

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, Р.В.Голубев, И.И.Трофименко, И.Ю.Панина, А.А.Жлоба, Э.Л.Блашко, 2005
УДК 616.613-036.12:616.633.478.5

А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, Р.В.Голубев, И.И.Трофименко, И.Ю.Панина, А.А.Жлоба, Э.Л.Блашко

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

A.V.Smirnov, V.A.Dobronravov, R.V.Golubev, I.I.Trofimenko, I.Yu.Panina, A.A.Zhloba, E.L.Blashko

INCIDENCE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA DEPENDING ON THE STAGE OF CHRONIC RENAL DISEASE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, отделение хронического гемодиализа, отдел биохимии научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербургский медико-технический институт, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Исследование уровня гомоцистеина плазмы у больных на разных стадиях хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определен уровень общего гомоцистеина (Нсу) плазмы у 219 больных с разными стадиями ХБП, из них 125 больных на додиализном этапе и 94 больных, получающих лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Распространенность гипергомоцистеинемии высока уже на начальных стадиях ХБП и увеличивается по мере снижения СКФ, достигая максимума в группе диализных больных. Выявлена обратная зависимость между величиной СКФ и уровнем Нсу плазмы в группе больных, не получающих диализного лечения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение уровня гомоцистеина плазмы отмечается, начиная с ранних стадий ХБП, и достигает максимально высоких значений и встречаемости у пациентов, получающих терапию гемодиализом.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the level of plasma homocysteine in patients at different stages of chronic renal disease (CRD). **PATIENTS AND METHODS.** The level of plasma homocysteine (HCy) was determined by the method of highly effective liquid chromatography in 219 patients with different stages of CRD, 125 of the patients were at the predialysis stage and 94 patients were treated by chronic bicarbonate hemodialysis. **RESULTS.** The incidence of hyperhomocysteinemia was high as early as at the initial stages of CRD and was increasing along with decreasing GFR and reached the maximum in the group of dialysis patients. An inverse dependence was revealed between the GFR and the plasma HCy level in the group of patients not given dialysis treatment. **CONCLUSION.** An increased level of plasma homocysteine is noted beginning from the early stages of CRD and reaches the maximally high values and incidence in patients treated by hemodialysis.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, renal failure, chronic renal disease, hemodialysis

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сердечно-сосудистой патологии и смертность от нее среди больных с хронической почечной недостаточностью значительно выше, чем в общей популяции [1]. Помимо традиционных факторов риска, таких как гипертензия, дислипидемии, диабет, низкая физическая активность, у этого контингента больных имеется ряд уникальных дополнительных факторов, влияющих на прогрессирование сосудистой патологии. Среди них нарушение фосфорно-кальциевого обмена, гиперурикемия, анемия, хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия (ГГЦ). Гомоцистеин (Нсу) – это серосодержащая аминокислота, содержание которой в плазме крови человека в норме составляет 3-12 мкмоль/л [2]. Наиболее частыми причи-

нами развития ГГЦ являются дефицит витаминов группы В (фолаты, В₁₂, В₆) в диете, некоторые генетические нарушения, а также хроническая почечная недостаточность (ХПН) [3]. Начиная с 70-х годов прошлого столетия, когда впервые было обнаружено, что при ХПН закономерно повышается уровень Нсу плазмы, проблема ГГЦ является предметом постоянного внимания нефрологов. Общеизвестно, что ГГЦ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности. Причем риск сердечно-сосудистых осложнений зависит от степени повышения Нсу плазмы, и эта закономерность выявляется как в общей популяции [4–6], так и у больных с нарушенной функцией почек [7, 8], в особенности – у больных получающих заместительную почечную терапию [9–11].

Несмотря на важность разработки превентивных подходов к терапии больных с хронической болезнью почек (ХБП) и возможность влияния на этот модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, отечественные исследования на указанную тему практически отсутствуют. Основной целью представляемого исследования было определение распространенности и выраженности ГГЦ по мере прогрессирования ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 125 больных с додиализными стадиями ХБП, и 94 пациента, получающих лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом (ГД). Средний возраст группы больных на додиализном этапе ХБП составил $46,9 \pm 14,1$ лет (от 15 до 72 лет); 61 мужчина и 64 женщины. У 3 из них (2,4% от общего количества больных) величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенная по формуле MDRD [12], была ≥ 90 мл/мин, что соответствует I стадии ХБП по классификации Национального Почечного Фонда США [13]; у 29 (23,2%) – находилась в пределах от 60 до 89 мл/мин (ХБП II стадии), у 52 больных (41,6%) СКФ была от 30 до 59 мл/мин (ХБП III); у 24 (19,2%) – от 15 до 29 мл/мин (ХБП IV); и у 17 (13,6%) – менее 15 мл/мин (ХБП V). Причинами поражения почек у 65 больных (52%) были различные морфологические формы гломерулонефрита, у 17 (13,6%) – сахарный диабет, у 11 (8,8%) – системная красная волчанка, у 10 (8%) – гипертоническая болезнь, у 10 (8%) – реноваскулярная патология и у 12 (9,6%) – другие заболевания почек.

