

**ОБЩИЕ АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ И НЕКОТОРЫЕ
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АНЕМИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭРИТРОПОЭТИНА**

Зенин Вадим Вадимович

*канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Львовского
национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Украина
г. Львов*

E-mail: zenvadim@gmail.com

**GENERAL ADAPTIVE REACTIONS AND SOME INDICATORS OF
SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART
FAILURE AND ANEMIA DEPENDING ON THE ERYTHROPOIETIN
LEVEL**

Zenin Vadim

*PhD, assistant of internal medicine department of № 2, Danylo Galitsky Lviv
National Medical University, Ukraine Lviv*

АННОТАЦИЯ

Целью исследования было определение неблагоприятных критериев течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) при наличии анемии и разного уровня эритропоэтина (ЭПО). У пациентов с повышенным уровнем ЭПО существенной оказалась разница между дистрес- и эустрес-реакциями ($p < 0,05$), наибольшей была СОЭ (17,3 мм/ч) и частота повышенного С-реактивного пептида (СРП) 23,1 %. Установлено, что у пациентов с ХСН и анемией, при повышенном уровне ЭПО, чаще чем в других подгруппах определяются неблагоприятные дистрес-реакции адаптации и показатели воспалительного процесса.

ABSTRACT

Our aim was to define unfavorable criteria of chronic heart failure (CHF) in the presence of different levels of anemia and erythropoietin (EPO). Significant difference between distress and eustress-reactions ($p < 0,05$) was detected in the patients with elevated levels of EPO, also there was the highest ESR (17,3 mm/h) and high frequency C-reactive peptide (CRP) 23,1 %. Unfavorable distress reactions of adaptation, as well as increased rates of inflammation such as CRP and ESR are

defined more often than in other subgroups in patients with CHF and anemia, provided a higher level of EPO.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; реакции адаптации; эритропоэтин.

Keywords: heart failure; reactions adaptation; erythropoietin.

Актуальность темы. Хроническая сердечная недостаточность является наиболее распространенным, прогрессирующим и прогностически неблагоприятным осложнением болезней сердечно-сосудистой системы, что приводит к стойкой потере трудоспособности, почти тотальной инвалидизации и значительному сокращению продолжительности жизни больных [1, с. 8; 8, с. 4].

В соответствии с современными концепциями, ведущую роль в патогенезе сердечной недостаточности играет иммуновоспалительная активация. Общеизвестным является факт повышения в плазме крови больных с ХСН провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухолей- α , интерлейкинов — ИЛ-1, ИЛ-6, которые являются медиаторами иммунного ответа [10, с. 332; 11, с. 28; 14, с. 324].

Одним факторов, которые могут влиять на развитие ХСН является анемия [5, с. 30; 6, с. 291], которая ассоциируется с худшей сократительной способностью миокарда, большим числом госпитализаций и уровнем смерти [13, с. 2713; 15, с. 1424]. Как один из возможных механизмов развития анемии у пациентов с ХСН рассматривают дефицит ЭПО, синтез которого уменьшается вследствие развития почечной дисфункции [3, с. 20]. В то же время, есть сообщения о наличии анемии у больных с ХСН в условиях высокого уровня ЭПО, что связывают с развитием эритропоэтин-резистентности [9, с. 1510]. Преимущественно причина анемии у больных с ХСН остается невыясненной, что ухудшает результаты лечения. Если сниженный ЭПО является непосредственным понятным механизмом анемии, то

причины развития анемии у лиц с повышенным уровнем ЭПО точно не установлены. Одной из них может быть активация провоспалительных цитокинов, которая проявляется увеличенным уровнем СРП, который при концентрации > 20 мг/л увеличивает резистентность к терапии эритропоэтином. Также у этих пациентов была обнаружена обратная корреляционная связь между уровнями СРП и сывороточного железа, что указывает на механизм, через который цитокины подавляют эритропоэз, связанный с метаболизмом железа [12, с. 226].

