

ВПЛИВ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ НА ФОРМУВАННЯ ЗАГАЛЬНИХ НЕСПЕЦИФІЧНИХ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

О.М. Радченко ¹, М.О. Кондратюк ¹, Ю.П. Якубенко ²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра внутрішньої медицини №2 (зав. - проф. О.М. Радченко)

² Військово-медичний клінічний центр Західного регіону

Реферат

У статті наведено результати клінічного дослідження, що характеризують формування адаптаційних реакцій у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від ступеню ендогенної інтоксикації. У результаті дослідження встановлено, що хронічна серцева недостатність часто перебігає на тлі синдрому ендогенної інтоксикації, що супроводжується формуванням несприятливих типів адаптаційних реакцій. У хворих на хронічну серцеву недостатність із високим рівнем молекул середньої маси та дистрес-реакціями змінювалися основні показники здоров'я хворих.

Ключові слова: ендогенна інтоксикація, адаптаційні реакції, хронічна серцева недостатність, молекули середньої маси

Abstract

EFFECT OF ENDOGENOUS INTOXICATION
ON THE GENERAL NONSPECIFIC
ADAPTATION REACTION IN CHRONIC
HEART FAILURE PATIENTS

O.M. RADCHENKO ¹, M.O. KONDRATJUK ¹,
Y.P. YAKUBENKO ²

¹ The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

² Military Medical Clinic Centre Western Region

The article presents the results of clinical studies dealing with the adaptation reactions of chronic heart failure patients according to their degree of endogenous intoxication. The investigation found that heart failure is often masked by background endogenous intoxication syndrome and is often associated with unfavourable adaptive reactions. High levels of medium mass molecules and distress factors in chronic heart failure patients affect their basic health indicators.

Key words: endogenous intoxication, adaptation reaction, chronic heart failure, medium mass molecules

Вступ

Внаслідок пошкоджувальної дії несприятливих чинників довкілля та пов'язаних з цим змін у внутрішньому середовищі організму відбувається порушення динамічної рівноваги між організмом та зовнішнім середовищем [1, 10]. За джерелами літератури, важка патологія внутрішніх органів часто перебігає на тлі стрес-реакції,

яка, власне, й зумовлює важкість перебігу хвороби [12]. Із літературних джерел відомо також, що низький рівень лімфоцитів (стрес-реакція) є одним із чинників ризику (поганого прогнозу) у хворих із хронічною серцевою недостатністю [15]. Важливу роль у патогенезі хронічної серцевої недостатності (ХСН) відіграє і синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) [16, 17]. Синдром ендогенної інтоксикації є універсальним патофізіологічним синдромом, який зумовлює неспецифічні вияви багатьох хвороб. СЕІ характеризується метаболічними, морфологічними, функціональними порушеннями різних органів та систем і виникає як відповідь організму на різноманітні чинники зовнішнього і внутрішнього середовища. При цьому відбувається накопичення у тканинах і біологічних рідин надлишку токсичних субстанцій - продуктів нормального і порушеного обміну речовин або чинників клітинної відповіді [6]. СЕІ значно впливає на якісні показники функціонування організму і прогноз хвороб, навіть при станах, які не загрожують безпосередньо життю пацієнта [8, 3]. Ми не знайшли у літературі інформації про вплив рівня ендогенної інтоксикації на характер загальних адаптаційних реакцій у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Метою дослідження було визначити частоту різних адаптаційних реакцій у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) залежно від ступеню ендогенної інтоксикації.

Матеріал і методи

Обстежено 70 хворих із виявами ХСН, які перебували на стаціонарному лікуванні на клінічних базах кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького. Причинами ХСН у більшості кількості (90,9%) пацієнтів була ІХС, ділятаційна кардіоміопатія - у 6,8%, хронічна ревматична хвороба серця - у 4,5%. Клінічний

діагноз верифікований у відповідно до вимог клінічних протоколів МОЗ України із надання медичної допомоги. Тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції (АР) визначали за вмістом лімфоцитів периферійної крові та індексом адаптації (співвідношення між рівнями лімфоцитів та сегментоядерних гранулоцитів): стрес (до 20%, до 0,3); орієнтування (20 - 28%, 0,31 - 0,50); спокійна та підвищена активація (29 - 45%, 0,51 - 0,90); переактивація (більше 45%, більше 0,91), неповноцінна адаптація (лейкопенія менше $4 \times 10^9/\text{л}$) [4]. Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) розраховували за Яблучанським Н.І. (1983) [14]. Ендогенну інтоксикацію оцінювали за рівнем молекул середньої маси (МСМ) [7, 5], які визначали спектрофотометричним способом в ультрафіолетовій частині спектру на довжині хвилі 254 нм за Н.І. Габриелян та співавт. (1985) [13]. Одержані результати досліджень опрацьовували методами статистичного аналізу із урахуванням критерію Стюдента та коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати й обговорення.

