

С.В. Шевчук
І.П. Кувікова

Науково-дослідний інститут
реабілітації інвалідів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова, Вінниця

Ключові слова:

антифосфоліпідний синдром,
статус вітамінів B_9 та B_{12} ,
ураження судин.

СТАТУС ВІТАМІНІВ B_9 ТА B_{12} У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ, ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА УРАЖЕННЯМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Встановлено, що забезпеченість пацієнтів із антифосфоліпідним синдромом (АФС) вітамінами B_9 та B_{12} достовірно нижча, ніж у практично здорових осіб. Дефіцит або маргінальну забезпеченість вітамінами B_9 і B_{12} реєструють у 13,5 та 18,9% практично здорових осіб та у 35,4 та 41,6% хворих на АФС, причому в останніх — у 22% випадків наявна полівітамінна недостатність. Доведено, що рівень гомоцистеїну тісно пов'язаний зі статусом зазначених вітамінів. Так, серед хворих з оптимальною забезпеченістю вітамінами B_9 та B_{12} гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) виявлено у 30,6 та 26,4% осіб відповідно, а серед хворих із недостатністю за одним із цих вітамінів — у 63,6 та 75,8% випадків. Окрім ГГЦ, статус вітамінів B_9 та B_{12} асоціюється з рівнем С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-6, меншою мірою з віком та вмістом ліпідів і не залежить від рівнів антифосфоліпідних антитіл. Також продемонстровано зв'язок дефіциту вітамінів B_9 та B_{12} зі структурно-функціональними змінами в судинах, максимальні зміни в яких наявні у пацієнтів із комбінованою вітамінною недостатністю.

Мікронутрієнтна недостатність — досить поширене явище як серед населення економічно розвинутих країн, так і України (Чернухина Л.А. та співавт., 1997; Fakhzadeh H. et al., 2006). Це цілком стосується і вітамінів групи В, а саме — дефіциту кобаламіну (вітамін B_{12}) та фолієвої кислоти (вітамін B_9), недостатнє забезпечення якими тісно пов'язане з ризиком широкого спектра несприятливих для життя (вроджені дефекти плода, серцево-судинні ускладнення, остеопороз, онкологічні захворювання та когнітивні розлади) подій у загальній популяції (Gonzalez-Gross M. et al., 2007; Fimognari F. et al., 2009). У багатьох випадках ці ризики проявляються тісно пов'язаним із дефіцитом зазначених вітамінів підвищенням концентрації в сироватці крові гомоцистеїну (ГЦ) (Fakhzadeh H. et al., 2006; Selhub J., 2008; Brezovska-Kavrakova J., 2013). Так, за даними мультицентрових досліджень, в Європі низький статус фолату у чоловіків асоційований зі 50% зростанням ризику серцево-судинної патології у осіб з гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ), а тривале застосування фолієвої кислоти не лише знижувало рівень ГЦ на 25%, але й додатково на 7% знижувало ризик судинних уражень (Verhoef P. et al., 1999; Hojoleanu C. et al., 2007). Однією з основних причин зниження засвоюваності вітамінів є вік хворих (Postiglione A. et al., 2001; Papandreou D. et al., 2006). Зокрема, в осіб похилого та старечого віку з високою частотою (від 24 до 62%) реєструють ГГЦ, яка супроводжується у 23–62% дефіцитом вітамінів B_9 та B_{12}

(Herrmann W. et al., 2000). Результати досліджень, проведених на грецькій популяції дітей віком 6–15 років, свідчать, що у 15,4% осіб виявляється дефіцит або маргінальна недостатність вітамінів B_9 та B_{12} , і саме серед них накопичується основна маса осіб із підвищеним рівнем ГЦ (Papandreou D. et al., 2006).

Однак, в якій мірі забезпеченість вітамінами пов'язана з ГГЦ та ураженнями серцево-судинної системи у хворих на антифосфоліпідний синдром (АФС), залишається нез'ясованим. Невивченим також є питання про поширеність дефіциту вітамінів в українській популяції хворих на АФС.

Мета роботи — оцінити забезпеченість вітамінами B_9 та B_{12} хворих на АФС та осіб контрольної групи й оцінити їх зв'язок зі структурно-функціональним станом серцево-судинної системи.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням перебували 82 хворих, серед яких 34 (41,6%) пацієнти із первинним антифосфоліпідним синдромом (ПАФС) та 48 (58,4%) — зі вторинним антифосфоліпідним синдромом (ВАФС). Групи учасників дослідження були зіставні за віком і тривалістю захворювання. Контрольну групу становили 37 практично здорових осіб.

Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних класифікаційних критеріїв 2006 р. (Myakis S. et al., 2006). Лабораторна оцінка антитіл до фосфоліпідів включала визначення антитіл до кардіоліпіну ізотипу

IgG та сумарних антитіл до β_2 -глікопротеїну-1. Вміст антикардіоліпінових антитіл ізотипу IgG визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Trinity Biotech Captia», США — Ірландія. Вміст антитіл до β_2 -глікопротеїну-1 класів IgG, IgA, IgM визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «ORGenTec GmbH», Німеччина.

Вміст загального ГЦ, розчинного тромбомодуліну (sCD141), С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну (ІЛ)-6 та ендотеліну-1 визначали імуноферментними методами за наборами «Homocysteine EIA» («Axis-Shield», Англія), «Human CD141 ELISA» («Diacclone», France), «hsCRP ELISA» («DRG», США), «IL-6 ELISA» («Diacclone», Франція), «Endothelin-1» («Cormay», Англія) відповідно до інструкцій фірм-виробників на аналізаторі «STAT FAX 303/PLUS».

