

DOI: 10.26693/jmbs03.04.133

УДК 616.12-008.46-036.11+616.155.194

Філіпюк А. Л., Зенін В. В.

АНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Львівський національний медичний університет, Україна

filipyuk_a@ukr.net

Анемічний синдром у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю асоціюється з гіршим виживання хворих впродовж 6 місяців, одного, двох та трьох років спостереження. Розвиток анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність може бути пов'язаний з дилатацією та систолічною дисфункцією лівого шлуночка, з порушенням функції нирок (пригнічення клубочкової фільтрації) та з гіперкоагуляцією (підвищення агрегаційної активності тромбоцитів, фібриногену та фібрин-мономерів), що слід враховувати при виборі тактики ведення хворого.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемічний синдром, гіперкоагуляція, прогноз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення», № держреєстрації 0107 У 001050.

Вступ. Анемія є одним із серйозних ускладнень хронічної серцевої недостатності (ХСН), що призводить до втрати працездатності, інвалідизації, погіршує прогноз і асоціюється з підвищеним ризиком смертності [2, 3, 5, 6]. Розвиток анемії у пацієнтів із ХСН зумовлений нирковою дисфункцією, мальабсорбцією, підвищеним рівнем прозапальних цитокинів, гемодилуцією, прийманням аспірину, інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту [2, 5]. Анемія у хворих на ХСН потенціює ішемію міокарда, зумовлює вазоконстрикцію, збільшення об'єму циркулюючої крові, гіпоксію тканин [2, 5]. Корекція анемії у пацієнтів із ХСН знижує ризик розвитку серцево-судинної смертності та покращує прогноз [5]. Тому вивчення факторів, які б могли спрогнозувати перебіг ХСН має велике значення для обрання тактики ведення хворого.

Мета дослідження. Оцінити прогностичне значення анемічного синдрому, його зв'язки з показниками гемостазу та структурно-функціонального стану серця у хворих на ХСН.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 121 чоловіка віком від 36 до 78 років (медіана 59 років)

із хронічною СН внаслідок ІХС (стабільна стенокардія 49 (40,5%), післяінфарктний кардіосклероз 52 (43%), стан після аортокоронарного шунтування/стентування 20 (16,5%). Діагноз встановлювався на основі клініко-лабораторного обстеження, даних ЕКГ, велоергометрії, коронарографії та ехокардіографії з визначенням фракції викиду (ФВ), діаметру лівого передсердя, кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ), товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка. Тромбоцитарну ланку гемостазу оцінювали за кількістю тромбоцитів та їх агрегаційною активністю (ААТ) з АДФ, коагуляційну за рівнем фібриногену, розчинних фібрин-мономерів (ФМ), D-димера, етаноловим тестом, протромбіновим індексом [1]. Оцінку системи еритрона проводили за показниками гемоглобіну, еритроцитів, кольорового показника, а у 50 хворих було визначено гематокрит, середній об'єм еритроцита, середній вміст і концентрацію гемоглобіну в еритроциті. Проводився аналіз функції нирок (рівень сечовини, креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). ШКФ розраховували за формулою Snyder S. et al., 2005, як непрямий показник розладів синтезу еритропоетину.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою пакету програм "Statistica for Windows 5.0" (Statsoft, USA). Параметричні показники порівнювали за допомогою U-критерію Манн-Вітні та подавали як медіану [нижній-верхній кuartилі]. Зв'язок між якісними характеристиками визначали за критерієм Фішера, корелятивні зв'язки – за критерієм т-Кендалла. Вплив прогностичних чинників на розвиток гострих подій оцінювали методом Каплана-Мейєра з визначенням істотної різниці між групами тестом F-критерію Кокса та Гехана-Віллоксона.

Результати досліджень та їх обговорення. За визначенням ВООЗ анемія (у чоловіків) характеризується зниженням вмісту гемоглобіну в крові менше 130 г/л [4]. З метою виявлення прогностичних, клініко-лабораторних та ехокардіографічних особливостей перебігу ХСН на фоні анемії пацієнтів було поділено на дві групи: 1 групу склали хворі з рівнем гемоглобіну < 130 г/л (32%, n = 39), 2 групу – з рівнем ≥ 130 г/л (68%, n = 82).

