

С.О. Шейко

ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ- α ТА ПОКАЗНИКИ ЕРИТРОПОЕЗУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ХСН ТА ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра терапії та сімейної медицини ФПО ДДМА
(зав.-д.мед.н.,проф. А.М.Василенко)*

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, анемічний синдром, фактор некрозу пухлини- α*

Key words: *chronic heart failure, tumor necrosis factor α , findings of erythropoiesis*

Резюме. *Обследовано 107 больных (89 женщин и 18 мужчин) с ХСН II-IV ФК по NYHA с сохраненной ФВ ЛЖ (>45%) и 72 больных (59 женщин и 13 мужчин) со сниженной ФВ ЛЖ и проявлениями анемического синдрома (АС) (уровень гемоглобина <120г/л). Средний возраст больных составлял 67,1 \pm 5,91 года. Анализ результатов определения показателей эритропоэза (гемоглобина, сывороточного железа, ферритина) и значений провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у больных с ХСН проведен с учетом тяжести сердечной недостаточности. Снижение уровня гемоглобина, сывороточного железа и увеличение уровня ферритина у больных пожилого возраста с ХСН и проявлениями АС имеет достоверную корреляционную связь с увеличением функционального класса сердечной недостаточности. Это свидетельствует о роли анемии в прогрессировании ХСН. Снижение уровня сывороточного железа, увеличение уровня ферритина, гипохромия, нормо- и микроцитоз указывают на двойной механизм развития анемии у больных пожилого возраста с ХСН - проявление железodefицита и признаков анемии хронического заболевания. Это определяет тактику коррекции АС у данного контингента больных. Определение провоспалительных цитокинов и показателей эритропоэза следует использовать уже на ранних стадиях хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста с целью оптимизации их лечения.*

Summary. *107 patients (89 females and 18 males) with chronic heart failure (CHF) of ischemic genesis II-IV functional class according to NYHA classification with preserved ejection fraction of the left ventricle (EF LV) (>45%) and 72 patients (59 females and 13 males) with systolic insufficiency and manifestations of anemia syndrome (AS) (level of hemoglobin <120 g/l) were examined. Average age of the patients examined was 67,1 \pm (5,91). Analysis of results of investigation of erythropoiesis findings (level of hemoglobin, serum iron, ferritin) and those of pro-inflammatory cytokine of the tumor necrosis factor α in elderly patients with CHF were carried out taking into account severity of CHF. Decrease of hemoglobin (Hb) level, serum iron and growth of ferritin level in elderly patients with CHF and manifestations of AS has a direct correlation link with the growth of functional class of heart insufficiency. This testifies to the role of anemia in progressing of CHF. Decrease of the level of serum iron, growth of ferritin level, hypochromia, normo- and microcytosis point to a double mechanism of anemia development in elderly patients with CHF and manifestations of AS syndrome, presence of iron deficiency and signs of anemia of a chronic disease. This defines tactics of correction of AS in a given contingent of patients. Defining of pro-inflammatory cytokines and findings of erythropoiesis should be used already at early stages of CHF in elderly patients with the aim of treatment optimization.*

Поширеність анемічного синдрому (АС) у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), за даними багаточентрових досліджень (COMET, COPERNICUS, ELITE II, ValHeFT), становить 14-79% [1,2,3,4,7]. Анемія розглядається як фактор, що негативно впливає на перебіг та прогноз ХСН [1,2,7]. Так, дослідження CHARM показало, що хворі з ХСН та анемією мають значно вищі показники загальної смертності і смертності від ХСН [2]. На сьогоднішній день не повною мірою з'ясовано характер та механізм розвитку анемії у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС [5,6,9]. Не визначений також вплив цитокінів, зокрема фактору некрозу пухлини- α (ФНП- α), на розвиток анемії у даній категорії хворих.

