

## АНЕМИЯ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ю.Г. Шварц, С.А. Суворова, И.В. Козлова, Е.В. Пархонюк

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России; МУЗ Центральная городская клиническая больница Ульяновска

*Исследована взаимосвязь анемии и хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у стационарных больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС).*

*При сопоставлении групп больных ИБС, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и с сочетанием этих заболеваний отмечены наиболее низкие показатели гемоглобина и эритроцитов крови у больных с сочетанной патологией. Негативная взаимосвязь ИБС и уровня гемоглобина при отсутствии выраженного самостоятельного влияния ГЭРБ позволяет предполагать общность патогенеза ИБС, ГЭРБ и анемии.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* анемия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца

### ANEMIA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

*Yu. G. Shvarts, S. A. Suvorova, I. V. Kozlova, E. V. Parkhonyuk*

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University; Central City Clinical Hospital, Ulyanovsk

*We studied the relationship between anemia and chronic diseases of the upper gastrointestinal tract in patients with CHD. Patients with CHD and gastroesophageal reflux disease (GERD) had the lowest hemoglobin levels and erythrocyte counts in the absence of pronounced independent effect of GERD. This finding suggests common pathogenesis of CHD, GERD and anemia in patients with coronary problems.*

*Key words:* anemia, gastroesophageal reflux disease, coronary heart disease

Анемия — нередкое явление у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В России ее распространенность, по данным литературы, выше, чем в странах Запада [1, 3, 4]. Установлено существенное значение анемии как фактора риска неблагоприятного прогноза при разных формах ИБС, в частности при остром коронарном синдроме и сердечной недостаточности [1—3, 5, 6].

Анемия разной степени выраженности является нередким спутником хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6, 7]. Частота такого сочетания колеблется, по данным литературы, от 10 до 79% и зависит от возраста и пола больных, тяжести клинических проявлений, а также от критериев диагностики анемии [6—10]. При остром инфаркте миокарда анемия сочетается с повышенным риском развития постинфарктной стенокардии, рецидивированием инфаркта миокарда, неблагоприятным течением кардиогенного шока и развитием более тяжелых проявлений сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [9, 11, 12]. Анемия считается одним из экстракардиальных механизмов, способствующих проявлению ИБС, в связи с этим целесообразно учитывать этот фактор при классификации нестабильной стенокардии [13, 14].

Следует отметить, что анемия у больных, госпитализированных по поводу ИБС, не отражена как проблема ни в одном национальном руководстве. Данные о механизмах развития анемии на фоне ИБС немногочисленны и противоречивы. Потенциальные причины анемии у кардиологических больных, в частности заболевания желудочно-кишечного тракта, исследованы недостаточно.

Цель настоящего исследования — изучить частоту хронических заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны и анемии у госпитализированных больных ИБС.

#### Материал и методы

Исследование выполнено в 2 этапа. На первом этапе были проанализированы истории болезни 514 больных (229 женщин и 285 мужчин), которые находились на лечении в кардиологическом стационаре в 2006—2008 гг. и были госпитализированы по поводу проявлений и осложнений ИБС; средний возраст больных  $55,6 \pm 12$  лет. Все больные получали консервативную терапию, основанную на рекомендациях ESC и ВНОК, в зависимости от формы заболевания.

Критерии исключения: опасные для жизни нарушения ритма, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, тяжелая по критериям ВОЗ анемия, тяжелая сердечная недостаточность, злокачественные новообразования, острая фаза или осложненное течение гастроэнтерологических заболеваний, перенесенное обострение подобного заболевания с явным или возможным кровотечением в последние 3 мес, установленное хроническое заболевание почек, другие опасные для жизни заболевания и состояния, любые кровотечения в течение полугода, пернициозная анемия и гематологические заболевания.

У 142 больных в кардиологическом стационаре наряду со стандартным обследованием по назначению лечащего врача были выполнены эзофагогастродуоденоскопия и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. У этой категории больных учитывали наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хронического эрозивного гастрита, язвенной болезни.

На втором этапе исследования после предварительного анализа полученных данных проведено проспективное обследование 152 больных ИБС, поступивших в клинику в 2009 г.; средний возраст обследованных  $59,7 \pm 11,1$  года. У 78 больных наряду с ИБС диагностирована эндоскопически подтвержденная ГЭРБ. При отборе в эту группу, кроме описанных выше критериев исключения, применяли дополнительные: острый коронарный синдром, пептическая язва пищевода.

Диагноз ИБС подтверждался наличием перенесенного Q-инфаркта миокарда, или типичной клинической картиной ИБС в совокупности с положительным результатом стресс-тестов и/или в совокупности с подтвержденными данными ЭКГ, в том числе при мониторинговании, эпизодами ишемии миокарда, и/или нарушением локальной сократимости миокарда, по данным ЭхоКГ. У 68% больных выявлена артериальная гипертензия, 54% перенесли ранее инфаркт миокарда, у 65% диагностирована ХСН II ФК и у 10% — III ФК. Группы с наличием и отсутствием ГЭРБ были сопоставимы по тяжести сердечно-сосудистых заболеваний, полу и возрасту.

Контрольную группу составили 73 больных (37 женщин и 36 мужчин) с эндоскопически позитивной ГЭРБ, не страдающих ИБС и другими тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями; средний возраст пациентов контрольной

Таблица 1. Содержание эритроцитов и гемоглобина крови, а также частота анемии в зависимости от наличия ИБС и ГЭРБ (M±SD)

Показатель	ИБС	ГЭРБ	ГЭРБ и ИБС	p
	(n = 75)	(n = 73)	(n = 78)	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,38 ± 0,45	4,28 ± 0,56	4,22 ± 0,46	<0,1
Гемоглобин, г/л	136,45 ± 12,86	134,66 ± 12,10	131,52 ± 14,87	<0,1
Частота анемии, %	19	24	28	>0,1

группы 56,2±10,5 года. При эндоскопическом исследовании учитывали наличие либо отсутствие эрозий в пищеводе в соответствии с общепринятой классификацией эзофагита [15]. У всех пациентов были проанализированы гематологические показатели, уровень железа и ферритина в сыворотке крови. Использовали гематологический анализатор Beckman coulter Act 5 diff (США), биохимический анализаторы HITACHI-911 (Япония), иммунохемилюминесцентная система IMMULITE 2000 (США). Анемия определялась по критериям ВОЗ как снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин [2, 16—18].

Для статистической обработки применены одно- и многофакторный дисперсионный (MANOVA) и непараметрический анализ, таблицы сопряженности с критериями  $\chi^2$  и Фишера, непараметрический корреляционный анализ. В качестве меры вариабельности использовали среднее квадратичное отклонение (SD) либо квартили (Q).

#### Результаты и обсуждение

По данным, полученным на первом этапе исследований, в среднем уровень гемоглобина в популяции госпитализированных в кардиологический стационар больных ИБС составил 141,1±5,9 г/л, содержание эритроцитов — 4,43±0,46 · 10<sup>12</sup>/л. Анемия диагностирована у 16% больных. Эти показатели отличались от отмеченных ранее у больных с острым коронарным синдромом [11] и с тяжелой ХСН. Различия с данными литературы, очевидно, объясняются критериями отбора и возрастом в сравниваемых исследованиях.

В группе из 142 обследованных больных ИБС хронические заболевания желудочно-кишечного тракта встречались со следующей частотой: эндоскопически позитивная ГЭРБ диагностирована у 78 (55%) больных, эрозивный гастрит — у 67 (47%), язвенная болезнь в фазе ремиссии (рубцовые изменения гастродуоденальной зоны) — у 21 (15%), желчнокаменная болезнь — у 33 (23%), хронический панкреатит — у 27 (19%).

Эти результаты трудно сопоставить с данными литературы о распространенности указанных заболеваний в различных популяциях. Вместе с тем максимальная частота ГЭРБ у пациентов кардиологического стационара отражает современные представления об «эпидемии» этой патологии и о ее высокой значимости для больных ИБС [19].

Многофакторный анализ (MANOVA) показал, что независимыми статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) факторами, связанными с уровнем гемоглобина в крови, являются пол, сердечная недостаточность и наличие ГЭРБ. Другие учитываемые

заболевания, в том числе язвенная болезнь, не были значимо связаны с показателями красной крови. Последнее может объясняться нашими критериями исключения. Полученные данные послужили основанием для второго этапа исследований по уточнению возможной связи анемии с ГЭРБ при ИБС.