Для того, щоб оцінити характер АР у хворих із ХСН залежно від ступеню ендогенної інтоксикації (ЕІ), пацієнтів поділено на три групи. До першої увійшли 24 хворих із рівнем МСМ - 0,24-0,50 ум.од. (17 чоловіків і 7 жінок, середній вік 70 ± 3 роки). До 2 групи включено 34 хворих із показником МСМ у межах - 0,5-1,0 ум.од. (25 чоловіки і 9 жінок, середній вік 72 ± 2 роки). Третю групу склали 11 пацієнтів із максимальним вираженням ендогенної інтоксикації, у яких МСМ - $>1,0$ ум.од. (9 чоловіків і 2 жінки, середній вік яких 68 ± 5 років). Лише один пацієнт із ХСН мав нормальний рівень МСМ, він не був включений у жодну із груп дослідження. Контрольну групу становили 90 здорових осіб (середній вік 45 ± 4 роки).

На початку дослідження ми оцінили характер АР у хворих із ХСН загалом. Виявилось, що найчастішою АР була реакція орієнтування - $41,4 \pm 5,9\%$. У $30,0 \pm 5,5\%$ було діагностовано стрес-реакцію та у $20,0 \pm 4,8\%$ - спокійну активацію. Досить рідко траплялися АР підвищеної активації ($5,7 \pm 2,8\%$) та переактивації ($2,9 \pm 1,9\%$) (рис. 1). Реакцію неповноцінної адаптації серед обстежених хворих із ХСН взагалі не спостерігали.

У здорових осіб найчастіше виявляли реакцію орієнтування ($45 \pm 5\%$), Майже із однаковою частотою траплялися реакції спокійної активації ($19 \pm 4\%$) та підвищеної активації ($15 \pm 4\%$). Несприятливі реакції дистресу виявляли, відповідно, переактивація ($7 \pm 2\%$), стрес ($8 \pm 3\%$), неповноцінна адаптація ($6 \pm 2\%$). Отже, якщо порівнювати частоту виявлення АР у здорових й у хворих із ХСН, то частіше у хворих траплялася реакція стресу та рідше реакції переактивації, підвищеної активації, неповноцінної адаптації [11].

Серед пацієнтів 1 групи із мінімальним вираженням синдрому ЕІ у 17% (4 хворих) виявлена стрес-реакція; у половини (50%, 12 хворих) - АР орієнтування, по 12% (по 3 хворих) - спокійна та підвищена активація, і в 8% (2 пацієнти) виявлена реакція переактивації (рис. 2). У хворих із середнім вираженням ЕІ частота стрес-реакції була в 3 рази вищою (12 осіб, 35%), реакція орієнтування також виявилась найчастішою (15 осіб, 44%), вищою була частота спокійної активації (6 осіб, 18%) та меншою - підвищеної активації (один хворий, 3%). У хворих із максимальним виявом СЕІ стрес-реакцію діагностували майже у половини хворих - 46% (5 хворих), тоді як частота АР орієнтування була мінімальною серед усіх груп (4 хворих, 36%). Частота АР спокійної активації склала 18% (2 хворих), на відміну від попередніх груп підвищену активацію не виявляли взагалі (рис. 2). У хворих із середнім і високим рівнями ендогенної інтоксикації реакцію переактивації не діагностували взагалі (рис. 2). Звертає увагу також факт, що із зростанням рівня СЕІ зменшується кількість виявлених типів реакцій (контроль - 6 типів, мінімальна СЕІ - 5, середня СЕІ - 4, висока - 3) та суттєве збільшення частоти стресу - з 8% у конт-

