

# Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы)

**М.В. Лебеденкова**

**ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава», г. Москва**

## Clinical value of hyperhomocysteinemia for progressing nephropathy in children

Review

**M.V. Lebedenkova**

*Ключевые слова: метаболизм гомоцистеина, гипергомоцистеинемия, нефропатии, прогрессирование, ХПН.*

### История изучения гомоцистеина

Гомоцистеину начали придавать клиническое значение лишь с 1962 г., когда димер этой аминокислоты, гомоцистин, в значительном количестве был обнаружен в моче умственно отсталых детей. Вскоре установили, что причиной повышения концентрации гомоцистина был недостаток фермента цистатионин-β-синтетаза, который ответственен за метаболизм гомоцистеина. По мере появления новых высокочувствительных методов исследования стало возможным определение гомоцистеина в крови у здоровых людей, а также у пациентов с различными заболеваниями. Одна из первых групп пациентов, в которой был обнаружен повышенный уровень гомоцистеина в крови, состояла из больных с хронической почечной недостаточностью [18, 26].

В последующем в многочисленных работах, посвященных проблеме гипергомоцистеинемии, было показано, что она является фактором риска для развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, тромбоза артерий среднего и мелкого калибра, а также приводит к гломерулярной дисфункции и гломерулярному склерозу [29, 41, 45, 47, 53, 65]. Однако механизм, приводящий к таким последствиям гипергомоцистеинемии, до сих пор остается недостаточно изученным.

### Метаболизм гомоцистеина

Гомоцистеин представляет собой производное незаменимой аминокислоты метионина, являющейся у людей и животных единственным метаболическим предшественником гомоцистеина. Получаемый с пищей в составе белка метионин участвует во всех реакциях, где метильная группа используется для синтеза биологически активных веществ (нуклеиновые кислоты, адреналин, креатинин и др.). Фактически прямым донором СН<sub>3</sub>-группы для этого процесса является активная форма метионина – S-аденозилметионин, который после потери метильной группы превращается

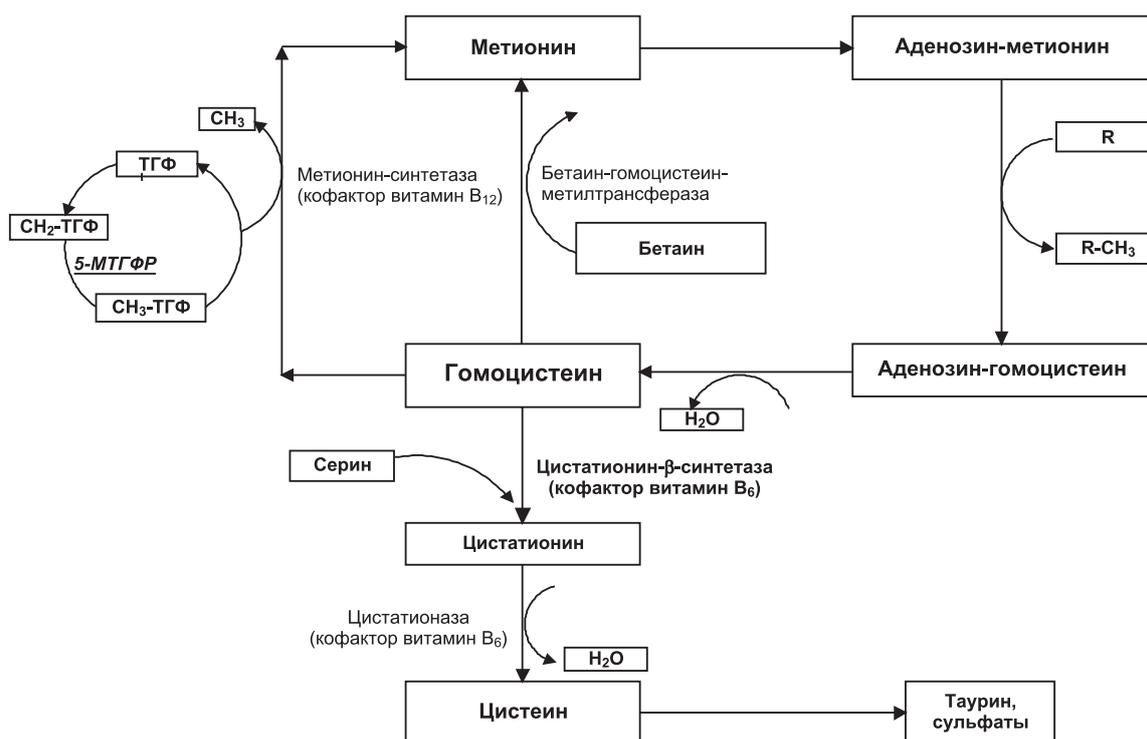
в S-аденозилгомоцистеин. Из S-аденозилгомоцистеина в результате последующего гидролиза образуется гомоцистеин [27, 42].

Гомоцистеин является цитотоксичной аминокислотой и его низкое содержание в клетках обеспечивается: а) путем реметилирования до метионина, б) путем транссульфирования до цистеина.