В группе больных на ГД было 55 мужчин и 39 женщин. Средняя продолжительность диализного лечения составила $61,6 \pm 59,4$ месяцев (3 – 240 месяцев). Средний возраст составил $48,8 \pm 12,9$ лет (от 19 до 71 года). У 58 больных (61,7%) причиной развития ХПН являлся хронический гломерулонефрит, у 13 (13,8%) – хронический пиелонефрит, у 9 (9,6%) – поликистоз почек, у 6 (6,4%) – сахарный диабет и у 8 (8,5%) – другие заболевания. Определение уровня общего Нсу плазмы проводилось посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии в модификации А.А.Жлобы и Э.Л. Блашко, одним из преимуществ которой является более высокая точность вследствие отсутствия потери окисленной фракции Нсу при обработке пробы [14]. Забор крови производился утром натощак (у диализных больных – до очередного сеанса гемодиализа) в предварительно охлажденные пластиковые пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Сразу же после забора крови пробирки помещались в сосуд со льдом не более чем на 30 мин.

Затем пробирки центрифугировались при скорости 3000 об/мин в течение 7 мин, после чего сразу же выполнялся отбор плазмы. Определение общего Нсу плазмы производилось сразу же после центрифугирования, либо плазма замораживалась при -30°C и анализировалась в течение месяца после забора.

При определении связей между Нсу и СКФ применяли корреляционный анализ Спирмена. Для оценки достоверности тренда изменений концентрации Нсу в плазме крови в различных группах больных использовали метод ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень общего Нсу плазмы у больных с начальными стадиями ХБП (ХБП I и ХБП II) оказался равным 12,6 мкмоль/л (95% доверительный интервал (ДИ) – 6,9 – 18,2 мкмоль/л). В наиболее многочисленной группе пациентов с ХБП III стадии средний уровень Нсу составил 15,8 мкмоль/л (95% ДИ 11,3 – 20,2). В группе больных со значительным снижением СКФ (ХБП IV и ХБП V) Нсу в среднем составил 23,0 мкмоль/л (95%

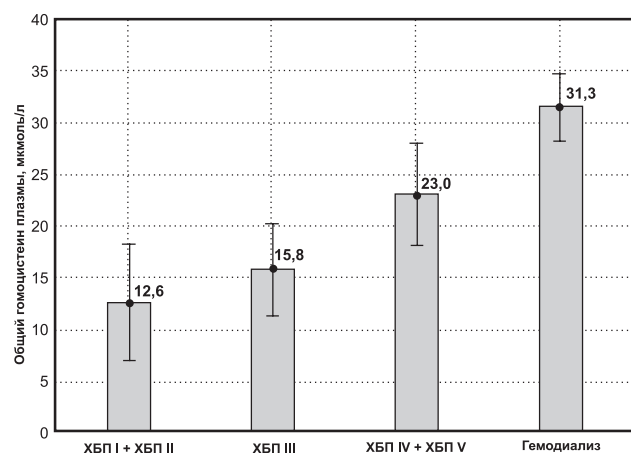


Рис. 1. Средние значения общего гомоцистеина плазмы для групп больных с различной степенью ХБП и группы больных на гемодиализе ($p_{\text{ANOVA}} < 0,001$). Данные представлены как среднее $\pm$ 95%-ный доверительный интервал.

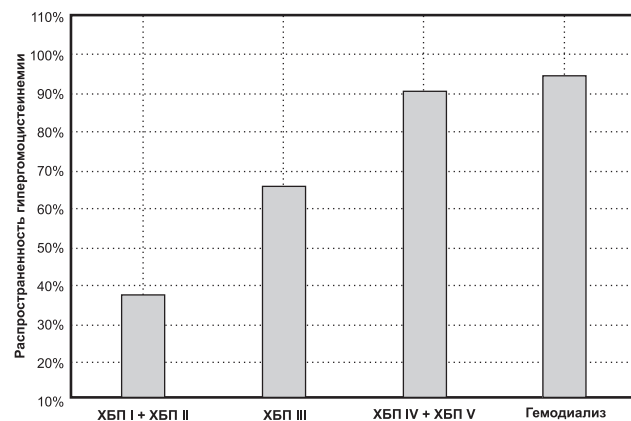


Рис. 2. Распространенность гипергомоцистеинемии в группах больных (различные степени ХБП + гемодиализ).

