

Влияние анемии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких

1 – Государственное автономное учреждение здравоохранения "Центральная городская клиническая больница № 18 г. Казани": 420101, Казань, ул. Мавлютова, 2;

2 – ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации ФМБА России", кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики: 115409, Москва, ул. Москворечье, 16;

3 – ФГБУЗ "Клиническая больница № 85" ФМБА России: 115409, Москва, ул. Москворечье, 16

E. G. Akramova, P. V. Srtuchkov

The impact of anemia on the cardiovascular functional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The aim of the study was to investigate structural and functional changes of the heart and the carotid arteries in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and anemia. Echocardiography, duplex scanning of the carotid arteries, spirometry and Holter monitoring were performed in 150 patients with COPD and 33 healthy subjects. Mild anemia was diagnosed in every sixth patient with COPD, most often in patients with COPD alone (27.2 %), less frequently in COPD combined with chronic heart disease (16.4 %) and significantly rarer in COPD combined with hypertension (9.1 %). Routine ultrasound investigation showed no difference in the heart remodeling parameters of COPD patients with and without anemia. While using tissue Doppler and Strain technologies higher frequency of diastolic and systolic ventricular myocardial dysfunctions was found in patients with anemia. Thickening of the intima-media complex and the presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries were detected in all patients with cardiorespiratory pathology and anemia and in 65–85 % of patients without anemia. In COPD patients with anemia not having cardiac disease (55.6 %), the thickness of intima-media complex did not differ significantly from that in a similar group with normal hemoglobin level (62.5 %).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, anemia, echocardiography, Holter monitoring, duplex scanning of the carotid arteries.

Резюме

Целью исследования явилось изучение структурно-функциональных изменений сердца и сонных артерий у больных, госпитализированных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при наличии анемии. Эхокардиографию, дуплексное сканирование сонных артерий, спирометрию и холтеровское мониторирование электрокардиограммы провели 150 больным ХОБЛ и 33 практически здоровым лицам. У каждого 6-го пациента с ХОБЛ диагностировалась анемия легкой степени: чаще в группе изолированной ХОБЛ (27,2 %), реже – при сочетании ХОБЛ и ишемической болезни сердца (16,4 %) и статистически значимо меньше – при сочетании ХОБЛ и артериальной гипертензии (9,1 %). Традиционное ультразвуковое исследование не выявило различий между параметрами ремоделирования сердца у больных ХОБЛ в подгруппах с анемией и без нее. Использование тканевого доплера и технологии стрейн определило большую частоту диастолической и систолической дисфункции миокарда желудочков сердца у больных с анемией, по сравнению с лицами с нормальным уровнем гемоглобина. Утолщение комплекса "интима-медиа" и наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях обнаружены у всех пациентов с кардиореспираторной патологией и анемией, при отсутствии анемии – у 65–85 %. При изолированной ХОБЛ у больных с анемией (55,6 %) толщина комплекса "интима-медиа" достоверно не отличалась от таковой в подгруппе с нормальным уровнем гемоглобина (62,5 %).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, анемия, эхокардиография, холтеровское мониторирование, дуплексное сканирование сонных артерий.

Эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют, что в 17–24 % случаев у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) присутствует анемия, а в 6–8 % – полицитемия [1–4]. Ранее считалось, что традиционным является сочетание ХОБЛ и полицитемии, связанной с хронической гипоксией. Снижение распространенности полицитемии на сегодняшний день объясняют более широким и частым использованием длительной кислородной терапии и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Предполагается, что концентрация гемоглобина у пациентов с ХОБЛ отражает баланс между стимулирующей эритропоэза гипоксией и подавлением его воспалением. У больных при сочетании ХОБЛ и анемии уровень воспалительных медиаторов повышен, по сравнению с лицами без анемии, как в период обострения, так и ремиссии. Иммунологические реакции сокращают жизнь эритроцитов, нарушают утилизацию железа из ретикулоэндотелиальной ткани, снижают реакцию костного мозга на повышение эритропоэтина [2, 5].

