

УДК 612.3:616.155.194-008.9-02:577.164.16.002.234]-059

Н.Н. Жилкова, С.Н. Заика, В.Г. Сейидов

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ВИТАМИН-В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Ключевые слова: витамин-В₁₂-дефицитная анемия, центральная гемодинамика, калликреин.

Обследовано 76 пожилых пациентов с витамин-В₁₂-дефицитной анемией. Путем тетраполярной грудной реографии оценивали состояние центральной гемодинамики, определяли уровни калликреина и прекалликреина в сыворотке крови. Во всех случаях в лечении использовался цианкобаламин в дозе 400–800 мкг/сут. Первые два года заболевания характеризовались усилением сократимости миокарда левого желудочка, его перегрузкой и гипертрофией. Формировался гиперкинетический тип гемодинамики. При длительности заболевания более двух лет развивалась дилатация левого желудочка сердца и формировался гипокинетический тип гемодинамики с нарушением сократимости миокарда. По мнению авторов, наиболее значимой причиной повышения сосудистого тонуса и снижения сократимости сердца является высокий уровень калликреинемии, определявшийся во всех случаях вне зависимости от длительности анамнеза заболевания.

Одним из наиболее частых заболеваний в гериатрической практике является витамин-В₁₂-дефицитная анемия. Если в молодом возрасте ее частота составляет около 0,1 %, то у лиц старше 75 лет она достигает до 4 % [2]. По данным Приморского краевого гематологического отделения, 57,3 % анемий у стационарных пациентов старше 60 лет приходится на данную патологию.

Результатом изменения кислородтранспортных свойств гемоглобина у больных анемией становится гемическая гипоксия, которая изменяет функцию и метаболизм миокарда и приводит к нарушению системного кровотока [1]. Калликреин-кининовая система является одним из основных регуляторов как системной, так и органной гемодинамики [4]. Важным проявлением ее активации служит ишемия тканей [7]. При воздействии на сердечно-сосудистую систему компоненты калликреин-кининовой системы оказывают влияние как на силу сердечных сокращений, так и на сосудистый тонус [3].

В настоящее время изучению сердечно-сосудистой системы у пациентов с заболеваниями крови, особенно с железодефицитной анемией и лейкозами, посвящено много работ. Однако в доступной литературе мы не нашли сообщений о состоянии системного кровотока и регулирующих его компонентов плазмы крови, особенно калликреин-кининовой системы, у больных витамин-В₁₂-дефицитной анемией.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 76 больных витамин-В₁₂-дефицитной анемией: 32 мужчины и 44 женщины. Пациентов с анемией сред-

ней тяжести было 33 (средний возраст 65,7±3,4 года), с тяжелой анемией — 43 (средний возраст 62,6±2,4 года). Ретроспективное изучение амбулаторных карт показало, что в течение длительного времени у больных имелось снижение концентрации гемоглобина и числа эритроцитов, однако диагноз анемии не был поставлен. Средняя продолжительность заболевания от первого анализа со сниженным уровнем гемоглобина (по амбулаторным картам) до первой госпитализации составила 4,9±0,2 года. В 32 случаях продолжительность заболевания была менее 2 лет, в 44 — превышала 2 года.

Диагноз верифицировали на основании характерной клинической картины и лабораторных данных: высокий цветной показатель, макроцитоз, мегалоцитоз, тельца Жолли, кольца Кебота, ретикулоцитопения, гиперсегментация нейтрофилов, лейкопения (нейтропения), тромбоцитопения, повышенное содержание железа в сыворотке крови, мегалобластическое кроветворение (миелограмма исследована в 100 % случаев). При поступлении в стационар регистрировалась цитопения различной выраженности, зависевшей от тяжести анемии. В 32 наблюдениях гематологическая картина не характеризовалась классической трехростковой цитопенией: в 17 имелась двухростковая и в 27 — одноростковая цитопения.