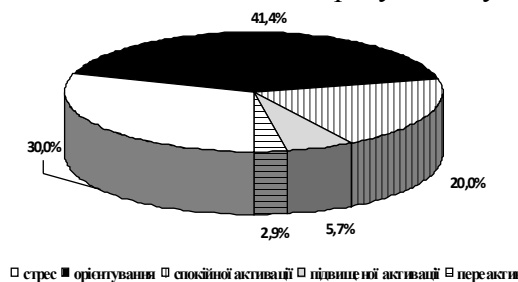


Рис. 1
Частота виявлення адаптаційних реакцій у пацієнтів із ХСН

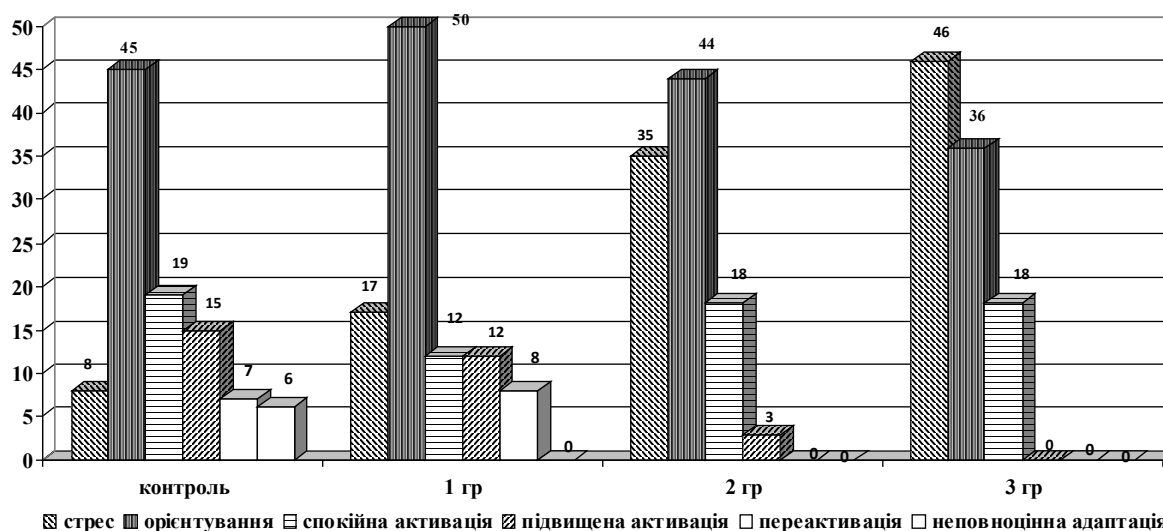


Рис.2

Частота виявлення різних типів адаптаційних реакцій у здорових осіб та у хворих із різною вираженістю синдрому ендогенної інтоксикації за рівнем МСМ

ролі та 17% за умов мінімальної СЕІ та 46% у хворих з максимальними виявами СЕІ (рис. 2).

Отже, серед пацієнтів 1 групи реакції еустресу спостерігали у 25%, стільки ж спостерігали реакцій дистресу. У другій групі реакції еустресу становили 21% а дистресу, відповідно, 35%. У третій групі реакції дистресу перевищували еустрес більш як у 2 рази: еустрес - 18%, дистрес - 46%. Тобто, зі зростанням ступеню ендогенної інтоксикації зростає частота дистрес-реакцій, в основному, внаслідок збільшення частоти стресу. За джерелами літератури, хвороби внутрішніх органів, які перебігають на тлі стрес-реакції мають гірший прогноз, у таких пацієнтів важче досягнути клінічно-лабораторну ремісію, термін лікування цих хворих триваліший, у фазі ремісії зберігаються ознаки функціональної недостатності уражених органів. У експерименті стрес-реакція характеризується максимальним рівнем тривожності та пригніченості, незначною перевагою симпатичної симптоматики, низькою масою тимуса та наднирників, морфологічними ознаками атрофії тимуса, а імунограма відповідає супресійному типу [10, 9].

Реакція орієнтування траплялася у всіх групах із високою частотою (45%, 50%, 44%, 36%, відповідно). За джерелами літератури, її не можна віднести ні до еустресу ні до дистресу [10]. У експерименті ця реакція характеризувалась низькою масою тимусу та надниркових залоз, а у хворих виявляли низькі рівні тривожності, агресивності, песимізму. Реакція орієнту-

вання є подібною до стресу за характеристиками імунної системи та виявами системного запалення [2]. Якщо для здорових осіб, за умов відсутності підвищених вимог до організму, АР орієнтування є фізіологічною, то у пацієнтів із ХСН така реакція є несприятливою, оскільки не відбувається підвищення резистентності організму.

Реакції еустресу супроводжуються низькою тривожністю, тенденцією до вегетативної ейтонії, нормальним рівнем кортизолу, нормальним або активаційним типом імунограми, високою бактерицидністю, нормальним типом гемостазіограми [10, 9]. Однак, частота таких реакцій у хворих із ХСН зменшувалась зі зростанням ступеню ендогенної інтоксикації (25%, 21%, 18%).

