

*Артамонова И. В., Мухетдинова Г. А., Фазлыева Р. М., Мирсаева Г. Х., Борис Г. Д.*

## Патогенетическая роль гипергомоцистеинемии у больных ГЛПС в позднем реконвалесцентном периоде

Кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава РФ, г. Уфа

*Artamonova I.V., Muhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.H., Boris G.D.*

### Pathogenetic role of hyperhomocysteinemia in patients with HFRS in late convalescent period

#### Резюме

Целью исследования явилось изучение содержания гомоцистеина в сыворотке крови реконвалесцентов ГЛПС в сроки через 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после перенесенной лихорадки в зависимости от функции почек. Выявлено, что период реконвалесценции ГЛПС характеризуется умеренной гипергомоцистеинемией, сохраняющейся в течение 6 месяцев, через 12 месяцев уровень гомоцистеина приходит к нормальным значениям, сохраняясь при этом выше уровня контрольной группы. Уровень гомоцистеина статистически значимо повышается в зависимости от степени тяжести заболевания. В течение 3-х летнего периода реконвалесценции определяется микроальбуминурия, показатель СКФ ниже, чем в контрольной группе. Установлено самостоятельное влияние нарушения функции почек на повышение содержания гомоцистеина у реконвалесцентов ГЛПС. Степень повышения гомоцистеина сыворотки крови на более ранних стадиях ХБП (I-II) носит умеренный характер и повышается по мере дальнейшего снижения СКФ.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия, геморрагическая

#### Summary

The aim of the study was to examine the content of homocysteine in the blood serum of convalescent HFRS in terms of 3, 6, 12, 24, 36 months after suffering a fever, depending on renal function. Revealed, that the period of convalescence HFRS characterized by moderate hyperhomocysteinemia, continuing for 6 months, 12 months homocysteine comes to normal values, while maintaining higher levels of the control group. Homocysteine significantly increases depending on the severity of the disease. During the 3-year period of convalescence is defined microalbuminuria, the rate of GFR lower than in the control group. Established an independent effect of renal impairment on the elevation of homocysteine in HFRS convalescents. The degree of increase of serum homocysteine in the earlier stages of CKD (I-II) is moderate and increases as the further decline in GFR.

**Key words:** hyperhomocysteinemia, hemorrhagic fever with renal syndrome, chronic kidney disease

#### Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) - острая вирусная природно-очаговая инфекция, характеризующаяся поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек по типу острого тубулоинтерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности [1]. Вирус ГЛПС является вазотропным, и повреждение эндотелия является основополагающим фактором в патогенезе ГЛПС. Одним из медиаторов повреждения эндотелия выступает гомоцистеин. Гомоцистеин (ГЦ) - это серосодержащая аминокислота, содержание которой в плазме крови человека в норме составляет 3-12 мкмоль/л [2]. Баркаган З. С., Костюченко Г. И. предложили следующие критерии для определения

степени тяжести гипергомоцистеинемии (ГГЦ): легкая степень - повышение уровня ГЦ в крови от 12 до 15 мкмоль/л; средняя степень - от 15,1 до 20 мкмоль/л; высокая степень - 20,1 мкмоль/л и более [3]. Ведущую роль в метаболизме и экскреции гомоцистеина играют почки. Одна из первых групп пациентов, в которой был обнаружен повышенный уровень гомоцистеина в крови, состояла из больных с хронической почечной недостаточностью. В дальнейшем, 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 [4]. Оценка уровня гомоцистеина в остром периоде

ГЛПС проводилась Сыртлановой Г. Р. [5]. Было установлено повышение уровня гомоцистеина во всех периодах заболевания, в том числе и в раннем реконвалесцентном периоде. Анализ уровня гомоцистеина в зависимости от длительности периода реконвалесценции ранее не проводился. В связи с этим изучение содержания уровня гомоцистеина у реконвалесцентов ГЛПС в отдаленном периоде (до 3-х лет) является важной и актуальной задачей. Проведено исследование креатинина, мочевины, рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при помощи формул MDRD и СКД-EPI, определены относительная плотность мочи, микроальбуминурия, содержание гомоцистеина у 72 реконвалесцентов, перенесших ГЛПС в среднетяжелой и тяжелой формах в сроки через 3, 6, 12, 24, 36 месяцев.

**Цель исследования:** изучить содержание гомоцистеина в сыворотке крови реконвалесцентов ГЛПС в сроки через 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после перенесенной лихорадки в зависимости от функции почек.

