

© В.А.Добронравов, А.А.Жлоба, Р.В.Голубев, 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.1

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

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ДИАЛИЗЕ

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

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS ON MAINTAINING DIALYSIS

Научно-исследовательский институт нефрологии и кафедра биохимии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, диализ, сердечно-сосудистые заболевания, фолиевая кислота.

Key words: homocystein, hyperhomocysteinemia, dialysis, cardiovascular diseases, folic acid.

Гомоцистеин (Нсу), серосодержащая, не участвующая в рибосомальном синтезе аминокислота, представляет собой метионин, деметилированное производное незаменимой аминокислоты, являющейся у людей и животных единственным метаболическим предшественником Нсу (см. рисунок). Пищевые продукты в условиях обычной диеты содержат пренебрежимо малое количество Нсу. Необходимо низкое содержание этой потенциально цитотоксичной аминокислоты в клетках обеспечивается за счет реметилирования до метионина, путем транссульфирования до цистеина или образования окисленных форм, преимущественно дисульфидов [1,2,3,4,5]. Реметилирование Нсу до метионина осуществляется двумя путями. В первом из них в качестве донора метильной группы, необходимой для превращения Нсу в метионин, используется 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) – активная форма фолиевой кислоты. Катализирует данную реакцию фермент 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансфераза (метионин-синтетаза). В качестве кофермента при этом выступает витамин В₁₂. Во втором случае в качестве донора метильной группы используется бетаин, и реакцию превращения Нсу в метионин катализирует фермент бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза. Ключевыми регуляторами метаболизма Нсу являются S-аденозилметионин (AdoMet), который активирует реакцию транссульфирования Нсу и замедляет его реметилирование и S-аденозилгомоцистеин (AdoHcy), замедляющий трансметилирование метионина [1,3,6-10]. Реметилирование по первому, фолат-зависимому, пути происходит во всех тканях организма человека, в то время как ферменты бетаин-зависимой реакции сосредоточены почти ис-

ключительно в печени и почках. В процессе транссульфирования фермент цистатионин-бета-синтетаза катализирует необратимую конденсацию Нсу и серина в цистатионин, который затем подвергается гидролизу с образованием цистеина и альфа-кетобутирата под влиянием фермента цистатионазы. При этом в качестве кофермента в обеих реакциях используется витамин В₆. Излишек цистеина окисляется до таурина и неорганических сульфатов или выделяется с мочой. Метаболизм Нсу с определенными упрощениями представлен на схеме 1.

Впервые на роль гипергомоцистеинемии в патогенезе артериосклероза было обращено внимание при изучении патологии сердечно-сосудистой системы у детей, имеющих врожденные дефекты ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. При гомоцистинурии, вызванной недостаточностью фермента цистатионин-бета-синтетаза, что приводило к весьма выраженному повышению общего Нсу плазмы (150-300 мкмоль/л), отмечались, в дополнение к развитию марфаноидного синдрома, отчетливые сосудистые дисфункции и частые тромбозы артерий и вен. Такие больные, как правило, погибали в возрасте до 20 лет от тромбоза

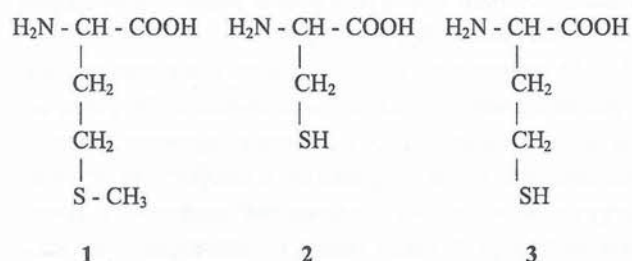


Рисунок. Структурные формулы метионина, цистеина, гомоцистеина. 1- метионин; 2- цистеин; 3- гомоцистеин.



Схема 1. Метаболизм гомоцистеина. 1,2- реметилирование (перенос активной метильной группы). 3- трансульфирование (уменьшение пула гомоцистеина и метионина). 4- образование активной метильной группы. 5- потребление активных метильных групп в метаболических путях.