Больных беспокоили утомляемость, слабость, сердцебиение, одышка при физической нагрузке. Пациенты в течение ряда лет жаловались на диспептические расстройства (86,5 %), нарушения вкуса, боль и жжение в языке, особенно при приеме горячей пищи (21,6 %). В этих случаях при осмотре языка обнаруживались участки воспаления либо атрофия сосочков. Больные имели характерный внешний вид: они чаще всего были полными, с одутловатым лицом, кожные покровы приобретали бледно-желтушный оттенок, регистрировалась легкая желтушность склер.

Во всех случаях в процессе лечения использовался витамин В₁₂ (цианкобаламин), внутримышечно, в дозе 400–800 мкг/сут. Через 4 недели от начала лечения у больных отмечалась положительная динамика с клиническим улучшением, повышением показателей гемоглобина, эритроцитов. Различной степени ретикулоцитарный криз у всех пациентов на 5–7-й день терапии был подтверждением адекватности и эффективности проводимой терапии.

В качестве контроля были использованы результаты обследования 52 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Из обследования

Таблица

Показатели центральной гемодинамики у больных витамин-В₁₂-дефицитной анемией с различной длительностью заболевания

Показатель ¹	Контроль	Анемия			
		менее 2 лет		более 2 лет	
		средней тяжести	тяжелая	средней тяжести	тяжелая
УО, мл	73,71±3,00	93,10±4,38 ²	97,21±3,87 ²	54,53±4,07 ^{2,3}	45,03±3,37 ^{2,3}
МОК, л/мин	5,03±0,21	7,42±0,33 ²	8,23±0,31 ²	4,65±0,32 ³	4,06±0,22 ³
СИ, л/мин/м ²	2,86±0,13	4,21±0,25 ²	4,63±0,15 ²	2,63±0,22 ^{2,3}	2,42±0,13 ³
УПСС, усл. ед.	33,24±1,15	26,95±3,12 ²	26,95±3,35 ²	41,85±3,17 ^{2,3}	47,28±2,43 ^{2,3}
РИЛЖ, кгм/мин/м ²	3,72 ± 0,11	6,07±0,28 ²	6,85±0,24 ²	3,91±0,25 ^{2,3}	3,66±0,27 ³
МЛЖ, Вт	2,97±0,11	4,01±0,24 ²	4,17±0,17 ²	2,38±0,21 ^{2,3}	2,26±0,18 ³
ОСВ, мл/с	230,33±8,11	280,13±14,15 ²	285,62 ± 2,48 ²	164,24±13,05 ³	153,16±10,90 ^{2,3}

¹ УО — ударный объем, МОК — минутный объем крови, СИ — систолический индекс, УПСС — удельное периферическое сосудистое сопротивление, РИЛЖ — рабочий индекс левого желудочка, МЛЖ — мощность левого желудочка, ОСВ — объем сердечного выброса.

² Разница с контролем статистически значима.

³ Разница с показателем «менее 2 лет» соответствующей степени тяжести статистически значима.

исключались люди, имевшие в анамнезе заболевания, способные повлиять на результаты исследования.

Больные обследовались при поступлении в стационар до лечения. Состояние калликреин-кининовой системы оценивали по уровню калликреина и прекалликреина хроматографическим методом Пасхиной и др. [5]. Центральную гемодинамику изучали путем тетраполярной грудной реографии по Кубичеку и др. в модификации К.Т. Пушкаря [6]. Для оценки насосной функции сердца использовали такие показатели центральной гемодинамики, как ударный объем, минутный объем крови и систолический индекс. Сократительная способность миокарда характеризовалась следующими параметрами: рабочий индекс левого желудочка, мощность левого желудочка и объемная скорость выброса. О состоянии сосудистого тонуса судили по уровню периферического сосудистого сопротивления.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов вариационной статистики. Проверка нормальности выборок проводилась оценкой коэффициентов асимметрии и эксцесса. Рассчитывались средняя выборки и ошибка средней. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента. Степень связи между признаками определялась с помощью коэффициента корреляции (r) по формуле Пирсона для количественных данных.

