

ПРО МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ В РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ

Постовітенко К.П., Станіславчук М.А.

Український державний НДІ реабілітації інвалідів, Вінниця; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вступ. Серцево-судинна патологія є однією з основних причин смерті хворих з хронічною нирковою недостатністю (ХНН), в тому числі і у пацієнтів що лікуються методом програмного гемодіалізу [Мухин Н.А. и соавт., 2002]. Згідно сучасних уявлень, крім звичайних факторів ризику прогресування серцево-судинної патології за ХНН (гіперхолестеринемія, гіпертонія, дисліпідемія т.і.), у цих хворих присутні і так звані “нетрадиційні” фактори ризику, до яких відносять і гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) - підвищений вміст в крові амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ) [Hofl W.H., 2003]. За даними Vuciantì G. та співав. (2004) підвищення вмісту ГЦ в плазмі крові діалізних хворих на 1 мкмоль/л збільшує їх щорічну смертність на 3%. Тому очевидно, що в процесі реабілітації хворих з ХНН, крім загальновідомих заходів, доцільно використовувати засоби та методи, здатні знижувати рівень ГЦ в плазмі крові. Практика показує, що гемодіаліз, який використовують за термінальних стадій ХНН, призводить лише до короткочасного зниження рівня ГЦ [Migliacci R. et al., 2004]. З метою корекції ГГЦ традиційно використовують супрафізіологічні дози вітамінів В₆, В₉ та В₁₂ – факторів, що беруть участь у перетвореннях ГЦ [Snively J., 2002]. В одній з наших робіт виявлено, що з вказаних вітамінів найбільшим гіпогомоцистеїнемічним ефектом володіє фолієва кислота [Постовітенко К.П. та співав., 2005].

Мета. Метою нашої роботи було вивчення особливостей морфофункціонального стану серцево-судинної системи у діалізних хворих, ліпідного обміну, оксидативного стресу, рівнів ГЦ, забезпечення організму фолатом, а також можливості корекції виявлених змін за допомогою високих доз фолату.

Матеріали та методи. Нами обстежено 25 діалізних пацієнтів. Середній вік в групі склав $37,8 \pm 2,53$ років. Строк перебування на гемодіалізі склав в середньому $27,3 \pm 1,5$ місяців. В якості контролю нами було обстежено 30 практично здорових осіб та 35 хворих з хронічним гломерулонефритом та хронічним пієлонефритом без ХНН.

Дослідження рівня ГЦ в плазмі крові пацієнтів здійснювали за допомогою імуноферментативного методу з використанням набору фірми „Axis-Shield (UK)”. Малоновий діальдегід (МДА) визначали за допомогою тіобарбітурової кислоти [Орехович В.Н., 1977], карбонільні групи (КГ) білків реакцією з фенілгідразиним [Refsgaard H.H.F., 2000]. Крім того, у пацієнтів в сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), а також тригліцеридів (ТГ) [Меньшиков В.В., 1987]. Рівень фолієвої кислоти в плазмі крові визначали мікробіологічним методом за допомогою фолат-

дефіцитного штаму *Lactobacillus casei* ATCC 7469 [„Експериментальна вітамінологія”, 1979].

Ехокардіографічне дослідження проводилось на апараті SIM 7000 «Challenge» датчиком 3,0 МГц. Визначались основні морфо-функціональні параметри міокарду, в тому числі, індекс маси міокарду лівого шлуночка (іММЛШ) та фракція викиду (ФВ).

Дослідження функції ендотелію проводили за допомогою апарату “ACUSON 128 XP/10” з використанням лінійного датчика 7МГц [Марцинкевич Г.И., Коваленко И.А., 2002]. Визначались вихідний діаметр плечової артерії та її діаметр у фазу реактивної гіперемії, вихідна швидкість кровотоку. Розраховувались показники ендотелій-залежної (ЕЗ) та ендотелій-незалежної (ЕНЗ) ділятації.

Фолієва кислота призначалась як доповнення до традиційної схеми лікування у вигляді таблеток по 6 мг щоденно протягом 8 тижнів. Обстеження хворих проводилось на початку, через 4 та 8 тижнів лікування фолатом.