Кроме того, клиническими исследованиями установлено, что общие неспецифические адаптационные реакции обуславливают возникновение и течение болезней внутренних органов, позволяют оценить эффективность терапии и своевременно ее корректировать, выступают критериями ремиссии хронической патологии внутренних органов, является универсальным ответом не только больного, но и здорового организма на факторы внешней и внутренней сред [4, с. 116; 7, с. 21]. Все адаптационные реакции разделяют на две группы. Это благоприятные для протекания любого патологического процесса типы реакций — эустресс, к которым относят спокойную и повышенную активацию, и неблагоприятные — дистресс, которые объединяют реакции стресса, переактивации и неполноценной адаптации. Реакция ориентирования не относится ни к одной из этих групп, поскольку не сопровождается ни активацией, ни угнетением регуляторных систем [7, с. 21]. В нашем исследовании мы проанализировали характер и типы адаптационных реакций а также некоторые показатели системного воспаления у больных с ХСН и анемией при разном уровне ЭПО.

Материалы и методы исследования. Эритропоэтин крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью реактива «эритропоэтин-ИФА-БЕСТ» (Вектор Бест, Россия). Типы адаптационных реакций определяли на основе соотношения лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов (индекс адаптации) и относительного содержания лимфоцитов периферической крови, которое является информативным для оценки состояния

организма [2, с. 9; 4, с. 116; 7, с. 21]. Определение уровня ЭПО провели у 80 пациентов с ХСН и анемией. Группа на 70 % (56 больных) состояла из мужчин, на 30 % (24 больных) — из женщин. Нормальными считали уровень ЭПО в пределах 5,6—28,9 МЕ/л для мужчин, 8,0—30,0 МЕ/л для женщин. Установлено, что уменьшение эритропоэтина (ЭПО) встречалось у больных с ХСН и анемией редко — 7 больных ($8,7 \pm 3,2\%$, 1 подгруппа). Нормальный уровень ЭПО определяли у 30 пациентов ($37,5 \pm 5,4\%$, 2 подгруппа, $p_{1-2} < 0,05$), а у большинства пациентов с ХСН анемия ассоциировалась с повышенным уровнем ЭПО крови — 43 больных ($53,8 \pm 5,6\%$, 3 подгруппа, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$). Статистическую обработку проводили после создания базы данных в редакторе Microsoft Excel (1997 г.), пользуясь методами вариационной статистики для средних величин с помощью пакета "Statistica for Windows 5.0" (Statsoft, USA). При гауссовском распределении показателей применяли коэффициент Стьюдента (t-критерий) для определения существенности средних величин которые сравнивались.

Результаты. Определив характер и типы адаптационных реакций у пациентов с ХСН и анемией при разном уровне ЭПО, мы обнаружили, что во всех подгруппах чаще определялась реакция стресса (42,9 %, 44,8 % и 38,1 % в 1, 2 и 3 подгруппах соответственно) (табл. 1). Важно, что другие неблагоприятные адаптационные реакции переактивации и неполноценной адаптации определялись только в подгруппе с повышенным уровнем ЭПО (2,4 % и 7,1 % соответственно). Благоприятную реакцию спокойной активации чаще обнаруживали у пациентов с нормальным уровнем ЭПО (17,2 %), с несколько меньшей частотой (14,3 %) — у пациентов 1 подгруппы и только в 9,5 % больных 3 подгруппы. Реакцию повышенной активации чаще диагностировали у пациентов 1 подгруппы — 14,3 %, с меньшей частотой во 2 подгруппе — 10,3 %. При повышенном уровне ЭПО эту реакцию определяли в 9,5 % пациентов (табл. 1). Сравнивая частоту неблагоприятных (дистресс) и благоприятных (эустресс) реакций, мы обнаружили преимущество дистресс-реакций во всех трех подгруппах.

Таблица 1.

