

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, А.А.Жлоба, Р.В.Голубев, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.633.478.5

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.А. Жлоба, Р.В. Голубев

НОВЫЙ СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, A.A. Zhloba, R.V. Golubev

A NEW METHOD OF CORRECTION OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии и отдел биохимии научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить эффективность применения препарата ДМПС для коррекции гипергомоцистеинемии у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено 4-недельное открытое контролируемое проспективное исследование по сравнению эффективности монотерапии витаминами группы В и комбинированной терапии препаратом 2,3-димеркаптопропан-1-сульфонат натрия (ДМПС) в сочетании с витаминами группы В в отношении снижения концентрации общего гомоцистеина (Гци) в плазме крови больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД).. Больным основной группы (n=20) после сеанса ГД с подкожным (n=10) или внутривенным (n=10) введением ДМПС начинали внутривенное введение фолината кальция, а также витаминов В₁₂ и В₆. 20 больным контрольной группы проведен только курс витаминов группы В. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** За сеанс стандартного ГД уровень Гци плазмы снижался на 32±8%. Более выраженное снижение Гци на ГД было обнаружено после подкожного (на 56±17%) и внутривенного (на 57±10%) введения ДМПС. Расчетная экскреция Гци составила 62,3±29,2 мкмоль за сеанс стандартного ГД и 224,0±57,0 мкмоль за сеанс ГД с предшествующим подкожным введением ДМПС. 4-недельный курс витаминов группы В привел к снижению уровня Гци в среднем на 43±19% (30,5±12,3 мкмоль/л до курса лечения и 16,0±4,3 мкмоль/л после курса в среднем). Та же схема лечения после однократного подкожного введения ДМПС привела к существенно более значительному снижению (нормализации) Гци плазмы: в среднем на 65±9%, с 27,4±5,3 мкмоль/л до 9,7±1,8 мкмоль/л. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение препарата ДМПС значительно увеличивает экскрецию Гци в ходе сеанса ГД, приводит к быстрому и существенному снижению уровня Гци плазмы и позволяет улучшить эффект коррекции гипергомоцистеинемии с помощью витаминов группы В.

Ключевые слова: гемодиализ, гипергомоцистеинемия, лечение.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to evaluate the influence of thiol-containing substance DMPS on the reduction of plasma total homocysteine (Hcy) concentration in hemodialysis (HD) patients. **PATIENTS AND METHODS.** A four-week long open controlled prospective investigation was carried on to compare the effectiveness of monotherapy with group B vitamins and combined therapy with sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) in combination with group B vitamins in relation to a decrease of the concentration of total Hcy in blood plasma of chronic HD patients. In the main group patients (n=20) a HD session with a subcutaneous (n=10) or intravenous (n=10) injection of DMPS was followed by an intravenous injection of calcium folinate and vitamins В₁₂ and В₆. In the control group consisting of 20 patients only a course of group B vitamins was performed. **RESULTS.** A session of standard HD resulted in a 32±8% less level of plasma Hcy. A more pronounced decrease of Hcy after HD was observed following a subcutaneous (by 56±17%) and intravenous (by 57±10%) injection of DMPS. The calculated Hcy excretion was 62.3±29.2 mmol for a standard HD session and 224.0±57.0 mmol for the HD session preceded by a subcutaneous injection of DMPS. The 4 week-long course of group B vitamins resulted in a decreased level of Hcy at an average by 43±19% (30.5±12.3 mmol/l before the course of treatment and 16.0±4.3 mmol/l after the course at an average). The same scheme of treatment after a single subcutaneous injection of DMPS resulted in a substantially more considerable reduction (normalization) of plasma Hcy: at an average by 65±9%, from 27.4±5.3 mmol/l to 9.7±1.8 mmol/l. **CONCLUSION.** DMPS considerably increases excretion of Hcy during the HD session, results in a rapid and substantially decreased level of plasma Hcy and allows improvement of the effect of correction of hyperhomocysteinemia using group B vitamins.

