

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И АНЕМИЯ: ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ (ОБЗОР)

Н. Ф. Пучиньян — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, научный сотрудник НИИ кардиологии, кандидат медицинских наук; **Н. В. Фурман** — ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, врач-кардиолог, кандидат медицинских наук; **Л. И. Малинова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук; **Я. П. Довгалецкий** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИИ кардиологии, доктор медицинских наук.

ACUTE CORONARY SYNDROME AND ANEMIA: FEATURES OF CHOOSING THE OPTIMAL MEDICAL TACTICS (REVIEW)

N. F. Puchinyan — Saratov State Medical University, Research Institute of Cardiology, Senior Researcher, PhD; **N. V. Furman** — Regional Cardiology Clinic (Saratov), Cardiologist, PhD; **L. I. Malinova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc; **Ya. P. Dovgalevskiy** — Saratov State Medical University, Research Institute of Cardiology, Leading Researcher, DSc.

Дата поступления — 16.08.2021 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Пучиньян Н. Ф., Фурман Н. В., Малинова Л. И., Довгалецкий Я. П. Острый коронарный синдром и анемия: особенности выбора оптимальной врачебной тактики (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 560–565.

В обзоре оценивается по данным литературы клинико-патогенетическая значимость анемии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В указанной клинической ситуации выделяются проблемы выбора оптимальной терапии, связанные с наименьшей доказательной базой. Для этого проанализированы результаты клинических исследований, опубликованных в библиографических базах: PubMed, Publons и eLibrary (в обзор вошло 40 публикаций за 1989–2020 гг.). Наиболее хорошо изученными являются эпидемиологические особенности анемического синдрома у больных с ОКС (максимальное количество исследований). Анемия широко распространена при ОКС и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Остается нерешенным вопрос, играет ли анемия прямую причинно-следственную роль в ухудшении краткосрочной и долгосрочной заболеваемости и смертности, или это скорее показатель плохого клинического состояния. Отдельного изучения, вследствие минимальной доказательной базы, требует выбор оптимальной антитромботической терапии при ОКС у больных с анемией: как конкретных препаратов, так и длительности их приема.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, анемия, антитромботическая терапия, клинические рекомендации.

Puchinyan NF, Furman NV, Malinova LI, Dovgalevskiy YaP. Acute coronary syndrome and anemia: features of choosing the optimal medical tactics (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 560–565.

The review evaluates, according to the literature, the clinical and pathogenetic significance of anemia in patients with acute coronary syndrome (ACS). In this clinical situation, the problems of choosing the optimal therapy associated with the smallest evidence base are highlighted. For this, the results of clinical studies published in bibliographic databases: PubMed, Publons and eLibrary were analyzed (the review included 40 publications for 1989–2020). The epidemiological features of the anemia syndrome in patients with ACS are most well studied. Anemia is often circled in ACS and is associated with an unfavorable prognosis. The question remains whether anemia plays a direct causal role in the deterioration of short- and long-term morbidity and mortality, or is it rather an indicator of a poor clinical condition. A separate study for ACS in patients with anemia, due to the minimal evidence base, requires the choice of optimal antithrombotic therapy: specific drugs and the duration of their administration.

Key words: acute coronary syndrome, anemia, antithrombotic therapy, clinical guidelines.

Введение. Независимо от клинического фенотипа лечение острого коронарного синдрома (ОКС) обязательно включает в себя антитромботическую терапию. Исходя из собственного опыта, можем заключить, что среди клинических ситуаций, вызывающих наибольшее количество вопросов относительно выбора тактики антитромботической терапии при ОКС, одно из первых мест занимает анемия.

Вероятной причиной подобных сложностей можно считать, очевидно, недостаточное внимание, уделенное этой категории пациентов в действующих клинических рекомендациях по ведению пациентов с острым коронарным синдромом как с подъемом сегмента ST, так и без него, либо в рекомендациях по проведению реваскуляризации [1, 2]. Так, новая версия клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST подчеркивает важность оценки причины анемии и призывает к осторожности при проведении чрескожных интрако-

ронарных вмешательств во избежание дополнительной кровопотери [1]. Однако многие практические вопросы, касающиеся особенностей лечебной тактики при ОКС у пациентов с анемией, остаются нерассмотренными.