Метою дослідження було визначення зв'язку між показниками еритропоезу -гемоглобіном, залізом, феритином, еритропоетином і прозапальним цитокіном- фактором некрозу пухлини- α у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС у залежності від функціонального класу (ФК) ХСН та фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

На базі кардіологічного і терапевтичного відділення комунального закладу міського лікарня №2 м.Кривого Рогу обстежено 107 хворих (76 жінок та 31 чоловік) з ХСН ішемічного генезу II-IV ФК за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) та 72 хворих (51 жінка та 21 чоловік) зі зниженою ФВ ЛШ (<45%) та проявами АС (рівень гемоглобіну <120г/л). Середній вік хворих становив 67,1±5,91 року. Середня тривалість захворювання становила 7,11±3,91 року. У всіх хворих було діагностовано ІХС: стабільна стенокардія напруження I-III ФК (за Канадською класифікацією). У 99 (55,3%) хворих діагностовано гіпертонічну хворобу (ГХ), у тому числі у 70 (39,1%) хворих – ГХ II стадії, у 29 (16,2%) – ГХ III стадії.

Групу порівняння склали 34 хворих похилого віку (10 чоловіків та 24 жінки) з ХСН ішемічного генезу II-IV ФК за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) та систолічною недостатністю без АС. Контрольну групу склали 30 пацієнтів (9 чоловіків та 21 жінка) того ж віку без ознак ХСН, анемії та бронхо-легеневої патології. Хворі основної групи, групи порівняння та контрольної групи були співставні за віком, статтю, тривалістю захворювання та індексом маси тіла.

Із дослідження були виключені хворі з анемією, попередньою до ХСН, гострим коронарним синдромом, патологією шлунково-кишко-

вого тракту, хронічною хворобою нирок, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічними обструктивними захворюваннями легень, аутоімунними захворюваннями.

Проводились такі інструментальні методи дослідження, як електрокардіографія, добуве моніторування ЕКГ, рентгенологічне дослідження грудної клітки, ехокардіографія з доплерографією на апараті «PHILIPS HDI-1500», ультразвукове дослідження нирок та печінки, при необхідності виконувалась фіброгастроуденоскопія.

Хронічна серцева недостатність відповідала II-IV функціональному класу за NYHA. Систолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за фракцією викиду (ФВ ЛШ), а діастолічну функцію ЛШ - за відношенням максимальної швидкості раннього піку Е і систоли передсердя А, часом уповільнення швидкості раннього діастолічного наповнення (DT), а також часом ізольованого розслаблення ЛШ (IVRT).

Анемію діагностували при зниженні концентрації гемоглобіну в венозній крові менше 120 г/л.

Пацієнтам виконано клінічний аналіз крові, визначення гематокриту.

Середній об'єм еритроцитів (MCV, фл) розраховували за формулою $MCV = \frac{(\text{гематокрит, \%})}{(\text{кількість еритроцитів, в млн.})}$. Нормативні показники MCV становили 80-100 фл.

Середній вміст гемоглобіну (Hb) в еритроцитах (MCH, пг) розраховували за формулою: $MCH = \frac{(\text{гемоглобін, г/100 мл})}{(\text{кількість еритроцитів, в млн.})}$. За нормативні значення приймали значення MCH- 27-34 пг.

Середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC, г/дл) розраховували за формулою: $MCHC = \frac{(\text{гемоглобін, г/100 мл})}{(\text{гематокрит})} \times 100$.

Визначення заліза в сироватці крові (ЗСК) проводили біохімічним методом за допомогою набору BIOLA TEST (Чехія). За норму приймали діапазон значень 10,7-28,6 мкмоль/л для чоловіків та 7,2-25,9 мкмоль/л для жінок.

Концентрацію феритину в сироватці крові визначали імуноферментним методом із застосуванням набору реагентів «ІФА-феритин, Санкт-Петербург». За норму вважали значення в межах 22-346 мкг/л для чоловіків та 10-147 мкг/л для жінок.

Фактор некрозу пухлини- α визначали імуноферментним методом із застосуванням набору реагентів «ProCon TNF alpha» (ТОВ «Протеїновий контур», Санкт-Петербург). За нормаль-

ний рівень фактору некрозу пухлини- α в сироватці крові вважали рівень у межах 8,3- 45,2 пкг/мл.

Аналіз отриманих даних проводили із застосуванням загальноприйнятих параметричних (критерій Стюдента) і непараметричних (критерій Манна-Уїтні, серій Вальда-Вольфовиця, χ^2 Пірсона, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена) методів статистики за допомогою пакету програм прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v.6.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів визначення показників еритропоезу (рівня гемоглобіну, сироваткового заліза, феритину) і значень прозапального цитокіну ФНП- α у хворих похилого віку з ХСН проведений з урахуванням тяжкості серцевої недостатності. Ступінь тяжкості анемії оцінювали за величиною показника гемоглобіну. В таблиці надані показники еритропоезу у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС у залежності від стадії ХСН та ФВ ЛШ.