мозговых или коронарных артерий [9,11]. В 1968 г. был описан случай, когда у 2-месячного ребенка с редкой формой гомоцистинурии, вызванной дефицитом метионинсинтетазы, происходило крайне быстрое прогрессирование артериосклероза. На основании этих и подобных наблюдений было высказано предположение, что Нсу способствует образованию атеросклеротических бляшек посредством прямого воздействия на сосудистую стенку. Открытие того факта, что и третий вариант врожденной ферментной патологии, приводящей к повышению уровня Нсу плазмы – дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), также приводит к ускоренному развитию артериосклероза, подтверждало атерогенную роль Нсу. Атерогенное действие Нсу было показано и в экспериментах с парентеральной или алиментарной нагрузкой гомоцистеином кроликов и обезьян, а также объясняло ускоренное развитие атеросклероза у обезьян с искусственно вызванным дефицитом витамина B₆ [9,11,12].

Изучение культуры фибробластов кожи, взятых у детей с дефектом цистатионин-синтетазы, открыло избыточное сульфатирование протеогликанов внеклеточного пространства. Сульфатные группы берут начало из биохимической цепочки, в которой ангидрид гомоцистеина, гомоцистеин-тиолактон, превращается в сульфатирующий кофермент, фосфоаденозин фосфосульфат. Окисленная форма

Нсу, гомоцистеиновая кислота, биохимический предшественник фосфоаденозин фосфосульфата, является мощным фактором роста у крыс с удаленным гипофизом [9]. Нарушение структуры протеогликанов и избыточный рост гладкомышечных клеток могут обуславливать развитие атеросклеротических бляшек. Также было показано, что гомоцистеин является повреждающим фактором культуры эндотелиальных клеток. Повреждающее действие гомоцистеина на клетки интимы сосудов связано с оксидативным стрессом, продукцией перекиси водорода и супероксида, инактивацией оксида азота и ингибированием активности и синтеза глутатион пероксидазы [9,13]. Имеются данные о том, что в клетках эндотелия сосудов метаболизм гомоцистеина ограничен только путем реметилиро-

вания с помощью метионин-синтетазы. Это может свидетельствовать о повышенной чувствительности этих клеток к высоким концентрациям Нсу. Повышенная склонность к тромбозам при гипергомоцистеинемии связана с влиянием Нсу и его метаболитов на целый ряд факторов свертывания, включая тромбоциты, тканевой фактор, протеин С, тромбомодулин, тромбосан, а также факторы V, VII и XII. Карбонильная группа гомоцистеин-тиолактона способна реагировать со свободными концевыми аминокислотами белков, нарушая при этом их пространственную структуру. Липопротеины низкой плотности под влиянием гомоцистеин-тиолактона образуют мелкие плотные частицы, склонные к агрегации, которые поглощаются макрофагами с образованием пенистых клеток, что приводит к повреждению интимы, отложению в ней холестерина и липидов, тромбогенезу и повреждению соединительной ткани с последующим формированием атеросклеротической бляшки [9,13].

Многочисленные клинические и популяционные исследования показали, что гипергомоцистеинемия является мощным независимым фактором риска развития атеросклероза, сравнимым с гиперхолестеринемией, курением и артериальной гипертензией. Это привело к возникновению гомоцистеиновой теории атеросклероза, согласно которой атерогенез обусловлен гипергомоцистеинемией, вызванной, как

правило, сочетанием ряда факторов: недостатком в пище витаминов группы В и фолатов, генетическими дефектами метаболизма Нсу, токсическими воздействиями, связанными с курением, старением, половыми и гормональными особенностями, диабетом, почечной недостаточностью. Холестерин и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) участвуют в атерогенезе, согласно этой теории, как переносчики Нсу в форме ЛПНП-Нсу-агрегатов [9].