Среди больных с ИБС, включенных во второй этап исследования, анемия встречалась чаще, средний уровень гемоглобина был ниже, чем при анализе на первом этапе. Возможно, это было связано с несколько большим средним возрастом обследованных. Анализ данных второго этапа исследования продемонстрировал, что у больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ уровень гемоглобина был несколько ( $p < 0,1$  при однофакторном анализе) ниже, чем у больных ИБС (табл. 1). Подобная тенденция отмечалась и в отношении содержания эритроцитов: у больных ИБС этот показатель был максимальным, у пациентов с ГЭРБ — «средним», у больных с сочетанной патологией — минимальным. Соответственно анемия в этих группах диагностирована у 19, 24 и 28% больных. Эта тенденция не значима статистически, но, возможно, не случайна.

С использованием данных обследования пациентов с ГЭРБ и сочетанием ГЭРБ и ИБС был проведен многофакторный анализ «влияния» формы эзофагита и наличия ИБС на изучаемые гематологические характеристики. Значимой зависимости уровня гемоглобина от наличия эрозий в пищеводе не установлено. Установлено значимое негативное «влияние» наличия ИБС на уровень гемоглобина. Кроме того, отчетливое «влияние» на изучаемый показатель оказывало сочетание двух факторов — ИБС и формы эзофагита. Из табл. 2 видно, что в целом у больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ уровень гемоглобина был снижен, еще более низким этот показатель был у больных с сочетанием ИБС и эрозивной формы эзофагита. Среди подобных пациентов анемия встречалась в 35% случаев (практически у каждого третьего больного). Следует отметить, что среди пациентов с ГЭРБ без ИБС статистически значимой взаимосвязи формы эзофагита и уровня гемоглобина не выявлено.

Много- и однофакторный дисперсионный анализ показателей содержания железа в сыворотке продемонстрировал противоположные закономерности: значимую зависимость содержания железа от формы эзофагита, и отсутствие таковой от наличия ИБС. Абсолютные значения содержания железа в сыворотке крови не выходили за границы нормы [2]; можно говорить лишь об относительном снижении показателя. Уровень ферритина в сыворотке статистически значимо не зависел от изучаемых заболеваний. Значения ферритина ниже границы нормы практически не встречались.

Установленная взаимосвязь между наличием ГЭРБ и снижением уровня гемоглобина у больных, госпитализированных по поводу ИБС, вероятно, не является артефактом. В этом случае, видимо, можно говорить о коморбидности. Конечно, не исключено, что эрозии пищевода способствуют некоторой потере железа, которая чаще всего не так велика, чтобы вызывать явную анемию и даже существенное уменьшение запаса

Таблица 2. Содержание эритроцитов, гемоглобина крови, ферритина и железа сыворотки в зависимости от наличия ИБС и формы эзофагита при ГЭРБ (M±SD). Результаты MANOVA

Показатель	ИБС + ГЭРБ		ГЭРБ		Статистическая значимость «влияния»		
	Форма эзофагита				форма эзофагита	ИБС	совместно ИБС и форма эзофагита
	катаральный	эрозивный	катаральный	эрозивный			
Гемоглобин, г/л	134,19±16,55	124,82 ± 0,46	133,69±12,19	136,14±12,0	0,16	0,02	0,02
Железо сыворотки крови, мкмоль/л	16,35± 5,43	11,55± 4,09	17,52±5,11	12,43±6,93	0,0001	0,41	0,90
Ферритин сыворотки крови, мкг/л	125 ± 104 (54,8; 228,3)	140±119 (69,5; 214,0)	111±98 (40,6; 211,3)	105±107 (33,8; 208,8)	0,72	0,67	0,88

сов в организме. Невысокую роль дефицита железа в развитии анемии у наших пациентов подтверждают слабая, хотя и статистически значимая корреляция между уровнем гемоглобина и содержанием сывороточного железа (Kendall Tau=0,30), а также отсутствие корреляции уровня гемоглобина и концентрации ферритина. Следовательно, негативная взаимосвязь ИБС и уровня гемоглобина при отсутствии выраженного самостоятельного влияния ГЭРБ позволяет думать об общности патогенеза ИБС, ГЭРБ и анемии у кардиологических больных. Общим звеном может быть системное воспаление, которое, как известно, является одним из важных механизмов как атеросклеротического процесса [19–22], так и ГЭРБ [10], при том что медиаторы воспаления могут угнетать костный мозг и создавать предпосылки для развития анемии [23, 24]. Некоторым образом это подтверждается тенденцией к более высоким показателям ферритина у больных ИБС и эрозивной ГЭРБ, поскольку ферритин у кардиологических больных рассматривается и как маркер воспаления. Найдены подтверждения этому и для кардиологических больных, у которых отмечена негативная взаимосвязь между концентрацией С-реактивного белка и уровнем гемоглобина в крови [24]. Складывается впечатление, что анемия при ИБС поливалентна и воспаление как минимум может играть не меньшую роль, чем потери железа.