Вміст фолієвої кислоти в сироватці крові визначали мікробіологічним методом за набором «Folic Acid Vitamin B₉ Microbiological Test Kit» («Alpco Diagnostics»). Рівень фолієвої кислоти >6 мкг/л розглядався як нормальний, у межах 3–6 мкг/л — як гранично знижений, <3 мкг/л — як дефіцитний (Спиричев В.Б., 1984; Carmel R. et al., 2003).

Вміст кобаламіну (вітаміну В₁₂) у сироватці крові визначали імунохімічним методом з електрохемилюмінесцентною детекцією (ECLIA) (референтний інтервал — 191,0–663,0 пг/мл). Рівень кобаламіну >200 пг/мл розглядався як норма, у межах 200–300 пг/мл — як гранично знижений, <200 пг/мл — як дефіцитний (Спиричев В.Б., 1984; Pennypacker L.C. et al., 1992; Carmel R. et al., 2003).

Показники загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові досліджували за стандартно прийнятою методикою. Значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} \cdot (0,45 \cdot \text{ТГ}).$$

Для вивчення функції ендотелію використовували ехолокацію високого розрізнення та доплерографію плечової артерії, яку виконували, як описано D. Selermajer та співавторами (1992). Товщину комплексу інтима — медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) визначали під час сканування загальної сонної артерії у В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу при максимальному збільшенні. Ступінь атеросклеротичного ураження судин та наявність атеросклеротичної бляшки (АБ) оцінювали за I. Wendelhag та співавторами (1993). Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм «Microsoft Excel» для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за t-критерієм Стюдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати представлені як $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень засвідчили, що у практично здорових осіб контрольної групи вміст фоліє-

вої кислоти у сироватці крові в середньому становив $8,89 \pm 0,51$ нг/мл (95% довірчий інтервал (СІ) 3,48–13,7 нг/мл) (табл. 1). У контрольній групі оптимальну забезпеченість (>6 нг/мл) фолієвою кислотою реєстрували у 81% осіб, маргінальну забезпеченість (3–6 нг/мл) — у 19%. У групі осіб зі значною недостатністю фолієвої кислоти (рівень вітаміну В₉ у сироватці крові <3 нг/мл) не виявлено. Наявність АФС асоціювалась із погіршенням забезпеченості вітамінами В₉ та В₁₂. У хворих з АФС реєстрували суттєве зниження вмісту фолієвої кислоти в сироватці крові — у середньому по групі на 28,9% (95% СІ 2,59–12,3 нг/мл). Частка осіб з оптимальним рівнем фолієвої кислоти в цій групі була достовірно меншою (в 1,4 раза), ніж у групі контролю, натомість зростала (в 1,7 раза) частка осіб з маргінальною його недостатністю, і майже у 10% осіб реєстрували вітамінно-дефіцитний стан (рівень фолієвої кислоти <3 нг/мл).

Таблиця 1
Показники забезпеченості фолієвою кислотою у практично здорових осіб та хворих на ПАФС та ВАФС

Характеристика групи	Фолієва кислота, нг/мл ($M \pm m$)	Рівень фолієвої кислоти — частота виявлення, n (%)		
		оптимальний (>6 нг/мл)	гранично знижений (3–6 нг/мл)	низький (<3 нг/мл)
1 Контроль, n=37	8,89±0,51	30 (81,1)	7 (18,9)	0 (0,0)
2 Хворі на АФС, n=82	6,32±0,30	49 (58,3)	27 (32,1)	8 (9,5)
$p_{1,2}$	<0,001	<0,05	>0,05	<0,05
У тому числі				
3 Хворі на ВАФС, n=48	6,04±0,38	27 (56,3)	16 (33,3)	5 (10,4)
4 Хворі на ПАФС, n=34	6,71±0,47	22 (64,7)	9 (26,5)	3 (8,8)
$p_{3,1}$	<0,01	<0,05	>0,05	<0,05
$p_{4,1}$	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
$p_{3,4}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

У пацієнтів із ВАФС вміст фолієвої кислоти був на 32,1% нижчим, ніж у групі контролю, а частка хворих з аберантними рівнями вітаміну В₉ (<6 нг/мл) зростала до 43,7%. Водночас у хворих на ПАФС вміст фолієвої кислоти менш суттєво (на 25,4%) відрізнявся від такого у контролі. Серед хворих на ПАФС частка осіб з аберантними рівнями фолієвої кислоти становила 35,3% і була меншою в 1,2 раза, ніж серед хворих на ВАФС.

У практично здорових осіб контрольної групи вміст кобаламіну у сироватці крові в середньому становив $445 \pm 18,1$ пг/мл (95% СІ 272–622 пг/мл) (табл. 2). У контрольній групі оптимальну забезпеченість (>300 пг/мл) кобаламіном реєстрували у 86,5% осіб, маргінальну забезпеченість (200–300 пг/мл) — у 13,5%. У групі контролю осіб із дефіцитом кобаламіну (рівень вітаміну В₁₂ у сироватці крові <200 пг/мл) не виявлено. Водночас у хворих на АФС реєстрували суттєве зниження вмісту кобаламіну в сироватці крові — в середньому по групі на 21,1% (95% СІ 148–562 пг/мл). Частка осіб з оптимальним рівнем кобаламіну в цій групі була достовірно меншою в 1,3 раза, ніж у групі контролю, зростала в 1,7 раза частка осіб з його маргінальною недостатністю, а у 12% — реєстрували дефіцит цього вітаміну (рівень кобаламіну в сироватці крові <200 пг/мл).

