

СТАН ПРОЗАПАЛЬНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ЦИТОКІНОВИХ ЛАНОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З АНЕМІЄЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю., Мішина М.М.

Харківський національний медичний університет

Вступ. Незважаючи на успіхи лікування розповсюдженість хронічної серцевої недостатності (ХСН) складає 1,5 – 2% населення, смертність сягає 20 % серед пацієнтів з ХСН протягом року [5]. Згідно результатів досліджень анемія та ниркова дисфункція є коморбідними станами, які найбільш часто зустрічаються у пацієнтів на ХСН та обумовлюють несприятливий прогноз у цій когорті хворих [5]. Анемія, що асоціюється з ХХН, є незалежним фактором ризику смерті протягом року серед пацієнтів на ХСН [3, 6]. Наявність зв'язків між ХХН, ХСН та анемією надала можливість Silverberg та співавторам говорити про кардіоренальний синдром (КСР), який був названий порочним колом, кожна складова частина якого може бути причиною чи фактором, що обтяжує іншу патологію [7]. Дана робота розглядає деякі механізми розвитку анемії на тлі 2 типу КСР, тобто існування на протязі довгого часу порушення функції серця - ХСН призвело до розвитку та прогресування патології нирок.

На сучасному етапі важлива роль у розвитку анемії відводиться цитокиновій активації, яка спостерігається у хворих на ХСН [1, 2, 3]. Результати досліджень показують зростання концентрацій ІЛ-1 β , ІЛ-8 у хворих на ХХН I-V стадій з анемією порівняно з хворими контрольної групи без анемії [3]. Проте залишається дискусійним питання змін прозапальної та протизапальної ланок цитокинів у анемічних хворих на тлі ХСН та ХХН.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Метою дослідження є оцінити стан системи цитокинів на підставі вивчення зміни ІЛ-6 та ІЛ-10 у хворих на ХСН з ХХН та без ознак ХХН з анемією різного ступеня тяжкості.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 198 хворих на ХСН II-IV ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходились на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні №27 (середній вік 71.42 \pm 8.66 років). До першої групи увійшли 71 анемічний хворий на ХСН, у якого діагностовано ХХН, до другої – 69 хворих з анемією на тлі ХСН без ознак ХХН. Групу порівняння склали 58 хворих на ХСН без анемії та ХХН. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарду, захворювання, які могли б стати причиною анемії: патологією

шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами, що були діагностовано напередодні госпіталізації або під час госпіталізації.

ФК ХСН встановлювали згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). Наявність та стадії ХХН визначали за класифікацію, запропоновану експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ і у 2005 році затверджену II З'їздом нефрологів України. Діагноз анемії встановлювали згідно критеріїв Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації Hb у венозній крові менш ніж 120 г/л для жінок та менш ніж 130 г/л для чоловіків. Ступінь тяжкості анемії оцінювали за рівнем показника Hb: до легкого ступеня анемії відносили зниження рівня Hb менш 120 г/л (для жінок) або 130 г/л (у чоловіків) до 90 г/л, середнього - від 89 г/л до 70 г/л і тяжкого – 69 г/л та менш.

Серед пацієнтів 1 групи ХСН II ФК діагностовано у 35 хворих, III ФК – 21 хворого та IV ФК – 15 хворих. У хворих 2 групи ХСН II ФК визначено у 36 хворих, III ФК – 21 хворого та IV ФК – 12 хворих. Серед причин ХХН були наступні: діабетична та гіпертензивна нефропатія у 34 та 65 пацієнтів відповідно. Аналізуючи лабораторні показники згідно класифікації анемія легкого ступеня визначалась у 40 хворих, середнього ступеня тяжкості у 21 хворих та тяжкого – у 10 хворих 1 групи. Серед хворих 2 групи анемію легкого ступеня мали 40 пацієнтів, середнього ступеня 19 пацієнтів, тяжкого – 10 пацієнтів.

