

Гомоцистеин, фолиевая кислота и витамин В₁₂ у детей с хронической болезнью почек

Т.Е. Панкратенко^{1,2}, Х.М. Эмирова^{1,3}, А.Л. Музуров^{1,4}, С.А. Мстиславская^{1,3},
Т.Ю. Абасеева^{1,3}, Г.А. Генералова^{1,5}, Н.В. Широнина^{1,3}, М.В. Петрова⁶

- ¹ Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗМ», 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3, Москва, Российская Федерация
- ² Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация
- ³ Кафедра педиатрии ФГБОУВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация
- ⁴ Кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 123242, Москва, ул. Баррикадная 2/1, стр. 1, Российская Федерация
- ⁵ Кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» МЗ РФ, 123242, Москва, ул. Баррикадная 2/1, стр. 1, Российская Федерация
- ⁶ ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 118 ДЗМ», 117628, Москва, ул. Куликовская 1Б, Российская Федерация

Для цитирования: Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М., Музуров А.Л. и соавт. Гомоцистеин, фолиевая кислота и витамин В₁₂ у детей с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):176-185. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-176-185

Homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ in children with chronic kidney disease

T.E. Pankratenko^{1,2}, Kh.M. Emirova^{1,3}, A.L. Muzurov^{1,4}, S.A. Mstislavskaja^{1,3},
T.Ju. Abaseeva^{1,3}, G.A. Generalova^{1,5}, N.V. Shironina^{1,3}, M.V. Petrova⁶

- ¹ Center of Gravitational Blood Surgery and Dialysis, St. Vladimir city children's clinical hospital, Moscow city Healthcare Department, 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaja str., Moscow, 107014, Russian Federation
- ² Nephrology, Transplantation and Artificial Organ Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation
- ³ Department of Pediatrics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, 127473, Russian Federation
- ⁴ Department of Anesthesiology, Reanimatology and Pediatric Toxicology, Federal Educational Institution of Continuous Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of The Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya Str., bld. 1, Moscow, 123242, Russian Federation
- ⁵ Department of Pediatrics, Federal Educational Institution of Continuous Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of The Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya Str., bld. 1, Moscow, 123242, Russian Federation

Адрес для переписки: Татьяна Евгеньевна Панкратенко
e-mail: t.pankratenko@inbox.ru

Corresponding author: Tatiana Evgenyevna Pankratenko
e-mail: t.pankratenko@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1791-7486>

6 State health care institution « City children's outpatient clinic No 118, Moscow city Healthcare Department, 1B, Kulikovskaya str, Moscow, 117628, Russian Federation

For citation: Pankratenko T.E., Emirova Kh.M., Muzurov A.L. et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ in children with chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis*. 2024. 26(2):176-185. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-176-185

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почки, гомоцистеин, витамин В₁₂, фолиевая кислота

Резюме

Основной причиной сокращения продолжительности жизни пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) является сердечно-сосудистая болезнь (КВБ). В патогенезе КВБ важную роль играет эндотелиальная дисфункция (ЭД), существенный вклад в развитие которой вносит гипергомоцистеинемия.

Цель исследования: оценка распространенности и выраженности гипергомоцистеинемии, дефицита фолиевой кислоты (ФК) и витамина В₁₂ у детей с ХБП 1-5 ст, а также выявление связи между этими факторами.

Материалы и методы: сывороточные концентрации гомоцистеина, ФК, витамина В₁₂ определены у 112 детей с ХБП 1-5 ст в возрасте от 3,5 мес до 17 лет 11 мес, наблюдавшихся в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ св. Владимира в 2021-2022 гг.

Результаты: гипергомоцистеинемия была выявлена у 51,8% детей с ХБП, субоптимальные сывороточные концентрации ФК и витамина В₁₂ у 28,6 % и 7,1% пациентов, соответственно. Медиана значений сывороточной концентрации гомоцистеина была значимо ниже в группе детей с ХБП 1 ст, без достоверной разницы между группами ХБП 2-5 ст. Выявлена положительная корреляция сывороточной концентрации гомоцистеина со стадией ХБП ($\rho=0,300$, $p=0,002$), и отрицательные корреляции уровней гомоцистеина и витамина В₁₂ ($\rho=-0,485$, $p<0,0001$), гомоцистеина и ФК ($\rho=-0,394$, $p<0,0001$). Сывороточная концентрация гомоцистеина была значимо выше у детей с дефицитом ФК (Me, Q1-Q3: 20,0 (14,1-28,9) мкмоль/л vs 11,0 (8,0-14,0) мкмоль/л, $p<0,0001$), и значимо ниже у детей, получающих ФК (9,9 (7,0-13,4) мкмоль/л vs 13,1 (9,8-20,5) мкмоль/л, $p=0,014$).

Заключение: обратная связь сывороточной концентрации гомоцистеина с уровнем ФК и витамина В₁₂, относительно низкий уровень гомоцистеина у детей, принимающих ФК, подтверждают роль этих витаминов в профилактике гипергомоцистеинемии и подчеркивают важность адекватного обеспечения ими детей с ХБП.

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of the life expectancy reduction in patients with chronic kidney disease (CKD). Endothelial dysfunction (ED) plays a pivotal role in the pathogenesis of CVD. A significant contribution to the development of ED is made by hyperhomocysteinemia.

The aim of the study was to assess the prevalence and severity of hyperhomocysteinemia, folic acid (FA), and vitamin B₁₂ deficiency in children with stage 1-5 CKD, as well as to identify the relationship between these factors.

Materials and methods: Serum concentrations of homocysteine, FA, and vitamin B₁₂ were assayed in 112 children with CKD stage 1-5 aged from 3.5 months to 17 years 11 months, followed at the Center for Gravitational Blood Surgery and Hemodialysis of St. Vladimir Children's Clinical Hospital in 2021-2022.

