



В.В. Сиволап, О.В. Назаренко

ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інфаркт міокарда, залізодефіцитна анемія, товщина комплексу інтима-медіа

У статті підсумовано дані клінічних досліджень, присвячених впливу анемії на перебіг і прогноз гострого інфаркту міокарда. Розглянуті патогенетичні механізми впливу анемічного синдрому на міокард. Показано роль товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії як предиктора виникнення і прогресування ІХС.

За даними ВООЗ (2003), дефіцит заліза є дуже поширеним у світі патологічним станом, який виявляється у 4-5 млрд. населення планети (66-80%). З них майже 2 млрд. – хворі на залізодефіцитну анемію (ЗДА). Згідно даних МОЗ України (2003), поширеність і захворюваність на ЗДА в нашій країні становила 610,2 випадків на 100 тис. дорослого населення. В Україні частка ЗДА у структурі всіх анемії досить значна – близько 88% [3].

Численні дослідження довели, що ЗДА є суттєвим чинником ризику для здоров'я і значно погіршує прогноз хворих ІХС, асоціюючись з більш високим ризиком смертності та розвитком серцевої недостатності і аритмій [47].

Дослідження, проведені у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС), продемонстрували зв'язок зниженого рівня гемоглобіну із збільшенням частоти серцево-судинної смертності, ризику розвитку повторної ішемії, інфаркту міокарда (ІМ) і серцевої недостатності [38]. За даними E. Savusoglu та співавт., дворічна виживаність у 193 хворих на ГКС склала 64% в групі з рівнем гемоглобіну <130 г/л, в порівнянні з 81% – у пацієнтів з нормальним вмістом гемоглобіну [16].

Наявність анемії у хворих на гострий ІМ сприяє достовірному підвищенню рівня ранньої госпітальної смертності [31] та погіршує довгострокову виживаність [13, 39]. У роботі W.C. Wu та співавт. було проведено ретроспективний аналіз перебігу ІМ у 78 984 пацієнтів віком 65 років і більше та продемонстровано сильний зворотній взаємозв'язок між смертністю протягом перших 30 днів стаціонарного лікування ІМ та рівнем гематокриту (Ht) під час госпіталізації. Аналіз довів, що у пацієнтів з рівнем Ht більше 39% летальність в перші 30 днів склала 17,2 %, у хворих з початковим Ht від 30,1 до 33,0% – 30%, а у пацієнтів з Ht менше 30,0 % – 36 % [46]. Низка проведених досліджень [7,8,18] довела, що знижений рівень гемоглобіну в пацієнтів з гострим ІМ асоціюється з більш високою частотою внутрішньолікарняної смертності, розвитком гострої серцевої недостатності, рецидивом інфаркту міокарда, геморагічних ускладнень, пов'язаних з проведенням тромболітичної терапії. В дослідженні CADILLAC [36] у 2082 хворих на гострий ІМ після проведеної черезшкірної коронарної ангіопластики анемія була незалежним предиктором розвитку

госпітальної летальності і смертності протягом року після інфаркту міокарда.

Дані N. Valeur [43] свідчать про достовірний вплив анемії на прогноз виживаності у 1731 пацієнта з гострим ІМ та систолічною дисфункцією (фракція викиду менше 35%). Прогностична значущість анемії зберігалася протягом року після ІМ і була більш вираженою у хворих з серцевою недостатністю та анемією середньої тяжкості.

Вплив анемії на перебіг інфаркту міокарда пояснюється підвищеною чутливістю ішемізованого міокарда (в порівнянні з незмінним) навіть до незначного зниження рівня гемоглобіну, яке викликає збільшення ішемії і порушення функції серця [29]. Також анемія сприяє зменшенню оксигенної функції легень, особливо на фоні існуючої патології серця [25].