Для оцінки перебігу ХСН пацієнти були під наглядом впродовж трьох років після клінічного обстеження. Кінцевою точкою спостереження була реєстрація гострих ускладнень: гострий коронарний синдром, інсульт, периферійний тромбоз. Ускладнений перебіг ХСН спостерігався в 17% хворих, а в 83% осіб гострих ускладнень виявлено не було.

Оцінка кривих виживання (за методом Каплана-Мейера) показала, що кумулятивна частка безпідійного життя впродовж 36 місяців у хворих з рівнем гемоглобіну < 130 г/л складала 58,9%, а з рівнем ≥ 130 г/л – 82,3% (F-критерій Кокса, p = 0,01; тест Гехана-Вілкоксона, p=0,053) (рис.).

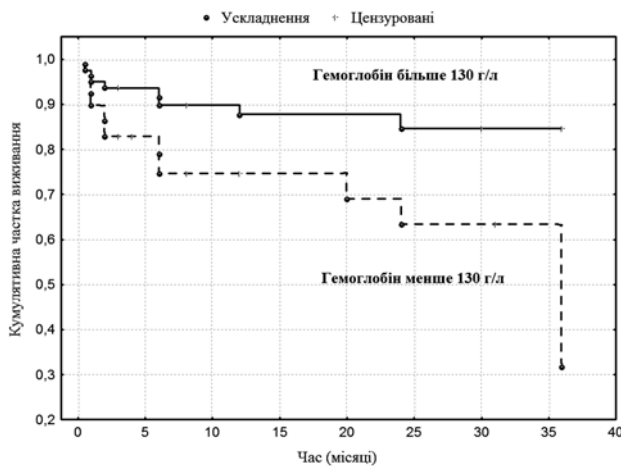


Рис. Виживання хворих на ХСН залежно від рівня гемоглобіну

Водночас, рівень гемоглобіну менше 130 г/л виявився інформативним показником щодо гіршого виживання хворих на ХСН впродовж 6 місяців, одного і двох років спостереження (табл. 1).

Групи хворих були співставні (p > 0,05) за індексом маси тіла (ІМТ), клінічними характеристиками (стабільна стенокардія, Q-інфаркт міокарда в анамнезі, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, порушення ритму), параметрами ехокардіографії (систолична дисфункція ЛШ, дилатація ЛШ) (табл. 2). Порушення функції нирок (ШКФ ≤ 60 мл/хв) частіше виявляли у хворих на ХСН з анемією, ніж без ознак анемії (38% і 22%, однак розбіжність не досягала рівня істотності, p = 0,09) (табл. 2).

Таблиця 1 – Виживання хворих на ХСН в різні терміни спостереження

Рівень гемоглобіну	Частка виживання	Рівень гемоглобіну	Частка виживання	F-критерій Кокса	Тест Гехана-Вілкоксона
Термін спостереження 6 місяців					
< 130 г/л	27,6%	≥ 130 г/л	52,2%	p = 0,08	p = 0,18
Термін спостереження 12 місяців					
< 130 г/л	47,2%	≥ 130 г/л	80,7%	p = 0,049	p = 0,079
Термін спостереження 24 місяці					
< 130 г/л	62,3%	≥ 130 г/л	82,1%	p = 0,036	p = 0,11
Термін спостереження 36 місяців					
< 130 г/л	58,9%	≥ 130 г/л	82,3%	p = 0,01	p = 0,053

Таблиця 2 – Клінічні, лабораторно-інструментальні параметри у хворих на ХСН

Характеристика	1 група (n = 39)	2 група (n = 82)	p
Вік, роки	66 [55–72]	57 [52–63]	0,0007
ІМТ, кг/м ²	25 [23–31]	27 [25–30]	0,09
Стабільна стенокардія	38,5%	41,5%	> 0,05
Q-ІМ в анамнезі	61,5%	58,5%	> 0,05
Цукровий діабет 2 типу	8%	15%	> 0,05
Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м ²)	28%	23%	> 0,05
Порушення ритму	23%	20%	> 0,05
ХСН III ФК	20%	21%	> 0,05
Систолична дисфункція ЛШ (ФВ < 45%)	10%	22%	> 0,05
КДР ЛШ ≥ 6 см	23%	21%	> 0,05
ШКФ ≤ 60 мл/хв	38%	22%	0,09