Частота определения различных адаптационных реакций у пациентов с ХСН и анемией и разным уровнем эритропоэтина (%), М ± m)

Виды адаптационных реакций	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3
Стресс	42,9 ± 18,7 ^{3,4}	44,8 ± 9,2 ^{1,2,3,4}	38,1 ± 7,5 ^{1,2,3,4}
Ориентирование	28,6 ± 17,1	27,6 ± 8,3 ^{7,8}	33,3 ± 7,3 ^{5,6,7,8}
Спокойная активация	14,3 ± 13,2	17,2 ± 7,0 ¹	9,5 ± 4,5 ^{1,5}
Повышенная активация	14,3 ± 13,2	10,3 ± 5,6 ²	9,5 ± 4,5 ^{2,6}
Переактивация	0 ± 0 ³	0 ± 0 ^{3,7}	2,4 ± 2,4 ^{3,7}
Неполноценная адаптация	0 ± 0 ⁴	0 ± 0 ^{4,8}	7,1 ± 4,0 ^{4,8}
Дистресс	42,9 ± 18,7	44,8 ± 9,2	47,6 ± 7,7 ⁹
Эустресс	28,6 ± 17,1	27,6 ± 8,3	19,0 ± 6,1 ⁹

Примечание. Расхождение существенное (p < 0,05) в пределах каждой подгруппы: 1 — между стрессом и спокойной активацией, 2 — между стрессом и повышенной активацией, 3 — между стрессом и переактивацией, 4 — между стрессом и неполноценной адаптацией, 5 — между ориентированием и спокойной активацией, 6 — между ориентированием и повышенной активацией, 7 — между ориентированием и переактивацией, 8 — между ориентированием и неполноценной адаптацией, 9 — между дистресс и эустресс реакцией

Однако, наибольшей частота неблагоприятных адаптационных реакций была в подгруппе с повышенным уровнем ЭПО (42,9 %, 44,8 % и 47,6 % в 1, 2 и 3 подгруппах соответственно). Реакции эустресс в 3 подгруппе проявлялись только в 19,0 % и в 1,5 раза чаще в 1 и 2 подгруппах (28,6 % и 27,6 %).

Выраженность синдрома воспаления также зависела от величины ЭПО крови. Уровень лейкоцитов периферической крови по среднему значению был самым высоким в 1 подгруппе — $9,3 \times 10^9/\text{л}$, несколько ниже — у больных 2 и 3 подгрупп (7,5 и $7,2 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Зато скорость оседания эритроцитов наименьшей была у пациентов 1 подгруппы ($7,0 \pm 1,8$ мм/ч). В 2,2 раза она оказалась больше во 2 подгруппе и в 2,5 раза больше - в 3 подгруппе ($15,4 \pm 2,2$ и $17,3 \pm 2,0$ мм/ч соответственно, $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$). По уровню фибриногена подгруппы существенно не отличались. Средняя концентрация СРП в 1 подгруппе равнялась $6,0 \pm 0$ мг/л, в 2 и 3 подгруппах она была соответственно в 1,7 и 1,5 раза выше ($10,3 \pm 2,1$ и $8,8 \pm 1,2$ мг/л, $p_{1-2} < 0,05$, p_{1-3}

< 0,05). Лейкоцитоз периферической крови мы обнаруживали у 42,9 % больных 1 подгруппы, в 2,5 раза меньше во 2 подгруппе (16,7 %) и в 2 раза реже в условиях повышенного уровня ЭПО — у 20,9 % пациентов (табл. 2).

Таблица 2.

Частота определения повышенных показателей синдрома воспаления у пациентов с ХСН и анемией и разным уровнем эритропоэтина (% , М ± m)

Показатель, единицы	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3
Лейкоциты > 9 x 10 ⁹ /л	42,9 ± 18,7	16,7 ± 6,8	20,9 ± 6,2
СОЭ > 10 (ч), > 15 (ж) (мм/год)	14,3 ± 13,2 ^{1,3}	51,7 ± 9,3 ¹	56,1 ± 7,6 ³
Фибриноген > 4 г/л	0 ± 0 ⁴	13,6 ± 7,3	11,4 ± 5,4 ⁴
СРП > 6 мг/л	0 ± 0 ^{2,5}	20,8 ± 8,3 ²	23,1 ± 8,3 ⁵

Примечания. Расхождение существенное (p < 0,05): 1,2 — между 1 и 2 подгруппами, 3,4,5 - между 1 и 3 подгруппами.

