

Ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией и анемией

Т.Ю. Калюта, О.Е. Царева, А.Д. Трубецков, Ю.Г. Шварц

Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Short- and long-term prognosis in patients with unstable angina and anemia

T.Yu. Kalyuta, O.E. Tsareva, A.D. Trubetskov, Yu.G. Schwarz

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Исследовать взаимосвязь наличия анемии с ближайшим и отдаленным прогнозом у пациентов с нестабильной стенокардией.

Материал и методы. Обследованы 96 больных с нестабильной стенокардией, средний возраст $63,3 \pm 10,3$ года, из них 34 женщины. Все они получали консервативное лечение. Исключались пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями и кровотечениями в анамнезе. Случаи анемии выявлялись с использованием критериев ВОЗ; определялся класс нестабильной стенокардии. Ближайший прогноз оценивался за время пребывания в стационаре. Учитывались тяжелая рецидивирующая стенокардия, развитие инфаркта миокарда (ИМ) в стационаре, количество эпизодов ишемии по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) перед выпиской. Отдаленный прогноз оценивался в течение 6 месяцев после выписки; учитывались смерть, ИМ, а также «комбинированная конечная точка»: кардиальная смерть+ИМ+рецидив нестабильной стенокардии.

Результаты. Анемия обнаружена у 38 (39,58 %) больных. Наличие стенокардии покоя ассоциировалось со снижением среднего уровня гемоглобина и существенно большей распространенностью синдрома анемии (46%), чем в группе пациентов с прогрессирующей стенокардией напряжения (25 %). У пациентов с затяжными приступами стенокардии, уровень гемоглобина был достоверно ниже ($122,23 \pm 13,3$ г/л), чем у остальных ($130,9 \pm 13,56$ г/л). Среди больных с эпизодами явной ишемии при холтеровском мониторировании ЭКГ анемический синдром имел место у 50% пациентов, а среди больных с отсутствием признаков ишемии — в 30,4% случаев. Если наблюдался рецидив нестабильной стенокардии в первые 6 месяцев после выписки, анемия отмечалась достоверно чаще (в 57,6 % случаев), чем в случаях благоприятного прогноза (21,05 %). Логистический регрессионный анализ показал негативное «независимое влияние» анемического синдрома на «комбинированную конечную точку».

Заключение. Для больных с анемическим синдромом характерно более тяжелое течение госпитального периода нестабильной стенокардии; анемия также ассоциируется с повышенным риском развития ИМ и рецидива нестабильной стенокардии в первые 6 месяцев после выписки из стационара.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, анемия, гемоглобин, инфаркт миокарда, ближайший и отдаленный прогноз.

Aim. To investigate correlation between anemia and long- and short-term prognosis in patients with unstable angina.

Material and methods. The study included 96 patients (34 females), aged 63.3 ± 10.3 years, with unstable angina. All patients received conservative treatment. Individuals with severe associated pathology and hemorrhages in anamnesis were excluded from the study. Anemia was diagnosed according to WHO criteria; unstable angina class was registered. Short-term, in-hospital prognosis assessment included registering severe, recurrent angina, myocardial infarction (MI), number of ischemic episodes during 24-hour ECG monitoring before discharge. Long-term prognosis was assessed during 6 post-discharge months: death, MI, and combined endpoint (cardiac death, MI, recurrent angina) were registered.

Results. Anemia was diagnosed in 38 patients (39.58 %). Angina at rest was associated with lower mean hemoglobin (Hb) level and greater anemia prevalence (46%), comparing to the group of progressing effort angina (25%). Participants with prolonged angina episodes had significantly lower Hb level (122.23 ± 13.3 g/l) than the others (130.9 ± 13.56 g/l). Among patients with ischemic episodes at 24-hour ECG monitoring, anemia was registered in 50%, among individuals without such episodes — in 30.4%. Recurrent unstable angina during 6 post-discharge months was associated with higher anemia prevalence: 57.6% vs 21.05% in participants with better outcome. Logistic regression analysis demonstrated negative independent influence of anemia on combined endpoint.