Суммируя вышесказанное, можно выделить следующие вероятные механизмы атерогенного действия гомоцистеина:

- прямое повреждение клеток эндотелия;
- повышение содержания продуктов перекисного окисления липопротеинов;
- повышение тромбосан-зависимой агрегации тромбоцитов;
- ингибирование экспрессии тромбомодулина и активации С-протеина;
- повышение связывания липопротеинов с фибрином;
- ускорение пролиферации гладкомышечных клеток;
- инактивация оксида азота.

Концентрация Нсу в плазме здорового человека обычно не превышает 10 мкмоль/л. При нарушении по той или иной причине внутриклеточного метаболизма гомоцистеина «лишний» Нсу выводится из клетки во внеклеточное пространство и далее в кровь, предотвращая тем самым токсическое влияние Нсу на клетку, но способствуя возникновению гипергомоцистеинемии и воздействию Нсу на клетки эндотелия. Значительное повышение уровня Нсу плазмы, не связанное с почечной недостаточностью, встречается редко и обусловлено почти исключительно генной патологией (гомоцистинурия; у ТТ гомозигот при С677Т мутации гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу; при наследственных нарушениях метаболизма кобаламина). Более легкие случаи гипергомоцистеинемии связаны, как правило, с фактором питания (дефицит витаминов группы В, нагрузка метионином). При этом диетические нарушения могут способствовать проявлению скрытых до того генетических дефектов, например, у гетерозигот. Согласно данным, полученным С. J. Boushey и соавт. [14], не менее половины взрослого населения США испытывают недостаток фолиевой кислоты, в связи с чем ставится вопрос об обогащении фолатами (и кобаламином, поскольку повышенное потребление фолатов может маскировать дефицит витамина В₁₂) муки и зерновых продуктов. Увеличение содержания Нсу сыворотки на каждые 5 мкмоль/л свыше 10 мкмоль/л приводит

к возрастанию риска коронарной патологии на 60% у мужчин и на 80% у женщин, а также к возрастанию риска цереброваскулярной патологии на 50% у мужчин и женщин [14,15]. Интересным и до сих пор не вполне объяснимым фактом является резкое снижение уровня Нсу у больных с ишемическим инсультом.

Проведенное в начале 90-х гг. в Норвегии обширное исследование (The Nordland Homocysteine Study) выявило положительное взаимодействие между гипергомоцистеинемией, даже легкой степени, и традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, отмечено взаимнопотенцирующее влияние гипергомоцистеинемии и курения. Отмечено, что курение приводит к повышению уровня Нсу. При этом у курильщиков с уровнем Нсу плазмы более 12 мкмоль/л риск сердечно-сосудистой патологии в 12 раз выше, чем у некурящих с тем же уровнем гомоцистеинемии [16,17,18]. Механизмы такой синергии не вполне понятны, однако известно, что у курящих людей имеется тенденция к снижению уровней витаминов группы В, в т.ч. фолатов, а также, что курение приводит к повышению содержания маркеров оксидативного стресса.

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний резко возрастает у больных с почечной патологией, получающих лечение диализом и после пересадки почки. Риск смерти от ИБС для диализных больных в 22 раза выше, чем в общей популяции и сравним с таковым у больных, перенесших первый инфаркт миокарда [19]. Доля сердечно-сосудистых заболеваний в общей структуре летальности на диализе составляет, по данным разных авторов, от 36 до 60% [20,21]. В подавляющем большинстве случаев в основе летальных сердечно-сосудистых осложнений лежит атеросклероз. Этот факт привел к появлению гипотезы т.н. «ускоренного атеросклероза», согласно которой развитие атеросклероза и тромботических осложнений у диализных больных не может быть объяснено с помощью только традиционных факторов риска (гипертензия, диабет, курение, дислипидемия). Отмечено, что 75-85 % (по некоторым данным, до 100 %) диализных больных имеют повышенный уровень Нсу [7, 13, 22-27]. Существенное повышение Нсу отмечается уже на начальных стадиях хронической почечной недостаточности (ХПН), и гипергомоцистеинемия нарастает в строгом соответствии со снижением функции почек, параллельно нарастанию креатинина сыворотки. У большинства больных с ХПН уровень общего Нсу плазмы повышен минимум в 3 раза по сравнению со среднепопуляционным уровнем, который составляет,