Results: hyperhomocysteinemia was detected in 51,8% of children with CKD, suboptimal serum concentrations of FA and vitamin B₁₂ were found in 28,6% and 7,1% of patients, respectively. The median serum levels of homocysteine were significantly lower in the group of children with stage 1 CKD, with no significant difference between the groups of stage 2-5 CKD. There was a positive correlation of serum homocysteine concentration with the stage of CKD ($\rho=0.300$, $p=0.002$), and negative correlations of homocysteine and vitamin B₁₂ levels ($\rho=-0.485$, $p<0.0001$), homocysteine and FA ($\rho=-0.394$, $p<0.0001$). Serum homocysteine concentration was significantly higher in children with FA deficiency (Me, Q1-Q3: 20.0 (14.1-28.9) $\mu\text{mol/l}$ vs 11.0 (8.0-14.0) $\mu\text{mol/l}$, $p<0.0001$), and significantly lower in children receiving FC supplement (9.9 (7.0-13.4) $\mu\text{mol/l}$ vs 13.1 (9.8-20.5) $\mu\text{mol/l}$, $p=0.014$).

Conclusion: The inverse relationship of serum homocysteine concentration with FA and vitamin B₁₂, the lower level of homocysteine in children receiving FA confirms the role of these vitamins in the prevention of hyperhomocysteinemia and emphasizes the importance of adequate provision of them to children with CKD.

Key words: children, chronic kidney disease, homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid

Хроническая болезнь почек (ХБП) – состояние, при котором прогрессирующее снижение функций почек оказывает неблагоприятное воздействие на все органы и системы организма, в том числе на сердечно-сосудистую систему. Кардиоваскулярная болезнь (КВБ) является основной причиной сокращения продолжительности жизни в этой группе больных. Кардиоваскулярные осложнения становятся причиной смерти детей и подростков с ХБП 5 ст в 25-32% случаев. [1-3]

В патогенезе КВБ важную роль играет эндотелиальная дисфункция (ЭД) – состояние, при котором вследствие повреждения клеток эндотелия меняется баланс выработки вазоактивных веществ в сторону преобладания прокоагулянтов и вазоконстрикторов. ЭД способствует прогрессированию артериальной гипертензии (АГ) и ремоделированию сосудистого русла, усугубляет поражение почек [4].

Существенный вклад в развитие ЭД при ХБП вносит гомоцистеин.

Гомоцистеин – метаболит незаменимой аминокислоты метионина. Гомоцистеин цитотоксичен, и его низкое содержание в клетке обеспечивается путем реметилирования до метионина или транссульфирования до цистеина. Основной путь метилирования гомоцистеина в тканях организма – фолат-зависимый, в котором активная форма ФК– 5-метилтетрагидрофолат (5-МТТФ) – используется как донор метильной группы. Катализирует эту реакцию фермент метионин-синтетаза, коферментом которого является витамин В₁₂.

При нарушении внутриклеточного метаболизма гомоцистеина его избыток выводится из клетки в межклеточное пространство и в кровь. Возникает гипергомоцистеинемия, оказывающая токсическое воздействие на эндотелий [5].

Гомоцистеин в крови легко окисляется. В результате генерируются свободные радикалы в виде супероксида кислорода и перекиси водорода, непосредственно повреждающие эндотелий и вызывающие образование плотных частиц окисленных липопротеинов низкой плотности. Последние активируют макрофаги, в свою очередь генерирующие перекисные радикалы и повреждающие сосудистую стенку [5, 6].

Гипергомоцистеинемия способствует снижению активности вазодилатора – оксида азота, вследствие его избыточного потребления и подавления активности эндотелиальной NO-синтазы. В концентрации выше 10 ммоль/л, гомоцистеин подавляет продукцию простатциклина (PGI₂) и стимулирует продукцию тромбксана (ТкА), что приводит к повышению тонуса сосудов и тромбогенезу.

Кроме того, гомоцистеин в повышенных концентрациях подавляет активность компонентов антитромботической системы (антитромбина III, протеина С, ингибитора активатора плазминогена), активировать нуклеарный фактор каппа-бета (NF- κ B),

отрицательно влияет на функцию митохондрий, увеличивает выработку коллагена фибробластами сосудистой стенки. [4-6].

Таким образом, гипергомоцистеинемия нарушает регуляцию сосудистого тонуса, обмена липидов, коагуляционного каскада, что способствует развитию сердечно-сосудистой патологии.

Неблагоприятные вазоактивные, эндотелиотоксические эффекты гипергомоцистеинемии способствуют и прогрессированию ХБП путем нарушения внутрипочечной гемодинамики, снижения гломерулярной перфузии, поддержания воспалительных и склеротических процессов. В частности, активация NF- κ B – фактора транскрипции генов провоспалительных и просклеротических медиаторов – способствует продукции хемоаттрактантов и молекул адгезии клетками тубулярного эпителия, привлечению в почечный интерстиций моноцитов и макрофагов. Под влиянием NF- κ B происходит пролиферация фибробластов и их трансформация в миофибробласты, а также продукция просклеротических цитокинов клетками тубулярного эпителия. В результате происходит накопление межклеточного матрикса, усиливается выработка коллагена и, в конечном итоге, развивается тубуло-интерстициальный фиброз. Гомоцистеин в высокой концентрации способствует избыточному синтезу белка в мезангиоцитах, что усугубляет процессы гломерулосклероза. Патологические эффекты гомоцистеинемии отчасти опосредованы аномальной экспрессией генов вследствие нарушения их метилирования и деметилирования, т.е. внутриклеточный гомоцистеин и его метаболит S-аденозилгомоцистеин вносят вклад в эпигенетическую дисрегуляцию клеточного метаболизма. Кроме того, при гипергомоцистеинемии избыточная связь гомоцистеина с белками может нарушать их функцию [5, 6].

