

KLINIKINIAI TYRIMAI

Sergančiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiu lėtiniu širdies nepakankamumu lėtinio nuovargio tyrimas

Lina Jasiukevičienė¹, Donatas Vasiliauskas^{1, 2}, Aušra Kavoliūnienė², Jolanta Marcinkevičienė², Regina Grybauskienė¹, Vytautas Grižas¹, Vida Tumynienė¹
Kauno medicinos universiteto ¹Kardiologijos institutas, ²Kardiologijos klinika

Raktažodžiai: lėtinis širdies nepakankamumas, lėtinis nuovargis, kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, deguonies sunaudojimas.

Santrauka. Tyrimo tikslas. Ištirti sergančiųjų lėtiniu III–IV Niujorko širdies asociacijos (NŠA) funkcinės klasės širdies nepakankamumu lėtinio nuovargio ypatybes ir sąsajas su pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies funkcija.

Metodai. Ištirta 170 sergančiųjų III–IV NŠA funkcinės klasės lėtiniu širdies nepakankamumu.

Naudoti trys standartizuoti lėtinio nuovargio tyrimo klausimynai: MFI-20L, DUF5 ir DEFS, echokardiografija, kraujo kortizolio koncentracijos 8 ir 15 val. ir plazmos smegenų tipo natriuretinio propeptido (NT-proBNP) koncentracijos tyrimai 8 val. Neurohumoraliniai tyrimai kartoti prieš spiroergometrijos mėginį ir iškart po jo.

Rezultatai. Sergančiųjų lėtiniu III–IV NŠA funkcinės klasės širdies nepakankamumu rezultatai parodė, kad 170 (100 proc.) pacientų skundėsi kasdieniu nuovargiu vertinant pagal visus klausimynus. Bendrojo nuovargio laipsnis buvo $54,5 \pm 31,5$ balo, fizinio nuovargio – $56,8 \pm 24,6$ balo. Nustatyta, kad vidutiniškai rytinė kraujo kortizolio koncentracija buvo normali, t. y. $410,1 \pm 175,1$ mmol/l. Sumažėjusi rytinė kortizolio koncentracija nustatyta tik keturiems ligoniams ($122,4 \pm 15,5$ mmol/l). Vienam iš jų atliktas širdies persodinimas. Popietinė kraujo kortizolio koncentracija buvo nepakankamai sumažėjusi – vidutiniškai $355,6 \pm 160,3$ mmol/l. Reakcija į fizinį stresą buvo susilpnėjusi – $\Delta 92,9$ mmol/l. Pradinio NT-proBNP koncentracijos tyrimo rodmenys buvo $2188,9 \pm 1852,2$ pg/l. Reakcija į fizinį stresą buvo nestipri – $\Delta 490,3$ pg/l.

Išvados. 100 proc. pacientų, sergančiųjų lėtiniu III–IV NŠA funkcinės klasės širdies nepakankamumu, skundėsi kasdieniu nuovargiu. Nepakankamai sumažėjusi popietinė kraujo kortizolio koncentracija rodo, kad, esant ilgalaikiam nuovargiui ir sergant širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, pažeidžiama pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies funkcija.

Išvadas

Sergančiųjų lėtiniu širdies nepakankamumu (ŠN) simptomai ir funkcinis pajėgumas yra glaudžiai susiję su hemodinamikos rodikliais. Kai nuolatos yra sutrikusi širdies funkcija, aktyvuojasi renino-angiotenzino-aldosterono ir simpatinė nervų sistema. Tai sąlygoja širdies išstumiamo kraujo tūrio mažėjimą ir tolesnį širdies nepakankamumo simptomų: nuovargio ir dusulio progresavimą. Lėtinis nuovargis blogina tokių ligonių gyvenimo kokybę ir gali būti invalidumo priežastimi (1). Svarbūs simpatinio aktyvumo hormonai – katecholaminai išskiriami šerdinėje antinksčių dalyje. Kortikosteroidai yra išskiriami žievinėje antinksčių dalyje. Ten pat išskiriamas ir aldosteronas, kuris svar-

bus renino-angiotenzino-aldosterono grandinėje ir sąlygoja hemodinamikos rodiklius. Tyrimai rodo, kad ŠN simptomų ir prognozės pagerėjimas ypač gerai koreliuoja su neurohormoniniu gydymu beta adrenergikais, AKF inhibitoriais, angiotenzino 1 receptorių I blokatoriais, aldosterono antagonistais (2–4). Manoma, kad medikamentai negali užblokuoti visų simpatinio aktyvumo padidėjimą lemiančių grandžių ir dėl to, kad biologiškai aktyvių medžiagų yra daugiau nei veikia vaistai, ir dėl to, kad negalima skirti didesnių vaistų dozių dėl jų šalutinio veikimo.

