

УДК 616.61-002.3-036.12-092:612.115-053.2-07(045)

ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ (ГГЦ) В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Нестеренко О.В., Бородулин В.Б., Горемыкин В.И., Елизарова С.Ю., Сидорович О.В.

*ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, e-mail: ronikia@gmail.com*

Авторами представлен обзор современной литературы, посвященной патологическому влиянию гипергомоцистеинемии на функцию почек и патогенез прогрессирования пиелонефрита. Классические факторы риска развития фиброзной рубцовой ткани не могут полностью объяснить различия в скорости их формирования и частоте рецидивов у различных больных. Одним из важных патогенетических звеньев является оксидативный стресс. Прослежена генетическая предрасположенность к повышенному уровню гомоцистеина в крови, механизм его патогенного воздействия, а именно влияние на сосудистую стенку, тромбоцитарное звено гемостаза, оксидативный стресс, липидный обмен, ремоделирование стенок клубочковых сосудов и канальцев. Показана роль гипергомоцистеинемии в патогенезе формирования рубцово-склеротических изменений при хронических тубулоинтерстициальных поражениях почек. Высказано предположение о возможной модификации гипергомоцистеинемии как фактора прогрессирования хронической болезни почек.

Ключевые слова: гомоцистеин, пиелонефрит, хроническая болезнь почек

IMPORTANCE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA (HHC) IN CHRONIC PYELONEPHRITIS

Nesterenko O.V., Borodulin V.B., Goremykin V.I., Elizarova S.Y., Sidorovich O.V.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: ronikia@gmail.com

The authors provide an overview of recent literature on the pathological influence of hyperhomocysteinemia on renal function and progression of pathogenesis of pyelonephritis. Classic risk factors for fibrous scar tissue can not fully explain the differences in the speed of their formation and recurrence rates for different patients. One of the important pathogenetic mechanisms is oxidative stress. A genetic predisposition to increased levels of homocysteine in the blood, the mechanism of its pathogenic effects, namely the effect on the vascular wall and platelet hemostasis, oxidative stress, lipid metabolism, glomerular vascular wall remodeling and tubules were traced. The role of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of scar-sclerotic changes in chronic renal tubulointerstitial lesions was shown. A suggestion of possible modification of hyperhomocysteinemia as a factor in the progression of chronic kidney disease was made.

Keywords: homocysteine, pyelonephritis, chronic kidney disease

В современной медицине проблема хронического пиелонефрита занимает одну из ведущих позиций вследствие тенденции к росту распространенности, высокой частоте латентных и субклинических форм, склонности к прогрессированию и рецидивированию. У пациентов с вторичным пиелонефритом сохраняется высокий риск развития хронической болезни почек (ХБП) с формированием хронической почечной недостаточности (ХПН) и снижением качества жизни уже в детском возрасте [4]. Значительно возросла доля маломанифестных и латентных форм течения ренальной инфекции, протекающей на фоне врожденных аномалий ОМС, дисметаболической нефропатии, что требует индивидуальных подходов к диагностике и ведению таких больных [1].

Особое место в патогенезе развития нефропатий придается нарушению функции сосудистого эндотелия. Предполагается, что дисфункция эндотелия может являться следствием заболевания, а не его причиной и выражаться в ремоделировании кровеносных сосудов в процессе хронического воспаления. Изменения в артериальном

русле почки воспалительного, спастического, склеротического характера приводят к уменьшению притока артериальной крови к нефрону и возникновению тубулоинтерстициальных изменений, гиалинозу и фиброзу интерстиции, дистрофии канальцев.