Key words: hemodialysis, hyperhomocysteinemia, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на определенные сомнения [1–4], значительное число исследователей признают роль гипергомоцистеинемии (ГГци) как независимого фактора риска развития атеротромботических осложнений у больных, получающих заместительную

почечную терапию [5–9]. Актуальность этой проблемы весьма высока вследствие чрезвычайно широкой распространенности ГГци у этой категории пациентов [10–12]. Достаточно хорошо отработана схема лечения ГГци с помощью препаратов фолиевой кислоты и витаминов В₁₂ и В₆ (иногда в

сочетании с витаминами Е, С и/или бетаином), однако в большинстве случаев результатом является только более или менее значительное снижение уровня общего гомоцистеина (Гци) плазмы, но не его нормализация [13–15]. Известно, что после стандартного сеанса гемодиализа (ГД) уровень Гци плазмы снижается в среднем на 20–40%, однако объем экскреции Гци за сеанс составляет лишь около 100 мкмоль [16–18]. Существует предположение, что постдиализное снижение Гци обусловлено в первую очередь не выведением Гци, а изменениями его метаболизма, возможно, связанными с восстановлением активности соответствующих ферментов за счет удаления их ингибиторов [17–19]. Известно также, что основная часть плазменного пула Гци (около 80%) [11,18,20] связана с белками и не способна проникнуть через мембрану диализатора. Связывание Гци белками происходит преимущественно за счет окисления тиоловых групп белков с образованием внутренних дисульфидов Гци. Также в некотором количестве образуются гомоцистеинилированные белки по аминокетогруппам лизина и в небольшой степени возможна сорбция плохорастворимых дисульфидов Гци [20–22]. Логично предположить, что диссоциация этих связей, переводящая связанный с белком Гци в свободное состояние, должна приводить к увеличению экскреции Гци в диализат и к более значительному снижению концентрации этого вещества в плазме крови в ходе ГД. Известны единичные попытки снизить концентрацию Гци таким способом путем применения монотиола N-ацетилцистеина (АЦЦ) в качестве восстанавливающего агента, который действует через активные сульфгидрильные группы [23,24]. Целью данной работы была проверка представленной гипотезы с использованием дитиолового препарата 2,3-димеркаптопропан-1-сульфонат натрия (ДМПС).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 40 пациентов, получающих лечение программным ГД и давших информированное согласие на его проведение. Отбор больных из общего контингента пациентов отделения и включение пациентов в ту или иную группу производились случайным образом из числа стабильных по общему состоянию на момент начала исследования. Все больные получали лечение амбулаторным бикарбонатным ГД 3 раза в неделю на диализаторах Fresenius F6HPS, F7HPS (мембрана Polysulfone®) и Bellco BLS 517G (мембрана Diapex®). Скорость кровотока через диализатор составляла 220–280 мл/мин. В течение 2 месяцев перед исследованием больные не полу-

чали препаратов фолиевой кислоты и других витаминов группы В.

Группе больных (N=10) был определен уровень общего Гци плазмы до и после стандартного для данных больных сеанса ГД. Степень снижения уровня Гци плазмы (ССГ) рассчитывали по формуле: $ССГ = \frac{Гци_{до\ диализа} - Гци_{после\ диализа}}{Гци_{до\ диализа}} \times 100\%$. С целью оценки объема экскреции Гци за время сеанса дважды, через 30 мин и через 2 часа от начала ГД, были взяты пробы диализата, в которых измерена концентрация Гци. Величину экскреции Гци рассчитывали как произведение среднего арифметического от двух значений концентрации Гци диализата и общего объема диализирующего раствора, использованного за сеанс ГД. Объемная скорость потока диализирующего раствора во всех случаях составляла 500 мл/мин и была дополнительно откалибрована перед экспериментом. Ультрафильтрацию не профилировали.

Со следующего сеанса ГД было начато 4-недельное открытое контролируемое проспективное исследование по сравнению эффективности монотерапии витаминами группы В и комбинированной терапии ДМПС в сочетании с витаминами группы В в отношении снижения концентрации Гци в плазме крови.