Показники еритропоезу у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС (M \pm SD)

Показники	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=34)			Основна група (n=144)					
		II ФК	III ФК	IV ФК	хворі зі збереженою фракцією викиду (ФВ>45%) (n=107)			хворі з систолічною недостатністю (ФВ<45%) (n=72)		
					II ФК	III ФК	IV ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,6 \pm 1,4	4,5 \pm 1,8	4,4 \pm 1,7	4,0 \pm 1,5	4,2 \pm 1,8	3,8 \pm 1,7 *#	3,2 \pm 1,7 *#&	4,2 \pm 1,9	3,7 \pm 1,7 *#	2,9 \pm 1,5 *#&
Hb, г/л	126,3 \pm 64,1	124,5 \pm 62,7	124,1 \pm 46,5	123,1 \pm 43,9	113,2 \pm 41,5	104,5 \pm 29,4 *#	89,3 \pm 28,3 *#&	112,3 \pm 31,5	101,7 \pm 27,1 *#	81,2 \pm 23,9 *#&
Ht, %	45,1 \pm 22,8	44,0 \pm 24,1	42,1 \pm 19,8	41,3 \pm 16,9	43,2 \pm 24,1	32,1 \pm 17,4 *	31,8 \pm 17,3 *&	43,3 \pm 17,5	32,8 \pm 15,5 *	29,7 \pm 17,48 *#&
К.П, Од	0,91 \pm 0,2	0,90 \pm 0,25	0,89 \pm 0,37	0,89 \pm 0,26	0,89 \pm 0,18	0,88 \pm 0,3	0,79 \pm 0,16 *&	0,86 \pm 0,2	0,82 \pm 0,2 *	0,76 \pm 0,13 *&
MCV, фл	86,7 \pm 7,5	84,2 \pm 8,9	82,3 \pm 9,3	79,8 \pm 6,8	84,6 \pm 14,8	76,2 \pm 14,4 *	72,4 \pm 16,24 *#&	82,1 \pm 12,5	74,9 \pm 12,1 *#	66,5 \pm 11,3 *#&
МСНС, г/дл	32,8 \pm 10,2	30,3 \pm 9,6	29,8 \pm 8,7	29,9 \pm 1,6	28,3 \pm 9,3	29,1 \pm 7,8	28,1 \pm 7,84	30,1 \pm 7,5	29,3 \pm 7,1	28,1 \pm 5,9
МСН, пг/ер	29,8 \pm 11,8	29,8 \pm 12,1	29,7 \pm 13,1	29,6 \pm 8,5	29,7 \pm 8,6	29,5 \pm 7,7	28,4 \pm 7,82	29,6 \pm 6,5	29,4 \pm 6,5	28,1 \pm 6,4
Сироваткове залізо, мкмоль/л	17,8 \pm 13,2	14,5 \pm 9,2	12,3 \pm 9,5	11,9 \pm 8,5	11,4 \pm 7,7	8,1 \pm 6,4 *	5,8 \pm 3,4 *#&	11,4 \pm 5,5	8,1 \pm 4,9 *	5,5 \pm 3,9 *#&
Феритин, нг/мл	42,1 \pm 22,1	119,1 \pm 32,3 *	118,3 \pm 29,8 *	120,1 \pm 36,3 *	248,1 \pm 23,7 *#	256,7 \pm 32,6 *#	298,3 \pm 40,9 *#&	264,3 \pm 22,8 *#	34 8,1 \pm 34,6 *#	362,5 \pm 41,1 *#&

Примітка: * - різниця показників відносно контролю (p<0,05); # - різниця показників відносно показників групи порівняння (p<0,05); & - різниця показників між IV і II ФК ХСН (p<0,05)

Зниження рівня Hb відповідало ступеню тяжкості ХСН, супроводжувалось зменшенням кількості еритроцитів, гематокриту, кольорового показника, які у хворих III-IV ФК ХСН та АС достовірно (p<0,05-0,001) відрізнялись як від контролю, так і від групи порівняння незалежно від ФВ ЛШ. Показники кольоровості анемії: кольоровий показник (КП), МСН, МСНС при II та III ФК вказували на її нормохромний характер. При IV ФК ХСН, особливо у хворих зі зниженою ФВ, достовірно зростала гіпохромія. Величина середнього об'єму еритроцитів, MCV, у хворих похилого віку з II-III ФК ХСН як зі