При рассмотрении явной анемии необходимо учитывать ее основные детерминанты: эритропоз, т.е. функцию костного мозга; продукцию специфического фактора роста — эритропоэтина, т.е. функциональную способность почек; объемное соотношение эритроцитов и плазмы, т.е. гемодилюцию [3–7]. Все эти патогенетические детерминанты могут быть нарушены у пациентов с ишемической болезнью сердца, что приводит к отклонениям в уровне гемоглобина. Изучение механизма/механизмов, лежащих в основе развития анемии у конкретного пациента, может помочь устранить анемию и, возможно, преодолеть или уменьшить ее негативное прогностическое влияние при остром коронарном синдроме.

В связи с изложенным представляется важным оценить клинико-патогенетическую значимость анемии у пациентов с ОКС по данным литературы и выделить существующие проблемы выбора опти-

Ответственный автор — Пучиньян Никита Филиппович
Тел.: +7 (8452) 393978
E-mail: puchin@yandex.ru

мальной терапии в указанной клинической ситуации, связанные с наименьшей доказательной базой.

Для информационного поиска использовались следующие библиографические базы: PubMed, Publons и eLibrary. Поисковый запрос содержал сочетание понятий: «анемия» («anemia») и «острый коронарный синдром» («acute coronary syndrome») или «инфаркт миокарда» («myocardial infarction»), используемых в названии или в качестве ключевых слов. При выполнении поискового запроса использовали фильтр «human» (имеющий отношение к человеку) для исключения экспериментальных работ с моделями патологического процесса на животных при работе с PubMed и Publons, а также категорию 76.29.30 (кардиология и ангиология) при работе с eLibrary. Проанализированы 150 публикаций, из них в обзор включены 40 источников за 1989–2020 гг. Временной диапазон не ограничивался, но, учитывая изменения в спектре антитромботических препаратов, используемых к настоящему времени при ОКС, предпочтение отдавалось работам, опубликованным в течение последних пяти лет. Дополнительного поиска по приставным спискам литературы не проводилось, дублирующие публикации не рассматривались.

Определение анемии и клинических детерминант уровней гемоглобина. Анемия по сути есть абсолютное уменьшение периферического пула эритроцитов [8]. Однако в клинической практике используется определение анемии, основанное на концентрации гемоглобина (Hb) и гематокрите (Hct). Эталонные значения гемоглобина для определения анемии по-прежнему в значительной степени основаны на отчете Научной группы ВОЗ 1968 г., в котором установлено предельное значение Hb для взрослых мужчин <13 г/дл и для взрослых небеременных женщин <12 г/дл [9]. Это определение основывается на данных о нормальном распределении концентраций гемоглобина и наблюдаемых стандартных отклонениях от «среднего», которое предполагается таким же, как «нормальное». Совсем недавно несколько исследовательских групп пытались переопределить анемию с учетом клинических особенностей, чтобы дать более точные оценки нормальных значений.

В 2006 г. E. Beutler и J. Waalen [10] предложили новые лабораторные значения для анемии на основе двух больших баз данных: 3-го Национального исследования здоровья и питания в США (NHANES-III) и обследования, проведенного в районе Сан-Диего в период между 1998 и 2002 гг. В этих исследованиях определены нормальные уровни гемоглобина с учетом не только пола, но и расы и возраста. Результаты показали, что у людей африканского происхождения уровень гемоглобина по меньшей мере на 0,5 г/дл ниже, чем у европеоидов, а у людей в возрасте старше 60 лет уровень гемоглобина ниже, чем у молодых людей.

Роль возраста в определении уровня гемоглобина подтверждена в 2008 г. K. V. Patel с соавт. Эти исследователи продемонстрировали, что средняя концентрация гемоглобина понижалась, а вариативность значений повышалась в каждой возрастной группе у мужчин старше 50 лет [11]. Среди причин такой вариативности можно выделить следующие: 1) инволюционная саркопения снижает потребность в периферическом кислороде, а значит, вызывает

физиологическое снижение массы циркулирующей крови; 2) у пожилых пациентов происходит уменьшение активности костного мозга, и в частности эритроцитарного ростка; 3) падает уровень половых гормонов; 4) снижается индукция эритропоэтина вторично к гипоксии, связанной с почечной дисфункцией; 5) происходит извращение воспалительного ответа вследствие замедления катаболизма цитокинов.

