УДК 616.33+616.34]-005.1-085

ГОРМОНАЛЬНО–ГЕНЕТИЧНОЗАЛЕЖНА ТЕРАПІЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ВІТАМІНУ К ХВОРИХ З ПРИВОДУ ВИРАЗКОВОЇ КРОВОТЕЧІ

І. Д. Дужий, С. В. Харченко
Сумський державний університет, медичний інститут

HORMONALLY–GENETICALLY DEPENDENT THERAPY, USING VITAMIN K IN PATIENTS, SUFFERING THE ULCER HEMORRHAGE

I. D. Duzhyi, S. V. Kharchenko
Sumy State University, Medical Institute

Реферат
Патофізіологічні механізми впливу вітаміну К, у тому числі за виразкового ураження травного каналу, недостатньо вивчені. Дослідження фармакогеноміки дозування вітаміну К дає новий підхід до терапії хворих з приводу шлунково–кишкової кровотечі. Вивчені можливості титрування доз вітаміну К3 (менадіон) залежно від рівня естрогенемії та генетичної конституції щодо генів–кандидатів ESR1 (rs2234693) та VKORC1 (rs9923231). Обстежені 36 хворих, яких лікували з приводу виразкової кровотечі. Концентрацію естрадіолу у сироватці крові досліджували за методом твердофазного імуноферментного аналізу, генотипування здійснювали за показниками ланцюгової реакції з полімеразою (ЛРП) з аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Початкова добова доза менадіону 20 мг. Після визначення генотипу (1 – 2–га доба після госпіталізації) у хворих за нормоестрогенемії носіїв генотипів CC/GG, CC/GA, CT/GG, CT/GA вітамінотерапію продовжували у добовій дозі 20 мг, за умовно–патологічного варіанту генотипу дозу вітаміну К збільшували до 30 мг. Визначення вмісту гормонів та генетичної конституції хворих дає можливість персоніфікувати підхід до застосування вітаміну К3 при виразковій кровотечі.
Ключові слова: виразкова кровотеча; естроген; поліморфізм генів.

Abstract
Pathophysiological mechanisms of the vitamin K impact, including those in the gut with ulcerative affection, are studied still insufficiently. Investigations of pharmacogenomics of the vitamin K gives a new approach to therapy in patients, suffering gastro–intestinal hemorrhage. Possibilities of titration of the vitamin K3 (menadione) doses, depending on level of estrogenemia and genetic constitution, concerning genes–candidates ESR1 (rs2234693) and VKORC1 (rs9923231), were studied. There were examined 36 patients, who were treated for the ulcer hemorrhage. The blood serum concentration of estradiol was investigated in accordance to method of solid phase enzyme immunoassay, the genotyping procedure was performed in accordance to indices of polymerase chain reaction with analysis of the restrictional fragments length. The initial daily dose of menadione have constituted 20 mg. After a genotype determination made (first–second day after admittance to hospital) in patients with normoestrogenemia in genotypes CC/GG, CC/GA, CT/GG, CT/GA a vitaminotherapy was prolonged in daily dose of 20 mg, and in a conditionally–pathological variant of genotype the dose of vitamin K was enhanced up to 30 mg. Determination of hormones and the patients' genetic constitution makes possible to apply a personified approach for the vitamin K3 application in the ulcerative hemorrhage.
Key words: the ulcer hemorrhage; estrogen; polymorphism of genes.

За даними лабораторії досліджень Маастрихтського університету, вітамін К – це сімейство біохімічно активних сполук, спільним для яких є молекула 2–метилнафтохінону. Прийнято розділяти вітамін К на три групи: К1 – філохінони, К2 – менахінони, К3 – менадіони [1]. Клінічне значення наведених груп вітаміну К недостатньо вивчене, хоча спочатку, після відкриття вітаміну К датським вченим H. Dam у 1929 р., прийнято було вважати його вітаміном з єдиною функцією, від чого походить назва Koagulations–Vitamin.