ДИ 17,0 – 27,0 мкмоль/л). Выявлена обратная зависимость между величиной СКФ и уровнем Нсу ($r_{\text{spearmen}} = -0,39$; $p < 0,001$) для всей группы больных, находящихся на додиализном этапе ХБП.

У 5 (5,3%) пациентов отделения хронического гемодиализа уровень Нсу оказался < 12 мкмоль/л, т.е. не был повышен. У 49 (52,1%) больных имела умеренная ГГЦ ($12 < \text{Нсу} < 30$ мкмоль/л), у 37 (39,4%) – промежуточная ГГЦ ($30 < \text{Нсу} < 100$ мкмоль/л) и у 3 (3,2%) – тяжелая ГГЦ ($\text{Нсу} > 100$ мкмоль/л). Средний уровень Нсу в группе диализных больных оказался равным 31,3 мкмоль/л (95% ДИ 28,1 – 34,5 мкмоль/л) (рис. 1). Таким образом, распространенность ГГЦ среди больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, оказалась равной 94,7%.

Распространенность ГГЦ в группе больных с начальными стадиями ХБП составила 37,5% ($\text{Нсу} > 12$ мкмоль/л у 12 человек из 32), у пациентов с ХБП III – 65,4% (у 34 больных из 52) и в группе с ХБП IV и V стадии – 90,2% (37 пациентов из 41) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо дефицита витаминов группы В и генетических факторов, почечная недостаточность является одной из самых частых причин ГГЦ в клинической практике. По данным М.Е. Francis и соавт., в общей популяции почечная недостаточность жестко ассоциируется с повышенным риском повышения циркулирующего Нсу, независимо от уровня витаминов группы В [15].

Полученные в работе данные демонстрируют, что ГГЦ выявляется у больных уже на ранних стадиях ХБП, задолго до развития терминальной почечной недостаточности и начала терапии гемодиализом. При этом степень повышения Нсу плазмы на более ранних стадиях ХБП (II–III) носит умеренный характер и повышается по мере прогрессирования почечной недостаточности и дальнейшего снижения СКФ, достигая максимальных значений у пациентов, получающих терапию гемодиализом (рис. 1). Полученные при исследовании данные об обратной зависимости Нсу плазмы от величины СКФ совпадают с данными зарубежных авторов, которые проводили прямое измерение СКФ по клиренсу иогексола или Cr^{51} -ЕДТА и получили прямую корреляцию между СКФ и уровнем Нсу не только при выраженной почечной недостаточности, но также и при нормо- и гиперфильтрации при диабетической нефропатии [16, 17].

Распространенность ГГЦ уже на ранних стадиях ХБП, по нашим данным, достигает почти 40% и ее частота нарастает по мере снижения СКФ, достигая на преддиализном этапе 90%, а у диализ-

ных пациентов – 94,7%, что, видимо, обусловлено также, помимо других факторов, потерей остаточной функции почек у больных на ГД. Столь высокая распространенность ГГЦ на диализе согласуется с литературными данными и определяется независимо от уровня фолатов и B_{12} в крови пациентов [9, 17–22].

Высокая распространенность и выраженность ГГЦ у больных с ХБП имеет важное прогностическое значение как фактор риска атеросклеротических и тромботических сосудистых осложнений. [23, 24] Пациенты с ХБП имеют повышенный риск как заболеваемости, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом распространенность сердечно-сосудистой патологии повышена у всех пациентов с ХБП, а не только на терминальной ее стадии, и часть больных просто не доживает до терминальной почечной недостаточности из-за сердечно-сосудистых осложнений [1]. Кроме того, роль ГГЦ важна в связи с повышенным риском тромбоза сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе [25].

Влияние повышенного уровня Нсу на сами почки в настоящее время изучено недостаточно. По данным Т. Ninomiya и соавт., ГГЦ является фактором риска развития ХБП в общей популяции [26]. Также есть экспериментальные данные, указывающие на то, что ГГЦ вызывает тубулоинтерстициальное и гломерулярное повреждение почки [27–29].