по данным различных авторов, от 10 до 15 мкмоль/л [22, 29–30]. В настоящее время принято деление гипергомоцистеинемии на умеренно выраженную (содержание Нсу в сыворотке крови от 16 до 30 мкмоль/л), средней выраженности (31 – 100 мкмоль/л) и тяжелую (Нсу более 100 мкмоль/л) [31].

Возможны два подхода к объяснению причин гипергомоцистеинемии при ХПН. Согласно первому, первичным является снижение почечного клиренса и метаболизма Нсу. Согласно второму, имеют место нарушения метаболизма Нсу не только непосредственно в почках, но и во всем организме в целом. Эти два подхода, в принципе, не противоречат друг другу и возможно их сочетание.

Почки играют существенную роль в метаболизме Нсу. Около 30% Нсу плазмы находится в свободном, не связанном с белками, состоянии. Данная свободная фракция состоит из Нсу, гомоцистина (окисленного димера Нсу) и цистеин-Нсу и легко фильтруется через базальную мембрану клубочков со скоростью около 550 мкмоль/сут [4, 31, 32]. Более чем 99,5% Нсу реабсорбируется и подвергается превращению в клетках канальцев в основном по пути транссульфирования с образованием цистатионина. Вероятно, имеет место и процесс реметилирования, что доказывается обнаружением в почках человека ферментов этого пути: бетаин-Нсу-метилтрансферазы и 5-метилтетрагидрофолат-Нсу-метилтрансферазы. С мочой выводится лишь 3-10 мкмоль Нсу в сутки, что составляет около 0,3% отфильтрованного Нсу [3, 33]. Снижение экскреции Нсу при ХПН, таким образом, не может объяснить повышения Нсу. Можно предположить, что при уменьшении клубочковой фильтрации Нсу не попадает в почечные канальцы, т.е. в место активного катаболизма Нсу, а также не подвергается превращению из-за дисфункции клеток канальцев на поздних стадиях ХПН. По этому вопросу в литературе имеются противоречивые данные.

Возникает ли гипергомоцистеинемия вследствие нарушений экстраренального метаболизма Нсу? Такой вариант может быть обусловлен дефицитом витаминов, ферментов и других субстанций, принимающих участие в метаболизме Нсу. Содержание в плазме больных с ХПН фолатов, кобаламина и пиридоксина существенно не отличается от такового у лиц без ХПН, однако доказано, что терапия фолатами и витамином В₁₂ способна значительно снизить уровень Нсу у больных ХПН [2, 28, 34–37]. Витамин В₆ эффективен только в тех случаях, когда имеется исходно низкий его уровень. Имеются данные о том, что назначение серина

(уровень которого при ХПН закономерно понижен) и бетаина также неэффективно [7]. В настоящее время наиболее распространенным является представление о том, что при ХПН нарушаются, в первую очередь, процессы фолат-зависимого реметилирования Нсу, в то время как транссульфирование практически не изменено (содержание продуктов транссульфирования – цистатионина и цистеина – при ХПН закономерно повышено) [3, 7, 13]. В качестве причины этого в первую очередь рассматриваются нарушения метаболизма фолатов: у больных с ХПН рядом авторов показано снижение трансмембранного транспорта фолатов, а также снижение активности конъюгаз, отвечающих за превращение фолатов в форме полиглутамата в биологически активные олиго- и моноглутаматы [9, 35–37]. Связь гипергомоцистеинемии при ХПН с нарушениями метаболизма фолиевой кислоты доказывается и эффективностью терапии фолатами, хотя до настоящего времени не доказано, что снижение уровня Нсу при таком лечении связано именно с улучшением процессов реметилирования Нсу. Не исключено, что при ХПН происходит также изменение концентрации или активности ферментов пути реметилирования. Нарушения бетаин-зависимого реметилирования в настоящее время не рассматриваются среди наиболее вероятных причин гипергомоцистеинемии при ХПН, поскольку содержание бетаина в сыворотке больных ХПН обычно не изменено и назначение бетаина не приводит к снижению уровня Нсу. Наконец, могут иметь место регуляторные нарушения метионин-гомоцистеинового метаболизма. При ХПН наблюдается повышение содержания как аденозилметионина, так и аденозилгомоцистеина, однако концентрация AdoHcy увеличивается больше, т.е. снижается значение соотношения AdoMet/AdoHcy [8, 10, 13], что может способствовать ингибированию реакций трансметилирования.

