

УДК 612.13:616.155.194.161-08

СОДЕРЖАНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА ПЛАЗМЫ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ВИТАМИН В12-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Заика С.Н., Котельников В.Н., Дубинкин В.А., Гельцер Б.И.

Учебный военный центр при ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, e-mail: 671235@mail.ru

Проведен анализ взаимосвязей показателей центральной гемодинамики и уровня гомоцистеина при различной степени тяжести и длительности течения витамин В₁₂-дефицитной анемии. Учитывались следующие характеристики: ударный объем, минутный объем крови, систолический индекс, рабочий индекс левого желудочка, удельное периферическое сосудистое сопротивление. Выявлено, что у большинства больных с витамин В₁₂-дефицитной анемией имеет место гипергомоцистеинемия ($p < 0,01$), степень выраженности которой прямо зависела от тяжести анемии, а также длительности заболевания ($p < 0,05$). Одновременно фиксировался компенсаторный гиперкинетический тип центральной гемодинамики, который по мере прогрессирования заболевания трансформировался в гипокинетический тип. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые показатели центральной гемодинамики были достоверно связаны с уровнем гипергомоцистеинемии ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

Ключевые слова: витамин В₁₂-дефицитная анемия, гипергомоцистеинемия, гемодинамика

CONTENTS OF PLASMA HOMOCYSTEINE AND CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH VITAMIN B12 DEFICIENCY ANEMIA

Zaika S.N., Kotelnikov V.N., Dubinkin V.A., Geltser B.I.

Military training center at Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: 671235@mail.ru

The analysis of the relationship of central hemodynamic parameters and homocysteine levels with varying degrees of severity and duration of vitamin B₁₂ deficiency anemia. Consider the following characteristics: stroke volume, inute volume of blood, systolic index, left ventricular work index, specific peripheral vascular resistance. Revealed that the majority of patients with vitamin B₁₂ deficiency anemia occurs hyperhomocysteinemia ($p < 0,01$), the intensity of which directly veil of severity of anemia, as well as the duration of the disease ($p < 0,05$). Both in the fixed compensatory hyperkinetic type of central hemodynamic that as the disease progresses transformed into hypokinetic. According to the non-parametric correlation analysis studied central hemodynamic were significantly associated with the level of hyperhomocysteinemia ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

Keywords: vitamin B₁₂ deficiency anemia, hyperhomocysteinemia, hemodynamic

Витамин В₁₂-дефицитная анемия является одной из наиболее распространенных среди населения, её частота составляет до 4% [1]. При этом патогенез данного заболевания представляет собой пул патологических факторов, реализующихся клинически манифестирующим снижением уровня гемоглобина крови на фоне дефицита витамина В₁₂. В настоящее время наряду с известными причинами данного состояния все большее значение приобретают сведения, указывающие на взаимосвязь изменений функционального состояния организма с гуморальными факторами регуляции циркуляторного гомеостаза [2]. Прежде всего, это касается гомоцистеина (ГЦ) – серосодержащей аминокислоты, не входящей в состав белка и поэтому не содержащейся в продуктах питания, а являющейся промежуточным продуктом метаболизма метионина, который развивается по двум путям: реметилирования и транссульфурирования [5]. При этом ведущая роль принадлежит витамин В₁₂-зависимым трансферазам, об-

ладающим ограниченной тканевой доступностью и, как следствие, не способным нивелировать гипергомоцистеинемия, формирующуюся при ряде заболеваний внутренних органов [3].