Зворотній істотний корелятивний зв'язок існує між віком та рівнем гемоглобіну (τ = -0,175, p = 0,003), гематокриту (τ = -0,385, p = 0,0006). У пацієнтів похилого віку (більше 60 років) виявлено істотно нижчі рівні гемоглобіну – медіана 130 г/л [124–138] і гематокриту 38,1% [36,0–45,5], ніж у хворих віком менше 60 років – 133 г/л [130–142] і 46% [41,2–52] відповідно (p < 0,05). Встановлена зворотня істотна кореляційна залежність між гематокритом і ФМ (τ = -0,329, p = 0,007), фібриногеном (τ = -0,28, p = 0,007). При зменшенні гематокриту (< 40%) виявляли істотно вищі показники ФМ – медіана 6,5 мг/дл [4,04–14,0], а при нормальному – 3,5 мг/дл [3,38–5,0], p = 0,004. Водночас, виявлено

зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією ФМ та середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті (МСН) ($\tau = -0,563$, $p < 0,001$). При нормальних ФМ – медіана МСН 33,2 пг [32,0–33,2], а при високих ФМ – 30,4 пг [29,5–31,3] ($p < 0,05$).

Ступінь ниркової дисфункції мав чітку залежність від тяжкості ХСН, виявлено істотний зворотній кореляційний зв'язок між ШКФ та ФК ХСН ($\tau = -0,284$, $p = 0,03$), КДР ЛШ ($\tau = -0,212$, $p = 0,007$), а прямий зв'язок між ШКФ та ФВ ЛШ ($\tau = +0,182$, $p = 0,02$). Прямий істотний кореляційний зв'язок було виявлено між ШКФ та агрегаційною активністю тромбоцитів (без прийому аспірину) ($\tau = -0,257$, $p = 0,05$), кількістю еритроцитів ($\tau = +0,161$, $p = 0,04$), гемоглобіном ($\tau = +0,145$, $p = 0,03$), гематокритом ($\tau = +0,259$, $p = 0,04$).

Висновок. Анемічний синдром у пацієнтів із ХСН ішемічної етіології асоціюється з гіршим виживання хворих впродовж перших 6 місяців спостереження, впродовж одного, двох та трьох років спостереження. Розвиток анемії у хворих на ХСН може бути пов'язаний з дилатацією та систолічною дисфункцією лівого шлуночка, з порушенням функції нирок (пригнічення клубочкової фільтрації) та з гіперкоагуляцією (підвищення агрегаційної активності тромбоцитів, фібриногену та фібрин-мономерів), що слід враховувати при виборі тактики ведення хворого.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є вивчення анемічного синдрому у пацієнтів із ХСН та порушеною функцією нирок з метою покращення якості життя у даній категорії пацієнтів.

References

1. Barkahan ZS, Momot AP. *Dyagnostyka y kontrolyruemaia terapiya narusheni hemostaza*. M: Niudyamed. 2001: 296 p. [Russian].
2. Belovol AN, Kravchun PG, Ryndina NG, i dr. Kharakter defitsita zheleza u patsientov s anemiei razlichnoy stepeni tyazhesti, razvivsheysya na fone khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 2: 5-7. [Russian].
3. Zenin VV. Kharakterystyka anemii i skorotlyvosti miokarda u patsientiv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu i riznym rivnem erytropoetynu. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainkoi medychnoi stomatolohichnoi akademii MOZ Ukrainy*. 2010; 10 (3): 158-61. [Ukrainian].
4. Kniaskova II. Suchasni pidkhody do diahnozy anemii. *Liky Ukrainy*. 2010; 7 (143): 52-6. [Ukrainian].
5. Yermak OS, Kravchun PH, Ryndina NH, ta in. Terapevtychna korektsiia anemii u khvorykh iz khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu ishemichnoho henezu preparatamy zaliza v kombinatsii z kvartsetynom. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*. 2017; 19 (5): 570–6. [Ukrainian].
6. Sheyko SO. Osoblyvosti systolichnoi funktsiyi livoho shlunochka u khvorykh pokhyloho viku z khronichnoyu sertsevoiu nedostatnistiu ta proyavamy anemichnoho syndromu. *Medychni perspektyvy*. 2011; 16 (1): 34-9. [Ukrainian].

УДК 616.12-008.46-036.11+616.155.194

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Филипчук А. Л., Зенин В. В.