Sergančiųjų lėtiniu nuovargiu (LN) ir lėtiniu nuovargio sindromu (LNS) etiologijos veiksniai yra polimorfiniai. Galima teigti, kad LN ir sunkesnę ligos

formą – LNS gali sukelti virusinė infekcija, trauma, operacija, kai kurios lėtinės organinės ligos, fiziniai ir psichologiniai stresai (5). Pirmieji objektyvūs pokyčiai nustatomi imuninėje sistemoje, vėliau – neuroendokrininėje (6–8). Neuroendokrininėje sistemoje daugiausia pažeidžiama pogumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašis (6). Pradinėse LN stadijose nustatomas pogumburio-hipofizės-antinksčių funkcijos sumažėjimas, vėlesnėse stadijose – antinksčių funkcijos išsekimas ir liaukų atrofija (6). Tačiau ligoniams, sergantiems ŠN, kai yra LN, tokie tyrimai neatlikti.

Tyrimo tikslas. Ištirti sergančiųjų lėtiniu III–IV NŠA funkcinės klasės širdies nepakankamumu lėtinio nuovargio ypatybes ir jų sąsajas su pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies funkcija.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Ištirta 170 sergančiųjų III–IV f. kl. (NŠA) lėtiniu ŠN ir gydytų Kauno medicinos universiteto klinikų Kardiologijos klinikoje, dalyvaujančių vieningoje KMU ilgalaikio ambulatorinio išeminės širdies ligos ir širdies nepakankamumo stebėsenos programoje.

Įtraukimo į tiriamųjų grupę kriterijai: amžius – nuo 18 iki 80 metų, sutikę dalyvauti tyrime; III–IV Niu-jorko širdies asociacijos (NŠA) funkcinės klasės lėtinis ŠN; $IF \leq 39$ proc.; $VO_{2maks} < 20$ ml/kg/min.

Į tyrimą neįtraukti sergantieji šiomis ligomis: hipertrofine kardiomiopatija; lėtinėmis pirminėmis vožtuvų ligomis, kai būtinas chirurginis gydymas; ūminiais išeminiais sindromais; hipertenzine širdies liga, kai $AKS > 160/110$ mmHg; II tipo cukriniu diabetu, koreguojamą insulinu; taikant ilgalaikę elektrokardio-stimuliaciją; sunkiomis somatinėmis ir neurologinėmis ligomis; atsisakę dalyvauti 12 mėn. stebėjimo programoje.

Lėtinio nuovargio tyrimas

Lėtinio nuovargio ir lėtinio nuovargio sindromo diagnozė buvo nustatoma naudojant standartizuotus nuovargio klausimynus ir pagal Ligų kontrolės ir prevencijos centro (LKPC) (angl. *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) 1994 m. LNS kriterijus (9, 10). Jei pacientas skundžiasi nuovargiu, standartizuoti nuovargio klausimynai nustato įvairaus sunkumo nuovargį, tada reikia įvertinti, ar yra LKPC nurodytų simptomų. Jei yra keturi ir daugiau iš aštuonių LKPC nurodytų simptomų, tada nustatomas lėtinis nuovargio sindromas. Jei klausimynu nustatomas nuovargis, bet yra mažiau kaip keturi iš išvardintų aštuonių nuovargio sindromo simptomų, tada diagnozuojamas lėtinis nuovargis. Simptomai turi atsirasti kartu su nuovargiu ir tęstis ne mažiau, kaip šešis paskutinius mėnesius iš eilės.

Kartu su nuovargiu pasireiškiantys simptomai yra nespecifiniai, jų pobūdis ir stiprumas gali kisti ligos eigoje.