Показники забезпеченості кобаламіном у хворих на ВАФС виявилися достовірно гіршими, ніж у пацієнтів із ПАФС. Так, у хворих на ВАФС вміст кобаламіну в середньому був на 26,7% нижчим (95% СІ 140–559 пг/мл), ніж у групі контролю. У хворих на ПАФС вміст кобаламіну був на 13,0% нижчим (95% СІ 202–565 пг/мл), ніж у контролі, але на 18,7% вищим, ніж у осіб із ПАФС. Частка осіб з аберантними рівнями вітаміну В₁₂ (<300 нг/мл) у групі хворих на ВАФС становила 45,8%, в той час як серед пацієнтів із ПАФС — 20,6% відповідно. Натомість, частка осіб з оптимальними рівнями кобаламіну в групі пацієнтів із ПАФС була достовірно вищою (в 1,5 раза), ніж у групі хворих на ВАФС.

У групі контролю оптимальну забезпеченість фолатом (>6 нг/мл) та кобаламіном (>300 пг/мл) реєстрували у 75,7% осіб, в той час як маргінальне зниження одного з вітамінів виявляли у 16,2%, а обох вітамінів — у 8,1% (табл. 3). Водночас серед хворих на АФС достовірно зменшувалася частка осіб з оптимальною забезпеченістю фоліевою кислотою та кобаламіном, проте вдвічі зростала частка з комбінованою вітамінною недостатністю (вміст фолату та кобаламіну <6 нг/мл та 300 пг/мл відповідно).

Встановлено, що серед хворих на ВАФС частка осіб з оптимальною забезпеченістю вітамінами В₉ та В₁₂ достовірно менша у 1,6 раза, ніж серед пацієнтів із ПАФС, натомість виявляли стійку тенденцію до зростання частки осіб з комбінованою недостатністю кобаламіну та фоліевої кислоти.

Аналіз показників статусу вітамінів в осіб контрольної групи та хворих на АФС залежно від статі наведено в табл. 4. Нами не виявлено суттєвих відмінностей

статусу кобаламіну та фоліевої кислоти в контрольній групі залежно від статі, що підтверджувалося тенденцією до різниці між рівнями кобаламіну та фоліевої кислоти у жінок та чоловіків.

Досліджено віковий аспект відмінностей у статусі кобаламіну та фоліевої кислоти в контрольній групі та у хворих на АФС (табл. 5). Виявилося, що у здорових осіб віком старше 45 років виникає тенденція до погіршення забезпеченості вітамінами В₁₂ та В₉. Зокрема, в осіб віком старше 45 років рівні кобаламіну та фоліевої кислоти були в середньому нижчими на 5% порівняно з групою 30–45 років і на 15,9 та 14,3% відповідно — порівняно з групою до 30 років.

У хворих на АФС забезпеченість вітамінами (особливо вітаміном В₁₂) з віком погіршувалася значно більшою мірою та значно раніше, ніж у здорових осіб. Зокрема, рівні кобаламіну у пацієнтів із АФС віком 30–45 років знижувалися на 18,2%, а у хворих старше 45 років — на 45% (p<0,05). У хворих на АФС істотно посилювалася кореляційна залежність між віком та рівнем кобаламіну (r=0,34). Після 45 років суттєво погіршувалась і забезпеченість фоліевою кислотою, про що свідчить зниження рівня вітаміну В₉ в цій групі на 53,6%, порівняно із хворими віком до 30 років.

Ми зробили спробу пов'язати зміни у статусі вітамінів В₉, В₁₂ з маркерами запального процесу та рівнями різного класу антифосфоліпідних антитіл (АФЛАТ) (табл. 6). Виявилося, що вітамінна недостатність тісно асоціюється з активністю запального процесу, про що свідчило зростання рівнів СРП (на 8–46% відповідно) та ІЛ-6 (на 36–71% відповідно) за наявності дефіциту хоча б одного з досліджених вітамінів, порівняно з групою хворих із їх нормальним рівнем.

Таблиця 2

Показники забезпеченості кобаламіном у практично здорових осіб та хворих на ПАФС та ВАФС

Характеристика групи	Кобаламін, пг/мл (M±m)	Частота виявлення рівня кобаламіну, n (%)		
		оптимальний (> 300 пг/мл)	гранично знижений (200–300 пг/мл)	низький (<200 пг/мл)
1 Контроль, n=37	445±18,1	32 (86,5)	5 (13,5)	0 (0,0)
2 Хворі на АФС, n=82	351±14,3	53 (64,6)	19 (23,2)	10 (12,2)
p _{1,2}	<0,01	<0,05	>0,05	<0,05
У тому числі				
3 Хворі на ВАФС, n=48	326±18,9	26 (54,2)	13 (27,1)	9 (18,7)
4 Хворі на ПАФС, n=34	387±20,9	27 (79,4)	6 (17,6)	1 (3,0)
p _{3,1}	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p _{4,1}	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{3,4}	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Таблиця 3

Частота комбінованої вітамінної недостатності у практично здорових осіб та хворих на ПАФС та ВАФС

Характеристика групи	Оптимальна забезпеченість		Вітамінна недостатність, n (%)	
	фолієва кислота >6 нг/мл; кобаламін >300 пг/мл	фолієва кислота ≤6 нг/мл; кобаламін ≤300 пг/мл	фолієва кислота ≤6 нг/мл; кобаламін >300 пг/мл	фолієва кислота >6 нг/мл; кобаламін ≤300 пг/мл
1 Контроль, n=37	28 (75,7)	3 (8,1)	4 (10,8)	2 (5,4)
2 Хворі на АФС, n=82	38 (46,3)	18 (22,0)	15 (18,3)	11 (13,4)
p _{1,2}	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05
У тому числі				
3 Хворі на ВАФС, n=48	18 (37,5)	13 (27,1)	8 (16,7)	9 (18,7)
4 Хворі на ПАФС, n=34	20 (58,8)	5 (14,7)	7 (20,6)	2 (5,9)
p _{3,1}	<0,01	<0,05	>0,05	<0,05
p _{4,1}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{3,4}	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Таблиця 4
Статеві відмінності показників статусу вітамінів В₉ та В₁₂ у практично здорових осіб та хворих на АФС