Всім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі, УЗД печінки та нирок, фіброгастроуденоскопію в разі потреби. Концентрацію прозапального цитокину ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – ИФА - БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), протизапальний цитокин ІЛ-10 – імуноферментним методом з використанням набору «ИНТЕРЛЕЙКИН-10 – ИФА - БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Наявність взаємозв'язків між досліджуваними показниками визначено за допомогою кореляцій Спірмена (r).

Отримані результати та їхній аналіз. У паціє-

ентів 1 та 2 групи порівняно з групою зіставлення знайдено вірогідне зниження рівня Нб, еритроцитів, кольорового показника (КП) та підвищення рівня прозапального ІЛ-6. Що стосується вмісту протизапального ІЛ-10, у хворих 1 групи його концентрація була вірогідно нижче, а у хворих 2 групи

– вище, ніж у пацієнтів з групи порівняння. Рівень ШКФ у хворих 1 групи у порівнянні з пацієнтами групи зіставлення знижувався. Аналізуючи рівня ШКФ у хворих 2 групи та групи порівняння, відмінностей знайдено не було. Дані представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Показники еритропоезу, інтерлейкін-6 та інтерлейкін-10 у хворих на хронічну серцеву недостатність з анемією в залежності від наявності або відсутності хронічної хвороби нирок та у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність без ознак анемії та хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Групи анемічних хворих на ХСН		Група ХСН без анемії та ХХН (n=58)
	з ХХН (n=71)	без ХХН (n=69)	
Еритроцити, × 10 ¹² /л	3.34±0.06**	3.46±0.05**	4.61±0.06
Гемоглобін, г/л	88.87±1.92**	91.5±1.84**	135.4 ±1.42
КП, Од	0.78±0.005**	0.79±0.006**	0.87±0.003
ШКФ, (мл/хв/1,73 м ²)	51.82±2.81**	84.05±2.72	89.7±3.52
Інтерлейкін-6, пкг/мл	29.49 ± 3.24**	23.5 ±2.59**	7.406±0.39
Інтерлейкін-10, пкг/мл	2.17±0.36*	35.63 ±2.95**	4.57±0.77

Примітка: * – p < 0,05 при співставленні з групою ХСН без ознак анемії та ХХН, ** – p < 0,01 при співставленні з групою ХСН без ознак анемії та ХХН

Аналіз результатів серед 1 і 2 груп пацієнтів було проведено згідно ступеня тяжкості анемії. При співставленні рівнів еритроцитів, КП, Нб у анемічних хворих груп, що вивчаються, відмічається вірогідне зниження цих показників із зростанням тяжкості анемії (таблиця 2). Рівень ШКФ у хворих 1 групи знижувався вірогідно, сягав мінімуму у хворих з тяжким ступенем анемії. Серед хворих 2 групи визначено зниження рівня ШКФ паралельно зростання тяжкості анемії, проте знайдені зміни були недостовірні. У хворих 1 групи відмічено вірогідне наростання концентрації ІЛ-6 пропорційно тяжкості анемії. При вивченні рівнів

ІЛ-6 сироватки крові серед хворих 2 групи виявлено збільшення цього показника у пацієнтів з анемією середнього та важкого ступеня порівняно з хворими, які мали легкий ступінь анемії (відмінності вірогідні p<0,01). При проведенні аналізу концентрації ІЛ-10 серед груп хворих, що вивчаються, звертає увагу той факт, що у пацієнтів 2 групи цей показник зростає за мірою зростання тяжкості анемії. На відміну від 2 групи, у хворих 1 групи, рівень ІЛ-10 вірогідно знижувався та сягав мінімуму у хворих з анемією важкого ступеня у порівнянні з пацієнтами, що мали легкий та середній ступінь тяжкості анемії.