N. Morici и соавт. специально занимались проблемой анемии у пациентов старческого возраста, госпитализированных по поводу ОКС [12]. Анемия особенно часто встречается в этой специфической популяции пациентов, она выявляется у 43% пожилых пациентов, госпитализированных с ОКС, и ее независимое неблагоприятное прогностическое значение хорошо известно [13]. Анализ был специально нацелен на оценку роли двух распространенных состояний, связанных, как известно, с более низкими уровнями гемоглобина: нарушения функции почек и индекса массы тела (ИМТ) в качестве косвенных признаков саркопии.

Проведен анализ субпопуляции пожилых пациентов (старше 75 лет), госпитализированных с ОКС без подъема сегмента ST (NSTEACS) и включенных в проспективное исследование «Italian Elderly ACS». Хотя было подтверждено, что анемия является независимым предиктором смертности, взаимосвязь между анемией и непосредственно возрастом, скоростью клубочковой фильтрации или ИМТ была слабой. Эти результаты подчеркивают представление, что физиологическое снижение уровня гемоглобина не обязательно приводит к явной анемии. Даже у пожилых людей с множественными сопутствующими заболеваниями анемия должна рассматриваться как маркер основного заболевания, должна быть специально обследована (изучена) и, по возможности, скорректирована [12].

Гемодилуция является дополнительным и часто упускаемым из виду определяющим фактором снижения уровня гемоглобина у пациентов, страдающих ОКС и сопутствующей сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность приводит к хронической перегрузке объемом и может быть связана со сплено-мегалией различной степени. Степень перегрузки жидкостью трудно точно оценить, основываясь исключительно на клинической оценке. Однако, когда было выполнено более точное измерение массы эритроцитов относительно объема плазмы с использованием меченого I131 альбумина, оказалось, что низкие уровни Hb связаны с перегрузкой жидкостью у 40–46% пациентов [14].

Эпидемиология и прогностическое значение анемии при ОКС. Анемия при ОКС имеет доказанное неблагоприятное прогностическое значение. Ее влияние на исход, по-видимому, не зависит ни от основных причинных факторов, чаще всего множественных, ни от времени ее возникновения: будь то существовавшая ранее или развившаяся во время госпитализации (или при последующем наблюдении). В обоих случаях показано, что анемия является независимым предиктором краткосрочной и долгосрочной смертности [3–7, 13].

Анемия при поступлении. В нескольких исследованиях изучалась распространенность анемии при госпитализации по поводу ОКС [3–6, 12], при этом результаты варьировались от 10 до 43%. Различия в распространенности можно проследить по несколь-

ким факторам, связанным с конкретной проанализированной группой населения. Например, распространенность анемии выше у пациентов с Ближнего Востока, где чаще встречаются нарушения синтеза гемоглобина [6]. Дефицит питания также может объяснять более высокий уровень распространенности анемии [6]. Как уже упоминалось, исследования, посвященные пожилым пациентам, обычно сообщают о более высоких значениях распространенности анемии. Как в рандомизированных исследованиях, так и в метаанализах анемия при госпитализации всегда связана с худшим исходом и с повышенной смертностью в разные моменты времени наблюдения.

Внутригоспитальная анемия. Внутригоспитальная анемия (ВГА), определяемая как новая анемия, развившаяся во время госпитализации, часто наблюдается у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС. В исследовании, проведенном А.С. Salisbury и соавт. [15], распространенность ВГА исследована в когорте из 17676 пациентов с острым инфарктом миокарда и нормальным значением гемоглобина при поступлении. В соответствии с возрастными, половыми и расовыми критериями, описанными E. Beutler и J. Waalen [10], ВГА диагностировалась у тех пациентов, уровень значения гемоглобина которых упал во время госпитализации ниже установленного диагностического порога для анемии. Общая распространенность ВГА составила 57%, при этом на легкую ($Hb > 11$ г/дл), умеренную ($Hb 9-11$ г/дл) и тяжелую анемию ($Hb < 9$ г/дл) приходится 37, 15 и 5% соответственно. Наличие и тяжесть госпитальной анемии обусловлены большинством клинических признаков, также связанных с анемией при госпитализации, а именно: возрастом, женским полом, сердечно-сосудистыми факторами риска в анамнезе и хроническими заболеваниями почек. Кардиогенный шок, острая почечная недостаточность и экстенсивное использование антиагрегантной и антикоагулянтной терапии определены как дополнительные детерминанты внутрибольничной анемии. Показатели внутрибольничной смертности различались в зависимости от тяжести госпитальной анемии, причем более высокие показатели наблюдались у пациентов с тяжелой ВГА (ОР 3,39, 95% ДИ: 2,59–4,44), а также с легкой и умеренной (ОР 1,38, 95% ДИ: 1,10–1,73) по сравнению пациентами без анемии [15].