## Материалы и методы

Проведено исследование креатинина, мочевины, рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при помощи формул MDRD и СКД-EPI, определены относительная плотность мочи, микроальбуминурия, содержание гомоцистеина у 72 реконвалесцентов, перенесших ГЛПС в среднетяжелой и тяжелой формах в сроки через 3, 6, 12, 24, 36 месяцев. Критерии включения в основную группу: подтвержденный серологическим методом диагноз ГЛПС; возраст пациентов от 20 до 55 лет; информированное согласие пациентов на проведение исследования. Критерии исключения: наличие в анамнезе и по данным анализа медицинской документации хронических заболеваний почек.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу отсутствием ГЛПС в анамнезе.

Определение гомоцистеина проводили на анализаторе Сапфир 400, с использованием набора реагентов DIALAB GmbH, микроальбуминурия оценивалась с использованием набора ИммуноФА-МА, предназначенного для количественного определения микроальбуминурии в моче методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа, креатинин и мочевина определены на биохимическом анализаторе Сапфир 400.

Использовались две формулы для определения СКФ: широко распространенная формула подсчета MDRD и формула, рекомендованная Национальными рекомендациями по хронической болезни почек -СКД-EPI. Проведена их сравнительная характеристика.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов непараметрической статистики. Результаты представлены в виде Me [25-й;75-процентили], где Me - медиана. При сравнении количественных величин в группах использовали критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили методом Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Группа исследования состояла из 72 реконвалесцентов ГЛПС. Мужчин - 54 человека, возраст составил 46 [34;55] лет, женщин -18 человек, возраст 46 [38;50] лет. Из них ГЛПС в среднетяжелой форме перенесли 56 пациентов, в тяжелой-16 пациентов.

При изучении относительной плотности мочи, уровней креатинина, СКФ, микроальбуминурии в суточной моче, гомоцистеина у реконвалесцентов ГЛПС нами были получены следующие результаты (см. таблица 1).

Через 3 месяца после перенесенной ГЛПС отмечается гипостенурия, свидетельствующая о нарушении концентрационной функции почек, микроальбуминурия, достоверно превышающая аналогичный уровень в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), креатинин в 1,5 раза превышает значение в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Также этот период характеризуется умеренной гипергомоцистеинемией.

Спустя 6 месяцев после перенесенной ГЛПС у пациентов сохраняется прежняя динамика исследуемых показателей: наличие микроальбуминурии, умеренной гипергомоцистеинемии, достоверное превышение уровня креатинина и снижение СКФ ( $p < 0,05$ ). В динамике отмечается увеличение относительной плотности мочи, тем не менее, данный показатель меньше аналогичного в контрольной группе.

Через 1 год у реконвалесцентов ГЛПС уровень креатинина в 1,3 раза превышает аналогичный показатель в контрольной группе, СКФ снижена в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой, относительная плотность мочи сохраняется на том же уровне, что и через 6 месяцев после перенесенной лихорадки. Показатель гомоцистеина снижается, оставаясь достоверно выше нежели в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Через 2 и 3 года после заболевания у перенесших ГЛПС относительная плотность мочи, уровень гомоцистеина не отличались от аналогичных уровней контрольной группы, сохранялась микроальбуминурия, креатинин в исследуемой группе превышал в 1,4 раза уровень аналогичного параметра контрольной группы, сохранялась динамика к снижению СКФ у реконвалесцентов ГЛПС по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа установлена связь средней силы между уровнем гомоцистеина и тяжестью перенесенной ГЛПС ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ). Также установлена обратная связь средней силы между уровнем гомоцистеина и СКФ ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем гомоцистеина и относительной плотностью мочи ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные при исследовании данные об обратной зависимости гомоцистеина сыворотки от величины СКФ совпадают с данными зарубежных авторов [6,7]. Ряд авторов считает, что повышение уровня гомоцистеина является фактором риска развития ХБП в общей популяции [8].

Установлена обратная связь средней силы между относительной плотностью мочи и креатинином крови ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлена сильная обратная связь между уровнем микроальбуминурии и СКФ ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,05$ ) и прямая с креатинином крови ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,05$ ). Установлена связь средней силы между относительной плотностью мочи реконвалесцентов и скоростью клубочковой фильтрации ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Уровень относительной плотности мочи, креатинина крови, СКФ, микроальбуминурии, гомоцистеина в исследуемой и контрольной группах Me [25-й;75-процентили]

	Исследуемая группа					Контроль- ная группа
	1	2	3	4	5	
Относительная плотность мочи, (г/л)	1009* [1008;1015]	1019* [1015;1020]	1019 [1015;1025]	1020 [1015;1025]	1020 [1015;1025]	1025 [1020;1025]
Креатинин крови, (мкмоль/л)	96* [78;108]	90* [80;104]	82,9* [78;96]	90* [85;105]	92* [86;110]	64,2 [63;70]
МАУ, (мг/сут.)	32,8* [24,7;50]	30* [16,7;50]	25* [20;40]	30* [20;50]	30* [20;40]	3,8 [2;10,3]
СКФ,MDRM (мл/мин/м2)	77,5* [64;88]	75* [67;91]	79,5* [68;93,5]	72* [67;82,5]	72* [64;80,5]	99 [92;102]
СКФ, СКД-ЕРІ (мл/мин/м2)	81,5* [65;92]	82* [71;96]	83,5* [71;95]	76* [72;84,5]	76* [70;83,5]	102 [96;112]
Гомоцистеин, (мкмоль/л)	15,8* [9,6;18,4]	15,5* [10,7;17,3]	11,4* [6,7;12,0]	6,9 [0,8;11,2]	6,5 [0,8;10,2]	5,6 [5,2;7,2]

