

## КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 612.12.543.544

© Коллектив авторов

### ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА И ГЛУТАТИОНА ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Р.В. Голубев<sup>1</sup>, Э.Л. Блашко<sup>2</sup>, В.А. Добронравов<sup>1</sup>, А.А. Жлоба<sup>2</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии и

<sup>2</sup>Научно-исследовательский центр Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул.Л.Толстого, 6/8, СПбГМУ им.акад. И.П. Павлова, тел.: (812) 238-71-08, эл. почта: Zhloba@mail.spbnit.ru

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определен уровень гомоцистеина (Гци) и глутатиона (Глт) плазмы у 219 больных с разными стадиями хронической болезни почек (ХБП), из них 125 больных на додиализном этапе и 94 больных, получающих лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом. Повышение уровня гомоцистеина плазмы происходит, начиная с ранних стадий ХБП, и достигает максимально высоких значений и встречаемости у пациентов, получающих терапию гемодиализом. При этом отмечено повышение уровня не только общего Гци (оГци), но и фракции восстановленного Гци (вГци), причем доля вГци в общем пуле Гци плазмы крови существенно более высока, чем у здоровых лиц. Выявлена обратная зависимость между величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровнем оГци плазмы в группе больных, не получающих диализного лечения. Уровень Глт плазмы у больных на додиализном этапе не зависит от степени снижения СКФ, однако имеется прямая зависимость между Глт и оГци плазмы. Уровень Глт у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, достоверно ниже такового у больных на додиализной стадии; корреляции между Глт и оГци плазмы у диализных больных не обнаружено.

**Ключевые слова:** гемодиализ, глутатион, гомоцистеин

**ВВЕДЕНИЕ.** Гипергомоцистеинемия, т.е. повышенное содержание в плазме крови серосодержащей аминокислоты гомоцистеина (Гци), признается многими исследователями мощным независимым фактором риска развития атеротромботических осложнений как в общей популяции, так и в группе больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [1-3]. Принято деление гипергомоцистеинемии на умеренную (содержание общего Гци (оГци) в плазме крови от 15 до 30 мкМ), промежуточную (31 – 100 мкМ) и тяжелую (Гци более 100 мкМ) [1,4,5]. В последнее время за верхнюю границу нормы часто принимается уровень общего Гци плазмы в 12 мкМ [1,6].

В данной работе представлены результаты оценки уровня Гци и глутатиона (Глт) плазмы у больных с различной степенью нарушения функции почек методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со спектрофотометрическим способом детектирования.

**МЕТОДИКА.** Уровень общего Гци и Глт плазмы определен у 125 больных, имеющих снижение функции почек различной степени, и у 94 больных, получающих диализное лечение в НИИ нефрологии СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова.

Забор проб крови производили в предварительно охлажденные пластиковые пробирки с антикоагулянтом (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) или, предпочтительно, цитрат натрия). Пробы помещали обратно в сосуд со льдом не более чем на 30 мин и затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 7 мин для последующего отбора плазмы. Определение Гци плазмы производили сразу же после центрифугирования, либо плазму замораживали при  $-30^{\circ}\text{C}$  и анализировали в течение месяца после взятия проб. Для хроматографического определения уровня Гци в плазме крови использовали методику, опубликованную ранее [7,8].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Средний уровень общего Гци плазмы у больных с начальными стадиями ХБП (ХБП I и ХБП II) составил 12,6 мкМ (95% доверительный интервал (ДИ) – 6,9 – 18,2 мкМ). В наиболее многочисленной группе пациентов с ХБП III стадии средний уровень Гци был 15,8 мкМ (95% ДИ 11,3 – 20,2 мкМ). У больных со значительным снижением СКФ (ХБП IV и ХБП V) содержание Гци в среднем составило 23,0 мкМ (95% ДИ 17,0 – 27,0 мкМ). В группе больных, не получающих диализного лечения, выявлена обратная зависимость между величиной СКФ и уровнем Гци ( $r_{\text{spearman}} = -0,43$ ;  $p < 0,0001$ ). Уровень Глт плазмы для данной группы составил в среднем 6,18 мкМ (95% ДИ 5,6 – 6,9 мкМ). Корреляции между уровнем Глт и величиной СКФ не выявлено. Имеется прямая зависимость между уровнями Гци и Глт ( $r_{\text{spearman}} = 0,28$ ;  $p = 0,001$ ).