Conclusion. Patients with anemic syndrome were characterized by severe in-hospital course of unstable angina. Anemia was associated with increased risk of MI and recurrent unstable angina in the first 6 months after discharge.

Key words: Unstable angina, anemia, hemoglobin, myocardial infarction, short-term and long-term prognosis.

Анемия — достаточно часта среди коронарных больных. В России ее распространение, по данным литературы, выше, чем в странах Запада [1-4]. Во многих странах, включая США, Европу и Россию, растет число случаев этой патологии за последние 20-30 лет. Частота анемии в США среди больных инфарктом миокарда (ИМ) всех возрастов увеличилась с 6,4% в 1986 г до 10, 2% в 1996 г [1], а среди американцев с острым ИМ > 65 лет достигает 43,4% [1-3]. По данным некоторых отечественных авторов, среди больных с острым ИМ в России также отмечается рост числа пациентов с анемическим синдромом за прошедшие 20 лет — с 9,1% в 1981–1990 гг до 18,6% в 1991–2000 гг, а среди лиц старших возрастных групп распространенность анемии достигает 48,9% [4]. Неблагоприятное значение анемического синдрома при остром ИМ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) достоверно установлено [1-3,5]. У женщин с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) анемия ассоциируется с неблагоприятным отдаленным прогнозом [6]. Клиницистам хорошо известно негативное влияние снижения уровня гемоглобина на тяжесть течения стенокардии. В многочисленных работах показано, как изменяются гемостаз [7-9], метаболизм миокарда при анемии [10-16]. Анемию рассматривают как один из экстракардиальных механизмов, способствующих прогрессированию ИБС, в связи с чем считают целесообразным учитывать данный фактор при классификации случаев нестабильной стенокардии [17,18]. Однако иссле-

дований взаимосвязи анемического синдрома с клиническими особенностями и прогнозом нестабильной стенокардии почти нет. В этой связи исследование, посвященное данной проблеме, представляется актуальным.

Материал и методы

В исследование включены больные с острым коронарным синдромом (ОКС), без подъема сегмента ST (БПST), у которых клиническая картина, динамика электрокардиограммы (ЭКГ) и отсутствие достоверного повышения в крови содержания МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) позволяли исключить острый ИМ в течение первых трех дней с момента поступления и диагностировать нестабильную стенокардию. ИБС обязательно подтверждалась наличием перенесенного Q-ИМ или, если ИМ в анамнезе не было, типичной клиникой ИБС в совокупности с хотя бы одним из следующих признаков: эпизодами ишемии миокарда, зарегистрированными при поступлении или мониторинговании ЭКГ, положительным результатом стресс-тестов, нарушением локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), локальным нарушением перфузии миокарда по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с технецием. В исследовании не участвовали больные с сердечной недостаточностью (СН) III стадии и IV функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА); некоронарогенными поражениями миокарда; пороками сердца; признаками других хронических заболеваний в стадии обострения; злокачественными новообразованиями; туберкулезом, хронической почечной (ХПН) и печеночной недостаточностью, кровотечениями в недавнем прошлом, противопоказаниями к введению антикоагулянтов.

Набор больных проводили в 2002г. Обследовано 96 пациентов с нестабильной стенокардией, средний возраст $63,3 \pm 10,3$ года, из них 34 женщины (35,4 %). Все они получали консервативное лечение согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Всероссийского научного общества кардиологов [17], в т.ч. аспирин,

Таблица 1

Содержание гемоглобина и эритроцитов в крови у пациентов с нестабильной стенокардией в зависимости от ее класса при поступлении и некоторых характеристик ближайшего прогноза ($M \pm SD$)