У пациентов с ХОБЛ анемию относят к важному прогностическому признаку, т. к. снижение гемоглобина и гематокрита приводит к частой и долгосрочной госпитализации и росту смертности [1]. Относительный риск (ОР) смертности у пациентов с анемией – 5,9 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) – 1,9–19; в когорте пациентов 65–69 лет – 2,07, 80–84 лет – 1,42 [1, 6, 7].

Целью исследования было изучение структурно-функциональных изменений сердца и сонных артерий у больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ, при наличии анемии.

Материалы и методы

Были обследованы 150 больных ХОБЛ в стадии обострения (43 женщины и 107 мужчин в возрасте 39–77 лет). Пациентов распределили по следующим группам: изолированная ХОБЛ – 33 человека; ХОБЛ + ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 73 и ХОБЛ + артериальная гипертензия (АГ) – 44. Группу контроля составили 33 практически здоровых человека (20 женщин и 13 мужчин в возрасте 35–65 лет).

Тяжесть ХОБЛ соответствовала II–IV степени (GOLD, 2011), ИБС – стенокардии напряжения II–III функционального класса; АГ – I–II стадии II–III степени (ВНОК, 2009). Распределение больных ХОБЛ по степени тяжести (II – 49 человек, III – 83, IV – 18) проводилось согласно показателям спирометрии. Анемия диагностировалась (по критериям ВОЗ) при уровне гемоглобина < 130 г / л у мужчин и < 120 г / л у женщин, полицитемия – при > 170 и 150 г / л соответственно.

Ультразвуковое исследование сердца и сонных артерий проводилось на аппарате HD 11XE (Philips, США) с использованием секторного (2–4 МГц) и линейного (3–12 МГц) датчиков. Спирометрия осуществлялась на приборе АФД-02-"МФП" (Россия), холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) – 3-канальным регистратором *Microvit MT-101* с помощью программы анализа *MT-200* (Schiller, Швейцария).

Обработка данных осуществлялась с использованием статистических программ *Microsoft Excel-2000*. Проверка нормальности распределения полученных данных проводилась по критерию χ^2 . Данные считались статистически достоверными при $p < 0,05$. При нормальном распределении рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (r), при его отсутствии – коэффициент Спирмена.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании у больных ХОБЛ самыми частыми сопутствующими заболеваниями, диагностированными клиницистами, были ИБС и АГ, что согласуется с данными других исследователей [8, 9].

Среди 150 больных ХОБЛ анемия диагностирована в 16,7 % случаев, полицитемия – в 3,3 %. Самая

большая доля лиц с анемией выявлена в группе изолированной ХОБЛ (27,2 %), несколько меньшая – при ХОБЛ + ИБС (16,4 %) и минимальная – при ХОБЛ + АГ (9,1 %); $p < 0,05$.

При ХОБЛ + ИБС 95%-ный ДИ возраста составил 63,5–66,8 года, при ХОБЛ + АГ – 56,7–62,0, при изолированной ХОБЛ – 51,9–60,1, т. е. анемия в развивалась в более молодом возрасте, тем не менее статистической значимости между уровнем гемоглобина и возрастом больных выявлено не было.

Данные о взаимосвязи легочной функции и анемии в литературе противоречивы. Одни исследователи обнаружили отрицательную корреляцию гематокрита с индексом Тиффно (отношение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ) и ОФВ₁, другие – наличия такой связи не подтвердили [2]. Нами слабая отрицательная корреляция между индексом Тиффно и гематокритом ($r = -0,27$) определилась во всех группах, между гематокритом и ОФВ₁ – только в группе ХОБЛ + ИБС ($r = -0,44$). Значения ОФВ₁ в подгруппах с анемией и без нее не различались: ХОБЛ – $53,9 \pm 7,5$ и $46,9 \pm 5,3$ %; ХОБЛ + ИБС – $55,8 \pm 6,6$ и $48,2 \pm 3,2$ %; ХОБЛ + АГ – $43,0 \pm 6,2$ и $39,1 \pm 3,4$ % соответственно.