Показник	Контрольна група		Хворі на АФС	
	Чоловіки (n=6)	Жінки (n=31)	Чоловіки (n=17)	Жінки (n=65)
Фолієва кислота, нг/мл	8,1±1,60	9,0±0,58	5,9±0,69	6,4±0,33
Особі з низьким рівнем, n (%)	0	0	2 (11,8)	6 (9,2)
Кобаламін, пг/мл	429,0±70,6	452,1±18,1	328,6±36,1	357,7±15,5
Особі з низьким рівнем, n (%)	0	0	4 (23,6)	6 (9,2)

Таблиця 5
Статус фолієвої кислоти та кобаламіну в осіб контрольної групи та хворих на АФС різного віку

Показник	Вік, років			Кореляція з віком
	<30	30–45	>45	
Особі контрольної групи, n=37				
Число спостережень	n=12	n=11	n=14	–
Фолієва кислота, нг/мл	9,6±0,77	8,8±0,92	8,4±0,97	0,17
Кобаламін, пг/мл	481,9±26,9	442,2±33,9	415,9±31,7	0,15
Хворі на АФС, n=82				
Число спостережень	n=9	n=51	n=22	–
Фолієва кислота, нг/мл	8,6±1,44	6,2±0,33	5,6±0,49*	0,21
Кобаламін, пг/мл	428,1±27,9	362,4±17,4*	295,6±29,6*	0,34#

*Вірогідні відмінності щодо осіб віком <30 років; #вірогідні значення коефіцієнта кореляції.

Водночас АФЛ-АТ суттєво не впливали на забезпеченість вітамінами хворих на АФС. Відзначали лише тенденцію до збільшення різного класу АФЛ-АТ в осіб із недостатністю одного з вітамінів чи поєднаною вітамінною недостатністю.

Порушення статусу вітамінів В₉ та В₁₂ у хворих на АФС асоціювалось із формуванням ГГЦ більше ніж у 60% випадків (табл. 7). За середніми величинами вміст ГЦ у хворих на АФС з недостатністю фолієвої кислоти та кобаламіну виявився достовірно

вищим на 27,5 та 35,0%, ніж у хворих із оптимальною забезпеченістю цими вітамінами. Кореляційний аналіз засвідчив наявність достовірних обернених зв'язків середньої сили між рівнем ГЦ та вмістом вітамінів В₉ та В₁₂ у сироватці крові у хворих на АФС ($r=-0,40$ та $-0,35$ відповідно). Зазначимо, що у хворих на ПАФС між рівнем ГЦ та вмістом фолату виявлявся більш тісний зв'язок, ніж у осіб із ВАФС — коефіцієнти кореляції $r_{ПАФС}=-0,49$ та $r_{ВАФС}=-0,34$ відповідно.

Ми переконалися, що рівні ліпідів меншою мірою реагують на недостатність вітамінів, ніж вміст ГЦ, хоча і простежується певна залежність величин ліпідних факторів ризику від статусу цих вітамінів (табл. 8). Рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ у осіб із недостатністю одного з вітамінів та у осіб із полівітамінною недостатністю за середніми величинами були достовірно вищими, ніж у осіб з оптимальним вітамінним статусом. Зокрема, у хворих із полівітамінною недостатністю рівень ТГ на 14,2% перевищував такий в осіб із дефіцитом вітамінів В₉ та В₁₂ та на 25,7% — у хворих із вітамінним оптимумом. Що стосується середніх рівнів ХС ЛПВЩ, то в останній групі він був вищим на 10%, ніж у групі хворих із полівітамінною недостатністю.

Порушення забезпеченості вітамінами В₉ та В₁₂ у сироватці крові у пацієнтів з АФС супроводжувалося достовірним зростанням вмісту sCD141 і тенденцією до підвищення вмісту ендотеліну-1 (табл. 9). Між рівнем sCD141 та вмістом фолієвої кислоти реєстрували достовірний обернений кореляційний зв'язок.

Встановлено, що дефіцит вітамінів В₉, В₁₂ супроводжується суттєвим потовщенням стінок ЗСА (табл. 10). Так, у хворих з ізольованим дефіцитом фолієвої кислоти та кобаламіну товщина КІМ ЗСА була відповідно на 7 та 17% більшою, ніж така у хворих з оптимальним рівнем цих вітамінів. Вірогідне зростання КІМ ЗСА реєстрували у осіб із комбінованою вітамінною недостатністю. Зокрема, у хворих з поєд-

Таблиця 6
Зв'язок між статусом вітамінів В₉, В₁₂ та рівнем СРП, ІЛ-6 і концентрацією АФЛ-АТ у пацієнтів із АФС