збереженою, так і зі зниженою ФВ достовірно між собою не відрізнялась і свідчила про нормоцитоз. У хворих IV ФК ХСН зі збереженою ФВ ЛШ реєструвалось достовірне зниження MCV. У переважній більшості хворих IV ФК ХСН з систолічною недостатністю середній об'єм еритроцитів був меншим 80 фл, що вказує на мікроанізоцитоз. Дані зміни супроводжувались зниженням значень сироваткового заліза пропорційно зростанню функціонального класу ХСН як зі збереженою, так і зі зниженою ФВ ЛШ. Це свідчить про порушення метаболізму заліза, як основної патогенетичної складової анемії при

ХСН у хворих похилого віку. У людей похилого віку найбільш часто зустрічається залізодефіцитна анемія (ЗДА) і анемія при хронічних захворюваннях (АХЗ).

Ключову позицію в диференціальній діагностиці цих станів займає визначення феритину [4]. Концентрація феритину в сироватці крові є показником депонованого заліза. Для істинного дефіциту заліза характерний низький рівень феритину в сироватці крові. При АХЗ значення феритину нормальне або підвищене внаслідок блоку звільнення заліза з макрофагів [4]. У 47,5% хворих похилого віку з II, III і IV ФК ХСН та проявами АС, незалежно від ФВ ЛШ, рівень феритину достовірно перевищував норму. У

52,5% хворих концентрація феритину знаходилась у межах норми. Одночасне зниження рівня сироваткового заліза свідчить про переважання в даній категорії хворих механізмів АХЗ. Разом із цим у хворих IV ФК ХСН, незалежно від ФВ ЛШ, поряд зі зниженням рівня заліза і високим рівнем феритину визначені гіпохромія і мікроцитоз, які вказують на внесок істинного дефіциту заліза у структуру анемії. Таким чином, у хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому зареєстроване зниження рівня заліза, збільшення значення феритину, гіпохромія, мікроцитоз, нормоцитоз. Це дає змогу діагностувати поєднання ЗДА і АХЗ.

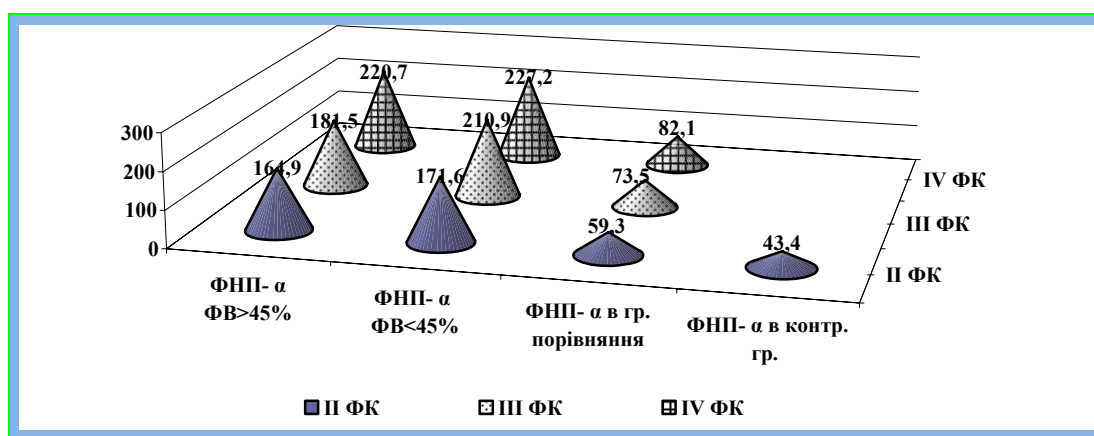


Рис. 1. Рівень ФНП-α у хворих основної групи, групи порівняння та в контрольній групі

Визначення рівня ФНП-α (Рис.1.) дало змогу виявити достовірне і значне його збільшення, яке при II, III та IV ФК ХСН у хворих зі збереженою ФВ ЛШ відповідно зросло в 3,8; 4,1 та 4,9 разу вище норми. У хворих при II, III та IV ФК ХСН зі зниженою ФВ ЛШ рівень ФНП-α відповідно зріс в 3,9; 4,8 та 5,2 разу вище норми. Одержані результати свідчать про зростання активності імуномедіаторів у хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому пропорційно зростанню ФК ХСН. Це підтверджують позитивні кореляційні зв'язки між ФК ХСН і ФНП-α у хворих похилого віку як зі збереженою (r=+0,671; p<0,05), так і зі зниженою ФВ (r=+0,589; p<0,05).

