

## Гипергомоцистеинемия у детей с пиелонефритом

О.В. Нестеренко, С.Р. Утц, В.Б. Бородулин, В.И. Горемыкин, С.Ю. Елизарова, Е.В. Бобылева, Ю.М. Моисеева, Д.С. Утц, Е.В. Комарова

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

## Hyperhomocysteinemia in children with pyelonephritis

O.V. Nesterenko, S.R. Utts, V.B. Borodulin, V.I. Goremykin, S.Yu. Elizarova, E.V. Bobyleva, Yu.M. Moiseeva, D.S. Utts, E.V. Komarova

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia

Целью исследования явилось изучение уровня гомоцистеина в крови у детей с различным течением хронического пиелонефрита. В исследовании приняли участие 60 детей с вторичным хроническим пиелонефритом. Уровень гомоцистеина определяли на аппарате Immulite-2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). Для выявления очагов нефросклероза проводилась статическая нефросцинтиграфия. Средний уровень гомоцистеина у детей с пиелонефритом составил  $7,9 \pm 4,27$  мкмоль/л, при этом статистической разницы с показателями у здоровых детей ( $6,1 \pm 2,8$  мкмоль/л) не выявлено. Достоверные различия получены только между группой детей с признаками склерозирования почечной ткани и без таковых ( $9,68 \pm 5,23$  и  $5,97 \pm 0,9$  мкмоль/л;  $p=0,001$ ), это было характерно для всех возрастных групп. Выявление гипергомоцистеинемии у детей с хроническим пиелонефритом обосновывает выделение их в группу риска раннего формирования нефросклероза.

**Ключевые слова:** дети, пиелонефрит, нефросклероз, гомоцистеин.

**Objective:** to examine the blood levels of homocysteine in children with different courses of chronic pyelonephritis. The study covered 60 children with secondary chronic pyelonephritis. Homocysteine levels were estimated using an Immulite-2000 system (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA). Statistical nephrosцинтиграфия was used to detect the foci of nephrosclerosis. The mean homocysteine level in the children with pyelonephritis was  $7,9 \pm 4,27$   $\mu\text{mol/L}$ ; at the same time this did not statistically differ from that observed in healthy children ( $6,1 \pm 2,8$   $\mu\text{mol/L}$ ) have been identified. Significant differences were obtained only between children with signs of sclerosed kidney tissue and those without the signs ( $9,68 \pm 5,23$  and  $5,97 \pm 0,9$ ;  $p=0,001$ ); this was typical of all age groups. Detection of hyperhomocysteinemia in children with chronic pyelonephritis determines their allocation to a group at risk for early nephrosclerosis.

**Keywords:** children, pyelonephritis, nephrosclerosis, homocysteine.

**В** настоящее время ведущим фактором, приводящим к почечному воспалению и тубулоинтерстициальному фиброзу, признается адгезия бактериального агента на уротелии. Это вызывает внутриклеточную передачу сигнала через Toll-подобные рецепторы 4 в уротелиальных клеточных мембранах,

что приводит к выбросу медиаторов воспаления, таких как факторы комплемента, цитокины и молекулы адгезии. В результате развивается как бактериальное, так и тубулоинтерстициальное воспаление, исходом которого может быть выздоровление либо формирование локального фиброза. Классические факторы риска развития фиброзной рубцовой ткани не могут полностью объяснить различия в скорости ее формирования и частоте рецидивов у разных больных. Вследствие этого интенсивно продолжается поиск других причин развития рубцовой ткани в паренхиме почек [1].

При попадании в организм уропатогенных микроорганизмов и преодолении иммунобиологических барьеров организма хозяина возникает миграция уропатогенов в органы мочевой системы. Далее происходит адгезия и колонизация уропатогенами органов мочевой системы. Вследствие местной воспалительной реакции развивается спазм сосудов микроциркуляции, ведущий к местной гипоксии и развитию воспалительного и оксидативного стресса. Оксидативный (окислительный) стресс — повреждение тканей в результате избыточного образования окислительных компонентов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты. Оксидативный

© Коллектив авторов, 2016

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2016; 4:88–92

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-88-92

Адрес для корреспонденции: Нестеренко Оксана Валериевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Горемыкин Владимир Ильич — д.м.н., проф., зав. той же кафедры

Елизарова Светлана Юрьевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Утц Сергей Рудольфович — д.м.н., проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней того же учреждения

Бородулин Владимир Борисович — д.м.н., проф., зав. кафедрой биохимии того же учреждения

Бобылева Елена Владимировна — к.м.н., ассистент той же кафедры

Моисеева Юлия Михайловна — зав. отделением клиники кожных и венерических болезней того же учреждения

Утц Денис Сергеевич — студент 6 курса педиатрического факультета того же учреждения

410012 Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

Комарова Елена Викторовна — зав. клинико-диагностической лабораторией Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева

410054 Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137

стресс является важным патогенетическим звеном многих патологических состояний и болезней, в том числе хронической болезни почек [2].