Характеристика групи	Оптимальна забезпеченість		Вітамінна недостатність, n (%)	
	фолієва кислота >6 нг/мл; кобаламін >300 пг/мл	фолієва кислота ≤6 нг/мл; кобаламін ≤300 пг/мл	фолієва кислота ≤6 нг/мл; кобаламін >300 пг/мл	фолієва кислота >6 нг/мл; кобаламін ≤300 пг/мл
1 Хворі на АФС, n=82	38 (46,3)	18 (22,0)	15 (18,3)	11 (13,4)
Взаємозв'язок із маркерами запалення				
2 СРП, мг/л	5,63±0,35	80,06±0,61*	6,07±0,65	7,75±0,60*
3 ІЛ-6, пг/мл	10,66±0,88	16,90±1,74*	14,51±2,26*	16,92±1,90*
Взаємозв'язок із рівнями антитіл до кардіоліпіну класу ІgG та антитіл до бета ₂ -глікопротеїну-1 класів ІgG, ІgA, ІgM				
4 Антикardіоліпінові антитіла класу ІgG	13,0±0,77	13,3±1,23	13,2±1,10	13,3±2,77
5 Антитіла до бета ₂ - глікопротеїну-1	70,2±7,10	72,5±12,1	49,9±10,6	93,5±10,7

У табл. 6, 8, 10: *вірогідні відмінності щодо групи з оптимальною забезпеченістю фолієвою кислотою >6 нг/мл і кобаламіном >300 пг/мл.

Таблиця 7
Рівень ГЦ та частота ГГЦ у хворих на АФС (n=82) залежно від забезпеченості фолатом та кобаламіном

Характеристика групи	ГЦ, мкмоль/л		Коефіцієнт кореляції
	M±m	ГЦ >15 мкмоль/л n (%)	
Рівень фолієвої кислоти (нг/мл)			
1 Оптимальний (>6 нг/мл), n=49	13,8±0,61	15 (30,6)	$r=-0,40$; $p<0,01$
2 Недостатність (≤6 нг/мл), n=33	17,6±0,85	21 (63,6)	$r_{ВАФС}=-0,34$; $p<0,05$
$r_{1,2}$	<0,01	<0,01	$r_{ПАФС}=-0,49$; $p<0,01$
Рівень кобаламіну (пг/мл)			
3 Оптимальний (>300 нг/мл), n=53	13,7±0,61	14 (26,4)	$r=-0,35$; $p<0,01$
4 Недостатність (≤300 нг/мл), n=29	18,5±0,75	22 (75,8)	$r_{ВАФС}=-0,33$; $p<0,05$
$r_{4,3}$	<0,01	<0,01	$r_{ПАФС}=-0,27$; $p<0,05$

наною вітамінною недостатністю величина КІМ ЗСА була на 18,5% більшою, ніж в осіб з оптимальним забезпеченням цих вітамінів.

Отримані нами дані свідчать, що дефіцит фолієвої кислоти та кобаламіну також асоціюється з погіршенням судинно-рухової функції плечової артерії (ПА). Так, у хворих із комбінованою вітамінною недостатністю показник ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) ПА після гіперемії був достовірно на 48,6% нижчим від такого в осіб з оптимальним забезпеченням вітамінів. Необхідно зазначити, що тенденція до погіршення ендотеліальної функції виявлялася навіть у хворих із дефіцитом лише одного з досліджуваних у сироватці крові вітамінів. Частка осіб з наявністю АБ, перенесеною транзиторною ішемічною атакою, інсультом, інфарктом міокарда та стенокардією у групах хворих із дефіцитом вітамінів, а особливо комбінованою вітамінною недостатністю, була вищою від такої в осіб з оптимальним рівнем фолієвої кислоти та кобаламіну.

Таким чином, нами встановлено, що у частини практично здорових осіб, і особливо у хворих на АФС, має місце незадовільне забезпечення вітамінами В₉, В₁₂. Дефіцит або маргінальну забезпеченість вітамінами В₉ і В₁₂ реєстрували у 13,5 та 18,9% практично здорових осіб та у 35,4 і 41,6% хворих на АФС. При цьому пацієнти із ВАФС були дещо гірше забезпечені вітамінами, ніж хворі на ПАФС. Так, у 79 та 64,7% хворих на ПАФС забезпеченість вітаміном В₉ та В₁₂ була в межах оптимальної, в той час як серед пацієнтів із ВАФС частка таких осіб становила всього лише від 54,2 до 56,3%. У контрольній групі маргінальне зниження одного з вітамінів виявляли у 16,2% осіб, а обох вітамінів — у 8,1%. Водночас серед хворих на АФС маргінальне зниження одного з вітамінів виявляли у 31,7%, обох вітамінів — у 22% осіб.

Нами не встановлено вірогідних відмінностей у статусі кобаламіну та фолієвої кислоти між жінками та чоловіками контрольної групи, водночас хворі

Таблиця 8

Зв'язок між статусом вітамінів В₉, В₁₂ та вмістом ліпідів у пацієнтів із АФС

Характеристика групи	Оптимальна забезпеченість		Вітамінна недостатність, n (%)	
	фолієва кислота >6 нг/мл; кобаламін >300 пг/мл	фолієва кислота ≤6 нг/мл; кобаламін ≤300 пг/мл	фолієва кислота ≤6 нг/мл; кобаламін >300 пг/мл	фолієва кислота >6 нг/мл; кобаламін ≤300 пг/мл
	1 Хворі на АФС (n=82), n (%)	38 (46,3)	18 (22,0)	15 (18,3)
Показники ліпідного обміну				
2 ЗХС, ммоль/л	5,6±0,16	6,6±0,25*	6,0±0,20	5,9±0,34
3 ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,1±0,05	1,0±0,08	1,0±0,07	1,0±0,06
4 ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,7±0,13	4,4±0,23*	4,0±0,21	4,0±0,33
5 ТГ, ммоль/л	1,9±0,17	2,6±0,14*	2,1±0,21	2,2±0,29

Таблиця 9

Вміст маркерів ендотеліальної дисфункції в сироватці крові у хворих на АФС (n=82) залежно від забезпеченості вітамінами В₉ та В₁₂

