

Палієнко І.А.<sup>1</sup> , Карпенко О.В.<sup>1</sup> , Красюк І.В.<sup>1</sup> , Кравчук А.Д.<sup>2</sup> ,  
Миколаєнко Ю.В.<sup>2</sup> , Руденко О.А.<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», м. Київ, Україна

## Гіпергомоцистеїнемія — ризик-фактор судинних ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок

For citation: *Роскі. 2024;13(1):68-71. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.443*

**Резюме.** Гіпергомоцистеїнемія вважається фактором ризику багатьох захворювань, включно із судинним тромбозом. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок часто виникають судинні ускладнення у вигляді артеріальних або венозних тромбозів, а врахування рівня гомоцистеїну в крові як предиктора тромбофілії є важливим. Причинами гіпергомоцистеїнемії можуть бути як генетичні мутації, так і дефіцит ферментів метаболізму гомоцистеїну, а також дефіцит фолієвої кислоти, вітаміну  $B_{12}$  і, меншою мірою, дефіцит вітаміну  $B_6$ , який впливає на метаболізм метіоніну. З огляду на роль гіпергомоцистеїнемії як предиктора серцево-судинних подій у хворих із захворюваннями нирок, на нашу думку, мультифакторність підвищення гомоцистеїну потребує подальшого дослідження окремих ланок його патогенезу при хронічній хворобі нирок та розробки цілеспрямованих терапевтичних втручань.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, хронічна хвороба нирок, гіпергомоцистеїнемія, тромбоз

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) визнана незалежним фактором ризику багатьох захворювань, зокрема у виникненні тромбозів [1, 2]. Вона є незалежною від традиційних факторів ризику ішемічної хвороби серця і може використовуватися як індикатор для прогнозування майбутньої можливості розвитку серцево-судинних захворювань [3]. У випадках судинних ускладнень у вигляді артеріального або венозного тромбозу дуже важливо брати до уваги помірний або тяжкий рівень ГГЦ [1].

Підвищений рівень гомоцистеїну (ГЦ) і гомоцистиурія пов'язані з оклюзійним захворюванням артерій, особливо головного мозку, серця та нирок, на додаток до венозного тромбозу, хронічної ниркової недостатності, мегалобластної анемії, остеопорозу, депресії, хвороби Альцгеймера, проблем з вагітністю тощо. Підвищений рівень ГЦ пов'язаний з різними хворобами як у дорослого, так і у дитячого населення. Причини ГГЦ включають генетичні мутації та дефіцит ферментів 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР), метіонінсинтази (МС) і цистатіонін- $\beta$ -синтази (Ц $\beta$ С). ГГЦ може бути спричинена дефіцитом фолієвої кисло-

ти, вітаміну  $B_{12}$  і, меншою мірою, дефіцитом вітаміну  $B_6$ , який впливає на метаболізм метіоніну. Крім того, ГГЦ може бути спричинена розладами харчування та порушенням функції нирок [4, 5].

ГЦ — це амінокислота з формулою  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ , яка не надходить до організму людини з їжею, а утворюється в результаті каскаду біохімічних перетворень з метіоніну (рис. 1). Для хімічних реакцій, необхідних для розпаду ГГЦ, потрібна присутність фолієвої кислоти, вітамінів  $B_6$  і  $B_{12}$ . Отже, на рівень загального ГЦ у сироватці впливає наявність або відсутність цих вітамінів [1].

Причини ГГЦ різноманітні — як дефект генів, що відповідають за біосинтез ГЦ та його метаболізм, так і деякі захворювання. У роботі М.У. Paradkar та співавт. показана роль генетичних мутацій метилентетрагідрофолатредуктази як причини ГГЦ у популяції мешканців Індії [6]. Градації рівнів ГГЦ наведені на рис. 2.

Порушення ендотеліальної функції, ключове початкове явище в умовах атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, періодично спостерігається при ГГЦ. Різні спостереження можуть пояснити судинну

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Карпенко Олена В'ячеславівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри нефрології та урології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: [karpenko05.12@ukr.net](mailto:karpenko05.12@ukr.net); тел.: +380 (67) 967-74-87

For correspondence: Olena Karpenko, PhD, Associate Professor at the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: [karpenko05.12@ukr.net](mailto:karpenko05.12@ukr.net); phone: +380 (67) 967-74-87

Full list of authors information is available at the end of the article.