Реметилирование гомоцистеина до метионина осуществляется двумя путями (рис. 1). В первом из них в качестве донора метильной группы, необходимой для превращения гомоцистеина в метионин, используется 5-метилтетрагидрофолат (5-МТТФ), активная форма фолиевой кислоты. Катализирует данную реакцию фермент метионин-синтетаза, а в качестве кофермента при этом выступает витамин В<sub>12</sub>. Во втором случае в качестве донора метильной группы используется бетаин, и реакцию превращения гомоцистеина в метионин катализирует фермент бетаин-гомоцистеин-метил-трансфераза. Реметилирование по первому, фолат-зависимому, пути происходит во всех тканях организма человека, в то время как ферменты бетаин-зависимой реакции сосредоточены почти исключительно в печени и почках. В процессе транссульфирования фермент цистатионин-β-синтетаза катализирует превращение гомоцистеина и серина в цистатионин, который затем подвергается гидролизу с образованием цистеина и α-кетобутирата под влиянием фермента цистатионаза. При этом в качестве кофермента в обеих реакциях используется витамин В<sub>6</sub>. Излишек цистеина окисляется до таурина и неорганических сульфатов или выделяется с мочой [19, 22].

При нарушении внутриклеточного метаболизма гомоцистеина «лишний» гомоцистеин выводится из клетки во внеклеточное пространство и далее в кровь. Это приводит к возникновению гипергомоцистеинемии и, следовательно, токсическому воздействию на клетки эндотелия [62].

В норме примерно 80% общего гомоцистеина плазмы связано с белком, прежде всего с альбумином,



**Рис. 1. Пути метаболизма гомоцистеина: ТГФ – активная форма фолиевой кислоты (тетрагидрофолат); CH<sub>2</sub>-ТГФ – метилтетрагидрофолат; CH<sub>3</sub>-ТГФ – 5-метилтетрагидрофолат; 5-МТГФР – 5-метилтетрагидрофолат-редуктаза; R – акцептор метильной группы**

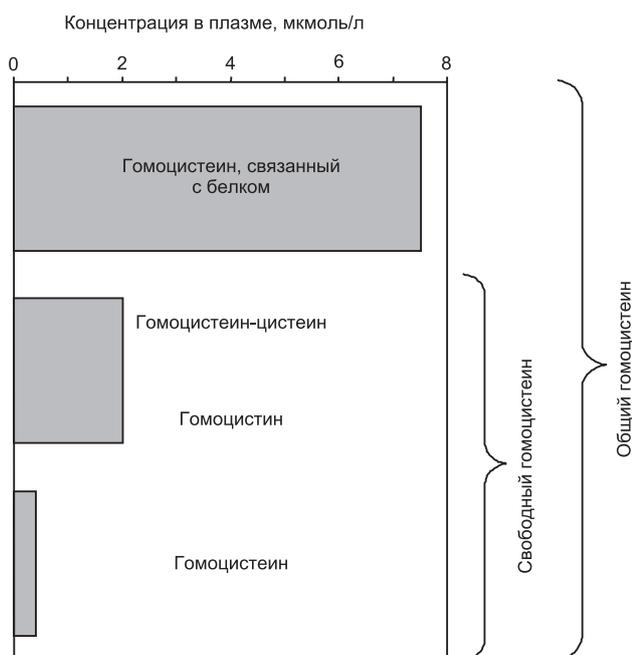
в то время как остальные 20% существуют в свободной форме (рис. 2). Свободный гомоцистеин представлен окисленной (гомоцистин, гомоцистеин-цистеин) и восстановленной формой (гомоцистеин) [25, 42].

В норме уровень гомоцистеина в плазме крови у взрослых составляет 5–15 мкмоль/л. В течение жизни средний уровень гомоцистеина увеличивается на 3–5

мкмоль/л, и он несколько выше у мужчин, чем у женщин. О гипергомоцистеинемии говорят в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л (для взрослых). Концентрация гомоцистеина в плазме в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой [49].

Концентрация гомоцистеина в крови у детей значительно отличается от таковой у взрослых. Согласно возрастному критерию выделяют 3 группы: дети от 5 до 9 лет, у которых содержание гомоцистеина крови в среднем 6,21 мкмоль/л (диапазон от 5,14 до 7,50 мкмоль/л), дети от 10 до 14 лет, имеющие среднюю концентрацию гомоцистеина 7,09 мкмоль/л (диапазон от 5,69 до 8,84 мкмоль/л), и третья возрастная группа – дети от 15 до 19 лет, в которой средняя концентрация данной аминокислоты составляет 8,84 мкмоль/л (диапазон 6,36–12,29 мкмоль/л). Установлено, что значительных различий в концентрации гомоцистеина у детей разного пола до 15 лет не отмечается, но после достижения пубертатного периода она несколько выше у мальчиков по сравнению с девочками [36].

С мочой в норме выделяется от 3 до 9,5 мкмоль гомоцистеина в сутки (в среднем 6 мкмоль/сут), что составляет лишь 0,3% отфильтрованного гомоцистеина. Остальная его часть, поступившая в почки, реабсорбируется и метаболизируется в клетках канальцев в основном по пути транссульфирования с образованием цистатионина [5].



**Рис. 2. Формы гомоцистеина и их концентрация в плазме крови**

**Причины гипергомоцистеинемии**

Известно, что повышению гомоцистеина в крови способствуют многочисленные факторы. Гипергомоцистеинемия может быть обусловлена генетическими

дефектами ферментов, обеспечивающих процессы обмена данной аминокислоты. Самый частый генетический дефект – мутация гена цистатионин-β-синтетаза. Дефект или отсутствие фермента ведут к нарушению превращения гомоцистеина в цистеин, что и является причиной гипергомоцистеинемии [44].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется мутациям гена, кодирующего фермент 5-метилентетрагидрофолат-редуктаза (5-МТГФР). Ген локализован на коротком плече 1-й хромосомы (1p36.2). Фермент 5-МТГФР участвует в реметилировании гомоцистеина и состоит из четырех цепей, связанных между собой нековалентной связью. Для закрепления участков тетрамера между собой необходим витамин В<sub>2</sub>. В случае его дефицита фермент распадается на два димера. В каждом димере имеется каталитическая и регулирующая область. В 1995 г. была идентифицирована мутация на участке гена 677. Она заключается в замещении цитидина (С) на тимидин (Т) в данной области (С677Т), что вызывает замену валина на аланин во время синтеза фермента и приводит к формированию термолabile форм 5-МТГФР. Таким образом, активность этого фермента будет снижена до 45%, что повлечет за собой нарастание концентрации гомоцистеина в плазме. У лиц с нормальной почечной функцией, имеющих гомозиготную мутацию гена 5-МТГФР на участке 677 (Т/Т-генотип), происходит более значительное нарастание концентрации гомоцистеина (до 25%) по сравнению с субъектами с другими генотипами. Но у больных с почечной недостаточностью генотип Т/Т вызывает 40% увеличение гомоцистеина крови. О втором типе мутации гена 5-МТГФР стало известно в 1998 г. На участке гена 1298 происходит замена аденозина на цитидин, вследствие чего в регулирующей области фермента аланин будет заменен на глутаминовую кислоту. При наличии данной мутации активность фермента 5-МТГФР снизится на 68%. Однако, если мутация на участке 1298 возникла при уже существующей мутации на участке 677, активность 5-МТГФР снизится от 45 до 41% [15, 18, 27, 28].

Кроме перечисленных генетически обусловленных дефектов ферментов, причиной гипергомоцистеинемии может быть дефицит фолиевой кислоты, витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>, поступающих с пищей. Вредные привычки: курение, чрезмерное употребление алкоголя и кофе – также могут стать причиной повышения гомоцистеина в крови как за счет уменьшения содержания витаминов группы В, так и за счет снижения активности печеночных ферментов, участвующих в процессах обмена гомоцистеина [1]. Некоторые лекарственные препараты, например метотрексат, метформин, карбамазепин, могут привести к гипергомоцистеинемии предположительно из-за их антагонизма с фолиевой кислотой [59]. Установлено, что такие заболевания, как гипотиреоз, системная красная волчанка, лейкоз, раковые опухоли, также являются причиной гипергомоцистеинемии [60]. При этом значимую роль играет дефицит витаминов группы В, снижение ферментной активности, а также неспособность опухолевых клеток метаболизировать гомоцистеин [60].

### Биологические эффекты гомоцистеина

Как уже было сказано выше, гомоцистеин является фактором риска для развития атеросклеротических изменений и тромбоэмболических осложнений [40, 44, 46, 53, 65]. Такой эффект гомоцистеина проявляется через его непосредственное воздействие на стенку сосудов и косвенно, путем вовлечения оксидантного механизма. Гомоцистеин в крови легко подвергается процессу окисления, в результате которого освобождаются свободные радикалы в виде супероксида кислоты и перекиси водорода, напрямую повреждающие эндотелий. Кроме того, под влиянием гомоцистеина липопротеиды низкой плотности окисляются с образованием мелких плотных частиц, склонных к агрегации. Эти микрочастицы поглощаются макрофагами с образованием пенистых клеток, которые с током крови попадают в различные ткани организма, в том числе и в тубулоинтерстициальную ткань почек. Пенистые клетки являются новым дополнительным источником реактивных радикалов кислорода, что приводит к еще большему повреждению эндотелия сосудистой стенки, способствует отложению в ней холестерина и липидов, пропитыванию белками, нарушению проницаемости, тромбогенезу [33, 38, 52, 64].

Эндотелий представляет собой не просто механический барьер между сосудистой стенкой и циркулирующей кровью – это ткань, продуцирующая вазоактивные вещества, медиаторы и их ингибиторы. С помощью этих биологически активных веществ эндотелий играет ведущую роль в контроле над сосудистым тонусом [1].

Одним из таких веществ является оксид азота. Он продуцируется эндотелием непрерывно и обладает несколькими защитными свойствами, включая вазодилатацию, торможение пролиферации гладкомышечных клеток, снижение агрегации тромбоцитов и других клеток крови [62, 64]. Кроме того, в нормальных условиях оксид азота обладает способностью вступать в реакцию с гомоцистеином и таким образом «нейтрализует» его. Результатом такого взаимодействия является образование S-нитрогомоцистеина – дополнительного мощного сосудорасширяющего средства и ингибитора агрегации тромбоцитов [38, 56]. Однако эти защитные свойства оксида азота не могут реализоваться в условиях гипергомоцистеинемии, поскольку в повышенных концентрациях гомоцистеин оказывает неблагоприятное влияние на его активность и синтез [24]. Вызываемое гомоцистеином освобождение радикалов кислорода, собственное окисление и перекисное окисление липидов впоследствии приводят к уменьшению активности эндотелиальной синтетазы оксида азота [17, 58]. Таким образом, в условиях гипергомоцистеинемии происходит снижение синтеза важнейшего фактора вазодилатации и защиты эндотелия.