Во время данного сеанса ГД пробы плазмы крови и диализата для определения содержания Гци были взяты повторно у тех же больных по той же схеме, однако за 30 мин до начала ГД больным вводили 5 мл 5% (250 мг) раствора ДМПС (Unithiolum, ФГУП «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А.Семашко, Москва) подкожно в область дельтовидной мышцы руки, свободной от артериовенозной фистулы.

Другим 10 больным основной группы проводили внутривенную инфузию 750 мг ДМПС в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в артериальную линию экстракорпорального контура в течение всего сеанса ГД. Увеличение дозы ДМПС в 3 раза было предпринято в связи с неизбежной потерей части препарата через диализную мембрану. Определение концентрации Гци в диализате у этой группы больных не производили.

Сразу по окончании ГД с введением ДМПС начинали терапию витаминами группы В. Внутривенно струйно вводили 50 мг фолината кальция (Leucovorinum-LANS, «ЛЭНС-Фарм», Россия), 500 мкг витамина В₁₂ и 50 мг витамина В₆. Кратность введения фолината кальция и витамина В₁₂ составляла 1 раз в неделю, а витамина В₆ – 3 раза в неделю после ГД.

Контрольную группу составили 20 больных, которым был проведен 4-недельный курс витаминов группы В по той же схеме, но без предвари-

Таблица 1

Группы больных, принявших участие в исследовании
(ХГН – хронический гломерулонефрит; ХП – хронический пиелонефрит)

	Число пациентов	Пол (м/ж)	Возраст	Этиология ХПН	Месяцев на гемодиализе	КТ/V (среднее за 6 мес)
ДМПС подкожно	10	4 / 6	47,8±13,8 (27-65)	ХГН-7 Васкулит-1 Поликистоз-1	75,6±46,2 (10-139)	1,31±0,1
ДМПС внутривенно	10	7 / 3	48,5±12,5 (19-68)	ХП-1 ХГН-6 Поликистоз-2	36,3±24,4	1,28±0,08 (8-88)
Витамины гр.В (Без ДМПС)	20	15 / 5	42,3±13,6 (19-65)	ХП-2 ХГН-13 Сах.диабет-3 Поликистоз-2 ХП-1 Васкулит-1	50,0±30,2 (9-92)	1,28±0,12

тельного введения ДМПС. Уровень Гци плазмы определяли перед очередным сеансом ГД до и после курса лечения.

Некоторые клинические данные изучаемых групп больных приведены в табл. 1. За исключением преобладания пациентов женского пола в первой группе в отличие от двух других групп достоверных статистических различий между группами нет.

Забор проб и определение уровня общего Гци в плазме и диализате методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводили по ранее описанным методикам [12,25,26].

Статистическую обработку материала производили с использованием лицензионного пакета программ прикладного статистического анализа SPSS for Windows 12,0. Применяли стандартные параметрические и непараметрические методы оценки межгрупповых различий. Критическим уровнем достоверности нулевой гипотезы считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все больные, принявшие участие в исследовании, исходно имели ГГци (Гци ≥ 12 мкмоль/л) (табл. 2–4,6). После стандартного сеанса ГД уровень Гци плазмы снизился у всех больных, а степень сни-

Таблица 2

Динамика Гци плазмы во время стандартного сеанса гемодиализа

Пациенты	Время ГД, час	Степень снижения мочевины; %	УФ, л	Гци в диализате, 30 мин; мкмоль/л	Гци в диализате, 2 часа; мкмоль/л	Гци плазмы до ГД; мкмоль/л	Гци плазмы после ГД; мкмоль/л	Степень снижения Гци; %	Объем экскреции Гци; мкмоль
1	4	73	2,8	0,73	0,43	24,7	15,9	36	71,2
2	4	69	1,5	0,85	0,52	26,8	15,7	41	83,2
3	4	74	2,5	0,5	0,16	28,6	19,9	30	40,4
4	3,5	70	3,0	0,45	0,26	30,8	24,4	21	38,3
5	4,5	67	2,5	0,56	0,25	27,8	16,8	40	55,7
6	5	66	2,9	0,4	0,57	23,6	17,2	27	74,2
7	5	70	3,3	0,84	0,69	24,8	14,9	40	117,3
8	4,5	52	3	0,21	0,17	15,4	12,8	17	26,2
9	4	74	3	0,61	0,79	40,6	26,3	35	86,1
10	4	65	2,5	0,29	0,21	35,6	23,1	35	30,6
$\bar{X} \pm m$	4,3±0,5	68±6,5	2,7±0,5	0,57±0,2	0,43±0,2	27,9±6,9	18,7±4,5	32±8	62,3±29,2