Зниження вмісту гемоглобіну сприяє розвитку гіпоксемії та тканинної гіпоксії [4]. Головним гемодинамічним фактором компенсації є зростання серцевого викиду [6], що обумовлено зниженням післянавантаження, збільшенням переднавантаження і позитивним інотропним та хронотропним ефектами. Зменшення післянавантаження є наслідком зниження в'язкості крові (низький гематокрит) і опору судин (індуковане гіпоксією збільшення активності оксиду азоту і пов'язана з ним вазодилатація) [26]. Підвищена продукція NO призводить до підвищення експресії еритропоєтинової мРНК, що в подальшому призводить до зниження синтезу ендотелій-релаксивного чинника або втрати його дії на ендотелій [9]. Оксидантний стрес, що розвивається у хворих на ЗДА, призводить до пошкодження ендотелію та розвитку ендотеліальної дисфункції [5]. Інтенсивна продукція вільних радикалів, яка є своєрідною "пасткою" для NO, порушує баланс між захисною і пошкоджувальною діями на стінку судини [10].

Хронічне збільшення серцевого викиду приводить до ремоделювання не тільки серця, а також центральних артерій еластичного типу. Воно включає розширення їх просвіту, компенсаторне потовщення внутрішньої і середньої оболонки судин, збільшення жорсткості стінок судини [35]. Крім того, у відповідь на гіпоксію, відбувається викид в периферичну кров ствових клітин, які, залежно від оточення, можуть диференціюватися у ендотеліальні і гладком'язові клітини, що призводить до більшого потовщення стінки



судини і зростання її жорсткості [19]. У місцях турбулентного потоку крові порушується нормальне орієнтування ендотеліальних клітин уздовж судини і зменшується вивільнення NO [12]. NO, будучи універсальним ключовим ангіопротективним фактором, пригнічує проліферацію гладкої мускулатури судин і моноцитів, має антиоксидантну дію, інгібує агрегацію і адгезію тромбоцитів, ендотеліально-лейкоцитарні взаємодії і міграцію моноцитів [11]. Порушена NO-залежна вазодилатація і парадоксальна вазоконстрикція епікардіальних судин набуває особливого клінічного значення для розвитку ішемії міокарду в умовах розумового і фізичного стресу або холодового навантаження [14]. Враховуючи, що перфузія міокарда регулюється резистивними коронарними артеріями, тонус яких залежить від вазодилаторної здатності коронарного ендотелію, навіть за відсутності атеросклеротичних бляшок, дефіцит NO в коронарному ендотелі здатний привести до міокардіальної ішемії [17].

Одночасно зі зниженням післянавантаження і зростанням серцевого викиду при анемії збільшуються венозне повернення (переднавантаження), заповнення камер серця, їх кінцеводіастолічний об'єм, що в результаті призводить до перевантаження серця тиском та об'ємом. [35]. Надмірна активність симпатичної нервової системи перевершує активність локальних систем, стимулюючих вазодилатацію, викликаючи вазоконстрикцію і збільшення переднавантаження [1]. Збільшення ударного і хвилинного об'єму кровотоку в умовах тривалого дефіциту оксигенації веде до порушення процесів діастолічного розслаблення міокарду, а потім і до приєднання систолічної дисфункції [2].

Артеріальна стінка крупних і середніх судин є головною мішенню атеросклерозу, а початкові атеросклеротичні зміни з'являються переважно в інтимо-медіальній оболонці артерій [41]. Одним із методів раннього виявлення атеросклеротичного ураження судин та оцінки ризику кардіоваскулярних подій є ультразвукове дослідження сонних артерій. Воно дозволяє виявляти атеросклеротичні бляшки і оцінювати товщину комплексу інтима-медіа (ТІМ) [28]. Зміни ТІМ тісно корелюють з індексом маси тіла, рівнем холестерину [44], ступенем артеріальної гіпертензії [45] та маркерами тромботичного ризику [33].

На сьогодні доведено, що ТІМ загальної сонної артерії є незалежним предиктором небажаних судинних подій у практично здорових осіб [24]. Дослідження, проведені у здорових осіб виявили 72% чутливість і 79% прогностичну значимість ТІМ в якості предиктора розвитку ішемічної хвороби серця [34]. У роботі A Kablak-Ziembicka та співавт. був продемонстрований тісний зв'язок між ТІМ та ризиком розвитку ІХС у здорових осіб, що мали фактори ризику ІХС: збільшення ТІМ до 1,15 мм асоціювалося з виявленням коронарного атеросклерозу в 95% випадків [27].