Диагностированная анемия соответствовала легкой степени: 95%-й ДИ уровня гемоглобина составил 111,4–117,6 г / л, медиана – 116 г / л; гематокрит – 34,0–37,9 % и 36,1 % соответственно. Такое снижение гемоглобина, как правило, нестораживает клиницистов и остается без коррекции.

Практический интерес представляет сердечно-сосудистый эффект "мягкой" анемии у больных ХОБЛ. Этот эффект оценивается при эхокардиографии и холтеровском мониторировании ЭКГ, получившим широкое распространение на всех этапах оказания медицинской помощи.

Некоторые авторы относят анемию к факторам риска развития легочного сердца у больных ХОБЛ [10]. Однако результаты нашего анализа не подтвердили данное мнение. Возможно, различия в выводах связаны с различием в степени анемии. При сочетанной патологии среднее арифметическое значение толщины передней стенки правого желудочка (ПЖ) как основного признака легочного сердца в подгруппах с анемией достоверно не отличалось от аналогичного показателя в подгруппах с нормальным уровнем гемоглобина.

В группе изолированной ХОБЛ среднее арифметическое значение толщины передней стенки ПЖ у больных с анемией было существенно меньше ($0,45 \pm 0,03$ см), чем у лиц без анемии ($0,55 \pm 0,03$ см); $p < 0,05$. Вместе с тем различия в доле лиц с гипертрофией ПЖ между подгруппами с анемией и без нее отсутствовали (44,4 % и 54,1 % соответственно; $p > 0,05$).

На размер ПЖ анемия также не влияла. Хотя в группе ХОБЛ + АГ при анемии увеличилось соотношение конечно-диастолических площадей правого и левого желудочков (ПЖ / ЛЖ) с $0,43 \pm 0,02$ до $0,50 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), но дилатация ПЖ значительной

степени (ПЖ / ЛЖ > 0,6) визуализировалась лишь у 3 пациентов с нормальным уровнем гемоглобина.

Во всех группах ХОБЛ средние арифметические значения традиционных ультразвуковых параметров ЛЖ (фракция выброса, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы и размеры) между подгруппами с анемией и с нормальным уровнем гемоглобина не различались.

Вместе с тем анализ параметров функции сердца в импульсно-волновом режиме тканевого доплера обнаружил ряд различий. В группе изолированной ХОБЛ у всех (100 %) обследованных с анемией выявилась диастолическая дисфункция ЛЖ по показателям скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в фазы протодиастолы и систолы предсердий (E' / A' ФКМК < 1,0), тогда как среди лиц без анемии – у 75,0 % ($p < 0,05$). Диастолическая дисфункция ЛЖ выразилась в виде повышения пика A' ($с 11,1 \pm 0,8$ до $15,5 \pm 1,0$ см / с; $p < 0,01$) и снижения соотношения E' / A' латерального конца ФКМК ($с 1,0 \pm 0,1$ до $0,7 \pm 0,1$), дилатации левого предсердия ($с 26,9 \pm 1,7$ до $35,1 \pm 1,7$ мл / м²; $p < 0,01$). Диастолическая дисфункция ПЖ (E' / A' ФКТК < 1,0) определялась у всех лиц с анемией и у 95,8 % больных с нормальным уровнем гемоглобина.

В группе больных с кардиореспираторной патологией диастолическая дисфункция ЛЖ и ПЖ наблюдалась с одинаковой частотой, независимо от наличия анемии (от 91,7 до 100 %). Сниженная систолическая функция ЛЖ (среднее S' ФКМК < 8 см / с) при наличии анемии встречалась у 75,0 % пациентов при сочетании ХОБЛ как с АГ, так и с ИБС. При нормальном уровне гемоглобина систолическая дисфункция наблюдалась при ХОБЛ + АГ существенно реже – в 25,0 % случаев ($p < 0,05$), при ХОБЛ + ИБС оставалась на прежнем уровне – 62,2 %.