Многочисленные патологические эффекты гипергомоцистеинемии обуславливают интерес к этому состоянию у пациентов с ХБП. Исследования, проведенные у взрослых больных, показывают как широкую распространенность гипергомоцистеинемии в этой популяции, так и связь ее с прогрессированием кардиоваскулярной болезни и ХБП [5, 6]. Гипергомоцистеинемия в ряде исследований выявлена и у детей с заболеваниями почек [7, 8].

При ХБП вследствие уменьшения числа действующих нефронов снижается почечная фильтрация гомоцистеина в почечных клубочках и его метаболизм путем транссульфирования в клетках проксимальных канальцев (витамин В6-зависимый механизм). В этих условиях особое значение приобретает экстраклеточное реметилирование гомоцистеина в метионин (фолат-зависимый механизм). У пациентов с ХБП получены противоречивые данные относительно связи гипергомоцистеинемии с дефицитом ФК, а также эффективности приема фолиевой кислоты и витаминов группы В в плане

снижения гипергомоцистеинемии, профилактики сердечно-сосудистых осложнений и улучшения исходов [9].

В обзоре I. Capelli et al, 2019, указано, что ФК проявляет противовоспалительную, антиоксидантную, анти-апоптозную активность в отношении эндотелия, независимо от воздействия на уровень гомоцистеина [10], т.е. смягчает выраженность эндотелиальной дисфункции. Эффект приема ФК на уровень гомоцистеина у взрослых гемодиализных пациентов продемонстрирован в работе S Billion et al, 2002: назначение ФК в дозе 15 мг/сут в течение 2-х месяцев привело к снижению среднего уровня гомоцистеина с $38,1 \pm 15$ мкмоль/л до $20,2 \pm 7$ мкмоль/л, тогда как назначение витамина В₁₂ дополнительно к ФК не привело к дальнейшему снижению уровня гомоцистеина [11]. Интересно, что в уремической среде вследствие ацидоза, нарушений электролитного состава крови может быть нарушен трансмембранный транспорт фолатов. При этом нормальный уровень ФК в сыворотке крови не гарантирует адекватного поступления фолатов в ткани и в клетки. Аналогично, у больных с хроническим системным воспалением (в том числе у гемодиализных пациентов) поступление витамина В₁₂ в ткани может быть нарушено, несмотря на накопление его в крови [10]. Таким образом, для поддержания достаточной внутриклеточной концентрации ФК и витамина В₁₂ у пациентов с ХБП может требоваться более высокая сывороточная концентрация этих веществ, чем у здоровых людей.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования была оценка распространенности и выраженности гипергомоцистеинемии, дефицита ФК и витамина В₁₂ у детей с ХБП 1-5 ст, а также выявление возможной связи между этими факторами.

Материалы и методы

Нами обследовано 112 детей с ХБП 1-5 ст (61 мальчик, 51 девочка) в возрасте от 3,5 мес до 17 лет 11 мес (215 мес), наблюдавшихся в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ Св. Владимира в 2021-2022 гг. Среди причин ХБП лидировали врожденные аномалии развития мочевой системы, а также шига-токсин ассоциированный гемолитико-уремический синдром (STEC-ГУС) и комплемент-ассоциированный (атипичный) гемолитико-уремический синдром (табл. 1). Большая доля детей с ХБП в исходе ГУС в нашем исследовании обусловлена тем, что наш Центр осуществляет лечение этих пациентов в остром периоде и последующее наблюдение.

Все пациенты обследованы в стабильном состоянии, без симптомов интеркуррентных заболеваний или обострения хронических очагов инфекции. Дети, перенесшие STEC-ГУС, наблюдались в катам-

Таблица 1 | Table 1

Причины ХБП у детей Causes of CKD in children

Заболевание, явившееся причиной ХБП	Число пациентов (%)
Врожденные аномалии развития мочевой системы (обструктивные уропатии, гипоплазии с дисплазией почек, кистозные заболевания почек)	48 (42,8)
Атипичный гемолитико-уремический синдром (ремиссия)	21 (18,8)
Типичный гемолитико-уремический синдром (катамнез)	20 (17,9)
Гломерулонефриты, в т.ч. при васкулитах	10 (8,9)
Наследственные гломерулопатии	8 (7,1)
Трансплантация почки	3 (2,7)
Тубулоинтерстициальные заболевания почек	2 (1,8)
Всего	112 (100)

ХБП – хроническая болезнь почки

CKD – chronic kidney disease

незе, спустя не менее 3 мес после разрешения острых симптомов. Дети с комплемент-ассоциированным ГУС находились в ремиссии в течение не менее 3-х месяцев. На момент проведения исследования у детей с ГУС отсутствовали признаки текущего микроангиопатического гемолиза.

Всем больным проведено стандартное физикальное обследование с измерением артериального давления (АД). АД выше 95% для данного возраста, пола и физического развития и/или применение антигипертензивных препаратов трактовались как АГ.

Лабораторное обследование включало рутинные анализы, выполненные в локальной лаборатории (клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови), а также определение сывороточной концентрации ФК, витамина В₁₂ гомоцистеина в ГБУЗ «Диагностическом центре лабораторных исследований ДЗМ» (<https://dcli.ru/>) Сывороточную концентрацию ФК ниже 5 нг/мл, витамина В₁₂ ниже 250 пг/мл мы расценивали как пониженную (субоптимальную), в соответствии с нормативами сывороточной концентрации этих витаминов у детей [12, 13]. 24 ребенка во время исследования получали фолиевую кислоту в дозе 1 мг/сут.