Таблица 3

Динамика Гци плазмы во время сеанса гемодиализа с предшествующим подкожным введением 250 мг ДМПС

Пациенты	Время ГД, час	Степень снижения мочевины; %	УФ, л	Гци в диализате, 30 мин; мкмоль/л	Гци в диализате, 2 часа; мкмоль/л	Гци плазмы до ГД; мкмоль/л	Гци плазмы после ГД; мкмоль/л	Степень снижения Гци; %	Объем экскреции Гци; мкмоль
1	4	71	2,5	1,75	1,22	32,5	12,6	61	181,9
2	4	70	1,5	2,06	1,94	31,9	12,3	61	243,0
3	4	76	2,5	4,48	0,68	23,4	5,6	83	316,1
4	3,5	73	2,5	3,69	1,27	28,5	12,9	55	266,6
5	4,5	68	3,0	1,18	0,52	20,9	5,4	82	117,3
6	5	61	3,0	1,32	1,42	21,5	14,5	33	209,6
7	5	69	3,0	1,61	1,53	25,4	15,4	39	240,2
8	4,5	65	2,8	2,64	1,03	22,8	11,3	50	252,9
9	4	72	2,5	2,7	1,34	36,4	19,5	46	247,5
10	4	60	2,8	1,27	1,41	30,6	16,5	46	164,6
$\bar{X} \pm m$	4,3±0,5	68,5±5,1	2,6±0,5	2,38±1,1	1,24±0,4	27,4±5,3	12,6±4,4	56±17	224,0±57,0

Таблица 4

**Динамика Гци плазмы во время сеанса гемодиализа
с внутривенным введением 750 мг ДМПС**

Пациенты	Время ГД, час	Степень снижения мочевины, %	УФ, л	Гци плазмы до ГД; мкмоль/л	Гци плазмы после ГД; мкмоль/л	Степень снижения Гци, %
1	4	69	2,6	23,3	10,6	55
2	4	71	1,8	28,9	10,9	62
3	4	70	2,8	32,3	12,7	61
4	5	67	1,5	38,1	8,3	78
5	4	66	1,8	45,0	21,4	52
6	4,5	71	3,0	45,6	17,4	62
7	4	69	2,5	48,1	23,6	51
8	4,5	69	3,5	29,8	15,5	48
9	4	68	2,7	36,9	21,4	42
10	4	77	1,7	28,0	10,5	62
$\bar{X} \pm m$	4,2 $\pm$ 0,35	69,7 $\pm$ 3,0	2,5 $\pm$ 0,6	35,6 $\pm$ 8,5	15,2 $\pm$ 5,5	57 $\pm$ 10

Таблица 5

Средние показатели динамики Гци за сеанс гемодиализа по группам

	Гци до диализа, мкмоль/л	Гци после диализа, мкмоль/л	Степень снижения Гци, %	Экскреция Гци за сеанс диализа, мкмоль
Диализ без ДМПС	27,9 $\pm$ 6,9	18,7 $\pm$ 4,5*	32 $\pm$ 8	62,3 $\pm$ 29,2*
ДМПС подкожно	27,4 $\pm$ 5,3	12,6 $\pm$ 4,4*	56 $\pm$ 17*	224,0 $\pm$ 57,0*
ДМПС внутривенно	35,6 $\pm$ 8,5	15,2 $\pm$ 5,5	57 $\pm$ 10*	Не определяли
	Н/д	* p<0,05	*p<0,05 при сравнении с ГД без введения ДМПС	*p<0,05

жения Гци (ССГ) и объем экскреции Гци составили в среднем 32 $\pm$ 8 (от 17 до 41) % и 62,3 $\pm$ 29,2 (от 26,2 до 117,3) мкмоль за сеанс ГД соответственно (табл. 2).