Внутригоспитальная анемия оказывает влияние и на отдаленный исход. Результаты исследований в малых выборках пациентов связывали максимальное снижение значения уровня Hb в стационаре с наихудшим 6-месячным прогнозом с точки зрения смертности (ОР 1,83, 95% ДИ: 1,08–3,11, $p=0,026$) [16]. ВГА, которая не разрешилась к моменту выписки из стационара, может иметь неблагоприятные долгосрочные прогностические последствия. В группе из 1065 пациентов, изученных T. Nasin и соавт. [17], анемия разной степени тяжести присутствовала при выписке в 35% случаев. При наблюдении в среднем в течение 27 месяцев авторы обнаружили, что анемия разрешилась у 15% пациентов и сохранялась у 19%. У 5% пациентов развилась «новая» анемия (определяемая как снижение уровня гемоглобина, как минимум, на 0,5 г/дл по сравнению со значениями при выписки из стационара). Отдаленный исход (смертность от всех причин и повторная госпитализация по поводу острой сердечной недостаточности) у пациентов с разрешившейся ВГА был сходен

с таковым у пациентов без анемии (ОР 0,8, 95% ДИ: 0,5–1,3). И наоборот, частота событий была заметно выше у тех пациентов, у которых наблюдалась постоянная (ОР 1,8, 95% ДИ: 1,2–2,5) или вновь возникшая (ОР 1,9, 95% ДИ: 1,1–3,3) анемия [17].

Влияние анемии при ОКС на прогноз. У большинства пациентов с ИБС диагностируется анемия хронических состояний (АХС), которая ассоциируется с рядом заболеваний, характеризующихся острой или хронической иммунной активацией [18], включая ишемическую болезнь сердца, ее также называют «анемия воспаления» [19]. Это специфическое состояние следует рассматривать как часть синдрома системного воспалительного ответа в рамках защиты, филогенетически сформированной для борьбы с микробными инфекциями. Железо повышает вирулентность большинства патогенных микроорганизмов [20, 21], а выброс цитокинов острой фазы (фактор некроза опухоли, интерлейкина: IL-1, IL-6) связан со снижением доступности железа и уменьшением гемопоэза [19]. Однако если АХС не связана с другими усугубляющими факторами и не является частью защитной реакции, она редко носит тяжелый характер и не наносит существенный вред организму. С этой точки зрения легкая анемия, часто встречающаяся у пациентов с ишемической болезнью сердца, может не являться отрицательным прогностическим маркером. И наоборот, ее можно рассматривать как признак уже существовавшего ранее системного основного заболевания, определяющего «более уязвимого» пациента.

В систематизированном обзоре M.A. Matas и соавт. [22] изучили взаимосвязь между анемией и последующим сердечно-сосудистым риском в большой ретроспективной когорте пациентов с ОКС и обнаружили, что у пациентов с анемией было больше сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами с нормальными уровнями гемоглобина. Более того, выявлены некоторые предрасполагающие клинико-анамнестические факторы, независимо связанные с анемией: курение, гиперлипидемия, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, перенесенный мозговой инсульт, заболевание периферических сосудов, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевание почек и проведенное ранее коронарное вмешательство [22]. Предполагается также роль синдрома системного воспалительного ответа в снижении способности к заживлению сосудов. A. Solomon и соавт. [23] обнаружили снижение уровня периферических циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с ОКС с выявленной при поступлении анемией, по сравнению с пациентами без анемии. Они предположили, что в дополнение к ранее существующему воспалительному состоянию системные эффекты воспалительного ответа, вызванного некрозом миокарда, не только ограничиваются подавлением функции эритроидного ростка, но также инициируют продукцию и выход в кровоток эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга. Это, в свою очередь, может ухудшить способность к заживлению сосудов и способствовать плохому прогнозу у пациентов с ОКС и анемией [23].