Однако нельзя забывать о наличии в организме других, не менее важных вазоактивных веществ, соотношение между которыми нарушается вследствие вызванного гомоцистеином оксидантного стресса и дисфункции эндотелия [51]. Простациклин и тромбоксан А<sub>2</sub> относятся к числу таких соединений. Оба они синтезируются из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы, но обладают разными свойствами. Тромбоксан А<sub>2</sub> вызывает агрегацию тромбоцитов, способствуя тем самым тромбообразованию, и, кроме того, оказывает самое мощное сосудосуживающее действие

из всех простагландинов. Простаглицлин  $PGI_2$  синтезируется преимущественно эндотелием сосудов. Он в противоположность тромбоксану расслабляет гладкие мышечные волокна сосудов и вызывает дезагрегацию тромбоцитов, способствуя фибринолизу. Несколько исследований, посвященных определению эффектов гомоцистеина, показали, что данная аминокислота в концентрации выше 10 ммоль/л значительно снижает синтез простаглицлина и повышает образование тромбоксана  $A_2$  ( $TxA_2$ ) эндотелиальными клетками. Таким образом, при гипергомоцистеинемии увеличивается соотношение  $TxA_2/PGI_2$ , что отражается на тоне сосудов и усиливает тромбогенез [2, 63].

Помимо синтезируемых эндотелием факторов вазодилатации и вазоконстрикции, существуют так называемые вещества-метаболиты, обладающие той же функцией. Одним из этих веществ является аденозин (продукт распада цАМФ). При поступлении в межклеточное пространство он вызывает снижение тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров, увеличивая тем самым число функционирующих капилляров и, как следствие, органного кровотока. Однако способность гомоцистеина снижать активность фермента S-аденозин-гидралаза приводит к уменьшению концентрации аденозина и усугубляет дисфункцию эндотелия [2, 65].

Многими исследователями показано, что одним из эффектов гомоцистеина в повышенной концентрации является значительное повышение плотности сосудистой стенки из-за увеличения синтеза и накопления в ней коллагена. Опытным путем на кроликах установлено, что плотность культуры гладкомышечных клеток увеличивалась на целых 43% после добавления к ней гомоцистеина. Подобный эффект объясняется способностью этой аминокислоты стимулировать синтез коллагена фибробластами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, причем накопление коллагена в клеточном слое происходит параллельно с нарастанием концентрации гомоцистеина [38]. Последующие исследования продемонстрировали, что именно свободная тиоловая группа гомоцистеина играет главную роль в этом процессе [57]. Таким образом, в результате накопления коллагена и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки происходит ее деформация, утолщение и повышение ригидности.

В некоторых работах доказана способность гомоцистеина активировать эластазу с последующей деградацией эластина и разрыхлением эндотелия, что значительно облегчает депонирование кальция, холестерина, липидов – основных компонентов, деформирующих сосудистую стенку [64].

Установлено также, что гомоцистеин снижает продукцию эндотелина-1 (ЭТ-1). Эндотелин-1 – это белок, состоящий из 21 аминокислоты, синтезируемый сосудистым эндотелием. Путем связывания со специфическими трансмембранными рецепторами гладкомышечных клеток ЭТ-1 стимулирует их пролиферацию, а также производит мощное вазоконстрикторное действие. Эти основные свойства эндотелина определяют его роль в развитии патологии сосудов. Однако ЭТ-1 способен вызывать и депрессорную реакцию, взаимодействуя с трансмембранными рецепторами, но уже эндотелиальных клеток [21, 22, 39].

В норме эндотелиальные клетки препятствуют адгезии клеток циркулирующей крови к поверхности сосудов, а также обладают антитромботическими и фибринолитическими свойствами [14, 27]. Повреждение эндотелия, спровоцированное гипергомоцистеинемией, сопровождается активацией зависимого от эндотелия звена гемостаза и усилением агрегации тромбоцитов. В литературе имеются сведения о том, что гомоцистеин нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, способствует связыванию липопротеина(а) с фибрином, что ведет к угнетению фибринолиза. Также гомоцистеин в повышенной концентрации ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких, как антитромбин III и протеин С [11, 19]. Кроме того, он способен изменять нормальные антитромботические свойства эндотелия, что приводит к увеличению активности факторов свертывания – V, X и XII [6, 48, 51, 61].

Из других эффектов гомоцистеина имеет значение его способность активировать нуклеарный фактор- $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), регулирующий транскрипцию многочисленных генов во многих тканях [9, 23, 34].

Кроме того, гомоцистеин в повышенных концентрациях оказывает повреждающее действие на структуру и функцию митохондрий, отрицательно влияет на экспрессию митохондриальных генов [5].