Причины повышения уровня Нсу при развитии почечной недостаточности до сих пор остаются неясными. Существующие до сих пор гипотезы группируются вокруг следующих основных предположений – нарушение клиренса и/или метаболизма гомоцистеина в почках и некое системное нарушение его метаболизма. Эти теории не исключают одна другую. Четкая зависимость уровня Нсу плазмы от величины СКФ, показанная и в нашем исследовании, казалось бы, должна свидетельствовать в пользу предположения о нарушении почечного клиренса/метаболизма Нсу по мере снижения клубочковой фильтрации. Известно, что за сутки в организме человека образуется 15000 – 20000 мкмоль Нсу, из которых 1200 – 1500 мкмоль попадает в кровоток [19]. Экскреция Нсу с мочой у здорового человека крайне незначительна (3–10 мкмоль/сут) [30]. Поэтому объяснить высокий уровень Нсу плазмы при ХБП только снижением СКФ нельзя.

Среди других причин ГГЦ обсуждается также потеря канальцевого катаболизма Нсу при ХПН. В настоящее время определен механизм канальцевого транспорта Нсу в почках [31]. Проксимальные канальцы почек, наряду с печенью, правда в различных соотношениях, содержат ферментные

системы метаболизма Нсу – реметилирования и трансульфирования. [32–35]. Однако при анализе артерио-венозной разницы в почках людей с нормальной почечной функцией как по общему, так и по свободному Нсу, C. van Guldener и соавт. не обнаружили существенной экскреции Нсу, что также не позволяет объяснить ГГЦ только нарушенным почечным метаболизмом аминокислоты [36]. Эти данные позволяют обсуждать существование некоего внепочечного или системного нарушения метаболизма Нсу. В связи с этим активно изучаются процессы реметилирования Нсу при ХПН. Показано, что у больных с почечной недостаточностью имеется ряд нарушений метаболизма фолатов, играющих одну из ключевых ролей в реакциях реметилирования Нсу: нарушенный трансмембранный транспорт фолиевой кислоты, а также понижение активности конъюгазы плазмы (фермента, расщепляющего полиглутаматные формы фолатов, превращая их в более активные олиго- и моноглутаматы) [37]. О высоком значении фолатов в генезе ГГЦ говорит также то, что по сути единственным лекарственным препаратом, надежно снижающим (но, впрочем, не нормализующим) уровень Нсу, является фолиевая кислота (или ее производные) [38–40].

Однако считать нарушения метаболизма фолатов единственной причиной ГГЦ при ХПН было бы значительным упрощением. При терминальной почечной недостаточности обнаруживают системное снижение реметилирования и трансметилирования, что, возможно, связано с ингибирующим эффектом уремических токсинов [39]. В опытах с пероральной нагрузкой метионином у больных ХПН наблюдалось существенно большее, чем у здоровых лиц, повышение уровня Нсу плазмы, резистентное к терапии фолатами, что может свидетельствовать о нарушениях также и процесса трансульфирования Нсу и влиянии на него обмена витамина В₆ [41, 42].

Помимо метаболических факторов, на индивидуальный уровень Нсу влияют генетические особенности пациента. Идентифицировано много вариантов полиморфизма генов, влияющих на реакцию реметилирования через метаболизм фолатов и В₁₂. Среди них стоит отметить полиморфизм гена 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы 677С→Т, гена метионин синтетазы 2756 А→G, гена цистатионин I-синтазы 833Т→С, 919G→А., 844ins68 [43–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, распространенность и выраженность ГГЦ высоки уже на ранних стадиях ХБП, задолго до наступления терминальной почечной

недостаточности, и нарастают по мере прогрессирования дисфункции почек, достигая наиболее высоких значений у пациентов, получающих терапию гемодиализом. В этой группе ГГЦ отмечается у подавляющего числа пациентов, достигая в некоторых случаях крайне высокого уровня.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl 3]: S112-S119
2. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181-2189
3. McCully KS. Homocysteine, folate, vitamin B6, and cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 279 (5): 392-393
4. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274 (13): 1049-1057
5. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781
6. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(1): 130 – 136
7. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes : 5-year follow-up of the hoorn study. *Circulation* 2000; 101(13): 1506 – 1511
8. Jungers P, Chauveau P, Bandin O et al. Hyperhomocysteinemia is associated with atherosclerotic occlusive arterial accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23 : 170-173
9. 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;
10. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97:138-141;
11. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 2554-2558
12. Levey AS, Borsch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine a new prediction indication. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 471-482
13. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266
14. 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
15. Francis ME, Eggers P W, Hostetter T H, Briggs J P. Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 303-312
16. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysel H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56 (1): 41-46
17. Wollesen F, Brattstrom L, Refsum H et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to GFR in diabetes

mellitus. *Kidney Int* 1999; 55 (3): 1028-1035

18. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52 (1): 10-20

19. Culeton BF, Bostom AG. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. In: Loscalzo J, London GM (eds.) *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. New York: Oxford university press; 2000: 211-228