Помимо непосредственного ухудшения снабжения миокарда кислородом, анемия может влиять на исход при ОКС, потому что пациенты с анемией

могут не получать рекомендованной терапии для лечения ОКС. Эти данные получены из двухлетнего израильского реестра ОКС (ACSIIS), в котором проспективно зарегистрировано 5600 пациентов с ОКС. Из-за опасений повышенного риска кровотечений коронарная ангиография выполнялась реже у пациентов с анемией по сравнению с пациентами без анемии (77% против 91%, $p=0,001$). Среди пациентов с анемией, перенесших коронарную ангиографию, большинство (95%) имели обструктивный атеросклероз коронарных артерий, а 78% из них были подвергнуты реваскуляризации. Среди пациентов с анемией инвазивный подход был связан с более низкой 30-дневной и годичной смертностью, при отсутствии значимого повышения частоты сильных кровотечений [24]. Действительно, частота кровотечений во время и после процедуры интракоронарного вмешательства может быть существенно снижена благодаря предпочтению радиального чрескожного доступа при коронарном вмешательстве, а также более избирательному использованию блокаторов рецепторов GPIIb/IIIa и гепаринов [25].

Отсутствие ясности в современных рекомендациях относительно того, как следует лечить пациентов с анемией, также влияет на терапию после выписки. В ретроспективной когорте из 422855 пациентов с ОКС, зарегистрированных в период с января 2006 г. по декабрь 2010 г. в Великобритании, сопоставимые показатели ангиографии наблюдались у пациентов с анемией и без анемии. Однако пациентам с анемией были значительно реже назначены препараты для вторичной профилактики. При этом было показано значимое влияние анемии на смертность [22].

Выбор лечебной тактики у пациентов с анемией. В общем виде баланс между рисками и преимуществами переливания эритроцитов при анемии у пациента с ОКС, вероятно, будет зависеть от нескольких факторов. С теоретической точки зрения переливание эритроцитов увеличивает доставку кислорода к уязвимому миокарду, уменьшая ишемические симптомы, но на этот счет есть мало подтверждающих данных [26]. Однако способность переливаемых эритроцитов увеличить доставку кислорода может быть снижена из-за быстрого истощения содержания оксида азота в эритроцитах во время хранения [27, 28]. Кроме того, если целью переливаний эритроцитов является увеличение транспорта кислорода и доставки кислорода к тканям, то соответствующее увеличение Hct приводит к увеличению вязкости крови, что, в свою очередь, уменьшает кровоток и уменьшает доставку кислорода к тканям. Следовательно, повышение уровня Hct при анемии не может соответственно увеличить доставку кислорода к ишемизированному миокарду [29]. Нежелательные явления, связанные с переливанием эритроцитов, также могут препятствовать клиническим преимуществам, особенно учитывая так называемые неинфекционные серьезные риски переливания крови, которые включают сопряженную с переливанием перегрузку объемом, а среди иммуноопосредованных побочных реакций — острое повреждение легких, вызванное переливанием крови [30]. Кроме того, предполагается роль переливания эритроцитов в усилении системного воспаления и формировании феномена «заиливания» (сладжирования эритроцитов) микрососудистого русла [31].

Принимая во внимание неоспоримость высокой распространенности и неблагоприятных прогностических последствий анемии у пациентов с ОКС, требуется ли она (анемия) лечения, и при каком уровне Hb необходимо начинать терапию? Это особенно актуально, когда анемия является частью синдрома системного воспалительного ответа, который обычно редко связан с сильно сниженной концентрацией Hb. Ряд исследований сфокусирован на том, какой уровень Hb и/или Hct следует считать «адекватным порогом для переливания» у пациентов в критическом состоянии или у пациентов, перенесших операцию [32–34].

Обсуждение сосредоточено на двух различных стратегиях переливания крови: одна предполагает ограниченное применение гемотрансфузий: переливание крови не показано до снижения уровня Hb $<7-8$ г/дл; другая предполагает более свободный подход, т.е. переливание крови не показано до снижения уровня Hb $<9-10$ г/дл. Большинство количественных данных получено из исследований, изучавших тяжелобольных пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ), в том числе с ССЗ, однако специальные исследования при ОКС крайне ограничены [33], а их результаты противоречивы.