У 9 (9,6%) пациентов отделения хронического гемодиализа уровень Гци оказался ниже 15 мкМ; из них у 4 больных зафиксированы пограничные значения Гци ( $12 < \text{Гци} < 15$  мкМ). У 45 (47,9%) больных отмечена умеренная гипергомоцистеинемия ( $15 < \text{Гци} < 30$  мкМ), у 37 (39,3%) – промежуточная ( $30 < \text{Гци} < 100$  мкМ) и у 3 (3,2%) – тяжелая гипергомоцистеинемия ( $\text{Гци} > 100$  мкМ). Средний уровень Гци в группе оказался равным 31,3 мкМ (95% ДИ 25,9 – 34,6 мкМ). Между продолжительностью диализного лечения и уровнем Гци выявлена умеренная прямая зависимость ( $r_{\text{spearman}} = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ). Средний уровень Глт плазмы в группе диализных больных составил 5,02 мкМ (95% ДИ 4,6 – 5,4 мкМ) и оказался достоверно ниже ( $p < 0,00001$ ), чем у больных на додиализном этапе. Корреляции уровня Глт ни с уровнем общего Гци плазмы, ни с продолжительностью лечения гемодиализом не найдено.

У части ( $n=24$ ) больных, получающих лечение гемодиализом, помимо общего Гци, был определен уровень и восстановленного Гци (вГци) плазмы. Уровень вГци составил в среднем 1,25 мкМ (95% ДИ 1,13 – 1,37 мкМ). Отношение вГци/оГци для этой группы в среднем равнялось  $0,063 \pm 0,023$ . По данным обследования 20 здоровых доноров 21-26 лет, концентрация вГци плазмы крови составила в среднем  $0,22 \pm 0,04$  мкМ, тогда как средний уровень оГци был  $6,2 \pm 1,74$  мкМ. Отношение вГци/оГци для этой группы равнялось  $0,035 \pm 0,014$ . Таким образом, у больных с терминальной ХПН отмечено повышение уровня не только оГци, но и вГци, причем доля вГци в общем пуле Гци плазмы крови существенно более высока, чем у здоровых лиц.

## ЛИТЕРАТУРА.

1. Culleton B., Bostom A. (2000) in: *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. (J. Loscalzo, G. London eds.) Oxford University Press, NY, pp. 211-228.
2. Boushey C., Beresford S., Omenn G., Motulsky A. (1995) *JAMA*, **274**, 1049-1057.
3. Vollset S., Refsum H., Tverdal A., Nygard O. (2001) *Am. J. Clin. Nutr.*, **74**, 130-136.
4. Chauveau P., Chadeaux B., Coude M. (1993). *Kidney Int.*, **43**, 72-77.
5. Refsum H., Smith A., Ueland P., Nexø E., Clarke R. (2004) *Clin. Chem.*, **50**, 3-32.
6. Friedman A., Bostom A., Selhub J., Levey A., Rosenberg I. (2001) *J. Am. Soc. Nephrol.*, **12**, 2181-2189.

7. Zhloba A., Blashko E. (2004) J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., **800**, 275-280.
8. Жлоба А.А., Блашко Э.Л. (2004) Ученые записки СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, **XI(2)**, 20-25.

Поступила: 20. 06. 2005

# **ELEVATED PLASMA HOMOCYSTEINE AND GLUTATHIONE LEVEL IN PATIENTS WITH RENAL FAILURE**

**R.V. Golubev<sup>1</sup>, E.L. Blashko<sup>2</sup>, V.A. Dobronravov<sup>1</sup>, A.A. Zhloba<sup>2</sup>, A.V. Smirnov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Nephrology Research Institute and

<sup>2</sup>SC Department of Biochemistry, St.-Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, L. Tolstogo ul., 6/9, St. Petersburg, 197089 Russia; tel.: (812) 238-71-08; e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru

The levels of homocysteine (Hcy) and glutathione (Glt) were determined in plasma of 219 patients with different stages of chronic kidney disease (CKD) (94 patients received chronic bicarbonate hemodialysis and 125 patients were at predialysis stage).

The elevated Hcy level was detected in an early stage of CKD and reached maximal values and spreading in the hemodialysis patients. The levels of total and reduced Hcy (tHcy and rHcy, respectively) were also higher in CKD patients: the proportion of rHcy in total pool of plasma Hcy was significantly higher than in healthy subjects. In the group of non-dialysed patients the reverse dependance between glomerular filtration rate (GFR) value and Hcy plasma concentration was found. We did not find any correlation between Glt and GFR in predialysis patients, but there was direct dependance between Glt and tHcy plasma levels in this group. Glt plasma levels in dialysis patients were reliably lower than in predialysis ones. There was a lack of some correlation between Glt and tHcy in the haemodialysis group.

**Key words:** haemodialysis, glutathione, homocysteine.