Проте роль цього показника в оцінці прогнозу у осіб з клінічними проявами атеросклерозу якийсь час була предметом дискусії. Результати дослідження SMART [21] продемонстрували достовірний зв'язок ТІМ загальної сонної артерії і несприятливих судинних подій (серцево-судинна смертність, нефатальний ІМ, інсульт) у 2374 хворих з клінічними ознаками атеросклерозу периферичних або коронарних артерій. Аналіз з поправкою на вік і стать показав, що збільшення ТІМ щодо середнього значення на величину одного стандартного відхилення (? 0,32 мм) пов'язано із збільшенням відносного ризику небажаних подій в 1,18 разів (95% ДІ: 1,04-1,32). Збільшення ТІМ в загальній сонній артерії більш усього було пов'язано з підвищенням ризику розвитку мозкового інсульту (відносний ризик 1,35; 95% ДІ: 1,16-1,59). Збільшення рівня гемоглобіну у хворих на ІХС асоціювалося з більш низькими середніми значеннями ТІМ та частотою виявлення атеросклеротичних бляшок у внутрішній сонній артерії [22].

Визначення ТІМ каротидних артерій за допомогою ультразвукографії стало головним неінвазивним критерієм при оцінці антиатеросклеротичного ефекту терапії, який використовується в великих клінічних дослідженнях [42]. У дослідженні ARIC [30] при збільшенні ТІМ загальної сонної артерії більше на 1 мм ризик розвитку ІМ або інсульту зростав в 2-5 разів. У Роттердамському дослідженні [15] збільшення ТІМ на 0,16 мм супроводжувалося зростанням ризику кардіальних і церебральних ускладнень у 1,4 разів, а в дослідженні CLAS збільшення ТІМ у хворих ІХС на 0,03 мм/рік відповідало триразовому підвищенню ризику кардіальних ускладнень [40].

У роботі S. Demircan і співавт. середні значення ТІМ були вищими у хворих на ГКС порівняно з пацієнтами, що мали стабільну стенокардію напруги [20]. Результати спостереження у хворих на ІХС з артеріальною гіпертензією продемонстрували роль ТІМ в якості сильного і незалежного предиктора повторних серцево-судинних подій (ІМ, інсульт, смертельні випадки): виживаність хворих протягом 5 років з ТІМ < 1,13 мм складала 95% проти 74% пацієнтів з ТІМ > 1,13 мм [23].

Основними концептуальними результатами проведених досліджень ТІМ сонних артерій на сьогодні можна вважати: 1) обґрунтування значення ТІМ як кількісного маркера генералізованого атеросклерозу [34] і 2) підхід до оцінки змін товщини інтими-медії як "сурогатної" кінцевої точки кардіоваскулярного випадку [37], дозволяючи кількісно і якісно визначати вираженість і динаміку патологічних змін [32].

На сьогоднішній день, на жаль, відсутні клінічні дані щодо впливу ЗДА на перебіг атеросклерозу, ремоделювання судин еластичного та м'язовоеластичного типу. Немає відповідей на питання щодо впливу анемії на прискорення потовщення інтимо-медіально-



го сегменту загальної сонної артерії або збільшення частоти виявлення атеросклеротичних бляшок у внутрішній і загальній сонних артеріях у хворих як з наявними, так і відсутніми клінічними ознаками атеросклерозу коронарних, мозкових та периферійних артерій.