Многочисленные исследования, проведенные за последние годы, указывают на ГЦ как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Первичное повреждение сосудистой стенки происходит под действием ГЦ, который вызывает образование «царапин» на эндотелии сосудов, повышает продукцию в нем тканевого фактора. Защищаясь, организм пытается «заклеить» поврежденное место сначала кровяными тромбами, затем бляшками холестерина. Помимо этого ГЦ способен активировать митогенную активность сосудистых миоцитов, агрегационную активность тромбоцитов, а также блокировать эндотелиальную NO-синтазу, что проявляется нарушением регуляции тонуса сосудов, утолщением интимы/меди артерий, гиперплазией гладкомышечных клеток

и повышением тромбогенного риска [5]. Неровность внутренней поверхности сосуда создает условия для накопления еще больших количеств холестерина, ведет к уплотнению и закупориванию сосудов вследствие окислительного стресса, способствующего перекисному окислению белков и липидов за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы, нарушения эндотелийзависимой вазодилатации [6]. Процесс окисления гомоцистеина способствует окислению липопротеидов низкой плотности, что стимулирует процессы атерогенеза [3]. В присутствии гомоцистеина сосуды теряют свою эластичность, снижается их способность к дилатации, что в значительной степени обусловлено дисфункцией эндотелия. Сохранение адекватной гемодинамики является абсолютным условием нормальной работы внутренних органов. При витамин В₁₂-дефицитной анемии имеется генерализованность вовлечения в процесс различных органов и тканей организма. Значимость проблемы заключается в том, что прогноз как для качества жизни, так и самой жизни у больных с явлениями анемии во многом определяется изменениями, произошедшими в сердечно-сосудистой системе.

Цель настоящего исследования – изучить изменения у больных с витамин В₁₂-дефицитной анемией, произошедшие в сердечно-сосудистой системе под влиянием гипергомоцистеинемии.

Материал и методы исследования

Мы обследовали 124 больных с витамин В₁₂-дефицитной анемией: 30 мужчин и 94 женщины. Пациентов с анемией лёгкой и средней степени тяжести было 61 (средний возраст 65,75 ± 3,39 лет), с тяжелой анемией – 63 (средний возраст 62,62 ± 2,44 года). Средняя длительность заболевания от момента выявления снижения гемоглобина до настоящего исследования составила 4,96 ± 0,25 года. У 61 пациента анамнез заболевания был менее 2 лет (у 30 – с анемией средней степени тяжести и 31 – с тяжелой анемией), у 63 – превышал 2 года. При поступлении в стационар у больных тяжелой витамин В₁₂-дефицитной анемией уровень гемоглобина составил 45,64 ± 1,6 г/л, эритроцитов – 1,3 ± 0,06 · 10¹²/л, лейкоцитов – 4,0 ± 0,4 · 10⁹/л и тромбоцитов – 133,7 ± 11,45 · 10⁹/л. У 72 пациентов гематологическая картина заболевания протекала без классической трёхростковой цитопении: в 29 случаях имелась двухростковая и в 23 – одноростковая цитопения. Все больные получали терапию цианокобаламином внутримышечно. Первоначально суточная доза препарата составляла 500–800–1000 мкг. При нарастании уровня гемоглобина доза снижалась до 200–400 мкг/сутки. Кроме того, для терапии также использовались витамины В₁, В₆ внутримышечно, фолиевая кислота внутрь. В зависимости от длительности заболевания больные были разделены на две группы: со сроком болезни до 2 лет (первая группа) и более 2 лет (вторая группа).

Исследования на пациентах выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). Для изучения состояния центральной гемодинамики (ЦГД) использовали двухмерную эхокардиографию. Допплерографическое исследование выполняли в состоянии относительного покоя из апикального и парастернального доступов на аппарате «Hitachi EUB 515 plus» (Япония) по стандартной методике [4]. Для изучения уровня гомоцистеина плазмы крови использовали одностадийный иммунофлюоресцентный метод на аппарате «Амеркар» (Великобритания) с использованием реактивов фирмы «Амеркар». Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета компьютерных программ Statistica 7. Проверка нормальности выборок осуществлялась с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса. Рассчитывались средняя выборка и ошибка средней. Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов с витамин В₁₂-дефицитной анемией были выявлены высокие объёмно-скоростные показатели ЦГД и повышенный уровень гомоцистеина (таблица).