У наш час беззаперечні факти участі вітаміну К у різних фізіологічних процесах поступово змінюють наукове уявлення, аргументуючи широку функціональність. Відома роль вітаміну К як антигеморагічного засобу, фактору профілактики атеросклерозу й кальцифікації артерій, стабілізації структури кісток, проліферації клітин та процесу запалення [2].

За даними Лондонського центру вивчення гемостазу та тромбозу, основним джерелом вітаміну К для тканин організму є менадіони, які, попередньо депонуючись у печінці, при необхідності виділяються для потреби периферійних тканин. Для забезпечення тканинним вітаміном К менадіон постійно циркулює у плазмі крові, отже, його парентеральне застосування у клінічній практиці є обґрунтованим. Менадіон доступний у "фармакологічній" водорозчинній формі на ринку лікарських засобів, проте, визначення його вмісту у крові не нормалізоване через відсутність офіційної клініко–лабораторної норми. Існує гіпотеза (G. Lippi, M. Franchini, 2011) щодо можливості мікрофлори кишечнику здорової людини чи хворого виробляти достатню кількість вітаміну К. З точки зору доказовості, оцінку індивідуального та популяційного статусу вітаміну К за показниками коагулограми вважають

неспецифічною на відміну від "опосередкованої" діагностики концентрації некарбоксильованих форм фактору зсідання II та остеокальцину у крові, що можуть свідчити про нормальний обмін вітаміну. Проблемною є аналітична оцінка при використанні антикоагулянтів, антибактеріальної теріпії, дієтотерапії, оскільки за таких ситуацій порушується всмоктування вітаміну К, змінюється його обмін в організмі [2].

Сьогодні норма споживання вітаміну К для людини обчислена лише для філохінонів, хоча загальна активність вітаміну К на 25% не залежить від філохінонів, а зумовлена менахінонами [1]. Дискусійним є оптимальна як дієтична, так і профілактична добова доза вітаміну К. Для громадян України добова доза вітаміну К, ані здорових, ані хворих при виразці шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), не визначена. Немає такої норми за інформацією Українського науково–дослідного інституту харчування та Інституту харчової біотехнології та геноміки НАН України. На думку вчених лабораторії Маастрихтського університету, вітамін К нетоксичний у великих дозах і не зумовлює підвищення ризику виникнення тромбозу.

При кровотечі відзначають дефіцит вітаміну К, і, як наслідок, втрату можливості нормально виробляти К–вітамінзалежні фактори зсідання крові (II, VII, IX, X), що зумовлює необхідність проведення вітамінотерапії у хворих при кровотечі будь–якого ґенезу. Дія вітаміну К у гастроентерологічній практиці не вивчена, деякі дослідники стверджують, що при захворюваннях травного каналу існує тенденція до виникнення К–вітаміндефіцитних станів. Так, при хворобі Крона виявлено недостатність вітаміну К [3].

Вплив вітаміну К при шлунково–кишковій кровотечі прямо не встановлений, проте, виявлені мукозопротекторні властивості менадіону щодо слизової оболонки шлунка, що свідчить про доцільність проведення вітамінотерапії за виразкового ураження шлунка та ДПК [4]. В Україні за чинними Національними клінічними протоколами лікування шлунково–кишкової кровотечі (Наказ МОЗ України № 297), доза вітаміну К при лікуванні виразкової кровотечі не визначена, що аргументує значущість та актуальність пошуку індивідуального режиму вітамінотерапії для досягнення гемостазу. Отже, терапевтичну дозу вітаміну К визначає клініцист.

Для діагностичної стратегії ми обрали два гени, що відповідають за метаболізм естрадіолу і вітаміну К – ESR1 (rs2234693) та VKORC1 (rs9923231). На перший погляд, таке поєднання не має сенсу, проте, при ретельному вивченні виявлено, що як естроген, так і вітамін К містяться у рослинних продуктах і потрапляють в організм з їжею. Естрадіол діє через стероїдні рецептори, функціональність яких для вітаміну К не визначена. Доведено, що, аналогічно естрогену, менадіон також є тканиноспецифічною біоактивною речовиною. При виразці шлунка та ДПК рецептори естрогену в їх слизовій оболонці зникають, що є ознакою захисної функції [5].