Одним из факторов, усугубляющих развитие оксидативного стресса, является повышенный уровень гомотеистеина. Гомотеистеин запускает выработку активных форм кислорода и нарушает функцию эндотелия [3], приводя к разрушению эластичной пластинки, гипертрофии гладких мышц, вызывает дисфункцию тромбоцитов и формирование окклюзионных тромбов [4, 5].

Почка может активно вмешиваться в процессы формирования и модификации как традиционных, так и иных предикторов сосудистого повреждения — хронического воспаления, оксидативного стресса, анемии, альбуминурии, фосфорно-кальциевого метаболизма. В современной классификации хронических болезней почек отдельной строкой 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 гипергомотеистеинемия, являющаяся результатом нарушений обмена гомотеистеина — серосодержащей аминокислоты. Гипергомотеистеинемия — ключевой фактор запуска многих патогенетических механизмов. К ним относится способность гомотеистеина 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 гипергомотеистеинемия можно рассматривать в качестве фактора риска и прогрессирования патологии почек, в том числе хронического пиелонефрита с исходом в образование рубцовой ткани. Это обосновывает необходимость дальнейшего изучения проблемы гипергомотеистеинемии и поиска путей ее коррекции [7].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение уровня гомотеистеина в крови у детей с различным течением хронического пиелонефрита.

#### Характеристика детей и методы исследования

В исследовании приняли участие 60 детей (44 девочки и 16 мальчиков) с вторичным хроническим пиелонефритом, находящихся на стационарном лечении и обследовании в клинике факультетской педиатрии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева г. Саратова. Всем детям проводилось обследование, включавшее общеклинические анализы крови и мочи,

бактериологическое исследование мочи, накопительные пробы, ультразвуковое и рентгеноурологическое обследование (экскреторная урография, микционная цистоуретрография по показаниям), доплерографическое исследование почек. Уровень гомотеистеина определяли на аппарате Immulite-2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). Для выявления очагов нефросклероза проводилась статическая нефросцинтиграфия. Общепризнанной нормой содержания гомотеистеина в крови является 5–12 мкмоль/л. Однако известно, что с возрастом уровень этой аминокислоты повышается, в связи с чем дети были разделены на группы 5–10 и 10–16 лет. До периода полового созревания уровень гомотеистеина у мальчиков и девочек примерно одинаков (около 5 мкмоль/л). В период полового созревания содержания гомотеистеина в крови увеличивается до 6–7 мкмоль/л, у взрослых оно находится в пределах 5–15 мкмоль/мл. В настоящее время после проведения многочисленных исследований, доказывающих связь между повышением содержания гомотеистеина и развитием некоторых заболеваний, концентрация 10 мкмоль/л была признана ВОЗ пограничной.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 6.1. Данные представлены как среднееарифметическое ( $X$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ). Проверять гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро–Уилкса). Не все данные удовлетворяли закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовали U-критерий Манна–Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принят за 0,05. Связь между сывороточным уровнем гомотеистеина и развитием нефросклероза была проанализирована с помощью теста корреляции Спирмена.

#### Результаты

Возраст пациентов с хроническим пиелонефритом на момент обследования составил от 4 до 16 лет (средний возраст  $10,4 \pm 0,5$  года). В исследование не включались дети с обострением основного заболевания, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, перенесшие острые инфекционные заболевания в последние 3 мес. Группу контроля составили 20 условно здоровых детей аналогичных возрастных групп.

Средний уровень гомотеистеина у детей с пиелонефритом составил  $7,9 \pm 4,27$  мкмоль/л, при этом статистической разницы с показателями у здоровых детей ( $6,1 \pm 2,8$  мкмоль/л) не выявлено. В зависимости от частоты рецидивирования пиелонефрита дети были разделены на группы (см. таблицу) — с частыми рецидивами (2 раза в год и более) и редкими рецидивами (менее 2 раз в год). Достоверных различий по уровню гомотеистеина между этими группами

Таблица. Уровень гомоцистеина (в мкмоль/л) у детей с хроническим пиелонефритом

Группа	Возрастная группа		Без учета возраста
	4–10 лет	10–15 лет	
Здоровые	5,7±2,6	6,9±3,1**	6,1±2,8
Без очагов нефросклероза	4,33±2,3* (n=13)	7,2±1,9# (n=15)	5,97±0,9##
С очагами нефросклероза	7,23±1,4* (n=16)	13,2±6,0**,# (n=16)	9,68±5,23##
С редкими рецидивами	6,6±1,2 (n=17)	9,6±7,1 (n=17)	8,2±7,3
С частыми рецидивами	7,26±2,4 (n=12)	8,4±1,3 (n=13)	7,8±2,5
С обструктивным пиелонефритом	6,5±1,8 (n=16)	7,5±1,5 (n=18)	7,0±1,9
С необструктивным пиелонефритом	7,5±1,8 (n=13)	11,0±7,7 (n=13)	9,6±7,8