Характеристика групи за забезпеченістю вітамінами	sCD141, нг/мл		Ендотелін-1, пг/мл	
	M±m	>5,0 нг/мл, n (%)	M±m	>10 пг/мл, n (%)
	1 Оптимальна (фолієва кислота >6 нг/мл; кобаламін >300 пг/мл), n=38	4,15±0,28	11 (28,9)	7,93±0,71
2 Фолієва кислота ≤6 нг/мл, n=33	5,61±0,31	21 (63,6)	9,21±0,86	15 (45,5)
р _{1,2}	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05
3 Кобаламін ≤300 пг/мл, n=29	5,19±0,31	16 (55,1)	9,87±0,87	16 (55,1)
р _{3,1}	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
4 Фолієва кислота ≤6 нг/мл, кобаламін ≤300 пг/мл, n=18	5,35±0,42	10 (55,6)	9,64±1,08	9 (50,0)
р _{4,1}	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Коефіцієнт кореляції фолієва кислота – r ₁ , кобаламін – r ₂	r ₁ =-0,30; p<0,05		r ₁ =-0,12; p>0,05	
	r ₂ =-0,21; p>0,05		r ₂ =-0,19; p>0,05	

Таблиця 10

Зв'язок між статусом вітамінів В₉, В₁₂ та ЕЗВД ПА, товщиною КІМ ЗСА, наявністю АБ і тромботичними ускладненнями у хворих на АФС

Характеристика групи	Оптимальна забезпеченість		Вітамінна недостатність, n (%)	
	фолієва кислота >6 нг/мл; кобаламін >300 пг/мл	фолієва кислота ≤6 нг/мл; кобаламін >300 пг/мл	фолієва кислота >6 нг/мл; кобаламін ≤300 пг/мл	фолієва кислота ≤6 нг/мл; кобаламін ≤300 пг/мл
	1 Хворі на АФС (n=76), n (%)	33 (43,4)	15 (19,7)	10 (13,2)
Ураження судин				
2 КІМ ЗСА (мм)	0,81±0,03	0,87±0,04	0,95±0,06*	0,96±0,03*
3 Число осіб з КІМ ЗСА >0,90 мм, n (%)	8 (18,4)	5 (33,3)	6 (60,0)*	13 (72,2)*
4 ЕЗВД ПА, %	7,95±0,49	7,06±0,67	5,93±1,22	5,35±0,66*
5 Число осіб зі ЕЗВД ПА ≤8,0%, n (%)	11 (33,3)	7 (46,7)	6 (60,0)	13 (72,2)*
6 Наявність АБ, n (%)	8 (24,2)	4 (26,6)	4 (40,0)	10 (55,5)
7 Транзиторна ішемічна атака + ішемічний інсульт, n (%)	10 (30,3)	6 (40,0)	5 (50,0)	14 (77,7)*
8 Інфаркт міокарда +стенокардія, n (%)	8 (24,2)	4 (26,6)	4 (40,0)	8 (44,4)

на АФС жінки виявилися дещо краще забезпечені цими вітамінами. Наші висновки зіставні з даними літератури відносно більш глибокого дефіциту вітамінів у чоловіків, порівняно з жінками (Postiglione A. et al., 2001; Moriyama Y. et al., 2002). Результати свідчать, що з віком забезпеченість вітамінами B_9 та B_{12} як у здорових осіб, так і у хворих на АФС погіршується.

Ми зробили спробу пов'язати зміни у статусі вітамінів B_9 та B_{12} із метаболічними факторами судинних уражень у пацієнтів з АФС і, перш за все, з рівнем ГЦ. Отримано чіткі докази того, що рівень ГЦ тісно пов'язаний зі статусом кобаламіну та фолієвої кислоти. Так, серед хворих з оптимальною забезпеченістю вітамінами B_9 та B_{12} ГЦ відзначали відповідно у 30,6 та 26,4% осіб, а серед хворих із недостатністю одного з цих вітамінів — у 63,6 та 75,8% випадків. Додаткове підтвердження патогенетичної ролі вітамінів B_9 та B_{12} у формуванні ГЦ у хворих на АФС отримане при проведенні кореляційного аналізу ($r = -0,40$ та $-0,35$ відповідно).

Дослідженням встановлено, що рівні ліпідів меншою мірою, ніж вміст ГЦ, реагують на недостатність вітамінів. Порівняно з особами з оптимальним вітамінним статусом середні рівні ЗХС, ХС ЛПНЦ і ТГ у осіб з недостатністю одного з вітамінів виявляли тенденцію до зростання, а рівні ХС ЛПВЩ — тенденцію до зниження. Однак на рівні вірогідних змін зазначені порушення ліпідного обміну реєстрували переважно у осіб із полівітамінною недостатністю. Саме в цій групі реєстрували найвищі значення ЗХС, ХС ЛПНЦ і ТГ. Дані літератури також чітко свідчать про те, що зазначені вітаміни мають вплив на обмін ліпідів (Garcés P.A. et al., 2006; Mahalle N. et al., 2013). Зокрема, за даними N. Mahalle (2013), в осіб з ураженням коронарних артерій дефіцит вітамінів групи В має тісний зв'язок із концентрацією ХС ЛПНЦ і ТГ.

Як свідчать отримані нами дані, вагомим фактором, який асоціюється з порушеннями статусу вітамінів, виявилась активність запального процесу. Зокрема, у пацієнтів із полівітамінною недостатністю реєструють більш високі рівні СРП та ІЛ-6, ніж у хворих із недостатністю одного з вітамінів, чи особливо — осіб з оптимальним рівнем вітамінів. На наш погляд, однією з причин зниження вмісту зазначених вітамінів у сироватці крові, є їх підвищені витрати на забезпечення запального процесу (у разі ВАФС), або порушення їх засвоєння, що, без сумніву, погіршує перебіг АФС. Тісний асоціативний зв'язок мікронутрієнтної недостатності (дефіциту кобаламіну та фолієвої кислоти) з активністю захворювання спостерігали і у хворих на ревматоїдний артрит (Woolf K., Manore M.M., 2008; Mahalle N. et al., 2013).