Можна вважати спільним стероїдоподібний ефект вітаміну К, адже він, як і естроген, має протиостеопорозну, протиатеросклеротичну та антигеморагічну дію [2]. Антигеморагічна функція естрогену встановлена в експерименті з моделювання крововтрати, провідну роль у цих процесах відіграє альфа–рецептор естрогену [6].

Доведена залежність між генним поліморфізмом людини, концентрацією вітаміну К (групи філохінонів) та естрогеном крові. Так, в осіб за E3/E2 та E2/E2 генотипів за аполіпопротеїном Е концентрація філохінону в крові більша, ніж у носіїв E3/E4 та E4/E4 генотипів [7]. Вчені Мічиганського університету вважають, що ген ESR1 регулює концентрацію естрогену в крові і васкуляризацію тканин при серцево–судинних захворюваннях у людини [8]. Поліморфні гени постійно регулюють майже 4% естрогену у сироватці, проте, для вітаміну К ці показники не визначені. Порушення у генотипі VKORC1 відіграє патогенетичну роль у чутливості до геморагічних ускладнень на тлі терапії з використанням таблетованих антикоагулянтів (варфарин тощо) та стабільності гемостазу, визначає можливість виникнення виразкової кровотечі медикаментозного ґенезу [9].

Оскільки обрані гени–кандидати відіграють вирішальну роль у біорегуляції ферментно–рецепторної чутливості до вітаміну К та естрогену для всього організму, доцільно вивчити їх вплив на слизову оболонку шлунка та ДПК з огляду на необхідність оптимального дозування вітаміну К3 у хворих при шлунково–кишковій кровотечі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 2014 – 2015 рр. проведене дослідження за участі 36 хворих, госпіталізованих з приводу виразкової шлунково–кишкової кровотечі до хірургічного відділення Обласного центру шлунково–кишкових кровотеч Сумської обласної клінічної лікарні. Критерії включення у дослідження: вік хворих старше 18 років, етіологія кровотечі (виразка шлунка чи ДПК), госпіталізація хворого до спеціалізованого хірургічного відділення, відсутність гормонотерапії, згода на участь у дослідженні. Алгоритм дослідження: визначення етіології та клінічних проявів кровотечі, лабораторна діагностика естрогенемії з використанням імуноферментного методу, генотипування конституції хворого. Концентрацію естрадіолу у сироватці крові визначали з застосуванням твердофазного імуноферментного аналізу за протоколами виробника (XEMA Co., Ltd). Для чоловіків вважали нормальним рівень естрадіолу від 0,029 до 0,3 нмоль/л. У жінок репродуктивного віку рівень гормонів залежав від фази циклу: за фолікулярної фази – 0,05 – 0,7 нмоль/л, за лютеїнової фази – 0,1 – 1,1 нмоль/л, за овуляторної фази – 0,34 – 1,8 нмоль/л, у період менопаузи – до 0,23 нмоль/л. Генотипування проводили для визначення генного поліморфізму генів–кандидатів ESR1 (rs2234693) та VKORC1 (rs9923231) у хворих з подальшим

проведенням ЛРП з аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR – RFLP) за раніше описаною методикою [10].