Проведення кореляційного аналізу в основній групі виявило достовірний (p<0,001) негативний зв'язок між ФНП-α і Hb (r=-0,821), гематокритом (r=-0,532), рівнем сироваткового заліза (r=-0,617) (рис.2, рис.3). Це підтверджує участь фактору некрозу пухлини-α в патогенезі анемії у хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому. В роботах А.Volger et al, А.Deswal у хворих з тяжкою ХСН продемонстровано тісний

кореляційний зв'язок між ФНП-α, рецепторами ФНП-1 і ФНП-2 та іншими цитокінами з рівнем Hb, що підтверджує значення активації імунізапальних процесів при анемії у хворих з ХСН. Наше дослідження свідчить про достовірний (p<0,001) позитивний кореляційний зв'язок між ФНП-α і феритином (r=+0,723) у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Це вказує на участь цього цитокіну в механізмах порушення метаболізму заліза та пригнічення еритропоезу. В дослідженні А.Volger et al також показано, що ФНП-α призводить до збільшення концентрації феритину в плазмі, ізолюючи залізо в макрофагах та перешкоджаючи його вивільненню з шлунково-кишкового тракту. Інші дослідження стверджують, що ФНП-α сприяє збільшенню білка гострої фази – α1-антитрипсину, який пригнічує еритропоез шляхом зв'язування феритину з рецепторами до трансферину. Таким чином, цитокін-індукований вплив на обмін феритину різноманітний. Кінцевим результатом цього впливу є порушення вивільнення заліза з феритину, притаманне АХЗ та анемії при ХСН [4,5,9].

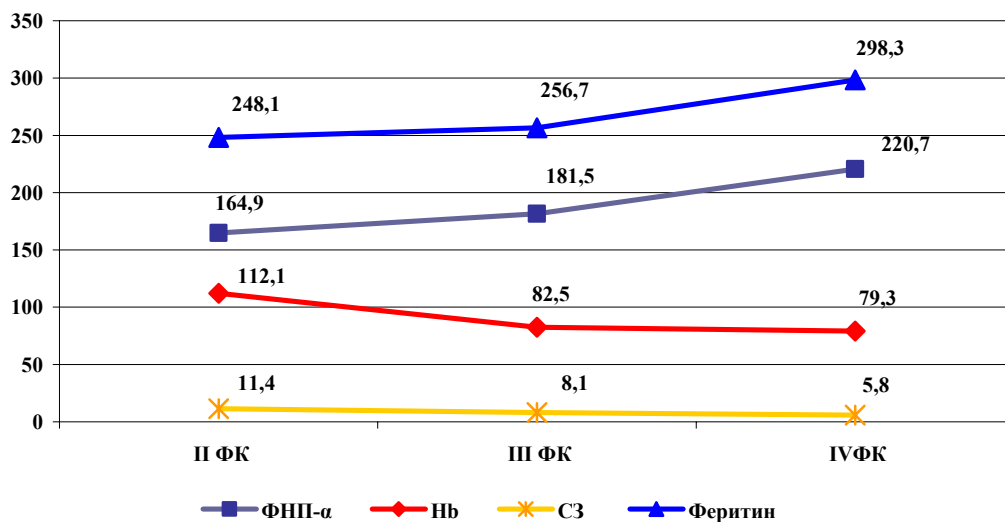


Рис. 2. Рівень фактору некрозу пухлини-α та показників еритропоезу: гемоглобіну, сироваткового заліза (СЗ), феритину у хворих зі збереженою ФВ ЛШ

У своїй роботі ми виявили також достовірний ($p < 0,01$) негативний кореляційний зв'язок між ФК ХСН і гемоглобіном ($r = -0,507$), між ФК ХСН і сироватковим залізом ($r = -0,614$) та позитивний кореляційний зв'язок між ФК ХСН і феритином

($r = +0,632$), між ФК ХСН і ФНП-α ($r = +0,589$). Таким чином, цитокінова активація у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу та проявами АС негативно впливає на розвиток серцевої недостатності та пригнічує еритропоез.