Стадии ХБП определялись по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по «прикроватной» (Bedside) формуле Шварца для детей (pСКФ) [14]. Распределение детей по стадиям ХБП и возраст в каждой подгруппе представлены в таблице 2.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 22. Поскольку часть данных имела распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические методы. В группах рассчитывалась медиана (М), нижний и верхний квартили (Q1 и Q3) Различия между группами оценивались по критерию Манна-Уитни

Таблица 2 | Table 2

Число и возраст пациентов с различными стадиями ХБП
Number and age of patients with different stages of CKD

Стадия ХБП	n (%)	рСКФ (формула Шварца) (Ме, Q1-Q3)	Возраст (Ме, Q1-Q3)
1	22 (19,6)	107,8 (98,3-119,3)	100 (43-157)
2	19 (17,0)	70,1 (65,7-76,9)	118 (62-177)
3	18 (16,1)	45,0 (38,1-49,9)	95 (60-207)
4	23 (20,5)	20,0 (15,6-26,2)	112 (67-156)
5	30 (26,8)	10,0 (8,2-12,9)	112 (36-149)

ХБП – хроническая болезнь почки; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

CKD – chronic kidney disease

для независимых переменных. Для выявления корреляции между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмана (непараметрический).

Результаты

Сывороточные концентрации гомоцистеина, V_{12} и ФК у детей с различными стадиями ХБП представлены в таблице 3.

Повышенная сывороточная концентрация гомоцистеина регистрировалась во всех группах детей с ХБП: у 2/22 (9,1%) пациентов с ХБП 1 ст, у 11/19 (57,9%) при ХБП 2 ст, у 13/18 (72,2%) при ХБП 3 ст, у 12/23 (52,1%) при ХБП 4 ст, и у 19/30 (63,3%) детей с ХБП 5 ст. Соответственно, сывороточная концентрация гомоцистеина оказалась статистически значимо повышена в группах ХБП 2-5 ст по сравнению с группой ХБП 1 ст, и достоверно не различалась между группами ХБП 2-5 ст. В целом, повышенная сывороточная концентрация гомоцистеина выявлена у 58 (51,8%) детей с ХБП.

Сывороточные концентрации витамина V_{12} и ФК оказались относительно низкими в группе детей с ХБП 3 ст, хотя различия не достигли статистической значимости ($0,05 < p < 0,1$).

Следует отметить, что субоптимальные сывороточные концентрации ФК (< 5 нг/мл) регистрировались у детей на всех стадиях ХБП. В целом низкие

концентрации ФК выявлены у 32 (28,6%) пациентов (или у 36,3% детей, не получавших ФК). В этой подгруппе сывороточная концентрация гомоцистеина была значимо выше, чем у детей с нормальным уровнем ФК: 20,0 (14,1-28,9) мкмоль/л vs 11,0 (8,0-14,0) мкмоль/л, $p < 0,0001$.

У детей, принимавших ФК на момент обследования ($n=24$), сывороточная концентрация ФК была значимо выше, чем у остальных ($n=87$): 23,60 (20,20 – 24,00) нг/мл vs 5,78 (4,31-8,75) нг/мл, $p < 0,000$; а сывороточная концентрация гомоцистеина – значимо ниже: 9,9 (7,0-13,4) мкмоль/л vs 13,5 (10,1-21,4) мкмоль/л, $p=0,011$. Следует отметить, что дети, получающие ФК, находились на более продвинутых стадиях ХБП (4-5), чем дети, не принимавшие ФК (1-4). Кроме того, оказалось, что в подгруппе детей, получающих ФК, был значимо выше и сывороточный уровень витамина V_{12} : 800 (463-1209) пг/мл vs 432 (306-455) пг/мл, $p < 0,0001$.

Мы не выявили случаев снижения сывороточной концентрации витамина V_{12} ниже нижней границы референсных значений (187 пг/мл). Субоптимальные концентрации витамина V_{12} (< 250 пг/мл) выявлены у 8 (7,1%) детей.

У детей с гипергомоцистеинемией ($n=58$) по сравнению с детьми с нормальным сывороточным уровнем гомоцистеина ($n=54$) были достоверно ниже сывороточные концентрации витамина V_{12}

Таблица 3 | Table 3

Сывороточные концентрации гомоцистеина, витамина V_{12} и ФК у детей с различными стадиями ХБП (Ме, Q1-Q3)
Serum concentrations of homocysteine, vitamin V_{12} and FA in children with different stages of CKD (Ме, Q1-Q3)

Стадия ХБП (n)	Гомоцистеин, мкмоль/л (N 5-12 мкмоль/л)	Витамин V_{12} , пг/мл (N 187-882 пг/мл)	Фолиевая кислота, нг/мл (N 1,72-17,5 нг/мл)
1 (22)	7,9 (6,9-9,6)	482 (310-730)	7,82 (6,63-9,06)
2 (19)	14,4 (9,9-18,3)1	489 (306-610)	7,43 (4,50-8,75)
3 (18)	16,6 (12,7-21,4)1	379 (275-483)	4,78 (3,73-9,87)
4 (23)	12,4 (10,1-21,4)1	555 (402-923)2	8,38 (4,54-23,6)
5 (30)	13,9 (10,1-23,4)1	536 (382-892)2	7,59 (4,83 – 23,05)

1 – различия статистически значимы с группой ХБП 1, $p < 0,05$; 2 – различия статистически значимы с группой ХБП 3, $p < 0,05$

ХБП – хроническая болезнь почки; ФК – фолиевая кислота; N – нормальная сывороточная концентрация

CKD – chronic kidney disease; FA – folic acid; N – normal serum concentration

и ФК: 389 (298-518) vs 598 (480-909) нг/мл, $p < 0,0001$, и 5,85 (4,15-10,54) vs 9,40 (6,25-20,53) нг/мл, $p = 0,014$, соответственно.