В настоящее время еще не до конца выяснены механизмы, приводящие к почечному воспалению и тубулоинтерстициальному фиброзу, которые могут быть следствием ИМВП. Однако, несомненно, в первую очередь, это доступ бактерий к почечной лоханке. Этому способствует пузырно-мочеточниковый рефлюкс у маленьких детей, наличие нейрогенного мочевого пузыря у старших и функциональные и органические обструкции в любом возрасте. Адгезия бактериального агента на уротелии обеспечивается с помощью факторов вирулентности бактерий и прежде всего среди них Р-фимбрий уропатогенной кишечной палочки. Это вызывает внутриклеточную передачу сигнала через Toll-подобные рецепторы 4 в уротелиальных клеточных мембранах, которые, в свою очередь, приводят к выбросу медиаторов воспаления, таких как факторы комплемента, цитокины

и молекулы адгезии. В результате происходит как бактериальное, так и тубулоинтерстициальное воспаление, которое может либо быть подавленным либо разрешиться фиброзом. Классические факторы риска развития фиброзной рубцовой ткани не могут полностью объяснить различия в скорости их формирования и частоте рецидивов у различных больных. Вследствие этого интенсивно продолжается поиск других причин развития рубцовой ткани в паренхиме почек [13].

У здоровых детей мочевой тракт свободен от бактерий и лишь в дистальных отделах уретры могут присутствовать единичные колонии дифтероидов и стрептококков. Стерильность мочи обеспечивается неизменной уродинамикой, бактерицидной активностью мочи и уретелия, достаточным уровнем секреции Ig A, Тамм-Хорсфолла протеина, низкомолекулярных олигосахаридов. [16] Однако при формировании в организме источника уропатогенных микроорганизмов и преодолении иммунологических барьеров организма хозяина возникает миграция уропатогенов в органы мочевой системы. Далее происходит адгезия и колонизация уропатогенами органов мочевой системы. Вследствие стандартной местной воспалительной реакции развивается спазм сосудов микроциркуляции, ведущий к местной гипоксии и развитию воспалительного и оксидативного стресса. Оксидативный (окислительный) стресс (ОСТР) – это повреждение тканей в результате избыточного образования окислительных компонентов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты. ОСТР является важным патогенетическим звеном многих патологических состояний и болезней, в том числе ХБП. [7] Исследования последних лет говорят о важной роли генетической предрасположенности к развитию микробно-воспалительного процесса в почках и интенсивности изменений на фоне оксидативного стресса. Можно предполагать, что медленное нарастание активности противовоспалительных цитокинов является особенностью реактивности больного ребенка и может проявить себя в дальнейшей жизни повторными воспалительными заболеваниями и формированием рубцовой ткани (Игнатова М.С., 2012).

Почка в результате нарушения своих разнообразных функций может активно вмешиваться в процессы формирования и модификации как традиционных, так и иных предикторов сосудистого повреждения – хронического воспаления, хронического оксидативного стресса, анемии, альбуминурии, фосфорно-кальциевого ме-

таболизма. В современной классификации ХБП отдельной строкой были выделены факторы риска развития и прогрессирования хронической почечной патологии, среди которых установлены так называемые потенциально модифицируемые и немодифицируемые [6]. К новым до сих пор мало изученным модифицируемым факторам относится гипергомоцистеинемия (ГГЦ), являющаяся результатом нарушений обмена гомоцистеина (ГЦ) – серосодержащей аминокислоты. На сегодняшний день достоверно известно, что повышенное содержание гомоцистеина в крови является причиной возникновения повреждений в тканях [9]. Распространенность ГГЦ у пациентов с ХБП 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 (Добронравов В.А. и др., 2006). В то же время проведены научные исследования, посвященные изучению роли ГЦ как нефротоксического фактора, доказана связь ГГЦ с развитием микроальбуминурии (Robinson K. et al., 1998). Особенно важно, что ГГЦ является изменяемым (модифицируемым) фактором риска: уровень ГЦ поддается медикаментозной коррекции.

В норме уровень гомоцистеина плазмы крови составляет 5–15 мкмоль/л. В течение жизни средний уровень увеличивается на 3–5 мкмоль/л. К настоящему времени описано много факторов, влияющих на концентрацию гомоцистеина в крови. Основные причины – изменение активности ферментов, обеспечивающих метаболические процессы, а также снижение функциональной способности почек, что способствует нарушению выведения гомоцистеина из организма с мочой [3]. Снижение активности ферментов по большей части обусловлено наследственными дефектами – ферментопатиями. Наиболее частой ферментопатией, приводящей к повышению концентрации гомоцистеина в крови, является точковая мутация гена метилентетра-гидрофолатредуктазы. Данная мутация приводит к образованию термолabile варианта фермента, обладающего вдвое сниженной активностью по сравнению с нормальным типом [11, 17]. Пищевым факторам отводится значимая роль в развитии гипергомоцистеинемии. Диета с низким содержанием фолиевой кислоты, витаминов В6, В12 может приводить к блокаде соответствующих метаболических путей. До 2/3 всех случаев гипергомоцистеинемии связано

с недостатком одного или более вышеперечисленных веществ [10]. Наибольшее значение среди витаминов, принимающих участие в обменных процессах, принадлежит фолиевой кислоте. Фолат является непосредственным донором метильных групп для превращения гомоцистеина в метионин. Витамины B6 и B12, напротив, не расходуются в процессе метаболизма, а функционируют лишь в качестве кофакторов. Среди факторов, располагающих к гипергомоцистеинемии, следует отметить употребление наркотиков, а также психоэмоциональные нагрузки [2]. Повышение уровня гомоцистеина обнаружено у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни.

Гомоцистеин, благодаря наличию в своем составе SH-группы, обладает прооксидантной активностью: при высоком уровне гомоцистеина в крови он подвергается окислению, в процессе которого образуются свободные радикалы [15]. Образовавшиеся в процессе окисления гомоцистеина анион O⁻ и гидроксильный ион OH⁻ инициируют перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и образованию окисленных липопротеидов плазмы крови [8]. Окислительная модификация липопротеидов низкой плотности способствует образованию пенных клеток, что, в свою очередь, стимулирует оксидативный стресс. Гомоцистеин также нарушает нормальную продукцию NO эндотелиальными клетками, понижает биодоступность NO, так как уменьшается синтез последнего. Усиление перекисного окисления липидов с участием гомоцистеина приводит как к уменьшению продукции NO ферментом NO-синтазой, так и к прямой дегградации NO [12]. Нарушение тонкого баланса системы оксида азота, в первую очередь из-за развития оксидативного стресса, усиливает дисфункцию эндотелия. Кроме того, гомоцистеин снижает экспрессию глутатион-пероксидазы в эндотелиальных клетках [14], что также усиливает перекисное окисление липидов активными формами кислорода, выделяемыми при окислении. В исследованиях на животных было продемонстрировано усиление гиперплазии неоинтимы после повреждения сосуда на фоне гипергомоцистеинемии.

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 реметилирования. Вероятно, что при повышенном содержании гомоцистеина в организме независимо от его причин почечные канальцы будут одними из первых

испытывать на себе все неблагоприятные эффекты.

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 и канальцевого аппарата и интерстициальной ткани, создаются условия для прогрессирования нефропатий. Поэтому в настоящее время гипергомоцистеинемия можно рассматривать в качестве фактора риска и фактора прогрессирования патологии почек, в том числе хронического пиелонефрита с исходом в образование рубцовой ткани. Это вызывает необходимость дальнейшего изучения проблемы гипергомоцистеинемии и поиска путей ее коррекции [5].

Список литературы

1. Вялкова А.А. Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в педиатрической нефрологии // Педиатрия. – 2008. – № 87(3). – С. 129–131.
2. Добронравов В.А., Голубев Р.В. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых поражений у диализных больных и в общей популяции // Нефрология. – 2004. – № 8(2). – С. 44–49.
3. Добронравов В.А., Жлоба А.А., Трофименко И.И. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога // Нефрология. – 2006. – № 10(2). – С. 20–24.
4. Игнатова М.С. Детская нефрология: руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011.
5. Протопопов А.А., Нестеренко О.В., Бородулин, В.Б., Шевченко О.В. Гипергомоцистеинемия как предиктор прогрессирования хронического пиелонефрита // Клиническая нефрология. – 2013. – № 6. – С. 33–36.
6. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 4–26.
7. Тугушева Ф.А. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек // Нефрология. – 2009. – № 13(3). – С. 15–24.
8. Ciaccio M., Bivona G., Bellia C. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction // Therap. and Clin. Risk Manag. – 2008. – № 4. – P. 219–224.
9. Coen van Guldener. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2006. – № 21(5). – С. 1161–1166.
10. Daly S., Cotter A., Molloy A.E., Scott J. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy // Semin. Vasc. Med. – 2005. – № 5. – P. 190–200.

11. Friedman A.N., Bostom A.G., Selhub J. et al. The kidney and homocysteine metabolism // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – № 12. – P. 2181–2189.
12. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // *JAMA.* – 2002. – № 288. – P. 2015–2022.
13. Johnson J.R., Roberts P.L., Shtamm W.E. With fimbriae and other virulence factors in *Escherichia coli* urosepsis: association with patient characteristics // *J Inf Dis.* – 1987. – № 156. – P. 225. – 229.
14. Kraus J.P. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency. *Eur J. Pediatr.* – 1998. – № 157. – P. 50–53.
15. Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? // *Clev. Clin. J. Med.* – 2004. – № 71. – P. 729–734.
16. Ragnarsdóttir B., Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interactions with urinary tract infections // *Pediatr Nephrol.* DOI. – 2012. – 10.1007/s00467-011-2089-1.
17. Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M., Garrow T.A. Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine-homocysteine methyltransferase // *J. Biol. Chem.* – 2008. – № 283. – P. 8939–8945.
8. Dobronravov V.A., Zhloba A.A., Trofimenko I.I. *Nephrology* 2006; 10(2): 20–24.
9. Friedman A.N., Bostom A.G., Selhub J. et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2181–2189.
10. Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M., Garrow T.A. Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine-homocysteine methyltransferase. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 8939–8945.
11. Daly S., Cotter A., Molloy A.E., Scott J. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy. *Semin. Vasc. Med.* 2005; 5: 190–200.
12. Dobronravov V.A., Golubev R.V. *Nephrology* 2004; 8(2): 44–49.
13. Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Clev. Clin. J. Med.* 2004; 71: 729–734.
14. Ciaccio M., Bivona G., Bellia C. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction. *Therap. and Clin. Risk Manag.* 2008; 4: 219–224.
15. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288: 2015–2022.
16. Kraus J.P. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency. *Eur. J. Pediatr.* 1998; 157: 50–53.
17. Protopopov A.A., Nesterenko O.V., Borodulin V.B., Shevchenko O.V. *Clinical Nephrology.* 2013; 6: 33–36.

References

1. Ignatova M.S. *Pediatric Nephrology: a guide for physicians.* M.: 2011.
2. Vyalkova A.A. *Pediatrics.* 2008; 87(3): 129–131.
3. Johnson J.R., Roberts P.L., Shtamm W.E. With fimbriae and other virulence factors in *Escherichia coli* urosepsis: association with patient characteristics. *J Inf Dis.* 1987; 156: 225–229.
4. Ragnarsdóttir B., Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interactions with urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* DOI. 2012; 10.1007/s00467-011-2089-1.
5. Tugusheva F.A. *Nephrology.* 2009; 13(3): 15–24.
6. Smirnov A.V., Shilov E. M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvetsov Y.M., Tzygin A.N., Shutov A.M. *Clinical Nephrology.* 2012; 4: 4–26.
7. 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.

Рецензенты:

Горемыкин И.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Эйберман А.С., д.м.н., профессор кафедры госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 18.04.2014.