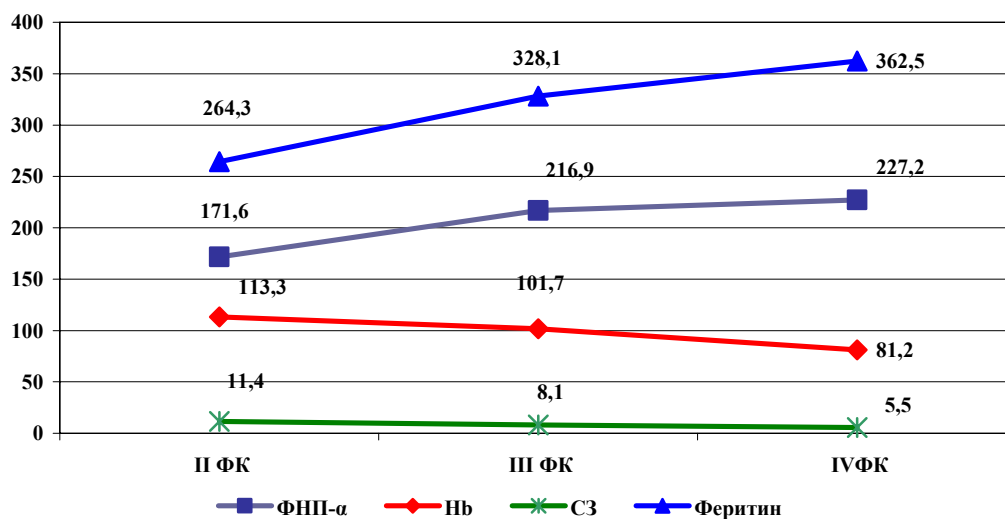


Рис. 3. Рівень фактору некрозу пухлини-α та показників еритропоезу: гемоглобіну, сироваткового заліза (СЗ), феритину у хворих зі зниженою ФВ ЛШ

ВИСНОВКИ

1. Зниження рівня гемоглобіну, сироваткового заліза та зростання рівня феритину у хворих похилого віку із ХСН та проявами анемічного синдрому має достовірний кореляційний зв'язок зі зростанням функціонального класу серцевої недостатності. Це свідчить про роль анемії в прогресуванні ХСН.

2. Зниження рівня сироваткового заліза, зростання рівня феритину, гіпохромія, нормо- і мікроцитоз вказують на подвійний механізм

розвитку анемії у хворих похилого віку із хронічною серцевою недостатністю - наявністю залізодефіциту та ознак анемії хронічного захворювання. Це визначає тактику корекції анемічного синдрому в даного контингенту хворих.

3. Визначення прозапальних цитокінів і показників еритропоезу слід використовувати вже на ранніх стадіях хронічної серцевої недостатності у хворих похилого віку з метою оптимізації лікування хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анемия и хроническая сердечная недостаточность / С.Н. Терещенко, Н.А. Джиани, Т.М. Ускач [и др.] // Кардиология.-2004.-№7.-С.73-76.
2. Арутюнов Г.П.Анемия у больных с ХСН / Г.П. Арутюнов// Сердечная недостаточность.-2003.-Т.4, №5.-С.224-228.
3. Воронков Л.Г.Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Л.Г. Воронков, В.Н. Коваленко, Д.В. Рябенко. - К.: МОРИОН, 2004. – 128 с.
4. Гусева С.А. Анемии / С.А. Гусева, Я.П. Гончаров. – К.: Логос, 2004.-408 с.
5. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология.-1999.-№3.-С.66-73.
6. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю.А. Васюк, О.П. Дударенко, Е.Н. Ющук [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.-2006.-№4.-С.63-70.
7. Ezekowitz J.A. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure / F.A. McAlister, P.W. Armstrong P.W // Circulation.-2003.-Vol.107.-P.223-225.
8. Hemoglobin level is associated with adverse outcomes in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS study / S.D. Anker, P. Monaski, A.J. Coats [et al] // Eur. Heart.J.- 2003.-Vol.24, Abstr.suppl. – P.487.
9. Increased concentrations of tumor necrosis factor «cachectic» patients with severe chronic heart failure / J. McMurray , I. Abdulian, H. Dargie [et al.] // Br. Heart. J. – 1991.-P.66.