Средняя концентрация ГЦ в плазме в зависимости от длительности заболевания существенно не изменялась при средней степени тяжести анемии (21,4 ± 2,3 мкмоль/л и 23,8 ± 2,5 мкмоль/л соответственно). У пациентов с тяжёлой анемией уровень ГЦ также практически не отличался от больных со средней тяжестью (29,4 ± 2,8 мкмоль/л против 31,7 ± 2,1 мкмоль/л). Однако у больных с длительностью заболевания до 2 лет средний уровень ГЦ был ниже, чем в сопоставимой по полу и возрасту группе пациентов с тяжёлой анемией: 21,4 ± 2,3 и 29,4 ± 2,8 мкмоль/л, $p < 0,05$. При этом гипергомоцистеинемия наблюдалась у 43% обследованных с анемией средней тяжести против 50% при тяжёлой анемии. Снижение уровня ГЦ при повторном обследовании спустя 4 месяца после начала терапии было отмечено только у тех больных, в терапии которых использовались витамины группы В.

В нашем исследовании гипергомоцистеинемия в контрольной группе встречалась в 8,6%. По степени тяжести гипергомоцистеинемия классифицировалась на незначительную (до 25 мкмоль/л); умеренную (25–50 мкмоль/л) и выраженную (более 50 мкмоль/л). Выраженной гипергомоцистеинемии в контрольной группе не было выявлено. Средняя концентрация ГЦ в плазме в целом по группе здоровых лиц составила 12,7 ± 0,9 мкмоль/л. У мужчин и женщин пожилого возраста этот показатель составил соответственно 13,4 ± 4,4

и $11,6 \pm 3,4$ мкмоль/л. В старческом возрасте влияние пола на содержание ГЦ в плазме нивелировалось. У всех пациентов с V_{12} -дефицитной анемией частота встречаемости гипергомоцистеинемии и средние уровни ГЦ статистически значимо превышали соответствующие показатели в контрольной группе. Частота выявления гипергомоцистеинемии у пациентов с V_{12} -дефицитной анемией длительностью более 2-х лет была достоверно выше не только показателя в контрольной группе (51% против 9,6%, $p < 0,001$), но и величины этого показателя у больных с длительностью заболевания менее 2-х лет (51% против 29%, $p = 0,01$).

органов и тканей кислородом. При витамин V_{12} -дефицитной анемии легкой и средней степени тяжести длительностью до 2-х лет повышение МОК зависит в равной степени как от увеличения УО, так и ЧСС. У больных с тяжелой витамин V_{12} -дефицитной анемией увеличение МОК происходит, прежде всего, за счет ЧСС и в меньшей степени – вследствие повышения УО сердца. Возникший гиперкинетический тип системной гемодинамики сопровождается усилением сократительной способности миокарда. Это ведёт к увеличению нагрузки на миокард, его перегрузке сопротивлением, развитию гипертрофии с последующей

Показатели центральной гемодинамики и гомоцистеина плазмы у больных витамин V_{12} -дефицитной анемией, $M \pm m$