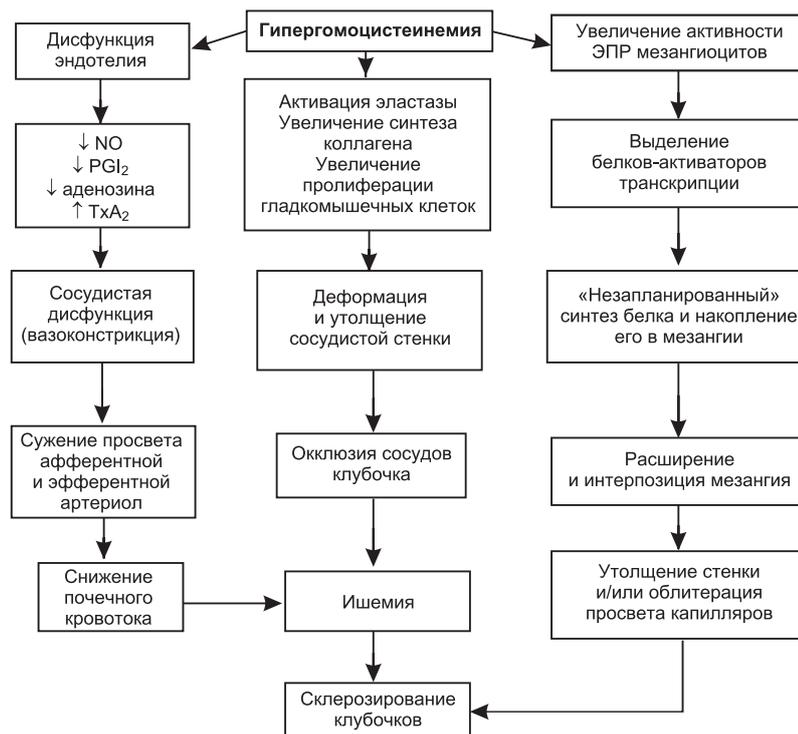
Таким образом, гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Эти патогенетические изменения, по-видимому, обуславливают большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний на фоне высокого уровня гомоцистеина в плазме крови [1, 38].

### Гипергомоцистеинемия и патология почек

Неблагоприятные эффекты гипергомоцистеинемии затрагивают и почечную ткань (рис. 3).

При изучении почечной недостаточности было показано, что наряду с изменениями внутривисочечной гемодинамики значительная роль принадлежит поражению эндотелия. Многообразие и сложность функций, выполняемых эндотелием, в том числе синтез вазоактивных веществ, таких, как простаглицлин, оксид азота, тромбоксан  $A_2$ , а также факторов коагуляции и воспаления, обуславливают самое непосредственное его участие в процессах регуляции функций почек. Установлено, что эндотелий принимает участие в развитии воспаления, а также в процессах склерозирования нефронов [3]. Контроль тонуса афферентной и эфферентной артериол клубочка опосредуется сложным соотношением этих вазоактивных веществ. Повышение концентрации гомоцистеина в крови всего на 2–3 ммоль/л от верхней границы нормы приводит к дисфункции эндотелия и тем самым к увеличению соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, что влечет за собой снижение почечного кровотока и ишемию клубочков [3, 16, 65].

Согласно результатам исследования Р.А. Fischer и соавт. (2003 г.) вызванный гипергомоцистеинемией оксидантный стресс изменяет почечную гемодинамику путем нарушения синтеза оксида азота, играющего ключевую роль в регуляции тонуса почечных сосудов, таким образом поддерживая нормальную перфузию и



**Рис. 3. Схема патогенеза нефросклероза при гипергомоцистеинемии:**  
 PGI<sub>2</sub> – простагландин I<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub> – тромбоксан A<sub>2</sub>, NO – оксид азота, ЭПР – эндоплазматический ретикулум соответственно клубочковую фильтрацию [24].

Нельзя не отметить также, что вызванное гомоцистеином существенное повышение уровня тромбоксана A<sub>2</sub> и снижение простагландина будет способствовать сокращению афферентной и эфферентной артериол, что впоследствии приведет к уменьшению коэффициента ультрафильтрации, падению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [4].

Результаты исследования по изучению гипергомоцистеинемии, проведенного Y.-F. Chen и соавт. (2002), показывают, что при данном состоянии происходит значительное уменьшение уровня аденозина в плазме и интерстициальной ткани почек крыс. Как было сказано выше, аденозин является одним из факторов вазодилатации и снижение его концентрации является одним из многочисленных механизмов, приводящих к патогенному эффекту гипергомоцистеинемии – сосудистой, а затем и к почечной дисфункции [65].

Способность гомоцистеина вызывать накопление коллагена в стенке сосудов, стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, а также активировать эластазу приведет в конечном итоге к резкому сужению просвета, тромбозам, отложению липидов, холестерина и белковых масс в сосудистой стенке. Таким образом, происходит окончательная окклюзия сосудов, питаемые ими клубочки погибают, находясь в условиях ишемии, наступает их склерозирование [7, 8].