Таблиця 2. Показники еритропоезу, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10 у хворих з анемією різного ступеня тяжкості на тлі хронічної серцевої недостатності з хронічною хворобою нирок та без хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Анемічні хворі на ХСН та ХХН (n=71)			Анемічні хворі на ХСН без ХХН (n=69)		
	Анемія 1 ступеня n=40	Анемія 2 ступеня n=21	Анемія 3 ступеня n=10	Анемія 1 ступеня n=40	Анемія 2 ступеня n=19	Анемія 3 ступеня n=10
Еритроцити, × 10 ¹² /л	3.6±0.01*	3.2±0.02*	2.29±0.15	3.71±0.02#	3.26±0.05#	2.51±0.12
Гемоглобін, г/л	100.1±0.8*	82.57±1.1*	57.2±2.9	101±0.87#	83.1±1.008#	57±2.55
КП, Од	0.8±0.004*	0.7±0.008	0.76±0.02	0.82±0.003##	0.72±0.04##	0.69±0.01
ШКФ, (мл/хв/1,73 м ²)	52.6±2.3**	47.64±3.5	42.01±1.5	85.68±3.6###	83.86±2.9##	74.06±2.1
Сумарний клас ХСН	2.2±0.06*	3.13±0.13*	3.88±0.11	2.22±0.06#	2.89±0.15#	3.85±0.1
Інтерлейкін-6, пкг/мл	16.17 ±1.2*	21.7 ±0.94*	50.59±1.8	14.41±0.2#	26.48±1.4#	47.9±2.7
Інтерлейкін-10, пкг/мл	3.26±0.9**	2.29±0.2*	0.94±0.05	23.69±0.4#	41.43±0.7#	60.1±0.3

Примітка: * – p < 0,01 при співставленні з анемією 3 ступеня групи ХСН та ХХН, ** – p < 0,05 при співставленні з анемією 3 ступеня групи ХСН та ХХН, # – p < 0,01 при співставленні з анемією 3 ступеня групи ХСН без ХХН, ## – p < 0,05 при співставленні з анемією 3 ступеня групи ХСН без ХХН

Зростання активності маркерів імунізапалення у хворих на ХСН з анемією досліджено у ряді робіт. У пацієнтів на ХСН знайдено зворотній зв'язок між вмістом розчинних рецепторів ФНО – α та плазмовим рівнем Нб [2]. Отримані нами дані погоджуються з результатами Такуа Уеһатаі, який вказує на підвищення рівня ІЛ-6, як представника прозапальної ланки цитокінів, у хворих на ХХН [8]. Знайдено зростання рівня ІЛ-6 у анемічних хворих на додіалізованому етапі ХХН у роботі Keithi-Reddy [4]. Тобто проведені дослідження висвітлюють питання формування анемії за рахунок цитокіноагресії на тлі ХСН та за наявності ниркової дисфункції. Представляє інтерес аналіз характеру зв'язків між показниками еритропоезу та ІЛ-6, ІЛ-10 у групах, що вивчаються. У хворих 1 та 2 груп знайдено негативні

зв'язки між показником Нб та ІЛ-6: у анемічних хворих на ХСН та ХХН r=-0,31, у хворих з анемією на тлі ХСН без ознак ХХН r=-0,33. Наявність зворотних зв'язків, з'ясованих при проведенні кореляційного аналізу між ІЛ-6 та показниками Нб серед обстежених хворих, підтверджує залучення імунізапалення до процесів еритропоезу, тобто зростання активності прозапальної цитокінової ланки супроводжується формуванням анемії. При вивченні характеру зв'язків між прозапальним ІЛ-6 та протизапальним ІЛ-10 серед 1 і 2 груп хворих привертає увагу їх різноспрямованість. У хворих 2 групи визначено прямий зв'язок між ІЛ-6 та ІЛ-10 (r = 0,71, p<0,05). У хворих 1 групи виявлено зворотній зв'язок між досліджуваними показниками (r = - 0,60, p<0,05). Такий характер зв'язків може свідчити про

принципово різну роботу імунзапальних механізмів у анемічних хворих на ХСН за наявності або відсутності ниркової дисфункції. Наявність позитивного зв'язку у хворих на ХСН з анемією без ознак ХХН свідчить про компенсаторне збільшення протизапального цитокіну ІЛ-10 у відповідь на зростання активності прозапального цитокіну ІЛ-6. Негативний зв'язок у анемічних хворих на ХСН ішемічного генезу з ХХН вказує на виснаження компенсаторних механізмів протизапальної ланки системи цитокінів, представленої ІЛ-10.