20. Rosenthal AF, Ginsberg MJ, Crawford JF. Homocysteine and heart disease in dialysis patients. *Dial Transplant* 1998; 27 (10): 627-630

21. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49 (1): 147-152

22. van Guldener C, Janssen MJFM, Lambert J et al. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 106-112

23. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 874-7

24. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101-2106

25. Shemin D, Lapane KL, Bausserman L et al. Plasma total homocysteine and hemodialysis access thrombosis: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1095-1099

26. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M et al. Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(3): 437-45

27. Смирнов АВ, Жлоба АА, Барабанова ВВ и др. Гипергомоцистеинемия как фактор повреждения почек. *Нефрология* 2004; 8 [прил 2]: 284.

28. Kumagai H, Katoh S, Hirosawa K et al. Renal tubulointerstitial injury in weanling rats with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 2002; 62: 1219-1228;

29. Li N, Chen Y, Zou AP. Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 443-448;

30. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma in urine. *Clin Chem* 1985; 31: 624-628

31. Foreman JW, Wald H, Blumberg G et al. Homocystine uptake in isolated rat renal cortical tubules. *Metabolism* 1982; 31: 613-619

32. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Ann Rev Nutr* 1999; 19: 217-246

33. Gaull GE, von Berg W, Raiha NCR, Sturman JA. Development of methyltransferase activities of human fetal tissues. *Pediatr Res* 1973; 7: 527-533

34. Bao L, Vlcek C, Paces V, Kraus JP. Identification and tissue distribution of human cystathionine I-synthase mRNA isoforms. *Arch Biochem Biophys* 1998; 350: 95-103

35. Sturman JA, Rassin DK, Gaull GE. Distribution of transulphuration enzymes in various organs and species. *Int J*

Biochem 1970; 1: 251-253

36. van Guldener C, Donker AJM, Jakobs C et al. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidney Int* 1998; 54 (1): 166-169

37. Fowler B. The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 221-229

38. Massy Z A. Reversal of hyperhomocyst(e)inaemia in chronic renal failure—is folic or folinic acid the answer? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2810-2812

39. van Guldener C, Kulik W, Berger R et al. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD: a stable isotope study. *Kidney Int* 1999; 56 (3): 1064-1071

40. Stam F, van Guldener C, ter Wee PM et al. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67(1): 259-264

41. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40(4): 230-235

42. van Guldener C, Janssen MJFM, de Meer K et al. Effect of folic acid and betaine on fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine and methionine levels in chronic hemodialysis patients. *J Int Med* 1999; 245: 175-183

43. Fodinger M, Wagner OF, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Recent insights into the molecular genetics of the homocysteine metabolism. *Kidney Int* 2001; 59 (S78): S238-242

44. Fodinger M, Buchmayer I H, Heinz G et al. Effect of MTHFR 1298AC and MTHFR677CT genotypes on total homocysteine, folate, and vitamin B12 plasma concentrations in kidney graft recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(10): 1918-1925

45. Sunder-Plassmann G, Fodinger M. Genetic determinants of the homocysteine level. *Kidney Int* 2003; 63 (s84): 141-144

46. Feix A, Fritsche-Polanz R, Kletzmayer J et al. Increased prevalence of combined *MTR* and *MTHFR* genotypes among individuals with severely elevated total homocysteine plasma levels. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (5): 956 – 964

47. Tsai MY, Garg U, Key NS et al. Molecular and biochemical approaches in the identification of heterozygotes for homocystinuria. *Atherosclerosis* 1996; 122: 69-77

48. Gaustadnes M, Rudiger N, Rasmussen K et al. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants. *Thromb Haemost* 2000; 83: 554-558

49. de Franchis R, Fermo I, Mazzola G et al. Contribution of the cystathionine beta-synthase gene (844ins68) polymorphism to the risk of early-onset venous and arterial occlusive disease and of fasting hyperhomocysteinemia. *Thromb Haemost* 2000; 84: 576-82

50. Добронравов ВА, Ларионова ВИ, Смирнов АВ и др. Подходы к анализу роли молекулярно-генетических и средовых факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных на диализе. *Нефрология* 2003; 7 [Прил. 1]: 29-31

Поступила в редакцию 10.03.2005 г.