После подкожного введения 250 мг ДМПС снижение Гци было более значительным (табл. 3). ССГ варьировала от 33 до 83%, составив в среднем 56 $\pm$ 17%. При этом объем экскреции Гци был в среднем 224,0 $\pm$ 57,0 (от 117,3 до 316,1) мкмоль за сеанс ГД. Постдиализный уровень Гци при подкожном введении ДМПС оказался достоверно (p<0,05) ниже, чем при стандартном ГД, а ССГ и объем его экскреции – достоверно (p<0,05) больше (табл. 2, 3, 5).

После внутривенного введения 750 мг ДМПС концентрация Гци в плазме крови также снизилась у всех пациентов (табл. 4). ССГ при внутривенном способе введения ДМПС была практически такой же, как и при подкожном (57 $\pm$ 10%, от 42 до 78%), и достоверно (p<0,01) выше, чем при стандартном ГД (табл. 2, 4, 5). Постдиализные уровни Гци оказались в среднем выше, чем после подкожного введения ДМПС, и ниже, чем после стандартного ГД, но эти различия не являются статистически достоверными (табл. 5).

Исходный средний уровень Гци до начала лечения в основной и контрольной группах достоверно не различался (рисунок). После 4-недельного курса терапии витаминами группы В у больных, получивших ДМПС подкожно, произошло почти трехкратное (на 65 $\pm$ 9% в среднем) снижение кон-

центрации Гци в плазме крови, а конечные значения Гци оказались достоверно ниже (p<0,001), чем в других группах. При этом у 9 больных из 10 произошло не только снижение, но и нормализация (Гци<12 мкмоль/л) уровня Гци (конечный уровень Гци у 10-й пациентки составил 13,8 мкмоль/л).

В группе больных, получивших курс комбинированной терапии внутривенным введением ДМПС и витаминами группы В, конечный уровень Гци был также достоверно (p<0,01) ниже исходного, а степень снижения Гци составила в среднем 42 $\pm$ 16%. Однако в отличие от группы больных, получивших ДМПС подкожно, у этих пациентов отмечено не-

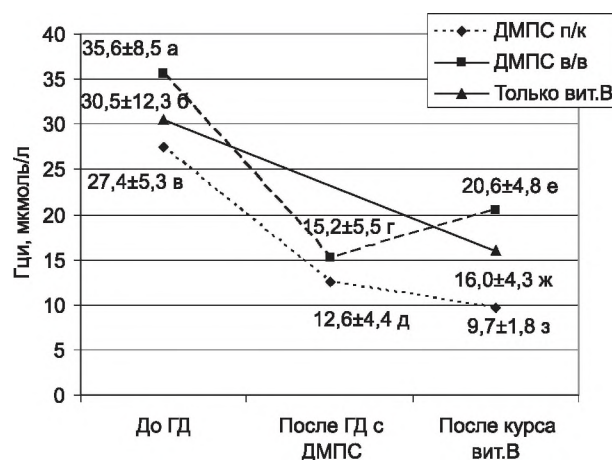


Рис. 1. Изменение концентрации Гци плазмы под влиянием терапии (цифровые значения представлены в виде $\bar{X} \pm m$) а-б, а-в, б-в – различия недостоверны; а-е - p<0,01; б-ж - p<0,001; в-з - p<0,0001; г-д – различие недостоверно; з-ж, з-е - p<0,001; ж-е – различие недостоверно.