Показатель	Контроль	Витамин V_{12} -дефицитная анемия			
		длительностью менее 2 лет		длительностью более 2 лет	
		средней тяжести	тяжелая	средней тяжести	тяжелая
Ударный объем, мл	$73,7 \pm 3,3$	$93,1 \pm 4,3^{**}$ $81,3 \pm 4,2^{*\#}$	$96,9 \pm 3,9^{**}$ $82,4 \pm 4,6^{*\#}$	$54,5 \pm 4,8^{**\wedge}$ $62,1 \pm 4,1^{*\#\wedge}$	$44,3 \pm 3,7^{**\wedge}$ $60,1 \pm 4,5^{*\#\wedge}$
Минутный объем, л/мин	$5,2 \pm 0,1$	$7,4 \pm 0,3^{**}$ $5,8 \pm 0,3\#$	$8,2 \pm 0,3^{**}$ $6,8 \pm 0,3^{*\#}$	$4,6 \pm 0,3^{\wedge}$ $4,7 \pm 0,3^{\wedge}$	$4,7 \pm 0,2^{\wedge}$ $4,2 \pm 0,3^{\wedge}$
Систолический индекс, л/мин/м ²	$2,8 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,2^{**}$ $3,2 \pm 0,3^{*\#}$	$4,6 \pm 0,1^{**}$ $3,4 \pm 0,2^{*\#}$	$2,6 \pm 0,2^{\wedge}$ $2,6 \pm 0,2^{\wedge}$	$2,4 \pm 0,1^{\wedge}$ $2,3 \pm 0,2^{\wedge}$
РИЛЖ, кгм/мин/м ²	$3,7 \pm 0,1$	$6,6 \pm 0,2^{*}$ $3,7 \pm 0,1\#$	$6,8 \pm 0,2^{*}$ $4,4 \pm 0,1^{*\#}$	$3,9 \pm 0,2^{\wedge}$ $3,2 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,2^{\wedge}$ $3,1 \pm 0,1^{\wedge}$
УПСС усл. ед.	$33,2 \pm 1,1$	$26,9 \pm 3,1^{*}$ $31,8 \pm 2,7^{*}$	$26,9 \pm 3,3^{*}$ $31,3 \pm 3,2^{*}$	$41,8 \pm 3,1^{\wedge}$ $40,4 \pm 3,1^{\wedge}$	$47,2 \pm 2,4^{**\wedge}$ $43,8 \pm 1,8^{**\wedge}$
Гомоцистеин мкмоль/мл	$12,7 \pm 0,9$	$21,4 \pm 2,3^{*}$ $12,7 \pm 0,2\#$	$29,4 \pm 2,8^{*}$ $16,2 \pm 0,4^{*\#}$	$23,8 \pm 2,5^{*}$ $18,2 \pm 0,5^{*\#\wedge}$	$31,7 \pm 2,1^{*}$ $19,3 \pm 0,7^{*\#\wedge}$

Примечания: РИЛЖ – рабочий индекс левого желудочка, УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление. В числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения. Звездочка означает разница по сравнению с контролем * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; # – различия показателей больных до и после лечения $p < 0,05$, ^ – разница с показателями «менее 2 лет» $p < 0,05$.

Корреляционный анализ показал связь уровня ГЦ с дефицитом витамина V_{12} в плазме крови ($r = 0,5$, $p = 0,0001$) у больных с непродолжительным анамнезом и у больных с длительностью заболевания более 2-х лет ($r = 0,4$, $p = 0,05$). Тот факт, что длительность заболевания влияет на уровень ГЦ, представляется важным с позиции профилактики гипергомоцистеинемии.

Как видно из представленных в таблице данных, у больных витамин V_{12} -дефицитной анемией обращает на себя внимание отсутствие адекватной реакции периферических сосудов на увеличение ударных величин сердца. То есть основной формой приспособительной реакции системы кровообращения в условиях гипоксии является появление гиперкинетического типа ЦГД, направленного на адекватное снабжение

дилатацией. При длительном течении (более 2-х лет), заболевания формируется уменьшение объемных показателей гемодинамики и сократительной способности миокарда, т.е. происходит включение неэкономного механизма регуляции гемодинамики. Проводимая терапия у больных с непродолжительным анамнезом позволяла достигнуть нормализации сократительной способности миокарда, однако при длительном течении заболевания это приводило к снижению сердечного кровотока и, как следствие, к депрессии сократительной функции миокарда, что свидетельствует о сформировавшейся у них вторичной кардиомиопатии, резистентной к лечению.