Для вітамінотерапії застосований менадіон натрію бісульфіт (вікасол) по 10 мг в ампулі, 1 мл. За добової дози 20 мг внутрішньом'язово її поділяли на 2 рази (вранці і ввечері), якщо 30 мг – додатково проводили ін'єкцію вдень, доза одноразового введення не перевищувала 10 мг. Дослідження проведене з дотриманням національних норм біоетики і Ґельсінської декларації (2013).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В усіх хворих лікування за локальними та загальноукраїнськими протоколами виявилося успішним. Після клінічного обстеження і оцінки даних ендоскопії шлунка і ДПК дозування вітаміну К3 здійснене у два етапи. Початковою вважали добову дозу 20 мг. Після визначення генотипу (1 – 2–га доба після госпіталізації) здійснювали корекцію дози залежно від генетичної конституції та концентрації естрадіолу в крові. За умови нормоестрогенемії у носіїв генотипів CC/GG, CC/GA, CT/GG, CT/GA вітамінотерапію продовжували у добовій дозі 20 мг, у хворих за умовно патологічних варіантів генотипу дозу вітаміну К3 збільшували до 30 мг.

Гіперестрогенемію не спостерігали. Пацієнти виписані під нагляд хірурга поліклініки.

ВИСНОВКИ

1. Емпірично початкова терапевтична добова доза вітаміну К3 (менадіону) у хворих при виразковій кровотечі рекомендована 20 мг.

2. Залежно від гормонально–генетичного статусу добова доза вітаміну К3 при виразковій кровотечі може становити від 20 до 30 мг.

3. Гормонально–генетична діагностика дає можливість персоніфікувати добову дозу вітаміну К3 для кожного хворого при виразковій кровотечі.

Перспектива подальших досліджень: розробити дизайн клінічного дослідження з аналізом ефективності застосування гормонально–генетичної діагностики та індивідуальної вітамінотерапії хворих за різних видів шлунково–кишкової кровотечі; визначити добову дозу вітаміну К для громадян України, яку забезпечує вживання продуктів харчування.

ЛІТЕРАТУРА

1. The role of menaquinones (vitamin K_2) in human health / J. W. Beulens, S. L. Booth, E. G. van den Heuvel [et al.] // Br. J. Nutr. – 2013. – Vol. 110, N 8. – P. 1357 – 1368.
2. Shea M. K. Concepts and controversies in evaluating vitamin K status in population–based studies / M. K. Shea, S. L. Booth // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, N 1. – E 8.
3. Vitamin K deficiency bleeding leading to the diagnosis of Crohn's disease / L. Agnello, C. Bellia, L. Lo Coco [et al.] // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2014. – Vol. 44, N 3. – P. 337 – 340.
4. Tariq M. Menadione protects gastric mucosa against ethanol–induced ulcers / M. Tariq, A. Al Moutaery // Exp. Toxicol. Pathol. – 2005. – Vol. 56, N 6. – P. 393 – 399.
5. Исламова Е. А. Особенности клиники, диагностики, лечения явенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов различного возраста: автореф. дис. ... д–ра мед. наук: спец. 14.01.03 – хирургия / Е. И. Исламова. – Волгоград, 2010. – 28 с.
6. Estrogens are needed for the improvement in endothelium–mediated dilation induced by a chronic increase in blood flow in rat mesenteric arteries / K. Tarhouni, A. L. Guihot, E. Vessieres [et al.] // Vasc. Pharmacol. – 2015. – Vol. 22. – P. 221 – 229.
7. Ball G. F. M. Vitamins: their role in the human body / G. F. M. Ball. – Ames, Iowa: Blackwell Sci, 2004. – 432 p.
8. Endogenous estradiol and its association with estrogen receptor gene polymorphisms / M. R. Sowers, M. L. Jannausch, D. S. McConnell [et al.] // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119, N 9, suppl. 1. – P. 16 – 22.
9. CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphism is inessential for bleeding development under conditions of oral application of anticoagulant acenocoumarol in Russian patients at high risk of thromboembolic complications / D. V. Sychev, I. V. Ignatyev, N. V. Emelyanov [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2012. – Vol. 153, N 6. – P. 886 – 888.
10. Гормонально–генетичний скринінг у хворих за виразкової гастродуоденальної кровотечі / І. Д. Дужий, А. М. Романюк, М. С. Линдін [та ін.] // Клін. хірургія. – 2015. – № 11. – С. 24 – 27.