Разом із тим статус вітамінів B_9 та B_{12} доволі слабо асоціювався з гіперпродукцією АФЛ-АТ.

Результати досліджень показали, що у пацієнтів із порушенням статусу вітамінів (тобто хворих із рівнем фолієвої кислоти ≤ 6 нг/мл та кобаламіну ≤ 300 пг/мл) достовірно частіше (в 1,9–2,2 раза), ніж у пацієнтів з оптимальним рівнем вітамінів, виявляли підвищення маркерів ендотеліальної дисфункції (sCD141 та ендотеліну-1).

Отримані нами дані свідчать, що структурно-функціональний стан судин у хворих на АФС також мав певну залежність від статусу вітамінів. Так, рівень ЕЗВД ПА виявляв стійку тенденцію до зниження, а товщина КІМ ЗСА вірогідно зростала в осіб із дефіцитом кобаламіну чи фолієвої кислоти порівняно з такою у хворих з оптимальним їх забезпеченням. Серед осіб з одночасним поєднанням дефіциту зазначених вітамінів потовщення КІМ ЗСА та погіршення судинно-рухової функції ПА відзначали ще частіше. На нашу думку, погіршення стану серця і судин певною мірою може бути пов'язаним не лише з дією традиційних факторів ризику судинних уражень, але й із дефіцитом вітамінів, що формується, який тісно асоціюється не лише зі збільшенням віку та ГЦ, але й із притаманним АФС активним запальним процесом та дисліпідемією.

ВИСНОВКИ

1. Забезпеченість вітамінами B_9 та B_{12} хворих на АФС достовірно нижча, ніж у практично здорових осіб. Дефіцит або маргінальну забезпеченість вітамінами B_9 і B_{12} реєструють у 13,5 та 18,9% практично здорових осіб і у 35,4 та 41,6% хворих на АФС, причому в останніх — у 22% випадків має місце полівітамінна недостатність.

2. Хворі на ВАФС порівняно з пацієнтами із ПАФС у 1,15–1,45 раза гірше забезпечені кобаламіном та фолієвою кислотою. Найтісніше статус вітамінів B_9 та B_{12} асоціюється з рівнем ГЦ, СРП та ІЛ-6, меншою мірою — з віком та вмістом ліпідів і не залежить від рівня АФЛ-АТ.

3. Рівні ендотеліну та sCD141, а також структурно-функціональні зміни у судинах (КІМ ЗСА, ЕЗВД ПА) у хворих на АФС тісно асоціюються з мікронутрієнтною недостатністю. Якщо у хворих з оптимальним рівнем вітамінів потовщення КІМ ЗСА, зниження ЕЗВД ПА виявляли у 33–60% випадках, то в осіб із дефіцитом кобаламіну чи фолієвої кислоти — у 72,2%. Максимальні зміни маркерів ендотеліальної дисфункції виникають у пацієнтів із комбінованим дефіцитом обох вітамінів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Спиричев В.Б.** (1984) Методы оценки и контроля витаминной обеспеченности населения. Наука, Москва, 170 с.
- Чернухина Л.А., Донченко Г.В., Задорина О.В. и др.** (1997) Витаминная обеспеченность детей в некоторых регионах Украины. Укр. биохим. журн., 69(2): 72–78.
- Brezovska-Kavrakova J., Krstevska M., Bosilkova G. et al.** (2013) Hyperhomocysteinemia and of Methylene tetrahydrofolate Reductase (C677T) Genetic Polymorphism in Patients with Deep Vein Thrombosis. Mater Sociomed., 25(3): 170–174.
- Carmel R., Green R., Rosenblatt D.S. et al.** (2003) Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program), 2003(1): 62–81.
- Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al.** (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet, 340: 1111–1115.
- Fakhrzadeh H., Ghotbi S., Pourebrahim R. et al.** (2006) Total plasma homocysteine, folate, and vitamin B_{12} status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003–2004)/a cross-sectional population based study. BMC Public Health, 13: 6–29.

Fimognari F.L., Loffredo L., Di Simone S. et al. (2009) Hyperhomocysteinemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 19(9): 654–659.

Garcés P.A., Morón de Salim A., Garcés A. et al. (2006) Lowering plasma homocysteine with vitamins B₆, B₁₂, and folic acid. Effect on lipids concentration in patients with secondary hyperlipoproteinemia type IV, with and without Lovastatin treatment. *Arch. Latinoam Nutr.*, 56(1): 36–42.

Gonzalez-Gross M., Sola R., Albers U. et al. (2007) B-vitamins and homocysteine in Spanish institutionalized elderly. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 77(1): 22–33.

Herrmann W., Schorr H., Bodis M. et al. (2000) Role of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid measurement for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects. *Eur. J. Clin. Invest.*, 30(12): 1083–1089.

Hotoleanu C., Porojan-luga M., Rusu M.L. et al. (2007) Hyperhomocysteinemia: clinical and therapeutic involvement in venous thrombosis. *Rom. J. Intern. Med.*, 45(2): 159–164.

Mahalle N., Kulkarni M.V., Garg M.K. et al. (2013) Vitamin B₁₂ deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease. *J. Cardiol.*, 61(4): 289–294.