Примечание. Достоверность различий  $p < 0,005$ : \* — группы сравнения — дети 4–10 лет без очагов нефросклероза и с участками нефросклероза;

\*\* — группы сравнения — дети 10–15 лет здоровые и с очагами нефросклероза;

# — группы сравнения — дети 10–15 лет без нефросклероза и с очагами нефросклероза;

##  $p = 0,001$ : — группы сравнения — дети без участков нефросклероза и с очагами нефросклероза.

не обнаружено ( $p > 0,05$ ). В разных возрастных группах также различия были недостоверны ( $p > 0,05$ ). В зависимости от этиологии и патогенеза заболевания дети были разделены на группы с вторичным обструктивным и вторичным дисметаболическим пиелонефритом. В указанных группах также не выявилось статистически достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, дети были разделены на группы по результатам нефросцинтиграфии. В первую группу вошли больные, которые имели в анамнезе хронический пиелонефрит с рецидивами, однако на скинтиграммах у них не было выявлено признаков нефросклероза. Вторую группу составили больные, имеющие очаги склерозирования почечной паренхимы. У них уровень гомоцистеина был достоверно выше —  $9,68 \pm 5,23$  мкмоль/л, повышение уровня отмечено у 19 (59,4%) из 32 больных. Проанализировав результаты у детей в разных возрастных группах, обнаружили, что у детей, имевших очаги нефросклероза, уровень гомоцистеина был существенно выше, чем у детей аналогичного возраста без сформировавшегося нефросклероза ( $p < 0,005$ ). Уровень гомоцистеина у детей без нефросклероза достоверно не отличался от показателей у здоровых детей.

Таким образом, достоверные различия получены только между показателями у детей с признаками склерозирования почечной ткани и без таковых ( $9,68 \pm 5,23$  и  $5,97 \pm 0,9$  мкмоль/л;  $p = 0,001$ ), это было характерно для всех возрастных групп. Корреляционный анализ показал тесную взаимосвязь между уровнем гомоцистеина в крови и развитием нефросклероза (коэффициент 0,64).

## Обсуждение

На сегодняшний день достоверно известно, что повышенное содержание гомоцистеина в крови является причиной возникновения повреждений в тканях [8–11]. Распространенность гипергомоцистеинемии у пациентов с хроническими болезнями почек в несколько раз превышает общепопуляционную уже при начальной дисфункции почек, а концентрация гомоцистеина в крови может достигать очень высокого уровня у лиц с выраженными нарушениями функционального состояния органа, в особенности у больных, получающих заместительную почечную терапию [12]. Проведены научные исследования, посвященные изучению роли гомоцистеина как нефротоксического фактора, доказана связь гипергомоцистеинемии с развитием микроальбуминурии [13]. Особенно важно, что гипергомоцистеинемия является изменяемым (модифицируемым) фактором риска: уровень гомоцистеина 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 активности почек, что способствует нарушению выведения гомоцистеина из организма с мочой [3].

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 [14]. 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 [16]. Окислительная модификация липопротеидов низкой плотности способствует образованию пенистых клеток, что стимулирует окислительный стресс. Гомоцистеин также нарушает нормальную продукцию оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, понижает биодоступность NO в связи с уменьшением синтеза последнего. Усиление перекисного окисления липидов с участием гомоцистеина приводит как к уменьшению продукции NO ферментом NO-синтазой, так и к прямой деградации NO [17]. Нарушение баланса системы NO, в первую очередь из-за развития окислительного стресса, усиливает дисфункцию эндотелия. Кроме того, гомоцистеин снижает экспрессию глутатионпероксидазы в эндотелиальных клетках [18], что также усиливает перекисное окисление липидов активными формами кислорода, выделяемыми при окислении.

Несколько исследований, посвященных определению эффектов гомоцистеина, показали, что данная аминокислота в концентрации выше 10 мкмоль/л значительно снижает синтез простациклина и повышает образование тромбосана  $A_2$  эндотелиальными клетками. Это отражается на тоне сосудов и усиливает тромбогенез [19].

Одним из эффектов гомоцистеина в повышенной концентрации является значительное повышение плотности сосудистой стенки из-за увеличения синтеза и накопления в ней коллагена, пролиферации гладкомышечных клеток, что способствует ее деформации и повышению ригидности [20]. В некоторых работах доказана способность гомоцистеина активировать эластазу с последующей деградацией эластина

и разрыхлением эндотелия. Это значительно облегчает депонирование кальция, холестерина, липидов — основных компонентов, деформирующих сосудистую стенку [19].

Таким образом, неблагоприятные эффекты гипергомоцистеинемии приводят к сосудисто-эндотелиальной дисфункции, что впоследствии обуславливает возникновение почечной дисфункции. Почечные структуры находятся в условиях ишемии и окислительного стресса, способствующих фиброзу интерстиция [21].

Известно, что почки играют существенную роль в метаболизме гомоцистеина. Более чем 99,5% этой аминокислоты реабсорбируется и подвергается превращению в клетках канальцев, главным образом по пути транссульфирования или в меньшей степени по пути реметилирования. Вероятно, при повышенном содержании гомоцистеина в организме, независимо от его причин, почечные канальцы будут одними из первых испытывать на себе все неблагоприятные эффекты. С другой стороны, известно, что в детском возрасте при хроническом течении пиелонефрита склеротические изменения дебютируют с канальцевого отдела нефрона, при этом клинические признаки остаются весьма скудными. Выявление повышенного уровня гомоцистеинемии может явиться предпосылкой для назначения терапии, направленной на снижение уровня гомоцистеина в крови.

## Заключение

Таким образом, у детей с хроническим вторичным пиелонефритом раннее развитие нефросклероза ассоциировано с повышенным уровнем гомоцистеина крови. Это оказалось актуальным для детей различных возрастных групп. Выявление гипергомоцистеинемии у детей с хроническим пиелонефритом обосновывает выделение их в группу риска раннего формирования нефросклероза.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детская нефрология: руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. М:ООО «Медицинское информационное агентство», 2011; 696. (Children's nephrology: the management for doctors. M.S. Ignatova (ed.). Moscow:ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2011; 696.)
2. Тугушева Ф.А. Окислительный стресс и его участие в иммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2009; 13: 3: 15–24. (Tugusheva F.A. Oxidative stress and its involvement in immune mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Nefrologija* 2009; 13: 3: 15–24.)
3. Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1229–1238.
4. Rolland P.H., Friggi A., Barlatier A. et al. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig: captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation* 1995; 91: 1161–1174.
5. Tsai J.C., Perrella M.A., 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.
6. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Клин нефрол* 2012; 4: 4–26. (Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches National guidelines. *Klinich nefrol* 2012; 4: 4–26.)
7. Протопопов А.А., Нестеренко О.В., Бородулин В.Б., Шевченко О.В. Гипергомоцистеинемия как предиктор прогрессирования хронического пиелонефрита. *Клин нефрол* 2013; 6: 33–36. (Protoporov A.A., Nesterenko O.V., Borodulin V.B., Shevchenko O.V. Hyperhomocysteinemia as a predictor of chronic pyelonephritis. *Klin nefrol* 2013; 6: 33–36.)



8. *Petri M., Roubenoff R., Dallal G.E. et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996; 348: 1120–1124.
9. *Eikelboom J.W., Hankey G.J.* Associations of homocysteine, C-reactive protein and cardiovascular disease in patients with renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 377–383.
10. *Slot O.* Homocysteine, a marker of cardiovascular disease risk, is markedly elevated in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 457.
11. *Guldener C.* Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 5: 1161–1166.
12. *Добронравов В.А., Жлоба А.А., Трофименко И.И.* Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. *Нефрология* 2006; 10: 2: 20–24. (Dobronravov V.A., Zhloba A.A., Trofimenko I.I. Hyperhomocysteinemia as a systemic problem from the standpoint of a neurologist. *Nefrologija* 2006; 10: 2: 20–24.)
13. *Robinson K., Arheart K., Refsum H. et al.* Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *European COMAC Group. Circulation* 1998; 97: 5: 437–443.
14. *Lentz S.R., Haynes W.G.* Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Clev Clin J Med* 2004; 71: 729–734.
15. *Ciaccio M., Bivona G., Bellia C.* Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction. *Therap Clin Risk Manag* 2008; 4: 219–224.
16. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta — analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015–2022.
17. *Kraus J.P.* Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta — synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 50–53.
18. *Лебеденкова М.В.* Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий. *Нефрология и диализ* 2006; 8: 4: 329–335. (Lebedenkova M.V. The clinical significance of hyperhomocysteinemia in the progression of nephropathy. *Nefrologija i dializ* 2006; 8: 4: 329–335.)
19. *Tawacol A., Omland T., Gerhard M. et al.* Hyperhomocyst (e) inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119–1121.
20. *Ferechide D., Radulescu D.* Hyperhomocysteinemia in renal diseases. *J Med Life* 2009; 2: 53–59.

Поступила 14.03.16