Гематологический показатель	Класс нестабильной стенокардии на момент поступления по Braunwald E.			Характеристики ближайшего прогноза					
				Рецидивы тяжелой стенокардии без развития ИМ за время госпитализации			Эпизоды ишемии при суточном мониторинговании ЭКГ		
	I класс (n=26)	II и III класс (n=70)	p	Были (n=8)	Не было (n=83)	p	Были (n=38)	Не было (n=53)	p
Гемоглобин, г/л	135,2 $\pm$ 13,5	127,6 $\pm$ 13,6	<0,05	122,2 $\pm$ 13,3	130,9 $\pm$ 13,5	<0,05	123,9 $\pm$ 13,6	132,5 $\pm$ 12,9	<0,05
Эритроциты, 10^{12} /л	4,34 $\pm$ 0,45	4,05 $\pm$ 0,49	<0,05	3,95 $\pm$ 0,48	4,17 $\pm$ 0,49	<0,05	3,96 $\pm$ 0,49	4,22 $\pm$ 0,48	<0,05

нефракционированный гепарин под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Авторы исследования не являлись лечащими врачами больных и не вмешивались в назначения лечения. По результатам опроса и дополнительного обследования в клинике учитывались наличие ИМ в анамнезе, АГ, сахарного диабета (СД), ФК стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов до последней дестабилизации состояния, класс нестабильной стенокардии [17,18]. Из результатов лабораторного и инструментального обследования в работе учитывались следующие показатели. Уровень гемоглобина и содержание эритроцитов в капиллярной крови при поступлении, которые использовались при изучении ближайшего прогноза. Учитывались усредненные показатели всех исследований (не менее трех) «красной крови», выполненных за время госпитализации. Случаи анемии диагностировались, используя критерии ВОЗ [2,19]. Частота и общая продолжительность эпизодов ишемии оценивались по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Наличие ишемии определялось, исходя из стандартных критериев [20,21]. После включения пациента в исследование наблюдение велось в клинике в среднем 12 дней, за это время анализировали «ближайший» прогноз, и 6 месяцев после выписки для определения отдаленного прогноза. Для этого использовались визиты к больному, звонки по телефону, медицинская документация при повторной госпитализации. Удалось проследить судьбу всех больных. В качестве характеристик ближайшего прогноза использовали: развитие ИМ в стационаре, количество эпизодов ишемии по данным холтеровского мониторирования перед выпиской. При оценке отдаленного прогноза учитывались смерть, ИМ, а также «комбинированная конечная точка»: кардиальная смерть+ИМ+рецидив нестабильной стенокардии. Если во время пребывания в стационаре развивался ИМ, пациенты выбывали из дальнейшего наблюдения.

При сопоставлении выделенных групп больных использовался однофакторный дисперсионный анализ. В характеристику вариабельности признака приводится среднее отклонение (SD). Для оценки частотных показателей применялась кросстабуляция, критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки прогностической роли анемии применяли многомерный линейный и логистический регрессионный анализы. Для определения «независимого» влияния анемии в модель включались возраст, пол, наличие перенесенного ИМ, СД, АГ, класс нестабильной стенокардии. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ИМ в анамнезе имел место у 55 (57,2%) пациентов, АГ страдали 82 (85,4%) больных,

СД — 9 (9,3 %). Уровень гемоглобина не зависел от этих составляющих, также как и от пола. Анемия, согласно усредненным показателям гемоглобина и эритроцитов, обнаружена у 38 (39,58%) больных. Практически во всех случаях анемии можно было оценивать как легкую. Большую долю больных с анемией в настоящем исследовании можно объяснить рядом факторов. Были использованы относительно «мягкие» критерии анемии. Распространенность ее среди пожилых больных, каковых было много, весьма высока, к тому же распространение анемии в России выше, чем в странах Запада [2,22-24]. Доля больных с анемией в этой работе оказалась несколько большей, но недостоверно, чем больных с острым ИМ [4,26], причем у последних были более жесткие критерии включения. В этой связи вряд ли следует считать неожиданным полученный показатель распространенности анемии среди пациентов с нестабильной стенокардией, хотя других специальных исследований по этому вопросу на аналогичных больных нет.