В 2016 г. A. V. Docherty и соавт. [35] опубликовали систематический обзор и метаанализ, посвященный оценке клинических исходов для пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым проводилось переливание крови в соответствии с регламентированной стратегией или стратегией свободного выбора. Данные получены из 11 рандомизированных исследований. Использование ограничительного подхода было связано с повышенным риском ОКС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: (59 случаев/1319 пациентов против 32 событий/1290 пациентов; ОР 1,78, 95% ДИ: 1,18–2,70, $p=0,01$). Это соответствует 4,6 эпизода ОКС на 100 пациентов при использовании ограничительной стратегии и 2,7 эпизода на 100 пациентов при использовании либеральной стратегии. С другой стороны, продолжительность пребывания в стационаре не отличалась между рестриктивной и либеральной стратегиями переливания крови, а также не наблюдалось различий в 30-дневной смертности между двумя группами [35].

Согласно метаанализу S. Chatterjee с соавт., который включал более 203600 пациентов с ОКС, переливание эритроцитов связано с увеличением смертности от всех причин и рецидивирующим инфарктом миокарда [36]. Разные результаты получены K.P. Alexander и соавт. [37], которые проанализировали подходы к переливанию эритроцитов и исходы в четырех различных группах в зависимости от уровня Hct (Hct $\leq 24\%$ против Hct 24,1–27% против Hct 27,1–30% против Hct 30%) у 44242 пациентов с ОКСбпST, включенных в регистр CRUSADE. Переливание эритроцитов благоприятно сказалось на внутрибольничной смертности у пациентов с уровнем Hct $\leq 24\%$, тогда как более высокие показатели смертности наблюдались среди пациентов с Hct $>30\%$. Переливание эритроцитов у пациентов с промежуточными значениями Hct не влияло на смертность [37].

Суммируя результаты проведенных исследований, «Руководство по подходам к переливанию крови и ее хранению» Американской ассоциации банков

крови, опубликованное в 2016 г., рекомендует ограничить порог переливания эритроцитов для госпитализированных гемодинамически стабильных взрослых пациентов, включая критически больных пациентов, кандидатов на ортопедические и кардиохирургические операции и пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тем не менее в этих рекомендациях также указывается, что ограничительный порог переливания эритроцитов нельзя применять к пациентам с ОКС, которые не являются гемодинамически стабильными, аналогично Кохрановскому обзору 2012 г., в котором также рекомендовалось использование ограничительного триггера для переливания крови, но предлагалось соблюдать осторожность в группах высокого риска, таких как пациенты с ОКС [38].

Учитывая отсутствие убедительных доказательств, основанных на рандомизированных контролируемых исследованиях, в действующих рекомендациях приводится положение о том, что целесообразно принять решение о переливании эритроцитов у пациентов с уровнями гемоглобина <8 г/дл и уровнем гематокрита <25% [1]. Однако уровень доказательности этого положения — С. Пациенты с гемоглобином между 8 и 10 г/дл по-прежнему представляют «серую зону», в которой подходы к переливанию крови должны быть адаптированы к сопутствующим заболеваниям конкретного пациента и могут основываться на так называемых физиологических триггерах переливания. Физиологические триггеры, учитывающие индивидуальные лимиты толерантности пациента к анемии, потенциально могут использоваться для замены произвольных триггеров на основе гемоглобина.

Как и в других клинических ситуациях, например при хронической почечной недостаточности, анемии, связанной с химиотерапией, препараты железа и стимуляторы эритропоэза (ESAs) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями рассматриваются как препараты выбора, позволяющие потенциально обратить анемию и преодолеть потребность в переливании эритроцитов. На животных моделях было показано, что стимуляторы эритропоэза обладают цитопротективным действием, приводящим к снижению клеточного апоптоза и размера инфаркта, а также к улучшению фракции выброса [39]. Дальнейшие исследования могут прояснить роль стимуляторов эритропоэза у пациентов с сохраненной систолической функцией или у пациентов только с ишемической болезнью сердца.