Tyrimui naudoti trys standartizuoti LN tyrimo klausimynai: MFI-20L, DUF5 ir DEFS, kurie parengti Belgijoje, ten išversti į lietuvių kalbą ir suteiktas leidimas jais naudotis (9, 10). Sukurta kompiuterinė programa klausimynų rezultatų analizei. Vieno iš klausimynų programuota analizė diferencijuoja klausimyno rezultatus ir pateikia bendrojo nuovargio, protinio bei fizinio nuovargio kiekybinius rodiklius, motyvacijos ir aktyvumo sumažėjimo rodiklius 100 balų skaleje. Jei, atsakant į klausimus, skalės rezultatai vertinami daugiau kaip 20 balų, konstatuojama, kad „yra nuovargis“. Nuovargis būna kompensuotas, kol dar nesumažėja aktyvumas ir motyvacija. Jei aktyvumo ir motyvacijos sumažėjimas viršija 50 balų, sutrinka socialinė integracija. Kitų dviejų klausimynų

1 lentelė. Kartu su lėtinio nuovargio sindromu pasireiškiantys simptomai
(pagal 1994 m. Ligų kontrolės ir prevencijos centro kriterijus)

Simptomai
Negalia po fizinio krūvio, trunkanti daugiau kaip 24 val.
Nevisavertis miegas (galimi įvairūs miego sutrikimai)
Pablogėjusi trumpalaikė atmintis ir dėmesio koncentracija (turi būti ryškūs pablogėjimas ir sumažinti ankstesnįjį profesinį, edukacinį, socialinį ir asmeninį aktyvumą)
Galvos skausmas
Raumenų skausmas
Dauginiai sąnarių skausmai (be paraudimo ir patinimo)
Gerklės skausmai
Skaudami, jautrūs kaklo/pažastų limfmazgiai

rezultatai pateikiami 9 balų skalėje, kur vertinamas ir pastangų nuovargis bei savirūpos sutrikimas. Atsiradus savirūpos sutrikimui, pacientai būna nedarbingi, labai pablogėja jų gyvenimo kokybė.

Echokardiografijos tyrimas

Atliekamas pagal KMU Kardiologijos instituto Echokardiografijos laboratorijos parengtą standartizuotą širdies funkcijos ultragarsinio tyrimo metodiką (parengtą pagal Amerikos echokardiografijos draugijos vadovo ir Europos echokardiografijos asociacijos darbo grupės bei Europos kardiologų draugijos 2005 m. rekomendacijas) (11).

NT-proBNP koncentracijos tyrimas

NT-proBNP ir echokardiografinių parametrų ryšiams nustatyti NT-proBNP tyrimas turi būti atliktas tą pačią dieną kaip ir spiroergometrijos bei echokardiografijos tyrimas. Kraujo imama pagal schemą prieš fizinio krūvio testą ir iškart nutraukus krūvio mėginį, pasiekus subjektyvų bei objektyvų maksimumą.

NT-proBNP ir kortizolio tyrimas atliekamas „Roche“ firmos ELECSYS-1010 automatiniu analizatoriumi (imunoelektrochemoluminescencijos metodas).

Stabilią šN sergančių ligonių NT-proBNP koncentracija gali rodyti ne tik jų fizinę būseną, miokardo remodeliavimosi po MI stadiją, KS disfunkciją ir padėti gydytojui koreguoti gydymą, bet įvertinti ir sąsajas su kitomis biocheminėmis grandimis ar greutinėmis patologijomis.

Kraujo kortizolio koncentracijos tyrimas

NT-proBNP ir kortizolio tyrimui kraujo imama rytą 08.00–09.00 val. Kortizolio tyrimas kartojamas tą pačią dieną 15.00–16.00 val., norint nustatyti cirkadinių ritmų įtaką. Serumui ruošti kraujo imama į 4–5 ml mėgintuvėlį raudonu kamšteliu ir laikoma -20°C temperatūroje. Ligoniui atvykus, prieš paimant kraujo, jis turi pasėdėti bent 20 min. Taip pat kraujo kortizolio koncentracija bus tiriama prieš spiroergometrijos mėginį ir iškart po krūvio 11–12 val. siekiant nustatyti kraujo kortizolio atsaką į fizinį stresą ir nustatyti simpatinės nervų sistemos gebėjimą reaguoti į stresinį dirgiklį.