Таблица 6

**Изменение уровня Гци плазмы под влиянием
4-недельного курса терапии витаминами
группы В**

Паци- енты	Гци плазмы до курса вит.г.В, мкмоль/л	Гци плазмы после курса вит.г.В, мкмоль/л	Степень снижения Гци, %
1	44,9	11,6	74
2	28,7	11,2	61
3	24,7	19,4	21
4	66,2	25,0	62
5	47,5	19,5	59
6	27,9	10,5	62
7	38,0	21,5	43
8	27,5	22,0	20
9	32,3	11,9	63
10	14,1	14,7	-4
11	21,6	16,2	25
12	25,5	17,2	33
13	27,4	21,3	22
14	23,6	14,1	40
15	27,4	13,7	50
16	21,8	11,9	45
17	45,9	18,7	59
18	18,0	12,2	32
19	22,1	11,9	46
20	24,8	14,8	40
$\bar{X} \pm m$	$30,5 \pm 12,3$	$16,0 \pm 4,3$	43 ± 19

которое недостоверное нарастание конечного уровня Гци по сравнению с его уровнем после ГД на фоне введения ДМПС ($15,2 \pm 5,5$ и $20,6 \pm 4,8$ мкмоль/л соответственно, $p=0,09$). После курса лечения витаминами группы В уровень Гци в данной группе снизился по сравнению с последиализным уровнем только у 3 больных из 10, а по абсолютным значениям ни в одном из случаев не достиг нормы.

Монотерапия витаминами группы В привела к достоверному ($p<0,001$) снижению уровня Гци плазмы в среднем на $43 \pm 19\%$ ($30,5 \pm 12,3$ мкмоль/л до курса лечения и $16,0 \pm 4,3$ мкмоль/л после курса) (табл. 6). После 4 недель лечения уровень Гци снизился во всех случаях, за исключением одного. Следует отметить, что у данного пациента степень ГГци была весьма небольшой и осталась практически на прежнем уровне ($14,1$ мкмоль/л до лечения и $14,7$ мкмоль/л после). В данной группе нормализация (<12 мкмоль/л) Гци плазмы отмечена у 6 больных из 20 (30%).

Как подкожное, так и внутривенное введение ДМПС не сопровождалось какими-либо серьезными побочными реакциями. При подкожном введении ДМПС в одном случае наблюдали образование волдыря в месте инъекции, исчезнувшее через 3–3,5 часа; в другом – мелкую уртикарную сыпь на плече и верхней части грудной клетки, появившуюся спустя 8–10 часов после инъекции и окончательно разрешившуюся после очередного планового диализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день существуют две основные возможности снижения уровня Гци у диализных больных: назначение высоких доз витаминов группы В, среди которых особое значение имеют фолаты, а также интенсификация ГД [14,18,19,27]. При этом предполагают, что при увеличении дозы ГД уровень Гци снижается главным образом не вследствие увеличения его поступления из крови в диализат, а из-за улучшения метаболизма и повышения способности тканей к реметилированию Гци за счет удаления неких, точно не идентифицированных уремических токсинов [17,18,19,27,28].

Однако поиски такой модификации диализного лечения, которая позволила бы быстро и существенно увеличить объем экскреции Гци во время сеанса ГД, продолжаются [18,30]. Согласно существующим представлениям, низкий уровень экскреции Гци при ГД обусловлен главным образом тем, что большая часть Гци плазмы связана с белками. Косвенно это подтверждается тем фактом, что концентрация цистеина плазмы, имеющего практически такую же молекулярную массу (121 Да), что и Гци (135 Да), но представленного в основном в виде свободной фракции, после ГД снижается в существенно большей степени, чем Гци [20]. Помимо этого, по данным тех же авторов, свободный Гци также диализируется хуже, чем свободный цистеин, вероятно, вследствие того, что свободная фракция Гци плазмы представлена в основном окисленной формой Гци – димером Гци гомоцистином [20,29]. Таким образом, для того, чтобы увеличить экскрецию Гци в процессе ГД, необходимы воздействия, переводящие Гци в свободную восстановленную форму, легко проникающую через мембрану диализатора. Наш выбор остановился на дитиоловом соединении ДМПС, поскольку благодаря наличию двух тиоловых групп в его молекуле (а не одной, как в случае АЦЦ) он теоретически способен переводить все связанные дисульфидные формы Гци в состояние восстановленного свободного тиола, а не связанного вещества.