Важной генетической определяющей уровня Нсу плазмы в общей популяции является C677T мутация гена, находящегося в 21-й хромосоме и кодирующего образование 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы. Замена в молекуле ДНК цитидина на тимидин приводит к замещению аланина на валин в кодируемой белковой молекуле и, соответственно, к продукции т.н. термолабильной, менее активной формы данного фермента. У гомозигот (ТТ) при этом наблюдается снижение активности данного фермента до 30%, а у гетерозигот (СТ) – до 65% от обычного уровня. Наличие ТТ-генотипа ведет к закономерному повышению уровня Нсу примерно в 2 раза по сравнению с СС-субъектами [22, 30, 31, 38, 39]. Уровень Нсу у ге-

терозигот не повышен. У больных с ХПН частота встречаемости данного генного полиморфизма такая же, как в общей популяции (около 10% гомозигот и около 30% гетерозигот) [22,31], поэтому объяснить почти 100% преобладание гипергомоцистеинемии при ХПН только генетическими факторами нельзя. Имеются сведения, что по меньшей мере еще один полиморфизм того же гена (A1298C) может влиять на метаболизм Нсу, поскольку при наличии такой замены, особенно в сочетании с C677T, значительно понижен уровень фолатов плазмы [38, 40].

В терапии гипергомоцистеинемии центральное место занимает фолиевая кислота и ее производные. При назначении фолиевой кислоты происходит снижение изначально повышенного уровня Нсу во всех случаях, вне зависимости от причины данного повышения [14]. Необходимость дополнительного назначения препаратов фолиевой кислоты (а также других витаминов группы В) больным, получающим лечение диализом, в настоящее время очевидна хотя бы потому, что во время сеанса диализа происходит потеря водорастворимых витаминов. Многочисленными исследованиями доказано, что при назначении диализным больным фолиевой кислоты в дозе от 1 до 60 мг/сут (обычно 5 – 15 мг/сут) происходит заметное (на 40 – 50% от исходного) снижение уровня Нсу плазмы, рефрактерное к дальнейшему наращиванию дозы фолиевой кислоты [28, 34, 35]. В большинстве исследований не отмечено существенных различий в эффективности фолиевой кислоты по сравнению с ее производными (фолинат кальция, 5-метилтетрагидрофолат – 5-МТГФ), в том числе вводимыми внутривенно, однако, по данным ряда авторов [2, 35, 41], лечение с помощью 5-МТГФ более оправдано и позволяет добиться дальнейшего снижения уровня Нсу на фоне лечения фолатами. При этом принимается во внимание тот факт, что фолиевая кислота является провитамином и проходит достаточно длинную метаболическую цепочку до превращения в активную форму, 5-МТГФ. Принятая с пищей фолиевая кислота в форме полиглутамата в клетках стенки кишечника превращается в моноглутамат с помощью фермента глутамилкарбоксипептидазы. Затем моноглутамат по портальному тракту попадает в печень, где подвергается дальнейшей трансформации сна-