1-оценка параметров через 3 месяца после перенесенной ГЛПС  
2-через 6 мес, 3-через 12 мес, 4-через 24 мес, 5-через 36 мес.

Таблица 2. Распространенность ХБП (1-3 стадии) среди реконвалесцентов ГЛПС в зависимости от сроков давности, перенесенной лихорадки, % (абс.)

	ХБП 1	ХБП 2	ХБП 3
через 3 месяца	8,3 (6)	9,7 (7)	16,7 (12)
через 6 месяцев	11,1 (8)	12,5 (9)	11,1 (8)
через 12 месяцев	4,1 (3)	12,5 (9)	5,6 (4)
через 24 месяца	2,8 (2)	13,9 (10)	2,8 (2)
через 36 месяцев	2,8 (2)	13,9 (10)	2,8 (2)

В ходе проведенного исследования выявлены достоверные различия в значениях скорости клубочковой фильтрации, высчитанных при помощи формул MDRD и СКД-ЕРІ. При использовании MDRD расчетные значения СКФ в 1,1 раза ниже, чем при использовании формулы СКД-ЕРІ (p<0,05). Подобные результаты согласуются с национальными рекомендациями по ХБП 2012 г., согласно которым формула MDRD может быть использована при ХБП 3-5 стадий, в то время как при истинной СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м2 она дает заниженные результаты [9]. Формулу подсчета СКФ СКД-ЕРІ можно считать наиболее универсальным и точным методом подсчета, позволяющей использовать ее при любой стадии ХБП.

В ходе диспансерного наблюдения реконвалесцентов ГЛПС критерии хронической болезни почек (ХБП) выявлены через 3 и 6 месяца у 34,8% пациентов, через 12 месяцев у 22,3% пациентов, через 24 и 36 месяцев у 19,6% человек (см. таблицу 2).

## Заключение

Выявлено, что период реконвалесценции ГЛПС характеризуется умеренной гипергомоцистеинемией, сохраняющейся в течение 6 месяцев, через 12 месяцев уровень гомоцистеина приходит к нормальным значениям, сохраняясь при этом выше уровня контрольной группы. Уровень гомоцистеина статистически значимо

повышается в зависимости от степени тяжести заболевания.

В течение 3-х летнего периода реконвалесценции определяется микроальбуминурия, показатель СКФ ниже, чем в контрольной группе. Установлено самостоятельное влияние нарушения функции почек на повышение содержания гомоцистеина у реконвалесцентов ГЛПС. Наличие канальцевой дисфункции почек у реконвалесцентов ГЛПС, в особенности в период до 6 месяцев после перенесенной лихорадки, может являться одной из причин гипергомоцистеинемии, в связи с наличием канальцевого катаболизма ГЦ. При этом степень повышения гомоцистеина сыворотки крови на более ранних стадиях ХБП (I-II) носит умеренный характер и повышается по мере дальнейшего снижения СКФ. ■

*Артамонова И. В., аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ, Мухетдинова Г. А. д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ, Мирсаева Г. Х., д.м.н. зав. кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ, Фазлыева Р. М., д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ, Борис Г. Д., аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ. Автор, ответственный за переписку - Артамонова И. В. 450104, РБ, г. Уфа, ул. Российская 43/2-33. vadirina@yandex.ru 89272332927.*

**Литература:**

1. Фазлыева Р. М., Мирсаева Г. Х., Мухетдинова Г. А. Интерстициальное поражение почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. // Медицинский вестник Башкортостана 2007;5(2):46-50.
2. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181-2189
3. Баркаган З. С., Костюченко Г. И., Котовщикова Е. Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2002; 1: 65-71
4. Лебеденкова М. В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатии (обзор литературы)// Нефрология и диализ 2006;4(8):329-335.
5. Сыртланова Г. Р., Хунафина Д. Н., Камилов Ф. Х. Патогенетическое значение гипергомоцистеинемии у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом// Медицинский вестник Башкортостана.2012;1(7):84-86.
6. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson\_Ehle P, Thysell H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56(1): 41-46
7. Wollesen F, Brattstrom L, Refsum H et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to GFR in diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55 (3): 1028-1035
8. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M et al. Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(3): 437-445.
9. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Санкт-Петербург, 2012 г.