Выбор лечебной тактики у пациентов с ОКС. Исследования выбора антитромботической терапии при ОКС у пациентов с анемическим синдромом ограничены субанализом результатов изучения эффективности и безопасности, как правило, инвазивных методов реваскуляризации, из которых наибольший интерес для изучаемой проблемы стало исследование S. Ariotti и соавт., выполненное на популяции пациентов, вовлеченных в исследование ZEUS. Авторы убедительно показали преимущества нового поколения стентов с лекарственным покрытием у пациентов с анемией неизвестной этиологии [40]. Поскольку анемия была в числе критериев исключения пациентов из рандомизированных клинических исследований, вопросы выбора антиагрегатных или антикоагулянтных препаратов при анемии, как правило, затрагивались в публикациях типа

«письмо в редакцию» или «мнение по проблеме» и сводились к рассуждениям о преимуществах препаратов, обратимо подавляющих агрегационную активность тромбоцитов либо имеющих короткий период действия (или полувыведения).

Заключение. Анемия широко распространена при ОКС и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, в связи с чем действующие рекомендации предлагают ее коррекцию при уровне гемоглобина <8 г/дл, за исключением гемодинамически нестабильных пациентов с ОКС. Остается вопрос, играет ли анемия прямую причинно-следственную роль в ухудшении краткосрочной и долгосрочной заболеваемости и смертности, или это скорее показатель плохого клинического состояния. Отдельного изучения требует выбор оптимальной антитромботической терапии при ОКС у больных с анемией: как конкретных препаратов, так и длительности их приема.

Чтобы уяснить неблагоприятное влияние анемии как таковой, а также улучшить прогноз больных с ОКС и анемическим синдромом, требуются специальные исследования в четко очерченных когортах пациентов, с акцентом на конкретных показателях «красной крови», а не на общих определениях анемии. Результаты таких исследований могли бы улучшить понимание влияния анемии на больных с ОКС и приблизить решение проблемы выбора тактики антитромботической терапии при анемии.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Разработка технологии персонализированной оценки риска повторных тромботических событий при остром коронарном синдроме на фоне антитромбоцитарной терапии в зависимости от состояния тромбоцитопоэза и интенсивности оборота тромбоцитов» (номер государственного учета НИОКТР АААА-А19-119021190054-7).

References (Литература)

1. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 00: 1–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
2. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
3. Meneveau N, Schiele F, Seronde MF, et al. Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009; 103: 442–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.10.023.
4. Tsujita K, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol* 2010; 105: 1385–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.001.
5. Sulaiman K, Prashanth P, Al-Zakwani I, et al. Impact of anemia on in-hospital, one-month and one-year mortality in patients with acute coronary syndrome from the Middle East. *Clinical Medicine & Research* 2012; 10: 65–71. DOI: 10.3121/cmr.2011.103.
6. Kunadian V, Mehran R, Lincoff AM, et al. Effect of anemia on frequency of short- and long-term clinical events in acute coronary syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *Am J Cardiol* 2014; 114: 1823–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.023.