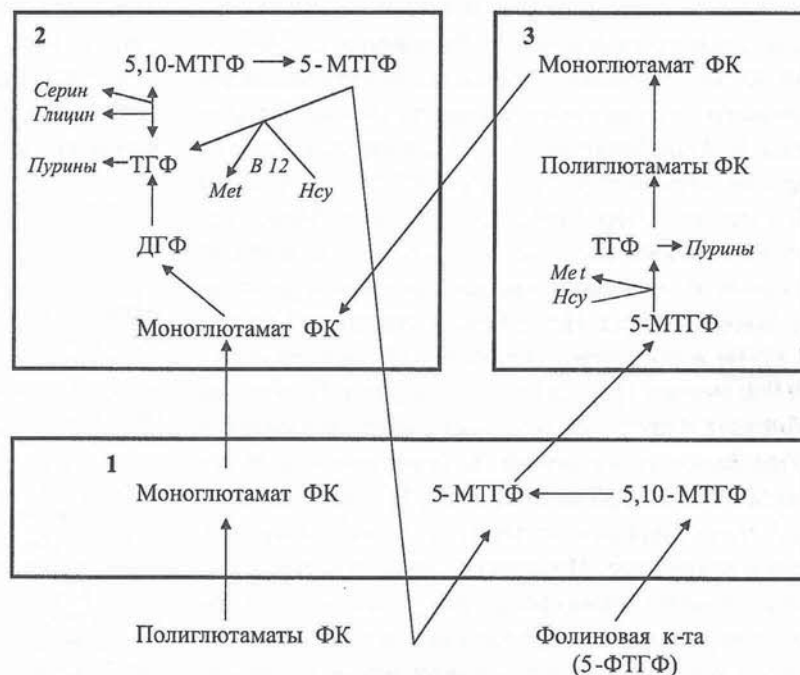


Схема 2. Метаболизм фолиевой и фолиновой кислот. 1-стенка кишечника; 2- печень; 3- прочие ткани. ФК- фолиевая кислота; ДГФ- дигидрофолат; ТГФ- тетрагидрофолат; МТГФ- метилтетрагидрофолат.

чала в дигидрофолат, затем в тетрагидрофолат и в 5 – 10-метилтетрагидрофолат, который под воздействием фермента метилтетрагидрофолатредуктаза превращается, наконец, в 5-МТГФ. 5-МТГФ возвращается в просвет тонкого кишечника при enteroпеченочной циркуляции крови и после обратной абсорбции попадает в ткани (схема 2). При уремии происходит ингибирование активности конъюгаз, отвечающих за трансформацию полиглутамата в моноглутамат, а также трансмембранного транспорта фолиевой кислоты и МТГФ [6, 35, 41].

Необходимым компонентом терапии, направленной на снижение уровня Нсу, являются витамины В₆ и В₁₂, что вполне понятно, учитывая роль этих витаминов в метаболизме Нсу. Несмотря на то, что у большинства диализных больных содержание этих витаминов в крови не снижено, дополнительное назначение витамина В₁₂ на фоне терапии фолиевой кислотой обеспечивает, по данным ряда авторов, дальнейшее снижение уровня Нсу на 13 – 17% [2, 35]. Дозировки витамина В₁₂ обычно составляют от 0,4 мг в день до 2 мг в день при пероральном применении. Эффект от витамина В₆ не столь значительный и проявляется только при исходном дефиците пиридоксина. Витамин В₆ дается обычно в дозировках от 50 мг 3 раза в неделю до 50 мг ежедневно [28, 29, 34, 35]. Имеются также противоречивые сведения о попытках лечения гипергомоцистеинемии антиоксидантами (обычно – витамин Е в сочетании с фолиевой кислотой и витаминами группы В) [42–44].

Хотя содержание Нсу в крови после сеанса стандартного гемодиализа снижается на 30-50% [19, 32, 36, 45], общепризнанна неэффективность диализного лечения гипергомоцистеинемии. По данным H. Arnadottir et al. [45], имеется прямая зависимость между показателем КТ/V и уровнем Нсу плазмы. Вероятно, такая связь объясняется более высоким содержанием альбумина в крови больных, получающих адекватный диализ, поскольку большая часть Нсу плазмы связана с белком. В сутки в организме человека образуется около 20 000 мкмоль Нсу, из которых около 1200 мкмоль попадает в кровоток и только около 10 мкмоль в сутки выводится с мочой. За сеанс диализа выводится от 10 до 160 мкмоль Нсу [45], чего явно недостаточно для существенного уменьшения пула Нсу в организме. Интересно отметить, что в отличие от креатинина сыворотки, уровень Нсу плазмы не нарастает непосредственно после окончания сеанса диализа, а остается пониженным в течение примерно 8 часов. Причина этого неясна, можно предположить, что за счет удаления уремических токсинов во время диализа ослабевает их ингибирующий эффект в отношении ферментов, регулирующих метаболизм Нсу. Распространенность и выраженность гипергомоцистеинемии у больных, получающих лечение перитонеальным диализом (ПД), в целом не отличаются от таковых на гемодиализе, хотя имеются данные о том, что при ПД уровень Нсу в среднем несколько ниже [46, 47, 48]. Это представляется логичным, поскольку при лечении ПД происходит значительная потеря белка (в т.ч. и комплексов Нсу-протеин), что может приводить к развитию гипоальбуминемии. Следует отметить, что при использовании достаточно широко распространенных в последнее время растворов для ПД, содержащих аминокислоты, происходит закономерное и быстрое дальнейшее повышение уровня Нсу [49]. В настоящее время ставится вопрос о снижении содержания или исключении метионина из прописи таких растворов.

Подводя итоги, следует сказать, что на сегодняшний день неясного в проблеме гипергомоцистеинемии на диализе гораздо больше, чем ясного. Имеется, по сути, всего два неоспоримых факта: 1) при ХПН, в т.ч. и корригируемой с помощью диализа, происходит закономерное, по мере прогрессирования ХПН, нарастание уровня Нсу в крови, и 2) лечение высокими дозами фолиевой кислоты и/или ее производными приводит к существенному снижению уровня Нсу. До сих пор не имеется определенного ответа на главный вопрос: насколько наличие и степень гипергомоцистеинемии влияют на прогноз диализного больного и, со-

ответственно, насколько оправданными являются попытки коррекции высокого уровня Нсу. Достаточно определенный ответ может быть получен только при проведении тщательных дополнительных исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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
2. Bucciante G, Raselli S, Baragetti I et al. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (5): 857-864
3. van Guldener C, Stam F, Stehouwer CDA Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl. 78]: 234-237
4. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 52 (2): 495-502
5. Khan IN, Protesi A, Yiannakis E et al. Homocysteinaemia in patients receiving renal replacement therapy (RRT): relationship with dietary nutrient intake and mode of RRT. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (11): 2470-2471
6. Fowler B The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl. 78]: 221-229
7. 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
8. Loehrer FMT, Angst CP, Brunner FP et al. Evidence for disturbed S-adenosylmethionine:S-adenosylhomocysteine ratio in patients with ESRF: a cause for disturbed methylation reactions? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (3): 656-661
9. McCully K S Homocysteine, folate, vitamin B₆, and cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 279 (5): 392-393
10. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG et al. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S-adenosylhomocysteine in uremia. *Kidney Int* 1995; 47 (1): 247-253
11. Ross R The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E (ed.) Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1992: 1106-1125
12. Goldsmith DJA, Covic A Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis and therapy. *Kidney Int* 2001; 60 (6): 2059-2075
13. Perna AF, Ingrosso D, Castaldo P et al. Homocysteine and transmethylation in uremia. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl. 78]: 230-233
14. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274 (13): 1049-1057
15. Stangl V, Baumann G, Stangl K Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002; 23 (22): 1738-1752
16. Nygard O, Vollset SE, Refsum H et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274 (16): 1526-1533
17. O'Callaghan P, Meleady R, Fitzgerald T, Graham I Smoking and plasma homocysteine. *Eur Heart J* 2002; 23 (20): 1580-1586
18. Wilcken DEL Homocysteine, smoking and vascular disease. *Eur Heart J* 2002; 23 (20): 1559-1560
19. 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 (8): 1934-1942
20. Коношкова РЛ Ишемические изменения миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом. *Нефрология* 2000; 3: 18-26
21. Rosenthal AF, Ginsberg MJ, Crawford JF Homocysteine and heart disease in dialysis patients. *Dial Transpl* 1998; 27 (10): 627-630

