

УДК 616.36-089.87:612.018

## ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И ВИТАМИН В<sub>12</sub> В КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

*Н.Г. Ломтев*

Проанализирована ассоциация рака желудка с дефицитом фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>. Отмечено, что гастрэктомия приводит к устойчивому снижению концентрации фолата в крови и двухфазному пиковому повышению уровня витамина В<sub>12</sub> вследствие расходования его запасов.

*Ключевые слова:* рак желудка; гастрэктомия; фолиевая кислота; кобаламин.

---

## FOLIC ACIDS AND VITAMIN В<sub>12</sub> IN STOMACH CANCER PATIENTS' BLOOD BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT

*N.G. Lomtev*

Stomach cancer is associated with folate and vitamin В<sub>12</sub> deficiency. Gastrectomy leads to a sustainable reduction of folate concentration and a rise in two-phased peak level of vitamin В<sub>12</sub> in the blood due to spending its reserves.

*Key words:* stomach cancer; gastrectomy; folic acid; cobalamin.

Коферментные формы витамина В<sub>12</sub> (метилкобаламин и 5-дезоксаденилкобаламин) обеспечивают реакции, связанные с обменом нуклеотидов и превращением метилмалоновой кислоты в янтарную. В ходе первой реакции из уридин-монофосфата образуется тимидинмонфосфат, для чего необходимо включение в процесс коферментной формы фолиевой кислоты – тетрагидрофолата, образующегося при участии метилкобаламина. Таким образом обеспечивается нормальное эритробластическое кроветворение и трофика нервной ткани. Другая реакция не имеет отношения к кроветворению, но необходима для нормального обмена жирных кислот и включения метилмалоновой кислоты в цикл Кребса. В отличие от витамина В<sub>12</sub> способность кишечника всасывать фолиевую кислоту превышает суточную потребность в витамине (100–200 мкг в сутки), тем не менее, потребность в ней увеличивается при старении, анемии, гепатите, циррозе печени [1]. При злокачественных новообразованиях потребность в фолиевой кислоте неизвестна, а нарушения абсорбции после удаления желудка и реконструкции верхних отделов пищеварительного тракта недостаточно изучены.

Целью настоящего раздела явилось изучение содержания витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты

в крови больных раком желудка до и после гастрэктомии.

**Материал и методы исследования.** До и в различные сроки после гастрэктомии обследовано 76 пациентов, контрольную группу составили 25 здоровых лиц, возрастной диапазон которых соответствовал таковому у больных. Уровень витаминов исследовали утром натощак. Образцы крови для исследования получали пункцией локтевой вены. Максимальный срок хранения сыворотки до проведения анализа не превышал трех месяцев. При выполнении радиоиммунохимического тестирования использовали коммерческий набор для конкурентного белковосвязывающего анализа "В<sub>12</sub>/Folat-Gombostat II" компании "Micromedic" (США) для одновременного определения фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>. Радиометрию проб проводили на автоматическом γ-счетчике "CliniGamma-1272" (LKB-Wallac, Швеция). В процессе тестирования выполняли необходимые требования контроля качества.

**Результаты исследования.** Как следует из таблицы 1, уровень витамина В<sub>12</sub> в общей группе больных был меньше, но существенно не отличался от данных контрольной группы, тогда как содержание фолиевой кислоты было почти ниже нормы

Таблица 1 – Содержание фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в крови до и после гастрэктомии (М ± m)

Группа	Кол-во чел., n	Витамин В <sub>12</sub> в крови, пг/л	Фолиевая к-та в крови, мкг/л
Контроль	25	490,7 ± 40,7	5,14 ± 0,31
До операции	14	463,6 ± 39,1	3,27 ± 0,37**
14–30 суток	12	1245,9 ± 97,8**	4,00 ± 0,72
2–12 месяцев	14	531,1 ± 49,5	3,69 ± 0,47*
1–5 лет	11	1546,4 ± 107,8**	4,16 ± 0,73
Свыше 5 лет	11	363,2 ± 64,5*	3,3 ± 0,32**

Примечание. р\* – сравнение с контролем; р\* – сравнение с до операционными данными: р < 0,05\*; р < 0,01\*\*; р < 0,001\*\*\*.