7. Yazji K, Abdul F, Elangovan S, et al. Baseline anemia in patients undergoing percutaneous coronary intervention after an acute coronary syndrome-A paradox of high bleeding risk, high ischemic risk, and complex coronary disease. *J Interv Cardiol* 2017; 30: 491–9. DOI: 10.1111/joic. 12406.
8. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change with Aging? *Seminars in Hematology* 2015; 52: 261–9. DOI: 10.1053/j.seminhematol. 2015.07.006.
9. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968; 405: 5–37.
10. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107: 1747–50. DOI: 10.1182/blood-2005-07-3046.
11. Patel KV. Variability and heritability of hemoglobin concentration: an opportunity to improve understanding of anemia in older adults. *Haematologica* 2008; 93: 1281–3. DOI: 10.3324/haematol. 13692.
12. Morici N, Cantoni S, Antonicelli R, et al. Anemia in octogenarians with non-ST elevation acute coronary syndrome: aging or disease? *Int J Cardiol* 2014; 176: 1147–9. DOI: 10.1016/j.amjcard. 2008.10.023.
13. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294–9. DOI: 10.1161/01. cir. 0000044914.42696.6a.
14. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226–9. DOI: 10.1161/01. cir. 0000052623.16194.80.
15. Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, et al. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2011; 162: 300-9e3. DOI: 10.1016/j. ahj. 2011.05.021.
16. Nabais S, Gaspar A, Costa J, et al. Prognostic impact of hemoglobin drop during hospital stay in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2009; 28: 383–95.
17. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, et al. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104: 486–91. DOI: 10.1016/j. amjcard. 2009.03.066.
18. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med* 1989; 87: 638–44. DOI: 10.1016/s0002–9343 (89) 80396–1.
19. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–23. DOI: 10.1056/NEJMra041809.
20. Nakamura Y, Ohsawa I, Goto Y, et al. The Impact of Human Parvovirus B19 Infection on Heart Failure and Anemia with Reference to Iron Metabolism Markers in an Adult Woman. *Intern Med* 2018; 57: 403–7. DOI: 10.2169/internalmedicine. 8809–17.
21. Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Iron and infection: the heart of the matter. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43: 325–30. DOI: 10.1016/j. femsim. 2004.11.010.
22. Mamas MA, Kwok CS, Kontopantelis E, et al. Relationship between Anemia and Mortality Outcomes in a National Acute Coronary Syndrome Cohort: Insights from the UK Myocardial Ischemia National Audit Project Registry. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: DOI: 10.1161/JAHA. 116.003348.
23. Solomon A, Blum A, Peleg A, et al. Endothelial progenitor cells are suppressed in anemic patients with acute coronary syndrome. *Am J Med* 2012; 125: 604–11. DOI: 10.1016/j. amjmed. 2011.10.025.
24. Sudarsky D, Sudarsky M, Matezky S, et al. Impact of Early Invasive Approach on Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome and Baseline Anemia: Analysis from the ACSIS Registry. *J Interv Cardiol* 2015; 28: 315–25. DOI: 10.1016/j. amjmed. 2011.10.025.
25. Lee SH, Jeong MH, Han KR, et al. Comparison of Transradial and Transfemoral Approaches for Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome and Anemia. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1582–7. DOI: 10.1016/j. amjcard. 2016.02.030.
26. Farhan S, Baber U, Mehran R. Anemia and Acute Coronary Syndrome: Time for Intervention Studies. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: DOI: 10.1161/JAHA. 116.004908.
27. Chen X, Zhou CH, Hong Y, Gong TX. [Expression of endothelial nitric oxide synthase mRNA in human RBCs during storage]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2013; 21: 481–3. DOI: 10.7534/j. issn. 1009–2137.2013.02.047.
28. Pawloski JR, Stampler JS. Nitric oxide in RBCs. *Transfusion* 2002; 42: 1603–9. DOI: 10.1046/j. 1537–2995.2002.00278. x.
29. Zimmerman R, Tsai AG, Salazar Vazquez BY, et al. Posttransfusion Increase of Hematocrit per se Does Not Improve Circulatory Oxygen Delivery due to Increased Blood Viscosity. *Anesth Analg* 2017; 124: 1547–54. DOI: 10.1213/ANE. 0000000000002008.
30. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009; 108: 759–69. DOI: 10.1213/ane. 0b013e3181930.
31. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion* 2004; 44: 1626–34. DOI: 10.1111/j. 0041–1132.2004.04128. x.
32. Carson JL, Sieber F, Cook DR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1183–9. DOI: 10.1016/S0140–6736 (14) 62286–8.
33. Ripolles Melchor J, Casans Frances R, Espinosa A, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion in critically ill patients and in patients with acute coronary syndrome: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Minerva Anestesiol* 2016; 82: 582–98.
34. Holst LB, Petersen MW, Haase N, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015; 350: h1354. DOI: 10.1136/bmj. h1354.
35. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i1351. DOI: 10.1136/bmj. i1351.
36. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 132–9. DOI: 10.1001/2013. jamainternmed. 1001.
37. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 155: 1047–53. DOI: 10.1016/j. ahj. 2008.01.009.
38. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD002042. DOI: 10.1002/14651858. CD002042. pub4.
39. Ruifrok WP, Lipsic E, de Boer RA, et al. Erythropoiesis stimulation in acute ischemic syndromes. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 313–21. DOI: 10.1016/j. hfc. 2009.12.002.
40. Ariotti S, Adamo M, Costa F, et al. Is Bare-Metal Stent Implantation Still Justifiable in High Bleeding Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention?: A Pre-Specified Analysis from the ZEUS Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 426–36. DOI: 10.1016/j. jcin. 2015.11.015.