Таким чином, дослідження останніх років довели важливість анемічного синдрому як предиктора несприятливого прогнозу у хворих на ІМ. ЗДА сприяє підвищенню чутливості ішемізованого міокарда до продуктів вільнорадикального окислення, що викликає збільшення ішемії і порушення функції серця. Доведено, що ТІМ загальної сонної артерії є незалежним предиктором небажаних судинних подій у практично здорових осіб та хворих на ІХС. Питання взаємозв'язку патогенетичних механізмів ЗДА та ІМ, прогностичної значущості динаміки ТІМ і оптимізація лікування у хворих на гострий інфаркт міокарду із супутньою залізодефіцитною анемією потребують подальшого вивчення.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2003.-Т.4.-№5.-С.224-228.
2. Вагунин Н.Т., Склянная Е.В. Изменение функционального состояния миокарда при железодефицитных анемиях // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2006. - Т.7. - №4. - С.586-588.
3. Гайдукова С.Н., Выдыборец С.В. Железодефицитная анемия: современные подходы к диагностике и лечению. - К.: Екслібрис. 2003. - 32с.
4. Гусева С.А. Железодефицитная анемия // Диагностика і лікування. - 2000 - №2. - С.25-30.
5. Желобов В.Г., Туев А.В., Некрутенко Л.А. Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях // Российский кардиологический журнал. - 2005.- №5. - С.40-44.
6. Зюбина Л.Ю., Третьяков Л.В. Клинико-функциональная характеристика сердца при железодефицитной анемии // Терапевтический архив. -2002.-№6.-С.66-69.
7. Калюта Т.Ю., Любезнов Р.Е. Сердечная недостаточность и анемия у больных острым инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. -2005. - №1. - С.16-19.
8. Калюта Т.Ю., Токарев В.П. Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. -2006. - №1. - С.58-62.
9. Коркушко О.В., Асанов Э.О, Писарук А.В. Возрастные особенности функции эндотелия и микроциркуляции при гипоксическом стрессе // Кровообіг та гемостаз. - 2007. - №2. - С.15-19.
10. Лутай М. И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе // Український кардіологічний журнал. - 2007. - №5. - С.37-47.
11. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. - Х.: Форсинг - 2000. - 432 с.
12. Antoniadou C., Tousoulis D., Shiraki H et al. Effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on oxidant stress, inflammatory status, and coronary atherosclerosis: an example of a transient phenotype // J. Amer. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - № 11. - P.1226.
13. Aronson D, Suleiman M, Agmon Y, Suleiman A et al. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. //Eur Heart J. - 2007. - Vol.28. - P.1289-1296.
14. Bergers. A., Van Nassauw L., Timmerans J.P. Role of nitric oxide during coronary endothelial dysfunction after myocardial infarction // Eur. J. Pharmacol. - 2005. - Vol. 13. - P.60-70.
15. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. // Circulation. - 1997. - Vol.96. - P.1432-1437.
16. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome // Am J Cardiol. - 2006. - Vol. 98. - P.580-584.
17. Charakida M., Deanfield J.E., Halcox J.P. The role of nitric oxide in early atherosclerosis // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 2006. - Vol.26. - P. 69-78.
18. Dauerman H. L. Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction // Am J Cardiol. - 2005. - Vol.96. - P.1379-1383.
19. Davie N J. et al. Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: potential contribution of circulating progenitor cells (R1) // Amer. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiology. - 2004. - Vol.286. - P.668-678.
20. Demircan S., Tekin A., Topcu S. et al. Comparison of Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Stable Angina Pectoris Versus Patients With Acute Coronary Syndrome // The Amer. J. of Cardiol. - Vol. 96. - P.643-644.
21. Dijk JM, van der Graaf Y, Bots ML et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study // Eur. Heart J. - 2006.-Vol.27.-P.1971-1978.
22. Dijk JM, G. Wangge, van der Graaf Y, Bots ML et al. Hemoglobin and atherosclerosis in patients with manifest arterial disease The SMART-study // Atherosclerosis. - 2006. - Vol.188. - P.444-449.
23. Dzielinska Z, Januszewicz A et al. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease // Am J Hypertens. - 2007. - Vol. 10. - P.1058-1064.
24. Groot E., Kees G. H., Wiegman A. Measurement of Arterial Wall Thickness as a Surrogate Marker for Atherosclerosis // Circulation. - 2004. - Vol.109. -P.33-38.
25. Hebert P., P. Van der Linden, Biro G. Physiologic aspects of anemia // Critical Care Clinics.-2004.-Vol.20.-P. 187-212.
26. Hegde N., Rich M. W., Gayomali C. The Cardiomyopathy of Iron Deficiency // Tex Heart Inst J. - 2006. - Vol.33. - P.340-344.
27. Kablak-Ziemicka A., Tracz W., Przewlocki T. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease // Heart. - 2004. - Vol.90. - P.1286-1290.