(р < 0,01). Существенное понижение концентрации фолиевой кислоты до 1,88 ± 0,37 мкг/л (р < 0,01) и витамина В<sub>12</sub> до 347,4 ± 46,4 нг/л (р < 0,01) наблюдалось при генерализации опухолевого процесса. В ранние сроки после гастрэктомии операции уровень В<sub>12</sub> возрастал почти в три раза по сравнению с исходным (р < 0,01), но уровень фолиевой кислоты существенно не изменялся. Вслед за повышением уровня витамина В<sub>12</sub> в ранние сроки после операции отмечалось его снижение, вплоть до нормального, но затем вновь регистрировался пик, совпадающий с периодом формирования отдаленной патологии. Самая низкая концентрация витамина В<sub>12</sub> (р < 0,01) зафиксирована у больных, проживших свыше пяти лет после гастрэктомии. Тогда же наблюдалось достоверное снижение содержания фолиевой кислоты.

Нам не удалось выявить статистически значимые изменения уровня фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> с особенностями проявления синдромов, характеризующих течение пострезекционной патологии в отдаленные сроки после гастрэктомии. Однако пики нарастания концентрации витамина В<sub>12</sub> указывают на двухфазную мобилизацию депо витамина В<sub>12</sub> в наиболее ответственные периоды послеоперационной адаптации к изменившимся условиям существования.

**Обсуждение полученных результатов.** Известно, что нарушения абсорбции фолиевой кислоты, в отличие от витамина В<sub>12</sub>, встречаются редко, несмотря на то, что фолиевая (птероилглутаминовая) кислота, абсорбируется в двенадцатиперстной кишке лишь после укорочения пептидной цепи птероилглутаматгидролазой и только потом с помощью активного транспортера в обмен на гидроксильный анион поступает в энтероциты.

Поскольку наименьший уровень фолиевой кислоты в крови был обнаружен у больных раком

желудка до операции то, это явление вызывает интерес с точки зрения механизма снижения уровня фолиевой кислоты у обследованных больных. Следует подчеркнуть, что дефицит фолиевой кислоты усугублялся с генерализацией опухолевого процесса. Это позволяет предположить существование механизма, ассоциированного или зависящего от опухолевого роста в желудке, который обуславливает развитие дефицитного состояния не вследствие нарушения абсорбции, а за счет усиления потребления фолиевой кислоты в межклеточном обмене. Интересно [2], что снижение уровня фолата ассоциируется с развитием инвазивных фенотипов рака желудка у людей, а дефицит фолата и витамина В<sub>12</sub> способствует гипометилированию ДНК у гастрэктомированных крыс, т. е. увеличивают вероятность эпигенетических изменений [3]. Ряд авторов [4, 5] полагают, что колебания уровня фолиевой кислоты ниже уровня контроля после гастрэктомии отражают ассимиляцию внутренних резервов витамина и способны в течение длительного времени контрбалансировать с недостаточной абсорбцией фолата вследствие реконструкции кишечной трубки.

Приведенные данные, полученные нами, и данные о роли фолиевой кислоты в пролиферации соматических и опухолевых клеток, дают основание полагать, что для увеличения терапевтического интервала противоопухолевых средств необходимо обязательно возмещать дефицит фолиевой кислоты, особенно при использовании антиметаболитов фолиевой кислоты и 5-фторурацила в качестве противоопухолевых препаратов [6].

Таким образом, рак желудка ассоциируется с дефицитом фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>. Гастрэктомия приводит к устойчивому снижению концентрации фолата в крови и двухфазному пиковому повышению уровня витамина В<sub>12</sub>, вслед-

ствие расходования запасов. Дефицит витаминов необходимо превентивно восполнять на всех этапах хирургического лечения рака желудка.

**Литература**

1. *Wolters M., Ströhle A., Hahn A.* Age-associated changes in the metabolism of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences // *Z. Gerontol Geriatr.* 2004. Apr; 37 (2). P. 109–135.
2. *Aires T., Brandão-Neto J. et al.* Lower serum folate is associated with development and invasiveness of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* 2014. Aug 28; 20 (32). P. 11313–11320.
3. *Brunaud L., Alberto J., Ayav A. et al.* B12 is a strong determinant of low methionine synthase activity and DNA hypomethylation in gastrectomized rats // *Digestion.* 2003. 68 (2–3). P. 133–140.
4. *Sakuta H., Suzuki T., Yasuda H. et al.* Plasma vitamin B12, folate and homocysteine levels in gastrectomized men // *Clin. Nutr.* 2005. Apr; 24 (2). P. 244–249.
5. *Bilici A., Sonkaya A., Ercan S. et al.* The changing of serum vitamin B12 and homocysteine levels after gastrectomy in patients with gastric cancer: do they associate with clinicopathological factors? // *Tumour Biol.* 2014. Oct 9. [Epub ahead of print].
6. *Ying W., Zhe-Wei W., Yu-Long H. et al.* Efficacy of adjuvant XELOX and FOLFOX6 chemotherapy after D2 dissection for gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* 2013. June 7; 19 (21). P. 3309–3315.