Отдельного внимания заслуживает способность гомоцистеина активировать NF-κB, который в свою очередь прямо или опосредованно способствует фиброзу почечной ткани. Существует несколько механизмов, с помощью которых NF-κB добивается подобного

эффекта. Во-первых, NF-κB приводит к фиброзу через стимуляцию пролиферации фибробластов и их дифференциации в миофибробласты. Во-вторых, активация NF-κB гомоцистеином увеличивает продукцию хемоаттрактантов и белков адгезии клетками канальцев, что вызывает воспалительную реакцию с последующей инфильтрацией интерстиция макрофагами и моноцитами. Одновременно клетки канальцев начинают продуцировать профибротические цитокины, что приводит к увеличению продукции внеклеточного матрикса всеми типами клеток. Конечным результатом перечисленных процессов является фиброз тубулоинтерстиция [4, 35].

В литературе есть указания на способность гомоцистеина увеличивать активность эндоплазматического ретикулума мезангиальных клеток через кальций-зависимый механизм. Вследствие этого происходит интенсивное выделение белков-активаторов транскрипции и связывание их с молекулой ДНК в ядре мезангиоцитов, что является начальным этапом в «незапланированном» синтезе белка с последующим его накоплением в мезангии [32, 45].

Гипертрофия и гиперплазия мезангиальных клеток ведет к расширению мезангиального матрикса, т. е. к его интерпозиции, при которой клетки мезангия выходят за пределы соединительной ткани клубочка. Их распространение на периферию капиллярной петли вызывает утолщение стенки капилляров клубочка, а в случае прорыва эндотелия – облитерацию их просвета, что является основой для формирования гломерулосклероза.

### Гипергомоцистеинемия и хроническая почечная недостаточность

Специальные исследования посвящены изучению гомоцистеина у больных с хронической почечной недостаточностью. Гипергомоцистеинемия характерна для данной группы пациентов и, возможно, является одной из причин того, что сердечно-сосудистые осложнения встречаются у них в 30 раз чаще, чем в популяции в целом. У пациентов с почечной недостаточностью концентрация гомоцистеина в плазме превышает норму более чем в 3 раза. Отмечено, что гемодиализ или почечная трансплантация не могут восстановить уровень этой аминокислоты до нормальных значений, и таким образом постоянная гипергомоцистеинемия у данной группы больных может быть одной из причин дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и артериальной гипертензии [29].

Установлено, что существует обратное соотношение между концентрацией гомоцистеина в крови и скоростью клубочковой фильтрации [17, 25]. Так, у детей при снижении СКФ до 60 мл/мин уровень гомоцистеина в крови повышен до умеренного (15–20 мкмоль/л) [10, 37].

В настоящее время нет единого мнения о причинах гипергомоцистеинемии при почечной недостаточности. Известно, что почки играют существенную роль в метаболизме гомоцистеина. Более чем 99,5% гомоцистеина реабсорбируется и подвергается превращению в клетках канальцев главным образом по пути транссульфирования или, в меньшей степени, по пути реметилизации. Вероятно, что при снижении клубочковой фильтрации гомоцистеин не попадает в почечные канальцы, где в нормальных условиях осуществляется его активный метаболизм, а также не подвергается превращению из-за дисфункции клеток канальцев на поздних стадиях ХПН. Вместе с тем остается открытым вопрос: не является ли гипергомоцистеинемия следствием нарушения экстраренального метаболизма гомоцистеина? Такой вариант может быть обусловлен дефицитом витаминов, ферментов и других субстанций, принимающих участие в его метаболизме. Однако некоторые исследователи говорят о том, что не всегда при ХПН существует дефицит этих веществ, а гипергомоцистеинемия в той или иной степени, тем не менее, определяется в 100% случаев [5, 30].

### Принципы коррекции гипергомоцистеинемии

В мире проводятся многочисленные исследования для решения вопроса о способах коррекции гипергомоцистеинемии. На сегодняшний день в терапии гипергомоцистеинемии центральное место занимает фолиевая кислота и ее производные. При назначении фолиевой кислоты происходит снижение изначально повышенного уровня гомоцистеина во всех случаях независимо от причины его повышения [64]. Необходимым компонентом терапии, направленной на снижение уровня гомоцистеина, являются также витамины  $B_6$  и  $B_{12}$ , что вполне понятно, учитывая роль этих витаминов в его метаболизме. Подобный эффект фолиевой кислоты связан с увеличением интенсивности реакций, идущих по пути реметилизации гомоцистеина. В литературе встречаются противоречивые данные относительно схем назначения корригирующей терапии. По мнению некоторых исследователей, обычные терапевтические дозы фолиевой кислоты (1–5 мг) не способны привести к желаемому эффекту даже в течение 13 месяцев непрерывного приема препарата [46].

A.G. Bostom и соавт. в 1996 г. [13] исследовали 15 больных с хронической почечной недостаточностью, у которых отмечался высокий уровень гомоцистеина в крови. Пациенты из этой группы принимали ежедневно 15 мг фолиевой кислоты в сочетании со 100 мг витамина  $B_6$  и 1 мг витамина  $B_{12}$ . Такая высокая доза фолата позволила снизить концентрацию гомоцистеина на 30% по сравнению с исходными значениями, а у 5 из 15 пациентов – достигнуть нормальных значений [14].

Однако в других исследованиях сообщается о достаточно эффективном действии обычных доз назначаемых препаратов [53]. Так, у детей с ХПН, находящихся на гемодиализе, применение фолиевой кислоты в дозе 2,5 мг/сут в течение 4 недель позволило добиться снижения уровня гомоцистеина крови от умеренно повышенного до нормального [54]. О положительной динамике в виде снижения степени гипергомоцистеинемии у детей с хронической почечной недостаточностью говорит в

своей работе K. Bennett-Richards (2002). В своем исследовании он использовал фолиевую кислоту в течение 8 недель в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела [11].