При анализе корреляционных связей, обнаружилась положительная корреляция сывороточной концентрации гомоцистеина со стадией ХБП ($\rho = 0,300$, $p = 0,002$) и отрицательная корреляция с рСКФ ($\rho = -0,283$, $p = 0,004$), а также значимые отрицательные корреляции сывороточных концентраций

гомоцистеина и витамина В₁₂ ($\rho = -0,485$, $p < 0,0001$), гомоцистеина и ФК ($\rho = -0,394$, $p < 0,0001$). (рис. 1-3)

Кроме того, выявлена достоверная положительная корреляция сывороточной концентрации гомоцистеина с возрастом пациентов ($\rho = 0,446$, $p < 0,0001$).

Не выявлено статистически значимых различий сывороточных концентраций гомоцистеина, витамина В₁₂, ФК в зависимости от врожденных или приобретенных причин ХБП, в том числе при вы-

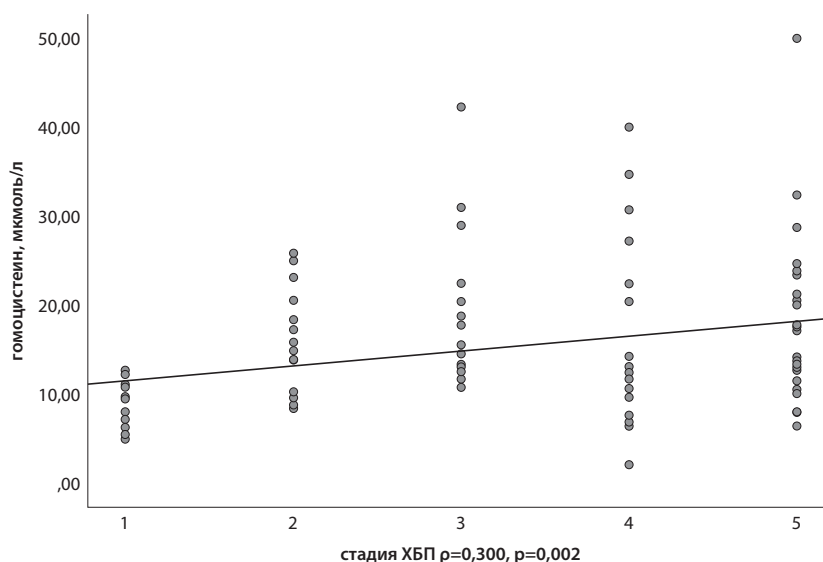


Рис. 1. Сывороточная концентрация гомоцистеина у детей в зависимости от стадии ХБП (корреляция Спирмена)
ХБП – хроническая болезнь почек

Fig. 1. Serum homocysteine concentration in children depending on the stage of CKD (Spearman correlation)
CKD – chronic kidney disease

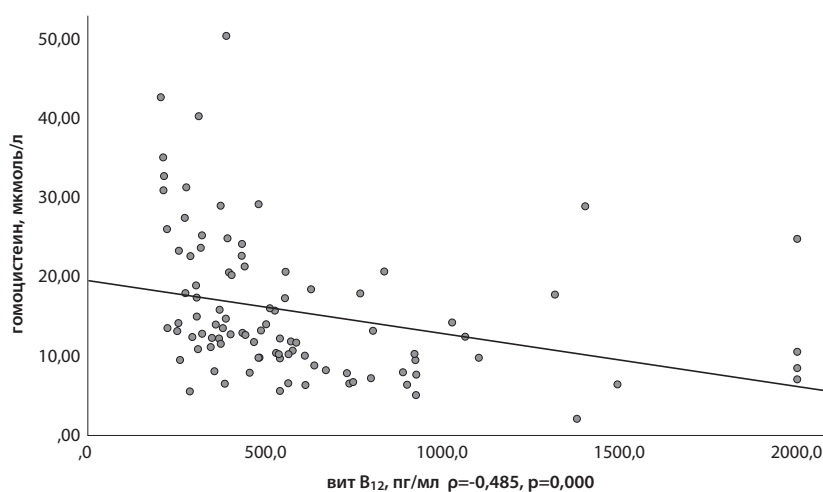


Рис. 2. Сывороточная концентрация гомоцистеина и витамина В₁₂ у детей с ХБП (корреляция Спирмена)
ХБП – хроническая болезнь почек

Fig. 2. Serum concentrations of homocysteine and vitamin В₁₂ in children with CKD (Spearman correlation)
CKD – chronic kidney disease

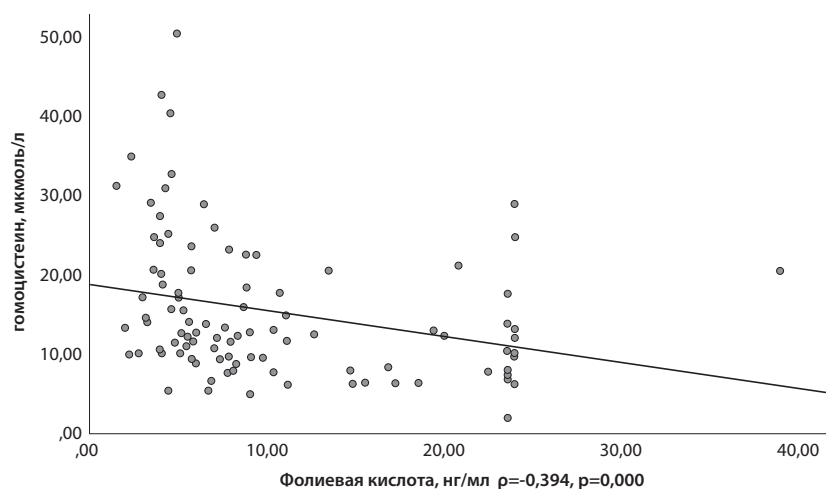


Рис. 3. Сывороточная концентрация гомоцистеина и фолиевой кислоты у детей с ХБП (корреляция Спирмена)
ХБП – хроническая болезнь почки

Fig. 3. Serum concentration of homocysteine and folic acid in children with CKD (Spearman correlation)
CKD – chronic kidney disease

делении в отдельную подгруппу детей с типичным и атипичным ГУС.

АГ практически с одинаковой частотой встречалась у детей с гипергомоцистеинемией (59%) и у детей с нормальным уровнем гомоцистеина (52%). Выявлены слабые, но статистически значимые положительные корреляции САД и ДАД с сывороточной концентрацией гомоцистеина ($\rho=0,353$, $p<0,0001$; $\rho=0,298$, $p=0,002$, соответственно). У пациентов с артериальной гипертензией ($n=61$) по сравнению с пациентами без артериальной гипертензии ($n=51$) сывороточная концентрация гомоцистеина была несколько выше: 13,5 (9,9-24,2) мкмоль/л vs 11,7 (9,4-15,6) мкмоль/л, $p=0,025$.

Обсуждение результатов

Мы выявили широкую распространенность гипергомоцистеинемии у детей с ХБП, а также связь уровня гомоцистеина с возрастом пациента, стадией ХБП, сывороточной концентрацией ФК и витамина В₁₂.

Необходимо отметить, что наше исследование имеет ряд ограничений. Распределение детей по подгруппам в зависимости от стадии ХБП было не вполне равномерным по возрасту; подгруппы детей, получавших и не получавших ФК, были не сопоставимы по стадиям ХБП (ФК чаще принимали дети с 4-5 стадиями ХБП). Более трети (36,7%) пациентов составляли больные с ХБП в исходе ГУС, тогда как в общей популяции детей с ХБП по данным, приведенным в обзоре F Vecherucci, 2016, их доля составила 2% [15], по данным ЦГХК и ГД за 2016 г. – 15% (неопубликованные данные). В этой связи следует отметить, что на момент обследования

у детей с ГУС не было признаков текущей ТМА, активного воспалительного процесса, нарушений коагуляции, т.е. факторов, дополнительно к ХБП усугубляющих эндотелиальную дисфункцию, что позволило нам включить этих пациентов в исследование. Мы не определяли изменения исследованных показателей в динамике, что не позволило оценить влияние приема ФК на уровень гомоцистеина у одних и тех же пациентов. Отсутствовала группа сравнения из здоровых детей, что не позволило определить сывороточные концентрации гомоцистеина, ФК, витамина В₁₂ в детской популяции. В качестве референсных величин мы использовали нормативные показатели лаборатории или данные публикаций [12, 13].

Тем не менее, полученные нами результаты подтверждают значимость проблемы гипергомоцистеинемии и ее связь с дефицитом витаминов группы В у пациентов с ХБП, в том числе в детской популяции. Повышенный уровень гомоцистеина регистрировался уже среди детей с ХБП 1 ст и выявлен более чем у половины (51,8%) детей с ХБП. Сывороточная концентрация гомоцистеина достоверно не различалась между группами детей с ХБП 2-5 ст, но была выше, чем у детей с ХБП 1 ст. Эти данные соответствуют наблюдениям О.В. Нестеренко с соавт., (2016), А.М. Мамбетовой с соавторами (2018), которые выявили гипергомоцистеинемию у 59,4%-60,9% детей с ХБП, а также отметили более высокий уровень гомоцистеина у детей с нефросклерозом в исходе обструктивного пиелонефрита [7], у детей со снижением СКФ и АГ на фоне врожденных пороков органов мочевой системы [8], т.е. у пациентов с более выраженным почечным повреждением. Аналогично, в работе Merouani A et al,

2001, гипергомоцистеинемия была более распространенной у детей на диализе (87%), чем у детей на додиализных стадиях ХБП (35%) [16].

Поскольку снижение функций почек является одним из ключевых факторов гипергомоцистеинемии [5, 6], логично было бы предположить линейное повышение сывороточного уровня гомоцистеина от ранних к поздним стадиям ХБП. Такая динамика уровня гомоцистеина у взрослых больных с ХБП выявлена в работе А.В. Смирнова с соавторами, 2005: средний уровень гомоцистеина составил 12,6 мкмоль/л у больных с ХБП 1-2 ст, 15,8 мкмоль/л у больных с ХБП 3 ст и 23,8 мкмоль/л при ХБП 4-5 ст [17]. Однако в нашем исследовании уровень гомоцистеина не различался достоверно между подгруппами с ХБП 2-5 ст. Медиана сывороточного уровня гомоцистеина была наибольшей в группе детей с ХБП 3 ст. Выявлена слабая положительная корреляция уровня гомоцистеина со стадией ХБП ($\rho=0,300$, $p=0,002$) и отрицательная корреляция с рСКФ ($\rho=-0,283$, $p=0,004$).

Более отчетливые корреляции были получены между сывороточными концентрациями гомоцистеина и витаминов В₁₂ ($\rho=-0,485$, $p<0,0001$), гомоцистеина и ФК ($\rho=-0,394$, $p<0,0001$). У детей с гипергомоцистеинемией были достоверно ниже сывороточные уровни витамина В₁₂ и ФК. Наиболее низкие уровни витамина В₁₂ и ФК зарегистрированы в группе с наиболее высоким уровнем гомоцистеина – у пациентов с ХБП 3 ст. Обратная корреляция сывороточного уровня гомоцистеина с уровнем витамина В₁₂ и ФК у детей с ХБП отмечена и в работе А. Merouani et al, 2001; сывороточная концентрация гомоцистеина была значимо выше в подгруппах пациентов с уровнем ФК менее 21,6 нмоль/л (9,5 нг/мл), витамина В₁₂ – 522 пмоль/л (707,3 пг/мл), чем в контрольной группе здоровых детей. [14-16]

Следует отметить широкую распространенность низкой (менее 5 нг/мл) сывороточной концентрации ФК в популяции детей с ХБП: 37% среди пациентов, не получающих ФК. Формально уровень ФК в этой подгруппе не выходил за нижнюю границу референсных значений лаборатории (1,72 нг/мл). Однако, учитывая значимое повышение гомоцистеина у этих пациентов, можно заключить, что концентрация ФК менее 5 нг/мл для детей с ХБП является субоптимальной, и в этих случаях целесообразен прием ФК. Действительно, у детей, получающих ФК, сывороточная концентрация гомоцистеина оказалась достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших ФК, несмотря на то, что в первой подгруппе преобладали пациенты с 4-5 стадиями ХБП. Интересно, что в этой же подгруппе была достоверно выше сывороточная концентрация витамина В₁₂, что также могло оказать влияние на уровень гомоцистеина. Эти данные иллюстрируют участие фолата и витамина В₁₂ в метаболизме гомоцистеина и подчеркивают значение достаточного обеспечения этими

витаминами пациентов с ХБП в плане контроля гипергомоцистеинемии. Можно предположить, что в нашем исследовании отсутствие прогрессирующего повышения уровня гомоцистеина в подгруппах с ХБП 4 и 5 ст связано с более высоким содержанием витамина В₁₂ и ФК в этих подгруппах, т.е. отражает профилактическое влияние витаминов группы В на прирост гомоцистеина при снижении функций почек. Назначение ФК с ангиопротективной и кардиопротективной целью при ХБП представляется обоснованной, по крайней мере, у пациентов с субоптимальной концентрацией ФК в сыворотке крови. По нашему мнению, целесообразен контроль сывороточной концентрации ФК и гомоцистеина на фоне терапии. Доза ФК должна быть достаточной для поддержания ее концентрации выше 5 нг/мл. Следует отметить, что у наших пациентов доза ФК 1 мг/сут оказалось достаточной для этой цели. Для оценки динамики уровня гомоцистеина на фоне приема ФК, а также для определения ее оптимальной длительности требуются дальнейшие исследования.

Мы не выявили случаев тяжелого дефицита витамина В₁₂ со снижением его сывороточной концентрации ниже референсных значений среди детей с ХБП. Однако, учитывая наличие у наших пациентов обратной корреляции между сывороточным уровнем витамина В₁₂ и гомоцистеина, представляется целесообразной назначение витамина В₁₂ в случаях, когда сывороточная концентрация его приближается к нижней границе нормы.

Являясь одним из факторов эндотелиальной дисфункции, гипергомоцистеинемия способствует развитию артериальной гипертензии. В нашей работе мы не выявили статистически значимой связи между наличием гипергомоцистеинемии и АГ: последняя одинаково часто встречалась у детей с гипергомоцистеинемией и без нее, однако у детей с АГ уровень гомоцистеина в сыворотке крови был несколько выше, чем у детей с нормальным уровнем АД. Выявленную положительную корреляцию сывороточной концентрации гомоцистеина с САД и ДАД можно объяснить параллельным повышением АД и уровня гомоцистеина с возрастом. Отсутствие статистически значимой связи гипергомоцистеинемии с АГ у наших пациентов можно отнести за счет сложности патогенеза АГ при ХБП, в который вовлечено множество разнообразных механизмов (активация РААС, задержка натрия и воды, симпатикотония и т.д.). В то же время, ХБП 3-5 ст, обусловленная необратимым поражением почек, имеет длительное, прогрессирующее течение. Можно предположить, что, начавшись в детстве и сохраняясь в течение многих лет, ассоциированная с ХБП гипергомоцистеинемия будет вносить существенный вклад в поддержание АГ и прогрессирование сердечно-сосудистой болезни, что подчеркивает важность мер по ее профилактике и контролю.

Заключение

Гипергомоцистеинемия у детей с ХБП обнаруживалась на всех стадиях заболевания и в целом выявлена более чем у половины (53%) пациентов. Кроме того, более чем у трети наших пациентов выявлен дефицит ФК. Обратная связь сывороточной концентрации гомоцистеина с уровнем ФК и витамина В₁₂, относительно низкий уровень гомоцистеина у детей, принимающих ФК, подтверждают роль этих витаминов в профилактике гипергомоцистеинемии и подчеркивают важность адекватного

обеспечения ими детей с ХБП, начиная с ранних стадий.

У детей с ХБП представляется целесообразным регулярный контроль сывороточной концентрации витамина В₁₂ и ФК и назначение их при выявлении дефицита с целью профилактики гипергомоцистеинемии.

Для определения динамики уровня гомоцистеина на фоне приема витаминов группы В, а также для оценки влияния гипергомоцистеинемии на клиническое течение ХБП и развитие сердечно-сосудистой болезни у детей требуются дальнейшие исследования.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов.

None of the authors has a conflict of interest.

Вклад авторов:

Т.Е.П. – анализ данных, написание текста, Х.М.Э., А.Л.М., С.А.М., Т.Ю.А., Г.А.Г. – написание текста, Н.В.Ш, М.В.П. – сбор и первичная обработка данных.

Author's contribution:

T.E.P. – data analysis, text writing, H.M.E., A.L.M., S.A.M., T.Yu.A., G.A.G. – text writing, N.V.Sh, M.V.P. – collection and primary processing of data.

Информация об авторах:

Татьяна Евгеньевна Панкратенко – канд. мед. наук, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, доцент кафедры нефрологии, трансплантологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-1791-7486>, e-mail: t.pankratenko@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1791-7486>

Хадижа Маратовна Эмирова – канд. мед. наук, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО РосУниМед, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-7523-5889>, e-mail: kh.emirova@outlook.com

Александр Львович Музуров – канд. мед. наук, заведующий центром гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-4131-9440>, e-mail: al_muz@mail.ru

Софья Александровна Мстиславская – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО РосУниМед, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-1912-7445>, e-mail: mssofya@yandex.ru

Татьяна Юрьевна Абасеева – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО РосУниМед, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-7175-5633>, e-mail: tatyanaab@mail.ru

Галина Анатольевна Генералова – канд. мед. наук, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-0184-4163>, e-mail: gangen@yandex.ru

Наталья Вячеславовна Широнина – аспирант кафедры педиатрии ФГБОУ ВО РосУниМед, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, <https://orcid.org/0009-0009-0194-2976>, e-mail: natashironina@yandex.ru,

Мария Владимировна Петрова – врач-нефролог ГБУЗ Детская городская поликлиника №118 ДЗМ, e-mail: mariya_averina_97@mail.ru

Author's information:

Tatiana Pankratenko, e-mail: t.pankratenko@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1791-7486>

Khadizha Emirova, e-mail: kh.emirova@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-7523-5889>

Aleksandr Muzurov, e-mail: al_muz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4131-9440>

Sofya Mstislavskaya, e-mail: mssofya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1912-7445>

Tatyana Abaseeva, e-mail: tatyanaab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7175-5633>

Galina Generalova, e-mail: gangen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0184-4163>

Natalya Shironina, e-mail: natashironina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0194-2976>

Mariya Petrova, e-mail: mariya_averina_97@mail.ru

Список литературы

1. Chesnaye N.C., Schaefer F., Groothoff J.W., et al. Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. *Kidney Int.* 2016. 89(6):1355-62. doi:10.1016/j.kint.2016.02.016.
2. USDRDS, Annual Report 2022. Annual Data Report. End Stage Renal Disease. 8: ESRD among Children and Adolescent. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease/8-esrd-among-children-and-adolescents>
3. Mitsnefes M.M. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012. 23(4):578-585. doi: 10.1681/ASN.2011111115
4. Панкратенко Т.Е., Балашова Н.В., Майорова Е.М. и соавт. Кардиоваскулярная болезнь и эндотелиальная дисфункция у детей с хронической болезнью почек. *Клиническая нефрология.* 2017. 2:22-27
Pankratenko T.E., Balashova N.V., Majorova E.M. i soavt. Kardiovaskuljarnaja bolezn' i jendotelial'naja disfunkcija u detej s hronicheskoj bolezn'ju pochek. *Klinicheskaja nefrologija.* 2017. 2:22-27
5. Лебедеженкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий. *Нефрология и диализ.* 2006. 8(4):329-335
Lebedenkova M.V. Klinicheskoe znachenie gipergomocisteinemii v progressirovanii nefropatij. *Nefrologija i dializ.* 2006. 8(4):329-335
6. Конюх Е.А., Наумов А.В., Парамонова Н.С. Гомоцистеин: роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек. *Нефрология.* 2011. 3:18-25. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-3-18-25
Konjub E.A., Naumov A.V., Paramonova N.S. Gomocistein: rol' v razviti i progressirovanii hronicheskoj bolezn'i pochek. *Nefrologija.* 2011. 3:18-25 doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-3-18-25
7. Нестеренко О.В., Утц С.Р., Бородулин В.Б. и др. Гипергомоцистеинемия у детей с пиелонефритом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016. 61(4):88-92. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-4-88-92
Nesterenko O.V., Utc S.R., Borodulin V.B. i dr. Gipergomocisteinemija u detej s pielonefritom. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016. 61(4): 88-92. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-4-88-92
8. Мамбетова А.М., Инаркова А.М., Шабалова Н.Н., Махиева А.Т. Уровень гомоцистеина у детей с хронической болезнью почек на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы. *Нефрология.* 2018. 22(1):98-103. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-1-98-103
Mambetova A.M., Inarokova A.M., Shabalova N.N., Machieva A.T. Uroven' gomocistenina u detej s hronicheskoj bolezn'ju pochek na fone vrozhdennyh porokov razvitiya organov mochevoj sistemy. *Nefrologija.* 2018. 22(1):98-103. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-1-98-103
9. Cianciolo G., De Pascalis A., Di Lullo L. et al. Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression: which comes first? *Cardiorenal Med.* 2017. 7:255-266. doi: 10.1159/000471813.
10. Capelli I., Cianciolo G., Gasperoni L. et al. Folic Acid and Vitamin B₁₂ Administration in CKD, Why Not? *Nutrients.* 2019. 11(2): 383. doi: 10.3390/nu11020383
11. Billion S., Tribout B., Cadet E. et al. Hyperhomocysteinaemia, folate and vitamin B₁₂ in unsupplemented haemodialysis patients: effect of oral therapy with folic acid and vitamin B₁₂. *Nephrol Dial Transplant.* 2002. 17(3):455-61. doi: 10.1093/ndt/17.3.455.
12. Ghabban R, Almourani R. Folate (Folic Acid). *Medscape,* 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/2085523-overview> 2018
13. Nagalla S., Kim S. Serum Cobalamin. *Madscape,* 2022 <https://emedicine.medscape.com/article/204930-workup>
14. Хроническая болезнь почек у детей. Клинические рекомендации, 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/713_1
Hronicheskaja bolezn' pochek u detej. Klinicheskie rekomendacii, 2022
15. Becherucci F, Roperto R.M, Materassi M., Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J.* 2016. 9(4):583-91. doi: 10.1093/ckj/sfw047.
16. Merouani A., Lambert M., Delvin E.E, et al. Plasma homocysteine concentration in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2001. 16(10):805-11. doi: 10.1007/s004670100648.
17. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Голубев Р.В., Трофименко И.И. и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология.* 2005.2: 48-52
Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Golubev R.V., Trofimenko I.I. i dr. Rasprostranennost' gipergomocisteinemii v zavisimosti ot stadii hronicheskoj bolezn'i pochek. *Nefrologija.* 2005. 2:48-52

Дата получения статьи: 19.08.2023

Дата принятия к печати: 25.05.2024

Submitted: 19.08.2023

Accepted: 25.05.2024