Проведене наше порівняння деяких клінічно-лабораторних показників хворих із ХСН виявило, що вони (показники) також залежать від характеру АР (дистрес або еустрес) та рівня СЕІ. При найнижчому рівні ендогенної інтоксикації (за рівнем МСМ) клінічно-лабораторні показники істотно не відрізнялися за умов реакцій еустресу або дистресу, окрім рівня лейкоцитів ($11,2 \pm 1,0$ та $7,2 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) та креатиніну ($116,3 \pm 18,7$ та $62,3 \pm 2,4$ мкмоль/л, $p < 0,05$), які були істотно вищі у пацієнтів із дистрес-реакціями.

У хворих із середнім рівнем ендогенної інтоксикації за умов реакцій дистресу спостерігали істотно нижчий рівень гемоглобіну ($112,8 \pm 6,2$ та $137,3 \pm 5,2$, відповідно, $p < 0,05$) та еритроцитів ($4,2 \pm 0,1$ та $5,1 \pm 0,2$, $p < 0,05$), гематокриту ($34,2 \pm 1,3$ та $40,3 \pm 1,1$, $p < 0,05$). Це супро-

Таблиця 1

Лабораторні показники при реакціях еустресу і дистресу у хворих із ХСН залежно від рівня МСМ ($M \pm m$)

Показник	МСМ	ЕУСТРЕС	ДИСТРЕС	t	P
Гемоглобін, г/л	0,2-0,5	134,4±4,9	119,5±9,9		
	0,5-1,0	137,3±5,2	112,8±6,2	3,04	0,007
	>1	141,0±1,0	101,5±14,1	2,80	0,04
Еритроцити, 10^{12}	0,2-0,5	4,7±0,1	3,9±0,4		
	0,5-1,0	5,1±0,2	4,2±0,1	3,34	0,0044
	>1	4,3±0,05	3,8±0,3		
Лейкоцити, 10^9	0,2-0,5	7,2±0,5	11,2±1,0	3,51	0,005
	0,5-1,0	8,3±0,6	8,3±0,6		
	>1	7,2±1,0	9,1±1,4		
Гематокрит, %	0,2-0,5	40,6±1,1	36,8±1,8		
	0,5-1,0	40,3±1,1	34,2±1,3	3,47	0,0041
	>1	37,5±0,0	31,3±4,1		
Сегментоядерні нейтрофіли, %	0,2-0,5	54,2±1,7	67,1±8,8		
	0,5-1,0	59,2±2,4	74,2±1,7	5,22	0,0001
	>1	61,5±1,5	78,4±3,5	4,44	0,0065
Креатинін, мкмоль/л,	0,2-0,5	62,3±2,4	116,3±18,7	2,2	0,05
	0,5-1,0	116,4±11,5	93,07±10,5		
	>1	85,1±4,9	185,4±45,1	2,21	0,07
Сечовина, моль/л	0,2-0,5	5,4±0,5	7,8±1,1		
	0,5-1,0	5,9±0,9	7,3±0,9		
	>1	4,9±1,2	13,6±3,3	2,48	0,059
Індекс Рітиса, ум. од.	0,2-0,5	0,9±0,1	1,6±0,6		
	0,5-1,0	0,8±0,1	1,3±0,2	2,09	0,05
	>1	0,9±0,1	1,4±0,1	3,9	0,01
ІЗЛ	0,2-0,5	1,5±0,2	4,3±1,8		
	0,5-1,0	1,4±0,1	3,8±0,3	6,5	0,00001
	>1	1,9±0,3	4,6±0,5	4,87	0,0046

У таблиці подано тільки показники, що істотно різнилися у пацієнтів із реакціями еустресу або дистресу за однакових рівнів МСМ

воджувалося істотно вищими рівнями сегментоядерних нейтрофілів ($74,2 \pm 1,7$ та $59,2 \pm 2,4$, $p < 0,05$), індексу Рітиса ($1,3 \pm 0,2$ та $0,8 \pm 0,1$, $p < 0,05$) та вищим показником індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) ($3,8 \pm 0,3$ та $1,4 \pm 0,1$, $p < 0,05$) (табл. 1). При важкому ступені ендogenousної інтоксикації реакції дистресу супроводжувалися нижчим рівнем гемоглобіну ($101,5 \pm 14,1$ і $141,0 \pm 1,0$, $p < 0,05$) на тлі істотно вищих рівнів сегментоядерних нейтрофілів ($78,4 \pm 3,5$ і $61,5 \pm 1,5$, $p < 0,05$), креатиніну ($185,4 \pm 45,1$ і $85,1 \pm 4,9$, $p < 0,05$), сечовини ($13,6 \pm 3,3$ і $4,9 \pm 1,2$, $p < 0,05$), індексу Рітиса ($1,4 \pm 0,1$ і $0,9 \pm 0,1$, $p < 0,05$) та ІЗЛ ($4,6 \pm 0,5$ і $1,9 \pm 0,3$, $p < 0,05$) (табл. 1).