Результаты исследования. При рассмотрении показателей центральной гемодинамики выявились значительные различия в характере системного кровотока при различной продолжительности заболевания (табл.). Так, при анамнезе менее 2 лет во всех наблюдениях сформировался гиперкинетический тип гемодинамики со статистически значимым повышением минутного объема крови и систолического индекса, как в результате увеличения ударного объема ($r=0,86$), так и частоты сердечных сокращений ($r=0,62$). Высокие, статистически значимые показатели объемной скорости выброса и мощности левого желудочка свидетельствовали о достаточной сократимости сердечной мышцы.

Обращает на себя внимание отсутствие должного снижения периферического сосудистого сопротивления у больных при увеличении объемных параметров центральной гемодинамики, что являлось причиной повышения рабочего индекса левого желудочка, испытывавшего нагрузку сопротивлением и объемом. Вероятно, это определяло гипертрофию миокарда и, при отсутствии нарушения его сократительной функции, поддерживало минутный объем крови на высоком уровне.

Более продолжительное течение витамин-В₁₂-дефицитной анемии характеризовалось развитием гипокINETического типа кровообращения со значительным снижением ударного объема, а при тяжелой анемии — и систолического индекса. В это время связь минутного объема крови с ударным становилась слабее ($r=0,79$), чем у больных с коротким анамнезом болезни. Причиной уменьшения ударного объема являлось сочетание высокого удельного периферического сосудистого сопротивления и ухудшения сократительной способности миокарда левого желудочка, показателем чего стали низкие величины объемной скорости выброса и мощности левого желудочка. Усиливалось влияние частоты сердечных сокращений ($r=0,74$) и уровня периферического сосудистого сопротивления ($r=-0,89$) на величину минутного объема крови. Появились признаки отрицательного воздействия повышенного периферического сопротивления крови на сократимость сердечной мышцы.

У всех больных, независимо от длительности анемии, при поступлении в стационар была повышена активность калликреин-кининовой системы: уровень калликреина был достоверно выше нормы ($79,26 \pm 2,54$ нмоль/мин/мл), как при анемии средней тяжести, так и при тяжелой анемии ($107,80 \pm 7,76$ и $104,13 \pm 5,81$ нмоль/мин/мл соответственно). Однако его влияние на системную гемодинамику проявляется только у пациентов с длительностью заболевания менее 2 лет. Прослеживается положительное воздействие калликреина на величину ударного объема

($r=0,73$), рабочего индекса левого желудочка ($r=0,61$), объемной скорости выброса ($r=0,53$). Кроме этого, выявляется его вазодилатирующий эффект.

Обсуждение полученных данных. Возможно, высокий уровень калликреинемии является наиболее важной причиной повышения сосудистого тонуса и, как следствие, снижения сократимости сердца и накопления в организме больного повышенного количества гомоцистеина. Это ведет к повреждению клеток эндотелия, их десквамации, пролиферации гладкомышечных клеток, утолщению интимы, что снижает способность сосудистой стенки к вазодилатации [8]. Вероятно, для действия таких вазоактивных субстанций, как калликреин, необходимым условием является сохранение целостности эндотелия сосудов. Его стимуляция этой группой веществ приводит к выработке оксида азота, который расширяет сосуды [9, 10]. Отсутствие подобной реакции сосудистой стенки позволяет предполагать развитие эндотелиальной дисфункции при недостатке витамина B_{12} , что приводит к отсутствию эффекта «эндотелийзависимых вазодилататоров» и служит патогенетической основой развития гемодинамических нарушений [11].

Таким образом, у больных витамин- B_{12} -дефицитной анемией параметры центральной гемодинамики достоверно различаются при увеличении длительности болезни. При продолжительности анемии менее 2 лет появляется компенсаторная стимуляция кровообращения и усиление функции сердца, направленные на предупреждение нарушения окислительных процессов в организме, вызванного повышением активности калликреин-кининовой системы. Возникают ранние изменения сосудистой стенки, которая при высоком уровне калликреина не реагирует адекватно на увеличение ударных величин сердца. Это ведет к увеличению интенсивности работы сердечной мышцы, перегрузке миокарда сопротивлением и его гипертрофии с последующей дилатацией.