Moriyama Y., Okamura T., Kajinami K. et al. (2002) Effects of serum B vitamins on elevated plasma homocysteine levels associated with the mutation of methylenetetrahydrofolate reductase gene in Japanese. *Atherosclerosis*, 164(2): 321–328.

Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi A. et al. (2006) International consensus statement on an updated of the classification criteria for the definite antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 4: 295–306.

Papandreou D., Mavromichalis I., Makedou A. et al. (2006) Total serum homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in a Greek school age population. *Clin. Nutr.*, 25(5): 797–802.

Pennypacker L.C., Allen R.H., Kelly J.P. et al. (1992) High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 40(12): 1197–1204.

Postiglione A., Milan G., Ruocco A. et al. (2001) Plasma folate, vitamin B₁₂, and total homocysteine and homozygosity for the C677T mutation of the 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase gene in patients with Alzheimer's dementia. A case-control study. *Gerontology*, 47(6): 324–329.

Postiglione A., Milan G., Ruocco A. et al. (2001) Plasma folate, vitamin B₁₂, and total homocysteine and homozygosity for the C677T mutation of the 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase gene in patients with Alzheimer's dementia. A case-control study. *Gerontology*, 47(6): 324–329.

Selhub J. (2008) Public health significance of elevated homocysteine. *Food Nutr Bull.*, 29(2): 116–125.

Verhoef P., Meleady R., Daly L.E. et al. (1999) Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease; effects of gender and menopausal status. European COMAC Group. *Eur. Heart J.*, 20(17): 1234–1244.

Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand J. (1993) Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler. Thromb.*, 13: 1404–1411.

Woolf K., Manore M.M. (2008) Elevated plasma homocysteine and low vitamin B₆ status in nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. *J. Am. Diet. Assoc.*, 108(3): 443–453.

СТАТУС ВИТАМИНОВ В₉ И В₁₂ У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ, СВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

С.В. Шевчук, И.П. Кувикова

Резюме. Установлено, что обеспеченность пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) витаминами В₉ и В₁₂ достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. Дефицит или маргинальную обеспеченность витаминами В₉ и В₁₂ регистрируют у 13,5 и 18,9% практически здоровых лиц и у 35,4 и 41,6% больных с АФС, причем у последних — в 22% случаев имеет место поливитаминовая недостаточность. Доказано, что уровень гомоцистеина тесно связан со статусом данных витаминов. Так, среди больных с оптимальной обеспеченностью витаминами В₉ и В₁₂ гипергомоцистеинемия (ГГЦ) выявлено в 30,6 и 26,4% соответственно, а среди больных с недостаточностью по одному из этих витаминов — в 63,6 и 75,8% случаев. Кроме ГГЦ, статус витаминов В₉ и В₁₂ ассоциируется с уровнем С-реактивного протеина и интерлейкина-6, в меньшей степени с возрастом и содержанием липидов и не зависит от уровней антифосфолипидных антител. Также продемонстрирована связь дефицита витаминов В₉ и В₁₂ со структурно-функциональными изменениями в сосудах, максимальные изменения в которых имеют место у пациентов с комбинированной витаминной недостаточностью.

стрируют у 13,5 и 18,9% практически здоровых лиц и у 35,4 и 41,6% больных с АФС, причем у последних — в 22% случаев имеет место поливитаминовая недостаточность. Доказано, что уровень гомоцистеина тесно связан со статусом данных витаминов. Так, среди больных с оптимальной обеспеченностью витаминами В₉ и В₁₂ гипергомоцистеинемия (ГГЦ) выявлено в 30,6 и 26,4% соответственно, а среди больных с недостаточностью по одному из этих витаминов — в 63,6 и 75,8% случаев. Кроме ГГЦ, статус витаминов В₉ и В₁₂ ассоциируется с уровнем С-реактивного протеина и интерлейкина-6, в меньшей степени с возрастом и содержанием липидов и не зависит от уровней антифосфолипидных антител. Также продемонстрирована связь дефицита витаминов В₉ и В₁₂ со структурно-функциональными изменениями в сосудах, максимальные изменения в которых имеют место у пациентов с комбинированной витаминной недостаточностью.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, статус витаминов В₉ и В₁₂, поражение сосудов.

B₉ AND B₁₂ VITAMIN STATUS IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME, ITS RELATIONSHIP WITH THE COURSE OF DISEASE AND LESIONS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

S. V. Shevchuk, I. P. Kuvikova

Summary. It was established that B₉ and B₁₂ vitamin security in patients with APS was significantly lower than in healthy persons. Deficiency or marginal supply of B₉ and B₁₂ vitamins were registered in 13.5% and 18.9% healthy individuals and 35.4% — 41.6% patients with APS, and in the rest 22% of cases there was a lack of multivitamin. It was obtained clear evidence that the level of homocysteine was closely linked with the status of these vitamins. Thus, among patients with an optimal B₉ and B₁₂ vitamin supply, hyperhomocysteinemia met in 30.6% and 26.4% of the people respectively, among patients with a deficiency in one of these vitamins hyperhomocysteinemia met in 63.6% and 75.8% of cases. Beside hyperhomocysteinemia, B₉ and B₁₂ vitamin status was associated with the level of CRP and IL-6, to a lesser extent with age and lipids and did not depend on the levels of antiphospholipid antibodies. Also it was demonstrated the link between B₉ and B₁₂ vitamin with the structural and functional changes in blood vessels, the maximum changes of which had occurred in patients with combined vitamin deficiency.

Key words: antiphospholipid syndrome, B₉ and B₁₂ vitamin status, vascular lesions.

Адреса для листування:

21100, Вінниця, Хмельницьке шосе, 104
НДІ реабілітації інвалідів
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
відділ клінічної ревматології