Таким образом, вопрос о способах коррекции гипергомоцистеинемии остается открытым [64].

### Заключение

Таким образом, гипергомоцистеинемия является ключевым фактором для запуска многих патогенетических механизмов. К ним относится способность гомоцистеина в повышенной концентрации оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов, стимулировать накопление коллагена и рост гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, нарушать соотношение между факторами вазодилатации и вазоконстрикции, а также вызывать нарушения в системе свертывания крови. Следствием этого являются повреждения гломерулярного аппарата и интерстициальной ткани, создаются условия для прогрессирования нефропатий. Поэтому в настоящее время гипергомоцистеинемии можно рассматривать в качестве фактора риска и фактора прогрессирования патологии почек, в частности гломерулосклероза. Это вызывает необходимость дальнейшего изучения проблемы гипергомоцистеинемии и поиска путей ее коррекции.

### Литература

1. Баранова И.Е., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии. Артериальная гипертензия 2004; 10 (1): 45–50.
2. Березов Т.Т., Коровин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1998: 286.
3. Дзгоева Ф.У., Кутуркина И.М. Тромбосан  $A_2$  и простаглицлин у больных с ХПН и ИБС при нефротоксическом действии рентгеноконтрастных средств. Тер. арх. 2000; 6: 42–45.
4. Дзгоева Ф.У., Кутуркина И.М., Мусселиус С.Г., Салбиев К.Д., Филатов А.А. Дисфункция эндотелия при тяжелых формах острой почечной недостаточности. Новые подходы к терапии. Тер. арх. 2005; 6: 35–39.
5. Добронравов В.А., Голубев Р.В. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых поражений у диализных больных и в общей популяции. Нефрология 2004; 8 (2): 44–49.
6. Ежов М.В., Лякшиев А.А., Покровский С.Н. Липопротеид(а) – независимый фактор риска атеросклероза. Тер. архив 2001; 9: 76–82.
7. Киселева А.Ф., Зовуляк В.И. Нефросклероз. К.: Здоровье, 1984: 7.
8. Тареева И.Е., Кутуркина И.М., Николаев А.Ю. и соавт. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. Тер. архив 2000; 6: 9–14.
9. Томиллина Н.А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрипочечной РААС как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях почек и почечного трансплантата. Нефрология и диализ 2004; 6 (3): 226–234.
10. Arnadottir M., Hultberg B., Nilsson-Ehle P. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. Scand J Clin Lab Invest 1996; 56 (1): 41–46.
11. Bennett-Richards K., Kattenborn M., Donald A., Oakley G., Varghese Z., Rees L. Total Homocysteine Levels and Improve Endothelial Function in Children With Chronic Renal Failure? Circulation 2002; 105: 1810.
12. Bertoni E., Marcucci R., Zanazzi M. Hyperhomocysteinemia in renal transplant patients: an independent factor of cardiovascular disease. J Nephrol 2001; 14: 36–42.
13. Bostom A.G., Shemin D., Lapane K.L. et al. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. Kidney Int 1996; 49: 147–152.
14. Bostom A.G., Culleton B.F. Hyperhomocysteinemia in Chronic Renal Disease. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 891–900.
15. Canepa A., Carrera A. Homocysteine, folate, vitamin  $B_{12}$ , and C677T MTHFR mutation in children with renal failure. Pediatr nephrol 2003; 18: 225–229.