Rezultatai

Klinikinės charakteristikos

Pradinio tyrimo metu nustatytas deguonies sunaudojimas ($\text{VO}_{2\text{maks}}$), išstūmimo frakcija (IF) atitiko ligonių atrankos kriterijus. Antroje lentelėje nurodyti III–IV NŠA funkcinės klasės lėtinis šN sergančių pacientų demografiniai bei klinikiniai rodikliai: am-

2 lentelė. Sergančiųjų lėtinis III–IV NŠA funkcinės klasės širdies nepakankamumu klinikinės charakteristikos

Klinikinės charakteristikos	III–IV NŠA funkcinė klasė (n=170)
Amžius (m)	54,2±27,8
Arterinė hipertenzija n (proc.)	111 (65,4)
Rūkymas n (proc.)	8 (4,8)
Hipercholesterolemija n (proc.)	55 (32,2)
Kūno masės indeksas	35,1±5,2
Persirgę MI n (proc.)	102 (60,2)
Išeminė širdies liga n (proc.)	116 (68,1)
Dilatacinė kardiomiopatija	54 (32,3)
Atlikta PTVAA n (proc.)	95 (55,7)
NŠA klasė (III/IV)	98/72
$\text{VO}_{2\text{maks}}$ (ml/kg/min.)	16,9±5,8
MV/VCO_2	35,4±5,2
MV/VO_2	34,5±4,8
KSIF (proc.)	28,7±6,5

MI – miokardo infarktas, PTVAA – perkutaninė transluminalinė vainikinių arterijų angioplastika, NŠA – Niujorko širdies asociacija, $\text{VO}_{2\text{maks}}$ – pasiektas deguonies sunaudojimas, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, MV/VCO_2 – anglies dioksido ventiliacinis ekvivalentas, MV/VO_2 – deguonies ventiliacinis ekvivalentas.

žius, arterinė hipertenzija, rūkymas, hipercholesterolemija, širdies nepakankamumo priežastis, NŠA funkcinė klasė, deguonies ir anglies dioksido ventiliaciniai ekvivalentai.

Lėtinio nuovargio tyrimo rezultatai

Sergančiųjų lėtinis III–IV NŠA f. kl. šN klausimynų MFI-20L rezultatai (3 lentelė) parodė, kad 170 (100 proc.) pacientų skundėsi kasdieniu nuovargiu. Bendrojo nuovargio laipsnis buvo 54,5±31,5 balo 100 balų skalėje. MFI-20L 100 proc. skalės fizinio nuovargio tyrimo rodmenys parodė, kad fizinis nuovargis buvo dar didesnis – vidutiniškai 56,8±24,6 balo. Pacientams nustatytas sumažėjęs aktyvumas ir motyvacija. Protinis nuovargis buvo 23,5 balo. Pagal DUF 9 balų skalę nustatytas ryškus energijos trūkumo pojūtis. Pastangų nuovargis (pagal DEF 5 skalę) buvo 4,2 balo, pacientų savirūpa buvo sutrikusi. Vertinant pagal Ligų kontrolės ir prevencijos centro (LKPC) (angl. *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) 1994 m. (9, 10) lėtinio nuovargio sindromo kriterijus, tiriamųjų grupėje sergančiųjų lėtinis nuovargio sindromu nebuvo. Todėl galima teigti, kad lėtinis nuovargis

3 lentelė. Sergančiųjų lėtiniu III–IV NŠA funkcinės klasės širdies nepakankamumu lėtinio nuovargio tyrimas

Lėtinio nuovargio skalės	III–IV NŠA funkcinė klasė (n=170)
MFI-20L 100 balų skalė	
Bendrasis nuovargis	54,5±31,5
Fizinis nuovargis	56,8±24,6
Aktyvumo sumažėjimas	38,1±24,2
Motyvacijos sumažėjimas	36,3±17,2
Protinis nuovargis	23,5±15,1
DUFS 9 balų skalė	
Bendrasis nuovargis	7,1±2,3
DEFS 9 balų skalė	
Pastangų nuovargis	4,2±1,0

Didesnis skaičius rodo didesnę nuovargį.

sukėlė organinę kardiologinę priežastis: lėtinis širdies nepakankamumas ir (ar) tam tikra potrauminė būseną, t. y. persirgta ūminis miokardo infarktas.

Echokardiografijos tyrimo rezultatai

Sergančiųjų lėtiniu III–IV NŠA f. kl. ŠN echokardiografijos tyrimo duomenys (4 lentelė) parodė, kad kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis ir kairysis prieširdis buvo padidėję, kairiojo skilvelio sienų judėjimo indeksas taip pat žymiai padidėjęs. Kadangi tiriamųjų grupėje buvo trečdalis pacientų, kurių ŠN priežastis buvo idiopatinė dilatacinė kardiomiopatija, galima teigti, kad tai turėjo įtakos ertmių dydžio vidurkiams ir sienų judėjimo indeksui.

Neurohumoralinių veiksnių tyrimo duomenys

Tyrimai atlikti 65 ligoniams. Pradiniai tyrimai buvo atliekami ligoniui pirmąją parą patekus į stacionarą. Išsirašant iš stacionaro ir norint nustatyti, kaip ligo neurohumoraliniai veiksniai reaguoja į fizinį stresą, buvo atliekamas spiroergometrijos tyrimas, kraujo tyrimai buvo atliekami prieš fizinį krūvį ir iškart po jo.

4 lentelė. Sergančiųjų lėtiniu III–IV NŠA funkcinės klasės širdies nepakankamumu echokardiografijos tyrimas

Echokardiografijos rodmenys	III–IV NŠA funkcinė klasė (n=170)
KSGDD (mm)	66,0±11,1
KSSJI	1,72±0,92
KSIF (proc.)	28,7±6,5
KP (mm)	58,9±4,5
KSUS (mm)	12,2±1,5
MM (g)	251,2±42,5
MMI (g/m ²)	121,5±28,8

KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis diametras, KSSJI – kairiojo skilvelio sienų judėjimo indeksas, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, KP – kairysis prieširdis, KSUS – kairiojo skilvelio užpakalinės sienos storis, MM – miokardo masė, MMI – miokardo masės indeksas.

Nustatyta, kad vidutiniškai rytinė kraujo kortizolio koncentracija buvo normali – 410,1±175,1 (min. – 79,01, maks. – 751,4 mmol/l) (5 lentelė). Sumažėjusi rytinė kortizolio koncentracija nustatyta tik keturiems ligo ligoniams (122,4±15,5 mmol/l). Vienam iš jų atliktas širdies persodinimas. Popietinė kraujo kortizolio koncentracija buvo vidutiniškai 355,6±160,3 mmol/l (min. 68,1, maks. 502 mmol/l). Tai rodo, kad kortizolio koncentracijos sumažėjimas yra nepakankamas (turėtų sumažėti dukart, palyginti su rytine koncentracija), padidėjęs simpatinis aktyvumas po pietų nesumažėja, bet išlieka panašus į rytinį – tai rodo PHA ašies funkcijos sutrikimą.

Atliekant kraujo kortizolio koncentracijos tyrimą prieš fizinio krūvio mėginį ir po jo, tiriamiesiems nustatytas mažas kortizolio koncentracijos pokytis reaguojant į fizinį stresą, vidutiniškai – Δ 92,9 mmol/l. Šešioms ligo ligoniams po krūvio kortizolio koncentracija ne padidėjo, bet sumažėjo – tai rodo jų simpatinės

5 lentelė. Sergančiųjų lėtiniu III–IV NŠA funkcinės klasės širdies nepakankamumu neurohumoralinių veiksnių tyrimo duomenys tyrimo pradžioje, prieš spiroergometrijos mėginį ir po jo

Neurohumoraliniai rodmenys	Pradinis tyrimas 08.00–09.00 val. (n=65)	Pradinis tyrimas 15.00–16.00 val. (n=65)	Prieš fizinį krūvį 10.00–11.00 val. (n=65)	Po fizinio krūvio 10.00–11.00 val. (n=65)
Kraujo kortizolio konc. (mmol/l)	410,1±175,1	355,6±160,3	425,9±119,8	518,8±163,6
NT-proBNP konc. (pg/l)	2188,9±1852,2	–	3149,9±3439,7	3640,2±4218,8

nervų sistemos išsekimą.

Pradinis NT-proBNP koncentracijos tyrimas sergantiesiems III–IV NŠA f. kl. lėtiniu ŠN buvo padidėjęs – $2188,9 \pm 1852,2$ pg/l. Reakcija į fizinį stresą buvo nestipri – $\Delta 490,3$ pg/l.

Rezultatų aptarimas

Pirmieji duomenys, kad LN yra susijęs su PHA ašies disfunkcija, mokslinėje literatūroje pasirodė 1980 m. Bet praktikos gydytojai jau nuo 1902–1925 m. vartojo terminą „hipoadrenija“ arba „lengva Addisono liga“ (12). Didesnis susidomėjimas PHA ašies disfunkcijos poveikiu LN atsirado, kai buvo pastebėta, kad maža cirkuliuojančio kortizolio koncentracija susijusi su invalidumą sukeliančiu nuovargiu. Pirmąją studiją, kurios metu susietas hipokortizolizmas su LN, atliko A. Poteliakhoff ir kt. 1981 m. (13). Šioje studijoje 25 pacientams, sergantiems lėtiniu nuovargiu (ne LNS), buvo nustatyta mažesnė rytinė plazmos kortizolio koncentracija palyginti su 25 kontrolinės grupės tiriamaisiais.

Jei pacientas skundžiasi nuovargiu, besitęsiančiu ilgiau kaip 6 mėn., tai laikoma, kad nuovargis jau ne simptomas, bet yra gretutinė patologija. Lėtinis nuovargis (LN) ir lėtinis nuovargio sindromas (LNS) – tai sutrikimas, pasireiškiantis vidutiniu ar stipriu, net invalidumą sukeliančiu nuovargiu ir psichosomatiniais simptomais. Jų etiologija ir patofiziologija kol kas nepakankamai iširta. Tyrimai parodė, kad sergančiųjų lėtiniu III–IV NŠA funkcinės klasės ŠN lėtinis nuovargis yra didelio laipsnio ir pasireiškia 100 proc. tokių pacientų.

Kol kas dar neaišku, kaip ilgalaikė simpatinės ir imuninės sistemų aktyvacija, sergant lėtiniu ŠN, paveikia antinksčių funkciją ir kokią turi grįžtamąją koreliaciją su pogumburio ir hipofizės funkcija (6, 14–16). Sergantiesiems LN nustatomas mažesnis širdies išstumiamas tūris, mažesnis cirkuliuojančio kraujo tūris, jų kraujo cirkuliacija yra pablogėjusi (14, 16). Tokių pokyčių būna ir sergant lėtiniu ŠN (2). Sergančiųjų lėtiniu ŠN kai kurie endokrininiai ir imuniniai pokyčiai yra panašūs į sergančiųjų LN (1, 5, 17, 18). M. Samsonov su kolegomis (23) nustatė, kad, sergant idiopatine dilatacine kardiomiopatija ir lėtiniu miokardu, būna padidėjusi neopterinino ir beta 2-mikroglobulino koncentracija kraujyje, kuri teigiamai koreliuoja su ŠN sunkumu (neopterininas – tai benzotetrazino pteridino derivatas, cirkuliuojantis kūno skysčiuose; jo koncentracija didėja sergant virusine infekcija, onkologinėmis ligomis, esant padidėjusiam imuninės sistemos aktyvumui). Nustatyta reikšminga šių imuninių rodiklių koreliacija ir su širdies kairiojo skilvelio funk-

cijos rodikliais: išstūmimo frakcija, galiniu diastoliniu tūriu ir galiniu sistoliniu tūriu. Sergant LN ir LNS, taip pat būna neopterinino ir beta 2-mikroglobulino koncentracijos serume padidėjimas (19). LN gali pasireikšti ir sergant kai kuriomis kitomis organinėmis ligomis: imunodeficito sindromu (21), onkologinėmis ligomis (22).

Vertinant LN etiologiją, yra duomenų, rodančių, kad ji daugiafaktorinė. Pažymima nuovargio biopsichosocialinė kilmė (9, 10).

Kita ligonių grupė, kuriai gali pasireikšti nuovargis – tai ligoniai, kuriems yra potrauminis ir pooperacinis nuovargis (3, 6, 23). Kardiologijoje šiai grupei priskirtini ligoniai, persirgę ūminiu miokardo infarktu (ŪMI) ir po didžiųjų chirurginių intervencijų – aortos vainikinių arterijų jungčių suformavimo (AVAJSO) ir vožtuvų plastikos operacijų. Tokių ligonių tyrimo duomenų literatūroje neaptikome. Sergantiesiems III–IV NŠA funkcinės klasės lėtiniu ŠN rytinė kraujo kortizolio koncentracija nustatyta normali, bet popietinė koncentracija nustatyta nepakankamai sumažėjusi. Tai rodo, kad simpatinis aktyvumas išlieka padidėjęs ir vakarinėmis valandomis – tai jau yra pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies pažeidimo požymis. Galima manyti, kad prieštaringi duomenys literatūroje rodo, jog autoriai nepakankamai įvertina, kad simpatinio aktyvumo cirkadiniai svyravimai prieštaringai susiję su amžiaus svyravimais: pradinėse simpatinio aktyvumo padidėjimo stadijose antinksčių aktyvumas didėja ir rytą, ir po pietų. Ligai progresuojant ar senėjant organizmui, rytinis kraujo kortizolio koncentracijos padidėjimas išlieka, bet jau nedidėja po pietų (6, 24). Dar vėliau ir rytinė, ir vakarinė kraujo kortizolio koncentracija išlieka sumažėjusi (6, 18). Didėjant fizinio krūvio intensyvumui iki maksimalių pastangų, deguonies įsotinimo kreivės kilimas sutampa su didėjančiais išeminiais reiškiniais miokarde (25).

Nė viena iš literatūroje pateikiamų LN etiopatogenezes teorijų (6) kol kas nepateikia pakankamo aprašytų PHA ašies sutrikimo požymių paaiškinimo. Esant polimorfiskam ir nespecifiniam LN ir LNS klinikiniam vaizdui, kol kas neaišku, kuris yra pirminis endokrininis sutrikimas. Tokiems pacientams reikalingos ir slaugos, ir socialinės paslaugos (26). Taip pat svarbu iširti ligos rizikos veiksnius ir paleidžiamuosius mechanizmus – trigerius. Šis tyrimas įrodė, kad, esant ilgalaikiam nuovargiui ir sergant širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, pažeidžiama pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies funkcija.

Išvados

100 proc. pacientų, sergančiųjų lėtiniu III–IV NŠA

funkcinės klasės širdies nepakankamumu, skundėsi dideliu kasdieniu bendruoju nuovargiu. Nepakankamai sumažėjusi popietinė kraujo kortizolio koncentracija rodo, kad esant ilgalaikiam nuovargiui ir sergant širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, pažeidžiama pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies funkcija.

Evaluation of a chronic fatigue in patients with moderate-to-severe chronic heart failure

Lina Jasiukevičienė¹, Donatas Vasiliauskas^{1, 2}, Aušra Kavoliūnienė², Jolanta Marcinkevičienė², Regina Grybauskienė¹, Vytautas Grižas¹, Vida Tumynienė¹

¹Institute of Cardiology, ²Department of Cardiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: chronic heart failure; chronic fatigue; left ventricular ejection fraction; oxygen consumption.

Summary. The aim of the study. To evaluate the chronic fatigue and its relation to the function of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in patients with New York Heart Association (NYHA) functional class III–IV chronic heart failure.

Material and methods. A total of 170 patients with NYHA functional class III–IV chronic heart failure completed MFI-20L, DUFSS, and DEFS questionnaires assessing chronic fatigue and underwent echocardiography. Blood cortisol concentration was assessed at 8:00 AM and 3:00 PM, and plasma N-terminal brain natriuretic pro-peptide (NT-proBNP) concentration was measured at 8:00 AM. Neurohumoral investigations were repeated before cardiopulmonary exercise test and after it.

Results. The results of all questionnaires showed that 100% of patients with NYHA functional class III–IV heart failure complained of chronic fatigue. The level of overall fatigue was 54.5±31.5 points; physical fatigue – 56.8±24.6 points. Blood cortisol concentration at 8:00 AM was normal (410.1±175.1 mmol/L) in majority of patients. Decreased concentration was only in four patients (122.4±15.5 mmol/L); one of these patients underwent heart transplantation. In the afternoon, blood cortisol concentration was insufficiently decreased (355.6±160.3 mmol/L); reaction to a physical stress was attenuated (Δ 92.9 mmol/L). Plasma NT-proBNP concentration was 2188.9±1852.2 pg/L; reaction to a physical stress was diminished (Δ 490.3 pg/L).

Conclusion. All patients with NYHA class III–IV heart failure complained of daily chronic fatigue. Insufficiently decreased blood cortisol concentration in the afternoon showed that in the presence of chronic fatigue in long-term cardiovascular organic disease, disorder of a hypothalamus-pituitary-adrenal axis is involved.

Correspondence to L. Jasiukevičienė, Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine, Sukilėlių 17, 50161 Kaunas, Lithuania. E-mail: lina.jas@med.kmu.lt

Literatūra

1. LaManca JJ, Peckerman A, Sisto SA, DeLuca J, Cook S, Natelson BH. Cardiovascular responses of women with chronic fatigue syndrome to stressful cognitive testing before and after strenuous exercise. *Psychosom Med* 2001;63(5):756-64.
2. Kubinyj A, Bacior B, Szot W. Heart rate variability and biochemical parameters in patients with congestive heart failure participating in various rehabilitation programs. *Eur Heart J* 2001;2:197.
3. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999-1008.
4. Cohen-Solal A. Exercise: new insights regarding physiology and stress testing in normal and heart failure subjects. Education programme. Strasbourg: European Heart House. 2002.
5. Masuda A, Nozoe SI, Matsuyama T, Tanaka H. Psychobehavioral and immunological characteristics of adult people with chronic fatigue and patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 1994;56(6):512-8.
6. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003;24(2):236-52.
7. Mawle AC, Nisenbaum R, Dobbins JG, Gary HE Jr, Stewart JA, Reyes M, et al. Immune responses associated with chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Infect Dis* 1997; 175(1):136-41.
8. Swanink CM, Vercoulen JH, Galama JM, Roos MT, Meyaard L, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Lymphocyte subsets, apoptosis, and cytokines in patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* 1996;173(2):460-3.
9. Fukuda K, Straus S, Hickie I, Sharpe M, Dobbins J, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121:953-9.
10. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, et al and the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Services Research* 2003;3:

- 25-45.
11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
 12. Brosnan CM, Cowing NFC. Addison's disease. *Br Med J* 1996;312:1085-7.
 13. Poteliakhoff A. Adrenocortical activity and some clinical findings in chronic fatigue. *J Psychosom Res* 1981;25:91-95.
 14. Georgiades E, Behan WM, Kilduff LP, Hadjicharalambous M, Mackie EE, Wilson J, et al. Chronic fatigue syndrome: new evidence for a central fatigue disorder. *Clin Sci (Lond)* 2003;105(2):213-8.
 15. Farquhar WB, Hunt BE, Taylor JA, Darling SE, Freeman R. Blood volume and its relation to peak O₂ consumption and physical activity in patients with chronic fatigue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(1):H66-71.
 16. Ottenweller JE, Sisto SA, McCarty RC, Natelson BH. Hormonal responses to exercise in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 2001;43(1):34-41.
 17. Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureishi B, Natelson BH. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2003;326(2):55-60.
 18. Peterson PK, Sirt SA, Grammith FC, Schenck CH, Pheley AM, Hu S, et al. Effects of mild exercise on cytokines and cerebral blood flow in chronic fatigue syndrome patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1(2):222-6.
 19. Buchwald D, Wener MH, Pearlman T, Kith P. Markers of inflammation and immune activation in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1997;24(2):372-6.
 20. Buchwald D, Pearlman T, Umali J, Schmaling K, Katon W. Functional status in patients with chronic fatigue syndrome, other fatiguing illnesses, and healthy individuals. *Am J Med* 1996;101(4):364-70.
 21. Ullum H, Palmø J, Halkjaer-Kristensen J, Diamant M, Klokke M, Kruuse A, et al. The effect of acute exercise on lymphocyte subsets, natural killer cells, proliferative responses, and cytokines in HIV-seropositive persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(11):1122-33.
 22. Loge J, Abrahamsen A, Ekeberg O, Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol* 1999;17:253-61.
 23. Samsonov M, Fuchs D, Reibnegger G, Belenkov JN, Nasonov EL, Wachter H. Patterns of serological markers for cellular immune activation in patients with dilated cardiomyopathy and chronic myocarditis. *Clin Chem* 1992;38(5):678-80.
 24. Seals DR, Esler MD. Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol* 2000;407-17.
 25. Poškaitis V, Miseckaitė B, Venskaitytė E, Poderys J, Vainoras A. Deguonies įsotinio raumenyse ir funkcinio išeminių reiškinių miokarde kitimo ypatybės atliekant pakopomis didėjančią krūvį велоergometru. (Characteristics of changes in oxygen saturation in muscular tissue and ischemic episodes in cardiac muscle during the bicycle ergometry.) *Medicina (Kaunas)* 2007;43(5):385-89.
 26. Hitaitė L, Spirgienė L. Pagyvenusių žmonių slaugos bei socialinių paslaugų poreikis Kauno rajono bendruomenėje. (The need of the elderly for nursing and social services in the community of Kaunas district.) *Medicina (Kaunas)* 2007;43(11):903-8.

*Straipsnis gautas 2007 03 20, priimtas 2008 03 12
Received 20 March 2007, accepted 12 March 2008*