Общеизвестно, что витамины группы В обладают антиоксидантными свойствами, антисклеротическим эффектом, а также как

кофакторы многих ферментов способны улучшать трофику кардиомиоцитов и сосудистой стенки [2, 3]. В последние годы была показана роль гипергомоцистеинемии как независимого фактора сосудистого риска. Установлена гомоцистеинзависимая индукция образования свободных радикалов, снижение синтеза эндотелиального NO, что приводит к снижению вазодилатирующей способности сосудов, атеро- и тромбогенезу [5]. Показано, что комбинация витаминов В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты позволяет на 60–80% снизить уровень гомоцистеина [6]. Можно полагать, что такая терапия в определенной степени способствует улучшению эндотелиальной функции и нормализации окислительно-антиокислительного баланса при гипертонической болезни за счет снижения степени гипергомоцистеинемии. Таким образом, включение витаминов В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты в комплексную терапию витамин В₁₂-дефицитной анемии сопровождается дополнительным мягким позитивным влиянием препарата на кардиальные составляющие регуляции системной гемодинамики. Оптимизация кардиального статуса связана с улучшением тканевого метаболизма в сердце и гладких мышцах сосудов, коррекцией окислительного стресса, дисфункции эндотелия, липидного спектра. Все витамины группы В в лечебных дозах как активаторы энергетического метаболизма способствуют кардиопротекции и в конечном итоге — оптимизации лечения витамин В₁₂-дефицитной анемии.

Таким образом, выраженность гипергомоцистеинемии достоверно коррелировала с показателями удельного периферического сосудистого сопротивления. Уровень гомоцистеина в крови коррелирует с длительностью витамин В₁₂-дефицитной анемии (чем более длительный анамнез анемии, тем выше уровень гомоцистеина) и позволяет предполагать, что гипергомоцистеинемия является одним из важнейших факторов нарушения системного кровотока. В присутствии гомоцистеина сосуды теряют свою эластичность, снижается их способность к дилатации.

Список литературы

1. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2002. – № 1. – С. 65–71.
2. Жилкова Н.Н., Заика С.Н., Сейдидов В.Г. Особенности центральной гемодинамики и биохимических изменений при витамин В₁₂ дефицитной анемии у пожилых пациентов // Тихоокеан. мед. журн. – 2010. – № 1. – С. 21–23.
3. Сидоренко Г.И., Мойсенко А.Г., Колядко М.Г. и др. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 56–61.
4. Фегенбаум Г. Эхокардиография. – М.: Наука, 1999 – 356 с.
5. Elijahu H. Mizrahi, D.W. Jacobsen, R. P. Fridland. Plasma Homocysteine: A new risk factor for Alzheimers Disease? // JMA J. – 2002. – Vol. 4. – № 60. – P. 187–190.
6. Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., Cummings M. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. // Br J Diabetes Vasc Dis. – 2003. – Vol. 3. – № 5. – P. 334–405.

References

1. Barkagan Z.S., Kostjuchenko G.I., Kotovshhikova E.F. Gipergomocisteinemija kak samostojatel'nyj faktor riska porazhenija i trombirovaniija krovenosnyh sosudov. // Patologija krovoobrashhenija i kardiokirurgija. 2002. no. 1. pp. 65–71.
2. Zhilkova N.N., Zaika S.N., Sejidov V.G. Osobennosti central'noj gemodinamiki i biohimicheskijh izmenenij pri vitamin В12 deficitnoj anemii u pozihlyh pacientov // Tihookean. med. zhurn. 2010. no. 1. pp. 21–23.
3. Sidorenko G.I., Mojsenok A.G., Koljadko M.G. i dr. Rol' gomocisteina v trombo- i aterogeneze. Vozmozhnosti i perspektivy vitaminnoj korrekcii // Kardiologija. 2001. no. 3. pp. 56–61.
4. Fegenbaum G. Jehokardiografija. M.: Nauka, 1999 356 p.
5. Elijahu H. Mizrahi, D.W. Jacobsen, R.P. Fridland. Plasma Homocysteine: A new risk factor for Alzheimers Disease? // JMA J. 2002. Vol. 4. № 60 pp. 187–190.
6. Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., Cummings M. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. // Br J Diabetes Vasc. Dis. 2003. Vol. 3. no. 5. pp. 334–405.

Рецензенты:

Невзорова В.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии ФПК и ИПС, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток;

Соляник Е.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 06.03.2015.