В группе ХОБЛ + ИБС статистически значимые различия между средними арифметическими значениями нами выявлены лишь в отношении следующих показателей: снижение пика E трансмитрального потока ($с 6,5 \pm 0,2$ до $5,5 \pm 0,3$ см / с); пика S' медиального конца ФКМК ($с 7,2 \pm 0,2$ до $6,1 \pm 0,3$ см / с) и соотношения E' / A' фиброзного кольца трикуспидального клапана – ФКТК ($с 0,61 \pm 0,04$ до $0,48 \pm 0,04$; $p < 0,05$). В группе ХОБЛ + АГ уменьши-

лись пик S' латерального конца ФКМК ($с 8,7 \pm 0,4$ до $7,3 \pm 0,7$ см / с) и соотношение E / A трансмитрального потока ($с 1,04 \pm 0,05$ до $0,81 \pm 0,08$; $p < 0,05$).

В настоящее время для выявления субклинического снижения сократимости сердца и ранней диагностики сердечной недостаточности все чаще обращаются к информации о продольной деформации желудочков, получаемой с помощью технологии *strain* (ϵ) и *strain rate* (SR). У пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ + ИБС систолическая продольная деформация миокарда ЛЖ уменьшалась лишь при наличии анемии, тогда как при ХОБЛ + АГ – независимо от уровня гемоглобина (таблица).

Если в группе ХОБЛ статистически значимая корреляция выявилась между уровнем гемоглобина и параметрами деформации межжелудочковой перегородки (МЖП) и боковой стенки ЛЖ, то при ХОБЛ + АГ – МЖП и ПЖ. Для SR коэффициент парной корреляции варьировался от $-0,58$ до $-0,41$; для ϵ $r = 0,35-0,5$. В группе ХОБЛ + ИБС достоверных связей между уровнем гемоглобина и параметрами деформации миокарда не обнаружено.

При анемии легкой степени у больных ХОБЛ чаще встречается дисфункция сердца, чем при нормальном уровне гемоглобина. Однако при традиционном ультразвуковом исследовании выявить ее не удается. Формирующаяся патология сердечно-сосудистой системы визуализируется на этих этапах лишь при таких инновационных ультразвуковых технологиях, как импульсно-волновой тканевый доплер и стрейн. Хотя различия между группами изолированной и сочетанной ХОБЛ присутствуют, анемия у пациентов с изолированной ХОБЛ приводит к диастолической и субклинической систолической дисфункции ЛЖ, у больных ХОБЛ + АГ – к 3-кратному увеличению частоты продольной систолической дисфункции ЛЖ. При ХОБЛ + ИБС с наличием анемии доля больных с дисфункцией сердца не изменяется, усугубляются уже имеющиеся нарушения систолической функции ЛЖ и диастолической функции ПЖ.

Согласно современным воззрениям, в развитие атеросклероза, как и анемии при ХОБЛ, существенный вклад вносит хроническое воспаление. О формировании каротидного атеросклероза судят по

Таблица
Систолическая деформация (ϵ) и скорость деформации (SR) миокарда обоих желудочков у больных ХОБЛ при наличии (+) и отсутствии (–) анемии легкой степени