Резюме. Анемический синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ассоциируется с худшим выживанием больных в течение 6 месяцев, одного, двух и трех лет наблюдения. Развитие анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью может быть ассоциировано с дилатацией и систолической дисфункцией левого желудочка, с нарушением функции почек (угнетение клубочковой фильтрации), с гиперкоагуляцией (повышение агрегационной активности тромбоцитов, фибриногена и фибрин-мономера), что следует учитывать при выборе тактики ведения больного.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром, гиперкоагуляция, прогноз.

UDC 616.12-008.46-036.11+616.155.194

Anemic Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure

Filipyuk A., Zenin V.

Abstract. Anemic syndrome is a common comorbidity in patients with chronic heart failure (CHF) and is associated with an increased risk of mortality and high hospitalization rates. The purpose of our investigations was to study survival of patients with CHF depending of the concentration of hemoglobin and the relationship between anemic syndrome and hemostasis, structural-functional state of the heart.

Materials and methods. This study involved 121 male patients aged 36–78 (median 59 years) diagnosed with chronic heart failure (CHF) on the background of coronary heart disease (stable angina, prior myocardial

infarction and after coronary bypass surgery and stenting). The diagnosis was set on the basis of clinical and laboratory assessments, ECG data, echocardiography, bicycle ergometry, coronarography. We examined parameters of hemostasis: platelet count in peripheral blood and their aggregation with ADP, fibrinogen, soluble fibrin-monomer (FM), D-dimer, ethanol gelation test and prothrombin index. Glomerular filtration (GF) was calculated by using formula Snyder S. et al., 2005. The diagnosis of anemia was confirmed at the concentration of hemoglobin less than 130 g/l. We divided patients into two groups: group 1 comprised 39 (32%) patients with CHF and anemic syndrome and group 2 consisted of 82 (68%) patients with CHF without anemic syndrome.

Statistical analysis was done using Statistica for Windows 5.0 program. Data are presented as the median [lower-upper quartiles]; comparisons between groups were made using the Mann-Whitney U-test. Categorical data were assessed using the Fisher exact test, the correlation between variables – by Kendall's correlation test, survival curves during 36 months – by the Kaplan-Meier method with significant difference between the groups – by Cox's F-test and Hehan-Wilcoxon test.

Results and discussion. To assess the course of chronic heart failure patients we took those who had been under observation for 3 years after clinical examination. The final point of observation was the registration of acute cardiovascular complications: acute coronary syndrome, stroke, peripheral thrombosis. Retrospective analysis of prognostic value showed that anemic syndrome was the main predictor of future acute cardiovascular events in patients with chronic heart failure. The cumulative proportion of survival (by the Kaplan-Meier method) in patients with CHF and anemic syndrome was 58,9%, whereas in patients without anemic syndrome it was 82,3% (Cox's F-test, $p = 0.01$; Hehan-Wilcoxon test, $p = 0.053$).

According to results of correlation analysis a significant inverse correlation was found between hematocrit and soluble FM ($\tau = -0,329$, $p = 0,007$), fibrinogen ($\tau = -0,280$, $p = 0,007$); between soluble FM and average hemoglobin content of the erythrocytes (MCH) ($\tau = -0,563$, $p < 0,001$). The degree of renal dysfunction had a clear dependence on the severity of CHF and the presence of anemia, there was a significant inverse correlation between the parameters GF and functional class heart failure ($\tau = -0,284$, $p = 0,03$), end-diastolic dimension left ventricle (LV) ($\tau = -0,212$, $p = 0,007$) and a direct connection between GF and LV ejection fraction ($\tau = +0,182$, $p = 0,02$), platelet aggregation ($\tau = -0,257$, $p = 0,05$), red blood cells count ($\tau = +0,161$, $p = 0,04$), hemoglobin ($\tau = +0,145$, $p = 0,03$), hematocrit ($\tau = +0,259$, $p = 0,04$).

Conclusions. Anemic syndrome in patients with heart failure is associated with worse survival during 6 months, one, two and three years of observation. The development of anemia in patients with CHF may be associated with systolic dysfunction and left ventricular dilatation, renal dysfunction and hypercoagulation, which is important to consider in treatment.

Keywords: chronic heart failure; anemic syndrome, hypercoagulation, prognosis.

Стаття надійшла 26.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування