisms of autoantibody-mediated thrombosis. Lupus 1998; 7: S114–S119.
21. Sauls DL., Lockhart E., Warren ME. et al. Modification of fibrinogen by homocysteine thiolactone increases resistance to fibrinolysis: a potential mechanism of the thrombotic tendency in hyperhomocysteinemia. Biochemistry 2006; 45 (8): 2480–2487.
22. Tsai JC., Perrella MA., Yoshizumi M. et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 6369–6373.
23. Welch GN., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 1042–1050.
24. Welch GN., Upchurch GRJ., Loscalzo J. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease. Hosp Pract 1997; 32: 81–82.