Таким чином, у роботі, яка проведена нами, проаналізовано характер співпраці протилежних ланок цитокінової системи у анемічних хворих на тлі ХСН за наявності або відсутності ХХН. У заключенні слід підкреслити, що визначення динаміки концентрацій прозапальної та протизапальної ланок імунзапалення у пацієнтів з анемією на фоні різної патології може істотно розширити наше уявлення про механізми еритропоезу та розвиток анемії, у тому числі резистентної до лікування, у хворих на ХСН з нирковою дисфункцією.

Висновки:

1. Формування та прогресування анемії у хворих на ХСН за наявності або відсутності ознак ХХН супроводжується зростанням прозапального цитокіну ІЛ-6.

2. Зростання концентрації прозапального цитокіну ІЛ-6 у хворих на ХСН без ознак ХХН нівелиюється підвищенням рівню протизапального ІЛ-10 паралельно зростання тяжкості анемії, що свідчить про залучення компенсаторних механізмів та спробу збалансованої роботи протилежних ланок імунзапалення.

3. У хворих на ХСН та ХХН наявність анемії супроводжується формуванням дисбалансу системи цитокінів та виснаженням компенсаторних механізмів протизапальної цитокінової ланки, представленої ІЛ-10, на тлі високої активності ІЛ-6.

Результати проведеного дослідження вказують на доцільність вивчення впливу активності прозапальних та протизапальних цитокінів у пацієнтів з анемією на перебіг ХСН у хворих з різними стадіями ХХН.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН / Г.П. Арутюнов // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2003. – Т.4, №5. – С. 224 – 228.
2. Кравчун П.Г. Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью / П.Г. Кравчун, П.И. Рыначак, Л.А. Лапшина // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2008. - № 2. – С. 117 – 121.
3. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease / K. Jie, M. Zaikova, W. Marloes [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. - №25, (Suppl.6). – P. 1875-1882.
4. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease / S. Keithi-Reddy, F. Addabbo, T.V. Patel [et al.] // Kidney Int. – 2008. - №74(6). - P. 782-790.
5. Lipsic E. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // European Journal of Heart Failure. – 2010. - №12. – P.104-105.
6. Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease patients / F. Shaheen, M.Z. Souqiyeh, B.A. Al-Attar [et al.] // J. Kidney Dis. Transpl. – 2011. - №22. – P. 456-463.
7. Silverberg D. S. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure—the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists / D. S. Silverberg, D. Steinbruch, Y. Schwartz // Int. Urol. Nephrol. – 2006. - №38. – P. 295–310.
8. Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional study / U. Takuya, T. Naohisa, S. Tatsuya [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. -№0. – P.1–8.

Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю., Мішина М.М. Стан прозапальної та протизапальної цитокинових ланок у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок з анемією різного ступеня тяжкості // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 98-100.

Результати вивчення цитокинового статусу у анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність і хронічну хворобу нирок виявили глибокі його порушення у вигляді виразної активності прозапальної ланки на тлі виснаження компенсаторних механізмів, представлених протизапальною ланкою цитокінів.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, анемія, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10.

Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г., Титова А.Ю., Мішина М.М. Состояние провоспалительного и противовоспалительного цитокиновых звеньев у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек с анемией различной степени тяжести // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 98-100.

Результаты изучения цитокинового статуса у анемичных больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек выявили глубокие его нарушения в виде выраженной активности провоспалительного звена на фоне истощения компенсаторных механизмов, представленных противовоспалительным звеном цитокинов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, анемия, интерлейкин-6, интерлейкин-10.

Kravchun P.G., Ryndina N.G., Tytova G.Yu., Mishina M.M. State of proinflammatory and antiinflammatory cytokine links in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease with anemia varying grades of severity // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 98-100.

The results of the study of cytokine status in anemic patients with chronic heart failure and chronic kidney disease showed deep disturbances in the form of severe proinflammatory activity on the background of compensatory mechanisms exhaustion provided by an antiinflammatory cytokine link.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, anemia, interleukin-6, interleukin-10.

Надійшла 15.02.2012 р.
Рецензент: проф. Л.М.Іванова