У пациентов с длительностью заболевания более 2 лет формируется гипокINETический тип системной гемодинамики с низкими показателями ударного объема и повышением периферического сосудистого сопротивления. Происходит снижение сократительной функции миокарда, что сопровождается дальнейшим усилением гипоксии. Повышение периферического сосудистого сопротивления направлено на поддержание среднего гемодинамического давления в условиях сниженного сердечного выброса, который является патогенетической основой возникающей в ранние сроки перегрузки сердца и развития дистрофических процессов в нем. В последующем это ведет к формированию гипокINETического типа кровообращения с нарушением сократительных свойств миокарда. Причиной высокого уровня периферического сосудистого сопротивления служит, по-видимому, эндотелиальная дисфункция при недостатке витамина B_{12} .

Таким образом, для витамин- B_{12} -дефицитной анемии у пожилых пациентов характерны следующие изменения центральной гемодинамики:

- 1) усиление сократимости миокарда левого желудочка;
- 2) перегрузка миокарда сопротивлением с его гипертрофией и последующей дилатацией;
- 3) формирование гипокINETического типа системной гемодинамики с низкими показателями ударного объема и повышением периферического сосудистого сопротивления с нарушением сократительных свойств миокарда при длительности заболевания более 2 лет.

Литература

1. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. М.: Медицина, 1989. 272 с.
2. Воробьев П.А. Анемический синдром. М.: Нью-диамед, 2002. 166 с.
3. Кинины и сердечно-сосудистая система / Медведев М.А., Киселев В.И., Панченко А.Л. и др. Новосибирск: Наука, 1992. 190 с.
4. Киселев В.П. Механизм нервной, гуморальной и саморегуляции кининергических реакций: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1985. 45 с.
5. Пасхина Т.С., Якубовская Р.И., Баженова Г.Е. Модифицированный хроматографический метод определения калликреина и прекалликреина в плазме крови человека: методические рекомендации. М., 1984. 10 с.
6. Пушкар Ю.Т. Исследования регионарного кровообращения и центральной гемодинамики с помощью реографических методов. М.: Медицина, 1981. 112 с.
7. Удут В.В., Каиров Г.Т., Карнов А.Б. Оценка резервных возможностей калликреин-кининовой системы крови здоровых людей // Клин. лаб. диагностика. 1998. № 5. С. 9–10.
8. Шиффман Ф.Дж. Патопизиология крови / пер. с англ. СПб.: Невский диалект, 2000. 448 с.
9. Chabril M., Blazy I., Gogusev J. et al. Nitric oxide and rennin angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat // *Pediatr. Nephrol.* 1997. Vol. 11, No. 5. P. 617–622.
10. Pepper C.B., Shah A.M. Nitric oxide: from laboratory to bedside // *Spectrum Int.* 1996. No. 2. P. 20–23.
11. Umans J.G., Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure // *Ann. Rev. Physiol.* 1995. Vol. 57. P. 771–790.

Поступила в редакцию 18.04.2009.

FEATURES OF CENTRAL HEMODYNAMICS AND BIOCHEMICAL CHANGES IN CASE OF VITAMINE- B_{12} -DEFICIENCY ANEMIA IN ELDERLY PATIENTS

N.N. Zhilkova, S.N. Zaika, V.G. Seyidov
Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av.
Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The authors have examined 76 elderly patients suffering from vitamin- B_{12} -deficiency anemia and via tetrapolar thoracic rheography estimated the state of central hemodynamics, defining the levels of kallikrein and prekallikrein in blood serum. In all cases the treatment included Ciankobalamin at the 400–800 mkg/day dose. The first two years of the disease were characterized by enhancing contractility of left ventricular myocardium, its overload and hypertrophy. There was hyperkinetic type of hemodynamics. Given the long duration of the disease lasting over two years, the course of the disease was being characterized by dilation of left ventricle of heart and hypokinetic type of hemodynamics associated with myocardial contractility disorders. The authors consider the high level of kallikreinemia detected in all cases irrespective of the duration of the disease to be the most important cause of an increase in vascular tone and decrease of heart contractility.

Key words: vitamin- B_{12} -deficiency anemia, central hemodynamics, kallikrein.