Показатель	Контрольная группа	ХОБЛ		ХОБЛ + ИБС		ХОБЛ + АГ	
		+	–	+	–	+	–
$SR_{лж}, c^{-1}$	0,68 + 0,05	0,68 + 0,11	0,64 + 0,03	0,50 + 0,05*	0,59 + 0,04	0,51 + 0,06*	0,55 + 0,04*
$\epsilon_{лж}, \%$	-13,2 + 2,1	-8,3 + 1,4*	-10,2 + 1,4	-6,9 + 1,3*	-9,4 + 0,9	-8,2 + 1,3*	-9,4 + 1,3
$SR_{мжп}, c^{-1}$	0,77 + 0,06	0,97 + 0,06	0,76 + 0,07	0,66 + 0,11	0,76 + 0,04	0,59 + 0,06*	0,57 + 0,06*
$\epsilon_{мжп}, \%$	-14,3 + 1,4	-14,4 + 2,8	-11,7 + 1,2	-7,5 + 2,0*	-12,8 + 1,2	-8,3 + 2,9	-8,1 + 1,8
$\epsilon_{пж}, c^{-1}$	1,6 + 0,19	1,19 + 0,24	1,05 + 0,11*	1,06 + 0,11*	1,16 + 0,06	1,14 + 0,11	0,89 + 0,08*
$\epsilon_{пж}, \%$	-29,1 + 6,1	-21,7 + 3,8	-16,7 + 3,7	-23,4 + 3,9	-21,0 + 1,8	-20,3 + 3,8	-16,0 + 3,3

Примечание: МЖП – межжелудочковая перегородка; * – различия с контрольной группой статистически достоверны, $p < 0,05$.

утолщению комплекса "интима–медиа" общей сонной артерии ($> 0,9$ мм) и / или наличие атеросклеротических бляшек. В группах с кардиореспираторной патологией при наличии анемии поражение сонных артерий наблюдалось у всех (100 %) пациентов, тогда как при нормальном уровне гемоглобина при ХОБЛ + АГ – у 65,0 %; при ХОБЛ + ИБС – у 85,2 %. При изолированной ХОБЛ различия по распространенности каротидного атеросклероза в подгруппах с анемией и без нее не определились (55,6 % и 62,5 % соответственно).

При анализе результатов холтеровского мониторирования ЭКГ за гемодинамически значимые желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы принимались следующие показатели: > 30 в час, парные, групповые, пароксизмы тахикардий. Доля лиц с экстрасистолами среди больных ХОБЛ в подгруппах с анемией и без нее не различалась (желудочковые – 4,2 % и 0 %, наджелудочковые – 50,0 % и 22,2 % соответственно) и ХОБЛ + ИБС (желудочковые – 37,7 % и 25,0 %, наджелудочковые – 55,7 % и 41,7 % соответственно).

В группе ХОБЛ + АГ при анемии статистически чаще, чем без нее, наблюдались желудочковые экстрасистолы (75,0 % и 25,0 % соответственно; $p < 0,05$). Распространенность наджелудочковых экстрасистол статистически не отличалась (45,0 % и 50,0 % соответственно). Только в группе ХОБЛ + АГ обнаружена обратная слабая корреляция между уровнем гемоглобина и суточным числом наджелудочковых ($r = -0,30$) и желудочковых ($r = -0,34$) экстрасистол. Средние арифметические значения среднесуточной и средненочной частот сердечных сокращений не зависели от наличия анемии.

Вместе с тем выявленные при дуплексном сканировании сонных артерий и холтеровском мониторировании ЭКГ-различия между подгруппами с наличием анемии и без нее по отдельным показателям были статистически достоверны (большая часть отличий имеет характер тенденции). Вероятно, полученные в этом исследовании результаты следует расценивать как предварительные и нуждающиеся в дальнейшем изучении, т. к. объем выборки для обоснованных выводов недостаточен.