Увеличение СОЭ диагностировали почти одинаково часто у половины больных 2 и 3 подгрупп (51,7 ± 9,3 % и 56,1 ± 7,6 %), что более чем в 3,5 раза чаще, чем в 1 подгруппе (14,3 ± 13,2 %, p₁₋₂ < 0,05, p₁₋₃ < 0,05). Повышение уровня общего фибриногена существенно чаще диагностировали у пациентов 3 подгруппы по сравнению с 1 подгруппой (11,4 ± 5,4 % и 0 ± 0 % соответственно, p₁₋₃ < 0,05). У всех пациентов с низким содержанием ЭПО СРП не превышал пределов нормы. Во 2 подгруппе повышенный уровень СРП диагностировали у 20,8 ± 8,3 % (p₁₋₂ < 0,05), в 3 подгруппе — в 23,1 ± 9,2 %.

Выводы. Неблагоприятные дистресс — реакции у пациентов с повышенным уровнем ЭПО диагностировали в 2,5 раза чаще, чем благоприятные (47,6 % и 19,0 % соответственно, p < 0,05), в отличие от больных с пониженным или нормальными уровнями ЭПО (табл. 1). Концентрацию СРП выше нормы в 3 подгруппе определяли несколько чаще, чем у больных с нормальным уровнем ЭПО и существенно чаще, чем у больных с гипозэритропоэтиемией (23,1 ± 9,2 % и 0 ± 0 % соответственно, p₁₋₃ < 0,05) (табл. 2).

Список литературы:

1. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність: практичний посібник / Л.Г. Воронков. К.: Четверта хвиля, 2004. — 198 с.
2. Гаркаві Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркаві, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. М.: Имедис, 1998. — 654 с.
3. Иванов Д.Д. Синдром кардиоренальной анемии / Д.Д. Иванов // Therapia. — 2008. — № 9. — С. 19—25.
4. Кошукова Г.Н. Оценка адаптационно-приспособительных реакций больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности течения заболевания / Г.Н. Кошукова // Таврический медико-биологический вестник. — 2010. — Т. 13, — № 1 (49). — С. 116—120.
5. Малюкова Н.Г. Анемия при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности: причины и особенности течения / Н.Г. Малюкова // Український журнал гематології та трансфузіології. — 2006. — № 2. — С. 30—34.
6. Панчишин Ю.М. Фактори, які погіршують перебіг серцевої недостатності (власні дані та огляд літератури) / Ю.М. Панчишин, О.М. Радченко, О.Й. Комариця // Кримський терапевтичний журнал. — 2010. — Т. 2, — № 2. — С. 291—295.
7. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб / О.М. Радченко. Львів: Ліга –Прес, 2004. — 232 с.
8. Тверетинов А.Б. Кардиогемодинамическая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности / А.Б. Тверетинов, О.Е. Зайченко // Український терапевтичний журнал. — 2008. — № 2. — С. 4—8.
9. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients / P. Meer, J. Lok, J.L. Januzzi [et al.] // European Heart Journal. — 2008. — V. 29, — № 12. — P. 1510—1515.
10. Bozkurt B. Biomarkers of inflammation in heart failure / B. Bozkurt, D. Mann, A. Deswal // Heart. Fail. Rev. — 2010. — V. 15, — № 4. — P. 331—341.

11. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure / M. Petretta, G. Condorelli, L. Spinelli [et al.] // *Am. Heart J.* — 2000. — V. 140, — № 6. — P. 28.
12. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients / P. Bárány, J. Filho, J. Bergström [et al.] // *AJKD.* — 1997. — V. 29, — № 4. — P. 565—568.
13. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure the anemia in chronic heart failure: outcomes and resource utilization (Anchor) study / A. Go, J. Yang, L. Ackerson [et al.] // *Circulation.* — 2006. — V. 113, — № 23. — P. 2713—2723.
14. Petersen J.W. Inflammatory biomarkers in heart failure / J.W. Petersen, G.M. Felker // *Congest. Heart. Fail.* — 2006. — V. 12, — № 6. — P. 324—328.
15. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure / W.C. Levy, D. Mozaffarian, D.T. Linker [et al.] // *Circulation.* — 2006. — V. 113, — № 11. — P. 1424—1433.