28. Kullo I. J., Malik A. R. Arterial Ultrasonography and Tonometry as Adjuncts to Cardiovascular Risk Stratification // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 1413-1426.
29. Lee P.S., Kini A. S., Chowdhury A. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention // J Am Coll Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 541-546.
30. Liao, D. Arnett K., Tyroler H. A. et al. Arterial Stiffness and the Development of Hypertension: The ARIC Study // Hypertension. - 1999. - Vol. 34. - P. 201-206.
31. Lipsic E., Iwan C.C. et al. Hemoglobin levels and 30-day mortality in patients after myocardial infarction // International Journal of Cardiology. - 2005. - Vol. 100. - №2. - P. 289-292.
32. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 459-467.
33. Mannami T., Baba S., Ogata J. Strong and Significant Relationships Between Aggregation of Major Coronary Risk Factors and the Acceleration of Carotid Atherosclerosis in the General Population of a Japanese City: The Suita Study // Arch Intern Med. - 2000. - Vol. 160. - P. 2297-2303.
34. McHugh V. Carotid ultrasound a valuable predictor of coronary artery disease // Am J Hypertens. - 2007. - Vol. 20. - P. 1183-1188.
35. Metivier F., Marchais S.J., Guerin A.P. et al. Pathophysiology of anemia: focus on the heart and blood vessels // Nephrol. Dial. Transplant. - 2000 - Vol. 15. - P. 14-18.
36. Nikolsky E., Aymong E. D. et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Analysis from the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (cadillac) trial. // Journal of the American College of Cardiology. - Vol. 44. - P. 547-553.
37. Roman M. J., Naqvi T. Z., Gardin J. M. American Society of Echocardiography Report: Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology // Vascular Medicine. - 2006. - Vol. 11. - P. 201-211.
38. Sabatine M. S., Morrow D. A. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 2042-2049.
39. Shu D. H., Ransom T. PP., O'Connell C. M.. Anemia is an independent risk for mortality after acute myocardial infarction in patients with and without diabetes // Cardiovasc Diabetol. - 2006. - Vol. 5. - P. 8.
40. Simon A, Gariepy J, Chironi G. et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment on cardiovascular risk // J Hipertens. - 2002. - Vol. 20. - P. 159-69.
41. Sun Y., Lin C.H., Lu C.J. et al. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors: an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan // Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 164. - P. 89-94.
42. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 2055-2060.
43. Valeur N, Nielsen OW. Anaemia is an independent predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction // Eur. J. Heart Fail. - 2006. - Vol. 8. - P. 577-584.
44. Vasankari T, Ahotupa M, Toikka J. Oxidized LDL and thickness of carotid intima-media are associated with coronary atherosclerosis in middle-aged men: lower levels of oxidized LDL with statin therapy // Atherosclerosis. - 2001. - Vol. 155. - P. 403-412.
45. Wang JG, Staessen JA, Li Y. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials // Stroke. - 2006. - Vol. 37. - P. 1933-1940.
46. Wen-Chih Wu, Saif S. Rathore Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction // New England Journal. - 2001. - Vol. 345. - P. 1230-1236.
47. Zeidman A., Fradin Z., Blecher A. et al. Anemia as a risk factor for ischemic heart disease // Isr Med Assoc J. - 2004. - Vol. 6. - P. 16-18.

Надійшла 21.02.2008р.

В.В. Сыволап, Е.В. Назаренко

Железодефицитная анемия у больных инфарктом миокарда

В статье суммированы данные клинических исследований, посвященных влиянию анемии на течение и прогноз острого инфаркта миокарда. Рассмотрены патогенетические механизмы влияния анемического синдрома на миокард. Показана роль толщины комплекса интима-медиа сонной артерии в качестве предиктора возникновения и прогрессирования ИБС.

Ключевые слова: *инфаркт миокарда, железодефицитная анемия, толщина комплекса интима-медиа*

V.V. Syvolap, E.V. Nazarenko

Iron deficiency anemia in patients with acute myocardial infarction

Data of clinical studies, consecrated influence of anemia on the clinical course and prognosis of acute myocardial infarction are summarized in the article. The pathogenic mechanisms of influence of anemic syndrome on myocardium are considered. The role of thickness of carotid intima-media thickness as predictive of beginning and progress of CAD is shown.

Key words: *acute myocardial infarction, iron deficiency anemia, intima-media thickness*

Відомості про авторів:

Сыволап В.В., д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ;

Назаренко О.В., аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ.

Адреса для листування:

Назаренко Олена Валеріївна, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, ЗДМУ, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб. Тел.: (061) 233-60-48