



В.Ф. Орловський, А.В. Жаркова

**ВПЛИВ ВІТАМІНУ В12 НА РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ У ХВОРИХ
З КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ
ТА КИСЛОТОЗАЛЕЖНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

Медичний інститут Сумського державного університету

Ключові слова: ціанокобаламін, гомоцистеїн, ішемічна хвороба серця, кислотозалежні захворювання, інгібітори протонної помпи.

Ключевые слова: цианокобаламин, гомоцистеин, ишемическая болезнь сердца, кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы.

Key words: vitamin B12, homocysteine, ischemic heart disease, acid peptic disease, proton pump inhibitors.

Наведено результати дослідження рівнів ціанокобаламіну та гомоцистеїну плазми крові у хворих з коморбідним перебігом ішемічної хвороби серця та кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту, кореляції рівнів цих показників та їх залежності від тривалості прийому інгібіторів протонної помпи для лікування кислотозалежних захворювань. Також прослідковано ефективність включення у схему терапії коморбідних хворих парентерального введення ціанокобаламіну. Встановлено, що при ішемічній хворобі серця, асоційованій з кислотозалежними захворюваннями, середній рівень ціанокобаламіну достовірно нижчий, а середній рівень гомоцистеїну – достовірно вищий порівняно з ізольованими патологічними станами та контрольною групою. Ступінь дефіциту вітаміну В12 і вираженість гіпергомоцистеїнемії зростає відповідно до збільшення тривалості перебігу кислотозалежних захворювань і прийому інгібіторів протонної помпи. Існує достовірний зворотній кореляційний зв'язок між рівнями гомоцистеїну та ціанокобаламіну плазми крові, найбільшу силу зв'язку зареєстровано в групі хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з кислотозалежними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Застосування ціанокобаламіну в комплексній терапії хворих з коморбідним перебігом ішемічної хвороби серця та кислотозалежні захворювання сприяє зниженню гіпергомоцистеїнемії як одного з додаткових факторів ризику серцево-судинних ускладнень.

Приведены результаты исследования уровней цианокобаламина и гомоцистеина плазмы крови у больных с коморбидным течением ишемической болезни сердца и кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта, корреляции уровней этих показателей и их зависимости от длительности приема ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний. Также прослежена эффективность включения в схему терапии коморбидных больных парентерального введения цианокобаламина. Установлено, что при ишемической болезни сердца, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями, средний уровень цианокобаламина достоверно ниже, а средний уровень гомоцистеина – достоверно выше по сравнению с изолированными патологическими состояниями и контрольной группой. Степень дефицита витамина В12 и выраженность гипергомоцистеинемии возрастали соответственно увеличению длительности течения кислотозависимых заболеваний и приема ингибиторов протонной помпы. Существует достоверная обратная корреляционная связь между уровнями гомоцистеина и цианокобаламина плазмы крови, наибольшая сила связи зарегистрирована в группе больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями. Применение цианокобаламина в комплексной терапии больных с коморбидным течением ишемической болезни и кислотозависимых заболеваний способствует снижению гипергомоцистеинемии как одного из дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Present article is devoted to the study of the correlation between vitamin B12 serum level and hyperhomocysteinaemia. In agreement with the literature, we found significant inverse relationships between vitamin B12 and homocysteine plasma levels. During research it was discovered that the lowest vitamin B12 serum level and the highest homocysteine serum level have been registered in patients having associated pathology (ischemic heart disease and acid peptic disease according to long-term proton pump inhibitor use). Evident correlation was shown between that changes and the term of proton pump inhibitor use. Parenteral B12 supplementation reduces circulating homocysteine concentration and decreases risk of coronary events in patients with comorbidity of ischemic heart disease and acid peptic disease.

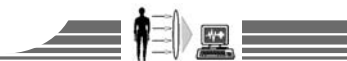
Розробка концепції факторів ризику серцево-судинних ускладнень дозволила встановити основні з них: артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, стать, вік, тютюнопаління, надлишкова маса тіла, спадковість [3,6]. Водночас з'являється все більше даних наукових джерел, які засвідчують, що зазначені класичні фактори ризику не можуть повною мірою пояснити динаміку зростання серцево-судинного ризику. Значення додаткових факторів ризику може зростати на фоні формування специфічних патогенетичних особливостей перебігу захворювань при їх поєднанні [2,5,6].