токсичність, пов'язану з ГЦ. Наприклад, ГЦ перешкоджає виробленню оксиду азоту, газоподібного головного регулятора ендотеліального гомеостазу. Крім того, ГЦ дерегулює сигнальні шляхи, пов'язані з іншим важливим ендотеліальним газотрансмітером — сірководнем. ГЦ також опосередковує втрату критичних ендотеліальних антиоксидантних систем і підвищує внутрішньоклітинну концентрацію активних форм кисню, що викликає окиснювальний стрес. Активні форми кисню порушують метаболізм ліпопротеїнів, сприяючи зростанню атеросклеротичних уражень судин. Крім того, надлишок ГЦ може бути опосередковано включений у білки — процес, який називається N-гомоцистеїнілюванням білка, викликаючи пошкодження судин. Нарешті, клітинне гіпометилування, викликане накопиченням S-аденозилгомоцистеїну, також сприяє молекулярній основі ГЦ-індукованої судинної токсичності, механізму, який особливо заслуговує на нашу увагу. S-аденозилгомоцистеїн є метаболічним попередником ГЦ, який накопичується в умовах ГЦ і є негативним регулятором більшості клітинних метилтрансфераз [5]. Встановлений зв'язок між метаболізмом арахідонової кислоти та ГЦ; показано, що змінені рівні ГЦ через вивільнення та метаболізм арахідонової кислоти можуть впливати на синтез і активність простагландинів, простагліну, тромбоксану, епоксіейкозатрієнових кислот та гідроксіейкозатрієнових кислот [7]. ГЦ порушує регуляцію рівня ейкозаноїдів, отриманих із поліненасичених жирних кислот [8].

Деякі автори демонструють зв'язок між ГЦ та захворюваннями нирок. У роботі S.S. Nabib та співавт. показаний взаємозв'язок між факторами кардіоваскулярного ризику при полікістозі нирок, зокрема роль ГЦ [2]. Автори описали, що одним із захворювань нирок, яке корелює з підвищеним рівнем ГЦ, є автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок (ADPKD). Загальновідомим фактом є те, що ADPKD може спричинити підвищення серцево-судинної смертності, але в літературі не з'ясований точний патогенез, тому було проведено дослідження щодо виявлення ранніх та неінвазивних маркерів серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ADPKD. Результати дослідження виявили підвищені рівні ГЦ. У роботі Chen та співавт. [9] продемонстровано, що люди з високим рівнем ГЦ частіше страждали від хронічної хвороби нирок (ХХН), ніж люди з нормальним рівнем ГЦ. Цей позитивний зв'язок зберігався в різних типах досліджень, як-от когортні і перехресні дослідження. Описана роль ГЦ у клінічному випадку тяжкого пацієнта з двобічним тромбозом ниркових артерій у поєднанні з мутацією метилентетрагідрофолатредуктази та дефіцитом інгібітора активатора плазміногену [10]. Цей випадок підкреслює важливість генетичного скринінгу в осіб із сімейною історією тромботичних захворювань.

Важлива роль ГЦ у генезі фатальних серцево-судинних подій у пацієнтів з ХХН в термінальній стадії [11]. На думку авторів, зв'язок між ГЦ та серцево-судинними подіями у пацієнтів із ХХН у термінальній стадії не є однозначним і потребує подальших досліджень.

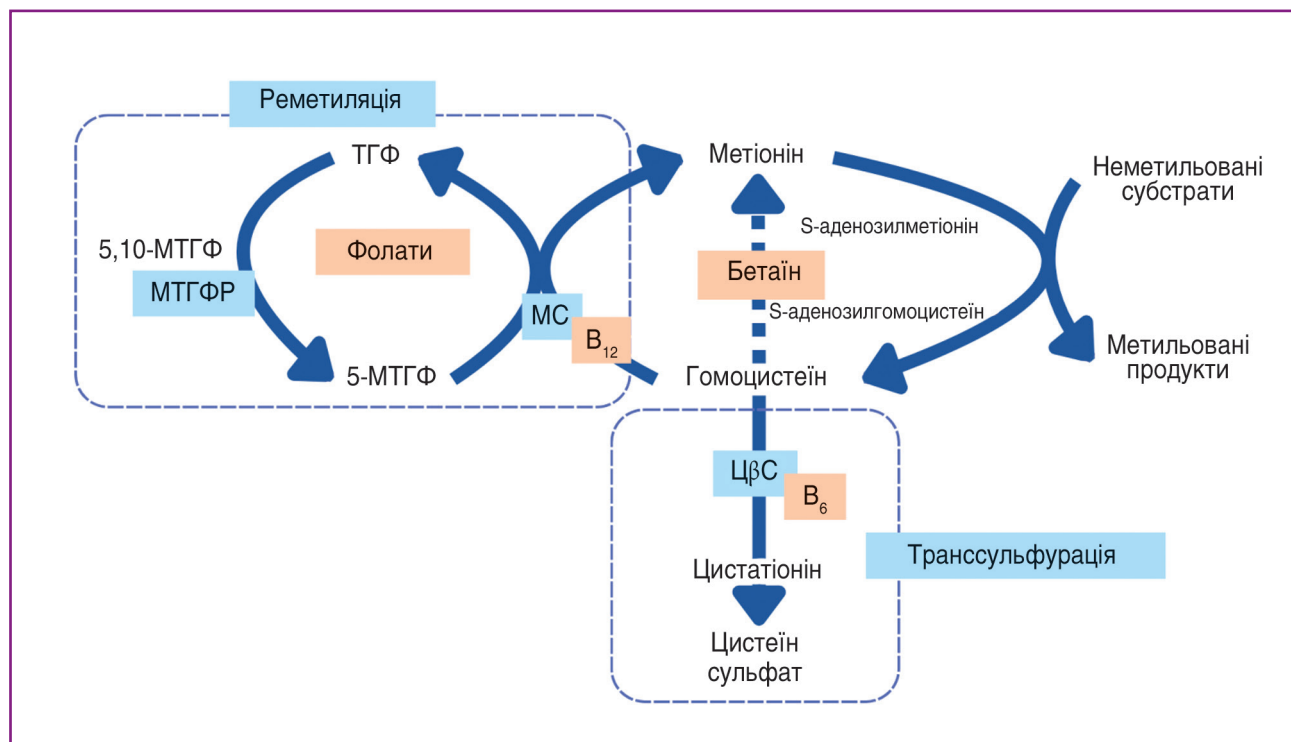


Рисунок 1. Метаболізм ГЦ (перетворення ГЦ) за D. González-Lamiño та співавт. [1].

Примітки: ТГФ — тетрагідрофолат, МТГФ — метилентетрагідрофолат, МТГФР — метилентетрагідрофолатредуктаза, МС — метіонінсинтаза, ЦβС — цистатіон-β-синтаза.

**Таблиця 1. Патологічні стани, за яких можлива ГГЦ та гомоцистеїнурія (ГЦУ), за D. González-Lamiño та співавт. [1]**

ГЦУ та гематологічні/судинні патології	ГЦУ та офтальмологічні патології
Класична ГЦУ — Ранній атеросклероз — Тромбоемболізм — Інфаркт міокарда — Пульмональний інфаркт — Церебральний інсульт Дефекти реметиляції — Макроцитоз або мегалобластна анемія, нейтропенія або панцитопенія — Тромбоемболічна подія	Класична ГЦУ — Inferior lens subluxation. У 90 % пацієнтів прогресує в ектопію кришталика — Тяжка міопія — Катаракта > 15 років Дефекти реметиляції — Макулопатія — Пігментний ретиніт і атрофія зорового нерва — Оклюзія центральної вени сітківки — Дефіцит МТГФР
ГЦУ та нервово-психічні патології	ГЦУ та фертильність
Класична ГЦУ — Розумові порушення — Порушення емоцій, тривожність та obsесивно-компульсивний розлад — Психотичні симптоми за відсутності будь-яких інших симптомів — Зорові галюцинації, збудження та слабка відповідь на антипсихотики — Інсульт (особливо каротидний тромбоз) Дефект реметиляції — Шизофренія та ранній біполярний розлад — Гострий психічний розлад — Лейкоенцефалопатія	ГЦУ через дефекти реметиляції — Безпліддя, особливо в разі повторного викидня — Преєклампсія, інфаркт плаценти та відшарування плаценти — Затримка внутрішньоутробного розвитку — Порушення згортання та агрегації тромбоцитів — Ризик раку шийки матки — Дефекти нервової трубки ГЦУ через дефіцит ЦβС — Венозний тромбоз — Гіперкоагуляція — Ураження судин при інфарктах, тромбозах
ГЦУ та хвороби нирок	Інші (скелетні, випадіння волосся тощо)
Гіпергомоцистеїнемія — Хронічна ниркова недостатність — Інфаркт нирки Дефект реметиляції — Тромботична мікроангіопатія — Гемолітично-уремічний синдром — Інфаркт нирки — Протеїнурія — Гіпертензія — Хронічна ниркова недостатність	— Скелетні — Марфаноїдний габітус — Остеопороз — Аудитивні — Одностороння втрата слуху — Підвищена сприйнятливості до втрати слуху, спричиненої шумом

Ризик тромбозів може бути значно вищий за наявності ГГЦ у пацієнтів із системним червоним вовчаком та антифосфоліпідним синдромом і ураженням нирок [12]. Автори продемонстрували, що запроваджена терапія метотрексатом могла підвищити рівень ГЦ у плазмі, а ГГЦ стала «другим ударом» у виникненні тромботичної події, та припустили, що високі рівні ГЦ можуть спричинити пошкодження судин через різні механізми, включно, серед іншого, із порушенням балансу між прокоагулянтними та антикоагулянтними факторами, збільшенням вироблення активних форм кисню та порушенням синтезу оксиду азоту.

Гіпергомоцистеїнемія (ммоль/л)			
0–15	15–30	31–100	> 100
Легка	Помірна	Тяжка	

**Рисунок 2. Ступінь тяжкості ГГЦ за D. González-Lamiño та співавт. [1]**

Отже, цей огляд показує, що ГГЦ може бути предиктором серцево-судинних подій у пацієнтів із захворюваннями нирок, а зв'язок між ГГЦ та серцево-судинними ускладненнями є мультипатогенетичним і потребує подальших досліджень окремих його ланок та розробки цілеспрямованих терапевтичних втручань.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Внесок авторів.** Палієнко І.А. — концептуалізація, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, аналіз інформації, написання статті; Карпенко О.В. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, аналіз інформації, написання статті; Крассюк І.В. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою; Кравчук А.Д., Миколаєнко Ю.В. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, участь у лабораторних дослідженнях; Руденко О.А. — пошук фахової літератури за темою, підготовка рисунків і таблиць.

## References

1. González-Lamuño D, Arrieta-Blanco FJ, Fuentes ED, et al. Hyperhomocysteinemia in Adult Patients: A Treatable Metabolic Condition. *Nutrients*. 2023 Dec 30;16(1):135. doi: 10.3390/nu16010135.
2. Habib SS, Al-Khlaiwi T, Almushawah A, Alsomali A, Habib SA. Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Sep;27(18):8598-8608. doi: 10.26355/eurrev\_202309\_33784.
3. Muzaffar R, Khan MA, Mushtaq MH, et al. Hyperhomocysteinemia as an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Comparison with Conventional Risk Factors. *Braz J Biol*. 2021 Sep 6;83:e249104. doi: 10.1590/1519-6984.249104.
4. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinemia. *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2948-2961. doi: 10.2174/0929867325666180313105949.
5. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 17;20(4):867. doi: 10.3390/ijms20040867.
6. Paradkar MU, Padate B, Shah SAV, Vora H, Ashavaid TF. Association of Genetic Variants with Hyperhomocysteinemia in Indian Patients with Thrombosis. *Indian J Clin Biochem*. 2020 Oct;35(4):465-473. doi: 10.1007/s12291-019-00846-9.
7. Domi E, Hoxha M, Hoxha B, Zappacosta B. The Interaction between Arachidonic Acid Metabolism and Homocysteine. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(7):1232-1241. doi: 10.2174/1871530320999200904130504.
8. Al-Shabrawey M, Elmarakby A, Samra Y, et al. Hyperhomocysteinemia dysregulates plasma levels of polyunsaturated fatty acids-derived eicosanoids. *Life Res (Auckl)*. 2022 Apr;5(2):14. doi: 10.53388/2022-0106-103.
9. Chen W, Feng J, Ji P, Liu Y, Wan H, Zhang J. Association of hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2023 Aug 23;24(1):247. doi: 10.1186/s12882-023-03295-y.
10. Bhalla AK, Bhargava V, Meena P, Bhoiyar A, Yadav A, Rana DS. Bilateral Acute Renal Infarction Secondary to Methylene Tetrahydrofolate Reductase A1298C and PAI-1 Mutation. *Indian J Nephrol*. 2020 Sep-Oct;30(5):326-328. doi: 10.4103/ijn.IJN\_65\_20.
11. ALSolami AA, Almalki AA, Alhedyan SY, et al. Plasma Homocysteine Levels and Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Jun 13;15(6):e40357. doi: 10.7759/cureus.40357.
12. Schiavi C, Marri L, Negrini S. Arterial thrombosis triggered by methotrexate-induced hyperhomocysteinemia in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies. *Thromb J*. 2023 Nov 3;21(1):113. doi: 10.1186/s12959-023-00557-5.