Висновки

1. ХСН перебігає на тлі синдрому ендogenousної інтоксикації у 98,6%, що супроводжується формуванням несприятливих типів адаптаційних реакцій.
2. Типи адаптаційних реакцій у пацієнтів із ХСН відрізнялися залежно від ступеню ендogenousної інтоксикації. Із зростанням ЕІ зменшується кіль-

кість виявлених типів АР та суттєво зростає частота стрес-реакції.

3. У хворих з ХСН з високим рівнем МСМ та дистрес-реакціями спостерігалися вищі деякі показники периферійної крові (лейкоцити, сегментоядерні нейтрофіли), показники функції нирок та печінки (креатинін, сечовина, індекс Рітиса) та гематологічні індекси (ІЗЛ).

4. За умов підвищеного рівня МСМ та дистрес-реакціями спостерігається істотно нижчий рівень гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту.

Література

1. Баевский Р.М. Проблема здоровья и нормы: точка зрения физиолога/ Р.М. Баевский // Клин. Мед. - 2000. - №4. - С.59-64.
2. Бездітко Т.В. Роль ейкозаноїдів у розвитку адаптаційних реакцій організму у хворих на хронічний гломерулонефрит / Т.В.Бездітко // Укр. Радіологічний журнал. - 2001. - №9. - С.64-65.
3. Ведунова М.В. Уровень эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме / М.В. Ведунова, К.Н. Конторщикова, Н.А. Дорбротина // Вестник Нижегородского университета им. Н.И.Лобачевского. - 2008. - №2.- С. 87-90.

4. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия/ Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко// М.: Имедис.- 1998. - 654 с.
5. Герасимов А.М. Молекулы средней массы у больных с наружным генитальным эндометриозом / А.М. Герасимов, Л.В.Посисеева, М.А. Гришанкова// Клиническая лабораторная диагностика .- 2003. - №12. - С.16-19.
6. Іванюта Л.І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування / Л.І. Іванюта., І.О. Баранецька // Здоров'я жінчини. - 2006. - №1 (25). - С. 252-256.
7. Ковтунова М.Е. Церулоплазмин и средномолекулярные пептиды как критерии течения острого миелобластного лейкоза / М.Е Ковтунова., В.Н. Паньков, Н.Н. Перевалова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. №5.-С. 52-54.
8. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда / А.Н. Афанасьева, С.В. Демьянов, А.Н. Репин //Рос. кардиолог. журн. - №3. - 2007. - С.36-41.
9. Погонцева И.М., Изучение физиологического состояния нейтрофилов стимуляцией латексом /И.М. Погонцева // Вісник СумУ. - 2001. - №12. - С.43-47.
10. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб /О.М. Радченко// Львів: Ліга-Прес. - 2004. -232 с.
11. Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції в здорових осіб/ О.М.Радченко, М.О.Кондратюк, В.В.Зенін, З.В.Деркач // Медична гідрологія та реабілітація. - 2010, Т.8, №3. - С. 67-68.
12. Радченко О.М. Значення визначення адаптаційних процесів у хворих з гострою та хронічною бронхолегеневою патологією /О.М.Радченко // Медична гідрологія та реабілітація. - 2009. - Т.7, № 4. - С.66-71.
13. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. рекомендации / Габриэлян Н.Й., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. - М. - 1985. - С.24.
14. Яблучанский Н.И. Индекс сдвига лейкоцитов как маркер реактивности организма при остром воспалении / Н.И.Яблучанский // Лаб. Дело. - 1983. - №1. - С.60-61.
15. Charach G. Usefulness of Total Lymphocyte Count as Predictor of outcome in Patients With Chronic Heart Failure / G.Garach, I. Grosskopf, A. Roth [et al.] //Am. J. Cardiol. - 2011. - V. 107(9). - P.1353-1356.
16. Kalantar-Zadeh K. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure / K.Kalantar-Zadeh, G.Block, T.Horwich, G.C. Fonarow // J Am Coll Cardiol . - 2004. - №43. - P. 1439-1444.
17. Sharma R. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease / R.Sharma , A.P. Bolger,W. Li , [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2003. - V. 92(2). - P. 188-193.