#### Сведения об авторах:

*Саратовский государственный медицинский университет Росздрава им. В. И. Разумовского*

Шварц Юрий Григорьевич — д-р мед. наук; проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного факультета; e-mail: shwartz@forpost.ru  
Козлова Ирина Вадимовна — д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии педиатрического и стоматологического факультетов.

Пархонюк Елена Вячеславовна — канд. мед. наук; ассистент каф. факультетской терапии лечебного факультета.

*Центральная городская клиническая больница, Ульяновск*

Суворова Светлана Александровна — зам. гл. врача по медицинской части.

В настоящей статье приведено лишь одно из возможных объяснений и анализируется всего два фактора. Кроме того, мы исключаем из рассмотрения язвенные формы ГЭРБ. Вместе с тем полученные данные позволяют говорить лишь о возможной взаимосвязи трех патологических процессов: ИБС, анемии и ГЭРБ, оставляя много вопросов о механизмах этого явления и подчеркивая актуальность исследования в этой области.

#### Выводы

1. У больных, госпитализированных с ишемической болезнью сердца, значимыми факторами, негативно отражающимися на уровне гемоглобина, наряду с женским полом и хронической сердечной недостаточностью является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

2. При сопоставлении групп больных ишемической болезнью сердца, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и с сочетанием этих заболеваний наиболее низкие показатели гемоглобина и эритроцитов крови отмечены у пациентов с сочетанной патологией.

3. Содержание гемоглобина в крови у больных с эндоскопически позитивной ГЭРБ коррелировало с ишемической болезнью сердца и сочетанием этого заболевания с эрозивной формой эзофагита.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol.* 2006; 26(4): 296–306.
2. Adlbrecht C., Kommta S., Hülsmann M. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (19): 2343–2350.
3. Lawrence T.G., Richard G.B. Anemia, transfusion, and mortality. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1272–1274.
4. Ускач Т.М., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Клинико-статистический анализ распространенности анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Сердеч. недостат.* 2011; 1
5. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН. *Сердеч. недостат.* 2003; 4: 224–228.
6. Kotecha D., Ngo K., Waltrs J.A. et al. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: Systemic review of randomized trials. *Am. Heart J.* 2011; 161: 822–831.
7. Терещенко С.Н., Джанани Н.А., Ускач Т.М. и др. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология* 2004; 7: 73–76.
8. Tanner H., Moschovitis G., Kuster G.M. et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2002; 87: 377–378.
9. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. The interaction among sex, hemoglobin and outcomes in a specialty heart failure clinic. *Can. J. Cardiol.* 2005; 21: 165–171.
10. Kowalski M., Konturek P.C., Piemazek P. et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. *Dig. Liver Dis.* 2001; 33(3): 222–229.
11. Шварц Ю.Г., Калюта Т.Ю., Каримов Р.Н. и др. Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда. *Кардиоваск. тер. и профилакт.* 2006; 4: 65–69.
12. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: The Lesson of the CREATE Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17(12, Suppl. 3): S262–S266.
13. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 970–1062.
14. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410–414.
15. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь: Руководство для врачей. М: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2000.
16. Nutritional anemias: report of a WHO scientific group. Geneva World Health Organization 1068. Published WHO document WHO/MCH/MSM/92.2: 1–100.
17. Hessel F., James L., Kevin D. Anemia and mortality in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(10): 818–827.
18. Kalra P.R., Collier T., Cowie M.R. et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet* 2003; 362: 211–212.
19. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма. *Клин. мед.* 2004; 9: 33–35.
20. Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C. et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003; 89: 993–997.
21. Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 15–18.
22. Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. *Сердеч. недостат.* 2009; 3 (53): 137.
23. Morelli S., Di Girolamo F., Angelino A. et al. Anaemia as an inflammation-mediated condition during chronic heart failure. Possible role of fibrinogen. *Acta Cardiol.* 2008; 63(5): 565–570.
24. Парамонов А.Д., Моисеев С.В., Фоминов В.В. и др. Ферритин и другие белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца. *Клин. мед.* 2005; 83(2): 25–29.

Поступила 20.11.11