Останнім часом значної актуальності набуло дослідження такого додаткового фактора серцево-судинного ризику, як гіпергомоцистеїнемія. Ступінь підвищення рівня

гомоцистеїну плазми крові корелює з підвищеним ризиком смерті в перші 5 років з моменту діагностики серцево-судинного захворювання [2,4,6,12].

Гомоцистеїн – амінокислота, що утворюється в процесі метаболізму незамінної амінокислоти метіоніну, що потрапляє до організму людини з білками їжі. Відомо, що метаболізм гомоцистеїну відбувається двома шляхами: реметилування і трансферування при активній участі фолат- і кобаламінзалежних ферментів. Порушення цього процесу призводить до розвитку гіпергомоцистеїнемії [6,12].

Протягом останнього десятиріччя в медичних публікаціях активно висвітлюються результати дослідження зв'язку між тривалим прийомом інгібіторів протонної помпи (ІПП) для лікування кислотозалежних захворювань (КЗЗ)



Середні рівні плазмового ціанокобаламіну

Показник	Контрольна група (n=20)	Група 1 (n=34)	Група 2 (n=33)	Група 3 (n=35)	P
Ціанокобаламін, пг/мл	595,7±54,74	662,5±45,80	293,8±11,11	237,1±17,41	P1* < 0,01 P2* < 0,01 P3* > 0,01 P4* < 0,01 P5* > 0,05

Примітка: *P1 – різниця між показниками групи 3 та контрольної групи; P2 – різниця між показниками групи 3 та групи 1; P3 – різниця між показниками групи 3 та групи 2; P4 – різниця між показниками групи 2 та контрольної групи; P5 – різниця між показниками групи 1 та контрольної групи.

шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та зростанням серцево-судинного ризику [1,7,10]. Кислотність шлункового соку має важливе значення для всмоктування вітаміну В12. Гіпохлоргідрія, зумовлена прийомом ІПП, може призвести до порушення процесу його надходження в організм, розвитку гіпоціанокобаламінемії і, як наслідок, підвищення рівня гомоцистеїну [8,9,11].

Отже, гіпергомоцистеїнемію можна розглядати як додатковий фактор ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС, асоційовану з КЗЗ ШКТ. Вивчення спільних патогенетичних механізмів коморбідного перебігу ІХС та КЗЗ ШКТ та оптимізація схем лікування таких хворих набуває особливо важливого значення, враховуючи високий рівень розповсюдженості зазначених захворювань.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення рівня гомоцистеїну та ціанокобаламіну плазми крові при поєднанні ІХС і КЗЗ ШКТ та визначення можливих шляхів корекції гіпергомоцистеїнемії у таких хворих.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучені 102 особи, які перебували на диспансерному обліку в КУ «Сумська міська поліклініка №3». Хворі розподілені на 3 групи за наступним принципом: група 1 – 34 пацієнта з ІХС (стабільною стенокардією напруження 1–2 функціонального класу) без супутньої патології ШКТ; група 2 – 33 пацієнта з КЗЗ (хронічним гастродуоденітом і виразковою хворобою дванадцятипалої кишки) без супутньої ІХС; група 3 – 35 пацієнтів з коморбідним перебігом ІХС (стабільної стенокардії напруження 1–2 функціонального класу) та КЗЗ ШКТ; контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

При залученні хворих у дослідження використовували такі критерії: наявність ІХС (стабільної стенокардії напруження 1–2 функціонального класу), наявність КЗЗ ШКТ, прийом інгібіторів протонної помпи у період загострення КЗЗ 1 або 2 рази на рік протягом 4–6 тижнів; вік пацієнтів старше 50 років, добровільна інформована письмова згода на участь у дослідженні.

У дослідження не залучали пацієнтів з гострим коронарним синдромом, III–IV функціональним класом стенокардії напруження, постінфарктним кардіосклерозом та серцевою недостатністю IIa–III стадії, некоронарогенними захворюваннями серцево-судинної системи; також критеріями виключення пацієнтів з дослідження були неповноцінне харчування; оперативні втручання на органах

ШКТ; протигелікобактерна терапія протягом останнього року; цукровий діабет 1 та 2 типів; ендокринні форми ожиріння; регулярний прийом препаратів групи інгібіторів гідроксиметилглутарил-коензим-А-редуктази (статинів) протягом останніх 2 років; алкоголізм, наркоманія.

Пацієнти відповідали вимогам репрезентативної вибірки за статтю, віком, тривалістю захворювань.

У досліджуваних хворих визначено рівні ціанокобаламіну та гомоцистеїну імуноферментним методом з використанням аналізаторів «IMMULITE ONE, DPA» (США) і наборів реактивів «IMMULITE 1000 vitamin B12» та «IMMULITE 1000 Homocysteine» згідно з інструкцією.

Корекцію виявленого дефіциту вітаміну В12 у коморбідних хворих проводили шляхом внутрішньом'язового введення 1 мл 0,01% розчину ціанокобаламіну 1 раз на 2 дні протягом 60 днів з подальшим повторним визначенням рівня ціанокобаламіну та гомоцистеїну плазми крові. Слід зауважити, що у таких хворих використання пероральних форм препаратів вітаміну В12 виявилось неефективним, що можна пояснити патогенетичними механізмами розвитку гіпергомоцистеїнемії на фоні тривалого прийому ІПП [9].

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмних пакетів «StatSoft STATISTICA 10» та «Microsoft Office Excel 2007». Для розрахунку параметричних критеріїв статистики визначали середню арифметичну варіаційного ряду і середню похибку середньої арифметичної. Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (рангову кореляцію Спірмена – r), кореляцію вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення рівня вітаміну В12 у хворих трьох груп дослідження та групи контролю наведено в таблиці 1.

Як бачимо з наведених даних, у коморбідних хворих зареєстровано нижчий рівень ціанокобаламіну ($p < 0,01$) як порівняно з хворими груп 1 та 2, так і порівняно з контрольною групою. Середній рівень зазначеного показника у хворих з ізольованим перебігом КЗЗ також достовірно вищий порівняно з контрольною групою, але нижчий за відповідні значення у пацієнтів з коморбідним перебігом захворювань.

Простежено залежність рівня вітаміну В12 від тривалості перебігу КЗЗ і періодичного прийому ІПП у хворих груп 2 і 3 (рис. 1)

Як бачимо, в підгрупах хворих з коморбідним та

Середні рівні гомоцистеїну плазми крові

Показник	Контрольна група (n=20)	Група 1 (n=34)	Група 2 (n=33)	Група 3 (n=35)	P
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,7±0,48	11,9±0,65	15,2±2,03	22,8±1,78	P1* < 0,01 P2* < 0,01 P3* > 0,01 P4* < 0,01 P5* > 0,05

Примітки: *P1 – різниця між показниками групи 3 та контрольної групи; P2 – різниця між показниками групи 3 та групи 1; P3 – різниця між показниками групи 3 та групи 2; P4 – різниця між показниками групи 2 та контрольної групи; P5 – різниця між показниками групи 1 та групи 2.

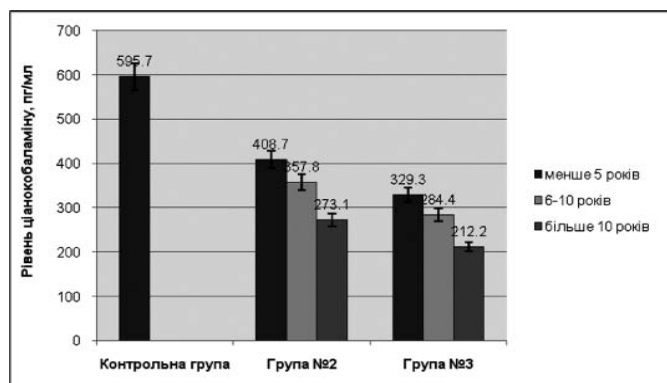


Рис. 1. Розподіл середніх рівнів ціанкобаламіну залежно від тривалості перебігу кислотозалежних захворювань. Ізольованим перебігом КЗЗ з тривалістю прийому ІПП більше 10 років рівень ціанкобаламіну нижчий порівняно з іншими підгрупами та значно нижчий на фоні середнього рівня вітаміну В12 у контрольній групі.

Сильний достовірний ($p < 0,05$) зворотній кореляційний зв'язок мав місце між тривалістю прийому ІПП і рівнем вітаміну В12: в групі 3 $r = -0,83$, в групі 2 $r = -0,72$.

Досліджено рівень гомоцистеїну на фоні дефіциту вітаміну В12 у пацієнтів досліджуваних груп. Отримані результати наведено в таблиці 2.

Отже, у групі хворих на коморбідну патологію зареєстровано достовірно ($p < 0,05$) вищий рівень гомоцистеїну, ніж у хворих з ізольованими патологічними станами.

Простежено наявність і характер зв'язку між тривалістю прийому ІПП і рівнем гомоцистеїну. Отримані результати наведено на рис. 2.

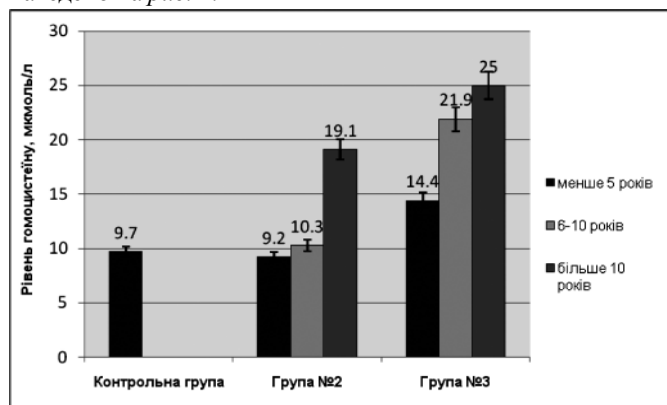


Рис. 2. Середні рівні гомоцистеїну залежно від тривалості анамнезу кислотозалежних захворювань з прийомом інгібіторів протонної помпи.

Отже, найвищі рівні гомоцистеїну зареєстровано у хворих як другої, так і третьої груп з тривалістю анамнезу КЗЗ більше 10 років.

Аналіз дозволив виявити прямий сильний достовірний ($p < 0,01$) кореляційний зв'язок між підвищенням плазмової концентрації гомоцистеїну та тривалістю прийому ІПП: у третій групі $r = +0,82$, у другій групі $r = +0,74$.

Вивчення кореляційних зв'язків між рівнями плазмового гомоцистеїну та ціанкобаламіну плазми крові пацієнтів досліджуваних груп показало, що мав місце достовірний ($p < 0,05$) зворотній сильний кореляційний зв'язок між зазначеними показниками у хворих 3 групи ($r = +0,72$), зворотній зв'язок середньої сили – серед пацієнтів 2 групи ($r = +0,46$), слабкий зв'язок визначено у 1 групі ($r = +0,17$) та контрольній ($r = +0,12$). Такі результати можна вважати підтвердженням наявності патогенетичного зв'язку між рівнем вітаміну В12 і розвитком гіпергомоцистеїнемії саме у хворих з поєднаною патологією, а причиною підвищення рівня гомоцистеїну у хворих з ІХС без супутнього ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту можуть бути інші фактори.

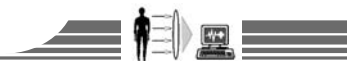
Включення до схеми лікування коморбідних хворих парентерального введення вітаміну В12 за зазначеною методикою сприяло зростанню середнього рівня ціанкобаламіну на 22,7% (з $237,1 \pm 17,41$ µг/мл до $357,3 \pm 38,04$ µг/мл, $p < 0,01$) та достовірному ($p < 0,01$) зниженню концентрації гомоцистеїну плазми крові на 46,9% (з $22,8 \pm 1,78$ мкмоль/л до $12,1 \pm 0,49$ мкмоль/л).

Результати дослідження показали, що залучення до стандартної терапії хворих з поєднанням ІХС і КЗЗ парентерального введення вітаміну В12 є ефективним і безпечним, профіль його переносимості цілком задовільний. Побічних реакцій, що потребували відміни препарату та призводили до дострокового припинення участі хворих у дослідженні, не зареєстровано.

Отримані дані свідчать про ефективність застосування при лікуванні КЗЗ, що перебігають на фоні ІХС, парентерального введення препаратів вітаміну В12 з метою корекції гіпергомоцистеїнемії як одного з додаткових факторів серцево-судинного ризику, що набуває актуальності у коморбідних хворих.

ВИСНОВКИ

Доведено, що у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з кислотозалежними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, середній рівень ціанкобаламіну плазми крові достовірно нижчий порівняно з ізольованими патологічними станами та контрольною гру-



пою. Ступінь дефіциту вітаміну В12 зростає відповідно до збільшення тривалості перебігу кислотозалежних захворювань і прийому інгібіторів протонної помпи.

Визначено, що рівень гомоцистеїну плазми крові достовірно вищий серед коморбідних хворих порівняно з представниками інших груп. Вираженість гіпергомоцистеїнемії зростала відповідно до збільшення тривалості прийому інгібіторів протонної помпи.

Встановлено наявність достовірного зворотного кореляційного зв'язку між рівнями гомоцистеїну та ціанокобаламіну плазми крові, найсильніший зв'язок зареєстровано в групі хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з кислотозалежними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Застосування ціанокобаламіну в комплексній терапії хворих з коморбідним перебігом ішемічної хвороби серця та кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту сприяє зниженню гіпергомоцистеїнемії як одного з додаткових факторів ризику серцево-судинних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бабак О.Я.* Сравнительная характеристика клинической эффективности рабепразола и других ингибиторов протонной помпы по результатам мета-анализа / *О.Я. Бабак* // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №3 (35). – С. 32–37.
2. *Буряк В.В.* Ліпідний спектр та вміст гомоцистеїну у хворих з артеріальною гіпертензією, асоційованою з патологією екстракраніальних артерій: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец 14.01.11 «Кардіологія» / *В.В. Буряк*. – Запоріжжя, 2011. – 20 [1] с.
3. *Нестеров Ю.И.* Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика / *Ю.И. Нестеров*. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. – 255 с.
4. *Соболева Е.В.* Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца. Плеотропные эффекты статинов / *Е.В. Соболева, П.А. Лебедев* // Вестник СамГУ. – 2007. – №2 (52). – С. 242–255.
5. *Янг У.К.* Безопасность лечения ингибиторами протонной помпы / *У.К. Янг, Д.С. Мец* // Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. Русское издание. – 2010. – Т. 3, №6. – С. 342–353.
6. *Abraham J.M.* The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? / *J.M. Abraham, L. Cho* // Cleve Clin. J. Med. – 2010. – Vol. 77, №12. – P. 911–918.
7. *Ali T.* Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors / *T. Ali, D.N. Roberts, W.M. Tierney* // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122, №10. – P. 196–203.
8. *Carmel R.* Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II / *R. Carmel* // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94, №1. – P. 348–358.
9. *Deshmukh U.S.* Effect of physiological doses of oral vitamin B12 on plasma homocysteine: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India / *U.S. Deshmukh, C.V. Joglekar, H.G. Lubree et al.* // Eur. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 64, №5. – P. 495–502.
10. *Elzen W.P.J.* Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals / *W.P.J. den Elzen, Y. Groeneveld, V. de Ruijter* // Alimentary Pharmacology and Therapeutic Journal. – 2008. – Vol. 27. – P. 491–497.
11. *Nexo E.* Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility / *E. Nexo, E. Hoffmann-Lücke* // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94, №1. – P. 359–365.
12. *Vannucchi H.* Hyperhomocysteinemia and cardiometabolic risk / *H. Vannucchi, S.S. Melo* // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2009. – Vol. 53, №5. – P. 540–549.

Відомості про авторів:

Орловський В.Ф., д. мед. н., професор, зав. каф. сімейної медицини з курсом ендокринології медичного інституту Сумського державного університету.

Жаркова А.В., аспірант каф. сімейної медицини з курсом ендокринології медичного інституту Сумського державного університету.

Поступила в редакцію 24.10.2012 г.