16. *Chambers J, Obeid OA, Kooneer JS.* Physiological Increments in Plasma Homocysteine Induce Vascular Endothelial Dysfunction in Normal Human Subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999; 9: 2922.
17. *Cbin JH, Azbar S, Hoffman BB.* Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10–18.
18. *Coen van Guldener.* Homocysteine and the Kidney. *Current Drug Metabolism* 2005; 6: 23–26.
19. *Coen van Guldener.* Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21 (5): 1161–1166.
20. *Conn MT.* Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75: 895–901.
21. *Demuth K, Atger V, Benoi M.* et al. Homocysteine decreases endothelin-1 production by cultured human endothelial cells. *Eur J Biochem* 1999; 263: 367–376.
22. *Drunat S, Moatti N.* et al. Homocysteine-induced decrease in endothelin-1 production is initiated at the extracellular level and involves oxidative products. *Eur J Biochem* 2001; 268: 5287–5294.
23. *Ferri N, Garton K, Raines E.* An NF-B-dependent Transcriptional Program Is Required for Collagen Remodeling by Human Smooth Muscle Cells. *J Biol Chem* 2003; 278, Issue 22: 19 757–19 764.
24. *Fischer PA, Dominguez GN.* et al. Hyperhomocysteinemia Induces Renal Hemodynamic Dysfunction: Is Nitric Oxide Involved? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 653–660.
25. *Friedman AN, Bostom AG.* The Kidney and Homocysteine Metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181–2189.
26. *Gerritsen T, Vaughn J, Waisman H.* The identification of homocysteine in the urine. *Biochem Biophys Res Commun* 1962; 9: 493–496.
27. *Gupta Anjan, Robinson Killian* Hyperhomocysteinemia and end stage renal disease. *J Nephrol* 1997; 10 (2): 77–84.
28. *Heijer M, Koster T, Blom H.* et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759–762.
29. *Hofmann MA, Lalla E, Lu Y.* et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *Clin Invest* 2001; 107 (6): 675–683.
30. *Hultberg B, Andersson A, Sterner G.* Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40 (4): 230–235.
31. *Hultdin J.* Homocystein cardiovascular disease with special reference to longitudinal changes. *Umea* 2005; 17.
32. *Ingram AJ, Krepinsky JC, Austin RC.* et al. Activation of mesangial cell MAPK in response to homocysteine. *Kidney Int* 2004; 66 (2): 733–745.
33. *Jacobsen DW.* Hyperhomocysteinemia and Oxidative Stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000; 20: 1182.
34. *Jakubowski H.* Homocysteine Is a Protein Amino Acid in Humans. *J Biol Chem* 2002; 277 (34): 30 425–30 428.
35. *Kathy KW, Comrie WH, Fion J.* et al. Hyperhomocysteinemia Activates Nuclear Factor-B in Endothelial Cells via Oxidative Stress. *Circulation* 2004; 94: 28.
36. *Laet CD, Wautrecht JC, Boeynaems JM.* et al. Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (5): 968–972.
37. *Lilien M, Duran M, Van Hoeck K, Poll-The B, Schroder C.* Hyperhomocyst(e)inemia in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (2): 366–368.
38. *Loscalzo J.* The Oxidant Stress of Hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98 (1): 5–7.
39. *Lüscher TF, Oemar BS, Boulanger CM, Habn AW.* Molecular and cellular biology of endothelin and its receptors – part I. *J Hypertens* 1993; 11: 7–11.
40. *Majors A, Ehrhart A, Pezacka E.* Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17: 2074–2081.
41. *McCully KS.* Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–128.
42. *Medina M, Urdiales J, Amores-Sánchez M.* Roles of homocysteine in cell metabolism. *Eur J Biochem* 2001; 268: 3871–3882.
43. *Muntner P, Hamm L.* The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2004; 140 (1): 9–17.
44. *Nygard O, Vollset S, Refsum H.* et al. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999; 246: 425–454.
45. *Outinen A, Sood S, Pfeifer S.* et al. Homocysteine-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Growth Arrest Leads to Specific Changes in Gene Expression in Human Vascular Endothelial Cells. *Blood* 1999; 94 (3): 959–967.
46. *Perna A, Castaldo P, Ingrosso D.* Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999; 12: 230–240.
47. *Perna A, Satta E, Acarfora F.* et al. Increased plasma protein homocysteinylated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 869–876.
48. *Ratnoff OD.* Activation of Hageman factor by L-homocysteine. *Science* 1968; 162: 1007–1009.
49. *Refsum H, Helland S, Ueland P.* Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem* 1985; 31 (4): 624–628.
50. *Rodgers SC, Morris ST, Jardine AG.* Impaired endothelium-dependent vasodilatation in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1194–1200.
51. *Rodgers GM, Kane WH.* Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; 77: 1909–1916.
52. *Rowley D, Halliwell B.* Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of thiol compounds. *FEBS Lett* 1982; 138: 33–36.
53. *Sarnak MJ, Wang SR, Beck GJ.* et al. Homocysteine, cysteine, and B vitamins as predictors of kidney disease progression. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (5): 932–939.
54. *Schroder CH, Boer AW, Giesen AM.* et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in children on dialysis by folic acid. *Pediatr Nephrol* 1999; 13 (7): 583–585.
55. *Sullivan JL.* Is homocysteine an iron-dependent cardiovascular risk factor? *Kidney Int* 2006; 69: 642–644.
56. *Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O.* et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308–318.
57. *Suresh CT.* Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *J Physiol Cell Physiol* 1998; 274: 396–405.
58. *Tawakol A, Omland T, Gerhard M.* et al. A Hyperhomocyst(e)inemia Is Associated With Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans. *Circulation* 1997; 95: 1119–1121.
59. *Ubbink JB, van der Merwe A, Delport A.* et al. The effect of a subnormal vitamin B<sub>6</sub> status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 1996; 98: 177–184.
60. *Ueland P, Refsum H, Brattstrom L.* et al. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1992; 17: 183–236.
61. *Undas A, Williams B, Butenas S.* et al. Homocysteine Inhibits Inactivation of Factor Va by Activated Protein C. *J Biol Chem* 2001; 276: Issue 6: 4389–4397.
62. *Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G.* et al. Hyperhomocyst(e)inemia: Is this a novel risk factor in hypertension? *J Nephrol* 2002; 15: 414–421.
63. *Wang J, Dudman N, Wilcken D.* Effects of homocysteine and related compounds on prostacyclin production by cultured human vascular endothelial cells. *Thromb Haemost* 1993; 70: 1047–1052.
64. *Welch G, Upchurch G, Loscalzo J.* Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 811: 48–58.
65. *Ya-Fei Chen, Pin-Lan Li, Ai-Ping Zou.* Effect of Hyperhomocysteinemia on Plasma or Tissue Adenosine Levels and Renal Function. *Circulation* 2002; 106: 1275.