22. Hagen W, Fodinger M, Heinz G et al. Effect of MTHFR genotypes and hyperhomocysteinemia on patient and graft survival in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 253-257
23. Ducloux D, Ruedin C, Gibey R et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of hyperhomocyst(e)inaemia in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (11): 2890-2893
24. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 41]: 72-77
25. Bergstrom J, Furst P. Uraemic toxins. In: Drukker W, Parsons FM, Maher JF (eds.) Replacement of renal function by dialysis. 2nd ed. Boston: Martinus Nijhoff publishers; 1984: 354-391
26. Libetta C, Villa G, Pirrelli S et al. Homocysteine plasma levels correlate with intimal carotid artery thickness in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (12): 2444-2445
27. Sirrs S, Duncan L, Djurdjev O et al. Homocysteine and vascular access complications in hemodialysis patients: insights into a complex metabolic relationships. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (3): 738-743
28. Bostom AG, Shemin D, Gohn RY et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 246-252
29. Stein G, Muller A, Busch M et al. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 262-265
30. Wrona EM, Zehnder JL, Hornberger JM et al. An MTHFR variant, homocysteine and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60 (3): 1106-1114
31. Fodinger M, Mannhalter C, Wolff G et al. Mutation (677 C to T) in the methyltetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52 (2): 517-523
32. 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
33. Ignatescu MC, Fodinger M, Kletzmayer J et al. Is there a role of cyclosporine A on total homocysteine export from human renal proximal tubular epithelial cells? *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 258-261
34. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49 (1): 147-1521
35. Ducloux D, Aboubakr A, Motte G et al. Hyperhomocysteinemia therapy in hemodialysis patients: folic vs folic acid in combination with vitamins B₆ and B₁₂. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (5): 865-870
36. 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 (1): 106-112
37. Rimm EB, Willett WC, Hu FB et al. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279 (5): 359-365
38. Fodinger M, Wagner OF, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Recent insights into the molecular genetics of the homocysteine metabolism. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 238-242
39. Liangos O, Kreutz R, Beige J et al. Methylenetetrahydrofolate-reductase gene C677T variant and kidney-transplant survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2351-2354
40. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93 (1): 7-9
41. Massy ZA. Reversal of hyperhomocyst(e)inaemia in chronic renal failure – is folic or folinic acid the answer? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (12): 2810-2812
42. Bayes B, Pastor MC, Bonal J et al. Homocysteine and lipid peroxidation in hemodialysis: role of folinic acid and vitamin E. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (11): 2172-2175
43. 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 (5): 1844-1851
44. Massy ZA, Ceballos I, Chadeaux-Vekemans B et al. Homocyst(e)ine, oxidative stress, and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 243-245
45. Arnadottir H, Berg A-L, Hegbrat J et al. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (1): 142-146
46. Churchill DN. Comparative morbidity among hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 41]: 16-22
47. Lameire N, Vanholder RC, van Loo A et al. Cardiovascular diseases in peritoneal dialysis patients: The size of the problem. *Kidney Int* 1996; 50 [Suppl 56]: 28-36
48. Vychytil A, Fodinger M, Wolff G et al. Major determinants of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53 (6): 1775-1782
49. Brulez HFH, van Guldener C, Donker AJM, ter Wee PM. The impact of an amino acid-based peritoneal dialysis fluid on plasma total homocysteine levels, lipid profile and body fat mass. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (1): 154-159

Поступила в редакцию 17.11.2002 г.