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою непараметричного критерію по Манну-Уїтні, кореляційного аналізу по Пірсону. Достовірною вважалась різниця за $P < 0,05$, а при розрахунках за критерієм χ^2 різниця вважалась суттєвою ($P < 0,05$) при $\Sigma \geq 3,8$. Одержані результати представлені у вигляді $M \pm m$, t , r , P .

Результати та їх обговорення. Дані щодо рівнів ГЦ у діалітичних пацієнтів до початку лікування та осіб груп порівняння наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень загального гомоцистеїну в плазмі крові діалітичних пацієнтів та осіб груп порівняння ($M \pm m$, P). Рангування рівнів ГЦ

Характеристика обстежених осіб	Рівень ГЦ, мкмоль/л	Рангування рівнів ГЦ, кількість осіб, %			
		Нормальний рівень <10,0 мкмоль/л	Субнормальний рівень 10-15 мкмоль/л	ГГЦ	
				Легка 15–25 мкмоль/л	Середня та важка >25 мкмоль/л
Практично здорові особи, n=30	9,35±0,57	24 (80%)	4 (13,3 %)	2 (6,7 %)	0
ХНН-0, n=35	10,7±0,72	17 (48,6%)*	10 (28,6%)*	8 (22,8%)*	0
ХНН-IV, n=25	27,3±1,83*#	0	1 (4%)#	11 (44%)*	13 (52%)

Примітка. Рангування рівнів ГЦ проведено згідно [Jacobsen, 1998]; „*” – достовірність відмінностей з групою практично здорових осіб, „#” – з групою пацієнтів без ХНН. Позначка вказана тільки у випадку достовірних відмінностей ($P < 0,05$).

Аналіз отриманих даних дозволив встановити, що рівень загального ГЦ у діалізних пацієнтів (ХНН-IV) був майже в 3 рази вищим ніж в групі практично здорових осіб та у 2,5 рази вищим у порівнянні з хворими без ХНН (ХНН-0). Серед діалізних хворих субнормальний рівень ГЦ виявлено лише у однієї людини. У осіб груп порівняння не виявлено жодного випадку середньої та важкої ГГЦ, тоді як у діалізних пацієнтів таких випадків було 13 (52%).

В зв'язку з тим, що метаболізм ГЦ безпосередньо пов'язаний із статусом фолату, наводимо результати вивчення забезпеченості цим вітаміном діалізних хворих. Виявлено, що рівень фолату у діалізних пацієнтів був на 22% нижчим ніж у практично здорових осіб та на 18% у порівнянні з пацієнтами без ХНН. У більшості діалізних хворих (56%) спостерігалась маргінальна фолатна недостатність, а в групах порівняння – тільки в 10 та 11,4% відповідно.

Ліпідний спектр. Загальний ХС у діалізних хворих був визначений в концентрації 6,91 ммоль/л, у практично здорових осіб та хворих без ХНН – 4,3 та 4,5 ммоль/л відповідно. Підвищення рівня загального ХС відбулося за рахунок фракції ХС ЛПНЦ (5,06 ммоль/л) при одночасному збільшенні кількості ТГ (2,67 ммоль/л) та зменшенні рівня ХС ЛПВЦ (0,65 ммоль/л). Таким чином, у діалізних хворих має місце виражена дисліпідемія, яка вочевидь і є головним фактором прискороного розвитку у цих хворих атеросклерозу та пов'язаних з ним ускладнень.

Оскільки ГГЦ стимулює процеси пероксидації, а оксидативний стрес в свою чергу також відіграє певну роль в прогресуванні серцево-судинної патології нами були досліджені рівні МДА та КГ білків як маркерів оксидативного стресу. Виявлено, що у діалізних хворих рівень МДА був у 1,8 раза, а КГ в 1,5 раза вищим, ніж у практично здорових осіб.

Нижче наводяться результати обстеження діалізних хворих в процесі їх лікування фолатом. Через 4 тижні лікування рівень ГЦ у хворих знизився на 1,5 мкмоль/л, але це зниження було статистично недостовірним ($P > 0,05$). На 8-му тижні лікування зниження рівня ГЦ до 21,9 мкмоль/л вже було статистично значущим, причому індивідуальні показники зниження концентрації ГЦ - на 5 мкмоль/л та більше - були виявлені у 11 пацієнтів (50%), а загальна кількість хворих, у яких рівень ГЦ знизився, дорівнювала 16 (72,7%). Доведено, що підвищення на 5 ммоль/л ГЦ в плазмі підвищує ризик ІХС у чоловіків на 60%, а у жінок на 80% [Selhub J., 1999].

Лікування фолатом протягом 8 тижнів привело до подальшого достовірного підвищення його рівня в плазмі крові (на 38% у порівнянні з початковою концентрацією), причому в жодному випадку не виявлено навіть маргінальних значень забезпеченості організму хворих цим вітаміном.

Щодо ліпідного спектру – рівней загального ХС, ХС ЛПВЦ, ХС ЛПНЦ та ТГ було виявлено, що лікування фолатом не призвело до суттєвих змін цих показників як на 4-му так і на 8-му тижні терапії. Не знайдено також кореляції між вмістом вказаних ліпідів та ГЦ (відповідні значення r через 4 тижні = 0,22; -0,08; 0,22 та 0,01, через 8 тижнів – -0,09; -0,18; -0,08 та 0,03 при $P > 0,05$ у всіх випадках).

Упродовж вказаного періоду спостерігалось зниження вмісту окислених продуктів через 4 та 8 тижнів, в останньому випадку вірогідне ($P < 0,05$). У діалізних хворих виявлена пряма кореляція між рівнями ГЦ та МДА і КГ до та після лікування фолатом, що може свідчити про наявність між цими показниками патогенетичного зв'язку.

Результати ехокардіографічного дослідження діалізних хворих (це обстеження було проведене до початку та через 8 тижнів лікування) представлені в таблиці 2, причому не було виявлено суттєвих змін відповідних показників внаслідок лікування фолатом.

Що торкається функції ендотелію (таблиця 2), то відмічена деяка позитивна динаміка в процесі лікування. Через 4 тижні майже всі показники ендотеліальної функції у досліджуваних хворих змінилися в сторону нормалізації, хоча ці зміни були статистично не достовірними. Через 8 тижнів лікування інтегральні показники ендотеліальної функції, якими є ЕЗ- та ЕНЗ-ділятація, у діалізних хворих покращалися, в першому випадку в 2,6 рази, в другому – у 1,4 рази, що корелювало із зниженням у них рівня ГЦ. Виявилось, що до лікування нормальний показник ЕЗ-ділятації був лише у одного хворого (5%), а через 8 тижнів лікування – вже у 5 пацієнтів (27%).

Таблиця 2

Основні показники ехокардіографії та функції ендотелію у діалізних хворих до і після лікування фолієвою кислотою ($M \pm m, P$)

Показники	Діалізні хворі		
	До лікування, n=20	Через 4 тижні лікування, n=20	Через 8 тижнів лікування, n=18
Гомоцистеїн, мкмоль/л	27,3±1,83	25,8±1,88	21,9±1,55*
ММЛШ, г	404±27,2	-	396±16,7
ІММЛШ, г/см ²	231±14,9	-	226±14,1
ФВ, %	50,5±2,33	-	50,2±2,49
ВТС, од	0,47±0,02	-	0,47±0,02
ЕЗ-ділятація, %	2,15±0,93	2,72±0,83	5,66±0,93*
ЕНЗ-ділятація, %	6,30±0,78	7,03±0,81	8,94±0,73*

Примітка. „*” – достовірність відмінностей з показниками до лікування. Позначка вказана тільки у випадку ($P < 0,05$).

При аналізі отриманих даних за статистичним критерієм χ^2 це збільшення кількості хворих з нормальним показником ЕЗ-ділятації виявилось достовірним ($\chi^2=3,86$), в той час як збільшення кількості хворих з нормальною ЕНЗ-ділятацією внаслідок лікування фолатом було недостовірним ($\chi^2=2,39$).

При обчисленні кореляційних зв'язків між показниками ЕЗ- та ЕНЗ-ділятації з одного боку, та рівнем ГЦ в плазмі з другого, у діалізних хворих була виявлена висока від'ємна кореляція (значення r від $-0,50$ до $-0,64$).

Наведені вище результати свідчать про те, що лікування діалізних хворих фолієвою кислотою упродовж 8 тижнів приводить до суттєвого підвищення в плазмі крові фолату та зниження концентрації ГЦ при незмінних показниках ліпідного обміну. Вітамінотерапія супроводжується достовірним пригніченням активності оксидативного стресу, що проявилось в зменшенні концентрації окислених продуктів ліпідного (МДА) та білкового (КГ) походження. Призначення хворим фолату привело також до явного поліпшення у них функції ендотелію плечової артерії, але не мало впливу на показники ехокардіографії.

Висновки.

1. У хворих з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на програмному гемодіалізі, виявлено підвищення рівня загального ГЦ в плазмі крові в 3,2 рази в порівнянні з аналогічним показником у практично здорових осіб.
2. У діалізних хворих має місце дисліпідемія, яка характеризується зростанням рівней загального ХС, ХС ЛПНЩ та ТГ, при зниженні концентрації ХС ЛПВЩ. У цих хворих реєструються також ознаки оксидативного стресу з накопиченням в плазмі крові МДА та КГ.
3. У більшості діалізних пацієнтів виявлена маргінальна недостатність фолату, рівень якого від'ємно корелює з вмістом в крові ГЦ.
4. Лікування діалізних хворих фолатом в дозі 6 мг/день упродовж 8 тижнів приводить до статистично достовірного зниження в крові – ГЦ, МДА і КГ, покращує функцію ендотелію, що проявляється підвищенням показника ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії, але не впливає на ліпідний спектр крові та морфо-функціональний стан серця.

Література.

1. Марцинкевич Г.И., Коваленко И.А. Состояние результатов функциональных проб использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия // Тер. архив. - 2002. - №4. - С. 16-18.
2. Меньшиков В.В. Справочник. Лабораторные методы исследования.- М.: Медицина, 1987. - 365 с.
3. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия - кардиоваскулярные проблемы нефрологических больных // Кардиовааскулярная терапия и профилактика. - 2002. - Т.1, №3. - С. 85-94.
4. Орехович В.Н. Современные методы в биохимии.-М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.
5. Постовітенко К.П., Пентюк О.О., Луцюк М.Б. та ін. Вплив вітамінів В₆, В₉, В₁₂ на рівень гомоцистеїну в плазмі крові щурів за метіонінової гіпергомоцистеїнемії // Буковинський медичний вісник. - 2005. - Т.9, №2. - С. 208-210.
6. Экспериментальная витаминология: Справочное руководство / Под ред. Островского Ю.М. - Минск: Наука и техника, 1979. - 552 с.

7. Bucciatti G., Baragetti I., Bamonti F. et al. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. // J Nephrol.- 2004.- Vol. 17, №3.- P. 405-410.
8. Horl W.H. Atherosclerosis and uremia: significance of non-traditional risk factors. // Wien Klin Wochenschr.- 2003.- Vol. 115, № 7-8.- P. 220-234.
9. Jacobsen D. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease // Clinical Chemistry.- 1998.- Vol. 44, Pt. 2.- P. 1833-1843.
10. Migliacci R., Falcinelli F., Imperiali P. et al. Endothelial dysfunction in patients with kidney failure and vascular risk factors: acute effects of hemodialysis // Ital Heart J.- 2004.- Vol. 5, №5.- P. 371-377.
11. Refsgaard H.H.F., Tsai L., Stadtman E.R. Modification of proteins by polyunsaturated fatty acid peroxidation products // Biochemistry.- 2000.- Vol. 97, №2.- P. 611-616.
12. Selhub J. Homocysteine metabolism // Annw Rev Nutr.- 1999.- Vol. 19.- P. 217-246.
13. Snavely J. Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: is treatment necessary? // Nephrology Nursing Journal.- 2002.- Vol. 29, № 2.- P. 155-160.

Станіславчук М.А. – д.мед.н., професор, зав. кафедрою факультетської терапії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; тел. 8 (0432) 57-05-72, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

Постовітенко К.П. – к.мед.н., ст.наук.співр. відділу медико-соціальної експертизи Українського державного НДІ реабілітації інвалідів, Вінниця; тел. 8 (0432) 51-11-17, Хмельницьке шосе, 104, м.Вінниця, Україна, 21100.