Отримано/Received 09.02.2024

Рецензовано/Revised 19.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2024 ■

### Information about authors

Igor Paliienko, MD, PhD, Professor at the Department of Propedeutics of Internal Medicine No 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prop.int.med2@nmu.ua; Scopus: 6602812551; <http://orcid.org/0000-0001-9939-7316>

Olena Karpenko, PhD, Associate Professor at the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; phone: +380 (67) 967-74-87; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

Irina Krasiuk, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: krasiukiv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3483-5247>

Andrii Kravchuk, Nephrologist, Department of Therapy and Dialysis, Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis", Kyiv, Ukraine; e-mail: kyivdializ@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-6809-4093>

Yuliia Mykolaenko, Nephrologist, Head of the Department of Dialysis and Extracorporeal Treatment Methods No 2, Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis", Kyiv, Ukraine; e-mail: kyivdializ@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-2411-7217>

Oleksandra Rudenko, student of the 1 Faculty of Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: f.medical1@nmu.ua; <https://orcid.org/0009-0004-3132-4689>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Authors' contribution.** I. Paliienko — conceptualization, search and processing of specialized literature on the topic, analysis of information, writing of an article; O. Karpenko — search and processing of specialized literature on the topic, analysis of information, writing of an article; I. Krasiuk — search and processing of specialized literature on the topic; A. Kravchuk, Yu. Mykolaenko — search and processing of specialized literature on the topic, participation in laboratory research; O. Rudenko — search of specialized literature on the topic, preparation of drawings and tables.

I.A. Paliienko<sup>1</sup>, O.V. Karpenko<sup>1</sup>, I.V. Krasiuk<sup>1</sup>, A.D. Kravchuk<sup>2</sup>, Yu.V. Mykolaenko<sup>2</sup>, O.A. Rudenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv Ukraine

<sup>2</sup>Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis", Kyiv Ukraine

### Hyperhomocysteinemia is a risk factor for vascular complications in patients with chronic kidney disease

**Abstract.** Hyperhomocysteinemia is considered a risk factor for many diseases, including thrombosis. Patients with chronic kidney disease often have vascular complications in the form of arterial or venous thrombosis, and it is important to consider the blood homocysteine level as a predictor of thrombophilia. The causes of hyperhomocysteinemia can be both genetic mutations and deficiency of homocysteine metabolism enzymes, as well as deficiency of folic acid, vitamin B<sub>12</sub> and, to a lesser extent, deficiency of vitamin B<sub>6</sub>,

which affects methionine metabolism. Given the role of hyperhomocysteinemia as a predictor of cardiovascular events in patients with kidney diseases, in our opinion, the multifactorial nature of increased homocysteine requires further research into some links of its pathogenesis in chronic kidney disease and the development of targeted therapeutic interventions.

**Keywords:** homocysteine; chronic kidney disease; hyperhomocysteinemia; thrombosis