Данное предположение подтверждается в представляемом исследовании достоверно более выраженным снижением концентрации Гци плазмы крови при проведении ГД с подкожным или внутривенным введением ДМПС, а также значительным увеличением поступления Гци в диализирующий раствор.

Эффект от однократного введения ДМПС оказался несколько менее выраженным по сравнению с результатами, полученными А. Sholze и соавт. [23] при применении АЦЦ. Однако следует учитывать, что количество используемого лекарственного вещества в нашем исследовании было существенно

меньше (250–750 мг), чем в вышеупомянутой работе, где однократная доза АЦЦ составляла 5000 мг. Эти сопоставления косвенно подтверждают более значительную эффективность дитиолов в восстановлении связанного Гци в сравнении с веществами, содержащими только одну тиоловую группу. Представляется вполне вероятным, что увеличение дозы ДМПС позволит усилить его действие в отношении снижения уровня ГГци.

Даже увеличенный под влиянием ДМПС объем выведения Гци при ГД в несколько раз ниже, чем суточный объем поступления Гци в плазму крови из клеток организма (около 1200 мкмоль в сутки, по данным А.В. Guttormsen и соавт. [31]). Однако надо иметь в виду и другой возможный механизм влияния ДМПС на снижение концентрации Гци плазмы, помимо прямого увеличения экскреции Гци. Известно, что ДМПС традиционно применяется для дезинтоксикации при отравлениях многими органическими и неорганическими соединениями. ДМПС активными сульфгидрильными группами связывается с находящимися в крови и тканях ионами или веществами, способными блокировать тиоловые группы ферментов, и инактивирует их с образованием нетоксичных водорастворимых комплексов [32]. Вероятно, эффект ДМПС в отношении ГГци может быть обусловлен и восстановлением активности ферментов, участвующих в метаболизме Гци.

Терапия витаминами группы В, основу которой составляют фолаты, давно и относительно успешно используется для коррекции ГГци. Наше исследование подтвердило определенную эффективность данной схемы терапии. Следует отметить, что внутривенное введение фолината кальция является более удобным и безопасным для больного, чем пероральный прием фолатов, поскольку позволяет исключить проблемы, связанные с возможным нарушением всасывания фолатов в кишечнике, а также полностью контролировать процесс терапии, не приводя при этом к существенному удорожанию лечения.

В ходе 4-недельного проспективного исследования нами также было продемонстрировано, что даже однократное введение ДМПС приводит к существенному улучшению результатов терапии витаминами группы В. У 9 больных из 10, получивших ДМПС подкожно с последующим внутривенным введением фолината кальция, витаминов В₁₂ и В₆, удалось добиться полной нормализации уровня общего Гци плазмы. Причина гораздо меньшей эффективности сочетания внутривенной инфузии ДМПС и терапии витаминами группы В неясна. Объяснить этот факт простой потерей части пре-

парата через мембрану диализатора при введении ДМПС непосредственно в кровопроводящую систему вряд ли возможно, поскольку показатели снижения Гци за сеанс ГД при подкожном и при внутривенном введении ДМПС оказались почти одинаковыми. Вероятно, имеют место различия в фармакокинетике ДМПС при подкожном и внутривенном способах введения. Так, известно, что ДМПС при внутривенном введении весьма быстро реагирует с тиолсодержащими субстанциями плазмы крови. Через 15 минут после внутривенного введения только около 10% от введенного количества ДМПС продолжает циркулировать в крови в исходной, восстановленной форме. Остальные 90% представляют собой смешанные дисульфиды [33]. Возможно, что более медленное всасывание ДМПС из подкожного депо в кровоток приводит к более равномерному распределению препарата в исходной форме в тканях, где он способен инактивировать вещества, блокирующие тиоловые группы ферментов, участвующих в метаболизме Гци. Более определенный ответ может быть получен только в ходе дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном исследовании продемонстрирована эффективность и безопасность однократного применения ДМПС у больных на ГД для коррекции ГГци. Парентеральное введение ДМПС приводит к значительному увеличению поступления Гци в диализирующий раствор, быстро и существенно снижению уровня Гци плазмы в ходе стандартного сеанса ГД. Кроме того, применение ДМПС значительно улучшает результаты последующей терапии витаминами группы В.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sirrs S, Duncan L, Djurdjev O et al. Homocyst(e)ine and vascular access complications in hemodialysis patients: insights into a complex metabolic relationships. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 738-743
2. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1727-1735
3. Mezzano D, Pais E, Aranda E et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60: 1844-1851
4. Bayes B, Cruz Pastor M, Bonal J et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-112
5. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43: S72-S77
6. Robinson K, Gupta A, Dennis V et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk

of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94: 2743-2748

7. Manns BJ, Burgess ED, Hyndman ME et al. Hyperhomocyst(e)inemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 669-677

8. Kunz K, Petitjean P, Lisri M et al. Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic HD patients: is homocysteine the missing link? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1934-1942

9. Zoccali C, Mallamaci F. Homocysteine and risk in end-stage renal disease: a matter of context. *Kidney Int* 2006; 69: 204-206

10. Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: S-11-S-17

11. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20

12. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 48-52

13. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 147-152

14. Bostom AG, Shemin D, Gohn RY et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59: 246-252

15. Gonin JM, Nguyen H, Gonin R et al. Controlled trials of very high dose folic acid, vitamins B12 and B6, intravenous folinic acid and serine for treatment of hyperhomocysteinemia in ESRD. *J Nephrol* 2003; 16: 522-534

16. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40: 230-234

17. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 142-146

18. De Vriese AS, Langlois M, Bernard D et al. Effect of dialyser membrane pore size on plasma homocysteine levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2596-2600

19. Massy ZA. Potential strategies to normalize the levels of homocysteine in chronic renal failure patients. *Kidney Int* 2003; 63 [Suppl. 84]: S134-S136

20. Suliman ME, Anderstam B, Lindholm B, Bergstrom J. Total, free, and protein-bound sulphur amino acids in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2332-2338

21. Жлоба АА, Иванова СЮ. Изучение свойств и выявление экспрессии рецептора активированного α 2-макроглобулина человека. *Клиническая лабораторная диагностика* 2002; 4: 7-11

22. Sass JO, Nakanishi T, Sato T et al. S-homocysteinylated transthyretin is detected in plasma and serum of humans with different types of hyperhomocysteinemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 242-246

23. Scholze A, Ringer C, Beige J. et al. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end stage renal failure. *Circulation* 2004; 109: 369-374

24. Friedman AN, Bostom AG, Laliberty P et al. The effect of N-acetylcysteine on plasma total homocysteine levels in hemodialysis: a randomized, controlled study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 442-446

25. Жлоба АА, Блашко ЭЛ. Определение общего го-моцистеина в плазме крови методом обращеннофазной жидкостной хроматографии с использованием колонок C_8 и C_{18} . *Ученые записки СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова* 2004; XI (2): 20-25

26. Zhloba AA, Blashko EL. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 800 (1-2): 275-280

27. Friedman AN, Bostom AG, Levey AS et al. Plasma total homocysteine levels among patients undergoing nocturnal versus standart hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 265-268

28. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA et al. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000; 102(20):2479-2483

29. Refsum H, Smith AD, Ueland PM et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3-32

30. House AA, Wells GA, Donnelly JG et al. Randomised trial of high-flux vs low-flux haemodialysis: effects on homocysteine and lipids. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1029-1034

31. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 52: 495-502

32. Машковский МД. *Лекарственные средства; в 2-х тт.* Медицина, М., 1994; т.2; 221-222

33. Hurlbut KM, Maiorino RM, Mayersohn M et al. Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XVI: Pharmacokinetics of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate after intravenous administration to human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(2): 662-668

Поступила в редакцию 19.05.2006 г.