Заключение

У каждого 6-го из 150 больных ХОБЛ диагностируется анемия легкой степени: чаще в группе изолированной ХОБЛ (27,2 %), реже – при ХОБЛ + ИБС (16,4 %) и статистически значимо меньше – при ХОБЛ + АГ (9,1 %). Статистически значимой связи между уровнем гемоглобина и возрастом не определено. Слабая взаимосвязь была выявлена между индексом Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) и гематокритом во всех обследованных группах. Традиционное ультразвуковое исследование не выявило различий между параметрами ремоделирования сердца у больных ХОБЛ с анемией и без нее. Использование тканевого доплера и технологии стрейн определило большую частоту диастолической и систолической дис-

функции миокарда желудочков сердца у больных с анемией, по сравнению с лицами с нормальным уровнем гемоглобина. Утолщение комплекса "интима–медиа" и наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях обнаружены у всех больных с кардиореспираторной патологией и анемией, при отсутствии анемии – в 65–85 % случаев. При изолированной ХОБЛ распространенность каротидного атеросклероза у больных с анемией (55,6 %) достоверно не отличалась от таковой в подгруппе с нормальным уровнем гемоглобина (62,5 %).

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. При анемии у лиц с ХОБЛ повышалась частота формирования диастолической (по тканевой импульсно-волновой доплерографии) и субклинической систолической (по степени деформации миокарда) дисфункции ЛЖ.
2. Наличие анемии у больных ХОБЛ с сочетанием ИБС и АГ приводило к учащению случаев продольной систолической дисфункции ЛЖ и каротидного атеросклероза, увеличение доли пациентов с гемодинамически значимыми желудочковыми экстрасистолами происходило только при ХОБЛ + АГ.
3. Тканевое доплеровское сканирование фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов позволяет выявлять статистически значимые изменения функционального состояния сердца (систолической и диастолической функции обоих желудочков) в тех случаях, когда морфологические показатели сердца остаются в пределах нормы.

Литература

1. Halpern M.T., Zilberberg M.D., Schmier J.K. et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2006; 4: 17.
2. Pancirov D., Radišić Biljak V., Stjepanović G. et al. Hematological markers of anemia and C-reactive protein in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Biochem. Med. 2009; 19 (3): 266–276.
3. John M., Lange A., Hoernig S. et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. Int. J. Cardiol. 2006; 111: 365–370.
4. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H. et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. Eur. Respir. J. 2007; 29: 923–929.
5. Boutou A.K., Pitsiou G.G., Stanopoulos I. et al. Levels of inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease patients with anemia of chronic disease: a case-control study. Q.J.M. 2012; 105 (7): 657.
6. Martinez-Rivera C., Portillo K., Muñoz-Ferrer A. et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. COPD 2012; 9 (3): 243–250.
7. Rasmussen L., Christensen S., Lenler-Petersen P. et al. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. Clin. Epidemiol. 2010; 3 (1): 1–5.
8. Almagro P., Lopez F., Cabrera F.J. et al. Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies. Rev. Clin. Esp. 2012; 212 (6): 281–286.

9. De Lucas-Ramos P., Isquierdo-Alonso J.L., Rodriguez-Gonzalez Moro J.M. et al. Cardiovascular risk factors in chronic obstructive pulmonary disease: results of the ARCE study. Arch. Bronconeumol 2008; 44 (5): 233–238.
10. Преображенский Д.В., Талызина И.В., Сидоренко Б.А. и др. Правожелудочковая сердечная недостаточность у госпитализированных больных с хронической обструктивной болезнью легких: частота и клинико-инструментальные особенности. Кардиология 2009; 7–8: 42–45.

Информация об авторах

Акрамова Эндже Гамировна – зав. отделением функциональной диагностики ГАУЗ "Центральная городская клиническая больница № 18 г. Казани"; тел. / факс: (843) 228-90-02; e-mail: akendge@rambler.ru
Стручков Петр Владимирович – д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации ФМБА России", зав. отделением функциональной диагностики ФГБУЗ "Клиническая больница № 85" ФМБА России; тел. / факс: (499) 324-88-57; e-mail: struchkov57@mail.ru

Поступила 08.10.12

© Акрамова Э.Г., Стручков П.В., 2012

УДК [616.155.194-06:616.24-036.12]-06:616.12