Средний возраст в группе пациентов с анемией ($65,5 \pm 10,4$ лет) был несколько выше ($p < 0,1$), чем у больных с нормальным уровнем гемоглобина ($61,84 \pm 10,3$ лет). По уровню в крови холестерина, мочевины и креатинина, содержанию тромбоцитов и других форменных элементов крови больные с анемическим синдромом не имели существенных отличий.

При поступлении у 26 пациентов диагностировали нестабильную стенокардию I класса по Braunwald E 1989, 2000 [17,18], у 70 — II-III классов. Наличие стенокардии покоя (II-III классы) ассоциировалось со снижением среднего уровня гемоглобина (таблица 1) и существенно большим распространением синдрома анемии (46%) по сравнению с больными нестабильной стенокардией I класса — 25 % пациентов с анемией.

У 5 больных в стационаре развивался ИМ. При поступлении средний уровень гемогло-

Таблица 2

Содержание гемоглобина и эритроцитов в крови у пациентов с различным отдаленным (6 месяцев) прогнозом нестабильной стенокардии ($M \pm SD$)

Показатель красной крови	Рецидив нестабильной стенокардии	Комбинированная конечная точка	Благоприятный исход	Достоверность различий, (p)	
	1	2	3	1-3	2-3
Гемоглобин, г/л	$122,49 \pm 13,69$	$124,19 \pm 13,56$	$132,75 \pm 10,92$	$< 0,05$	$< 0,05$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,91 \pm 0,49$	$3,99 \pm 0,49$	$4,23 \pm 0,38$	$< 0,05$	$< 0,05$

бина и эритроцитов у этих пациентов не отличался от средних значений, анемия отмечена у 2 больных.

У 8 больных в клинике наблюдались затяжные приступы стенокардии, требовавшие внутривенной инфузии нитроглицерина, но не закончившиеся ИМ. Уровень гемоглобина у этих пациентов при поступлении ($126,4 \pm 11,9$ г/л) был несколько ниже, а усредненные значения ($122,23 \pm 13,3$ г/л) достоверно ниже, чем у остальных: $131,1 \pm 17,2$ г/л и $130,9 \pm 13,56$ г/л соответственно (таблица 1).

Результаты анализа мониторингирования ЭКГ указывают на то, что эти различия были вполне закономерны. Среди больных, у которых были зафиксированы эпизоды явной ишемии, а таковых было 42% участвующих в исследовании, анемический синдром отмечался у половины (50%). Среди больных с отсутствием признаков ишемии при суточной регистрации ЭКГ анемия наблюдалась существенно реже: всего в 30,4 % случаев, а средние уровни гемоглобина и эритроцитов были достоверно выше, чем у пациентов с эпизодами ишемии (таблица 1). Общая длительность и частота эпизодов ишемии достоверно не коррелировали с содержанием гемоглобина и эритроцитов в крови.

Отдаленный прогноз также был связан с наличием анемического синдрома. За период 6 месяцев двум пациентам было выполнено аорто-коронарное шунтирование и их показатели отдельно не анализировались. Умерло 2 больных, 1 из них внезапно. ИМ после выписки развился у 3 пациентов, один из них фатальный. Все три случая ассоциировались с анемией. Рецидив нестабильной стенокардии за время наблюдения имел место у 26 больных, среди которых анемия диагностировалась достоверно чаще ($n=15$; 57,6%), чем у больных с благоприятным прогнозом (21,05%), а уровень гемоглобина был достоверно снижен (таблица 2).

Уровень гемоглобина в группе пациентов, достигших комбинированной конечной точки, был достоверно ($p < 0,05$) ниже ($124,19 \pm 13,56$ г/л) по сравнению с пациентами с благоприятным отдаленным прогнозом ($132,75 \pm 10,92$ г/л) (таблица 2). К шестому месяцу наблюдения в группе больных с анемией было 63,3%, достигших комбинированной конечной точки «смерть, или ИМ, или рецидив нестабильной стенокардии», а в группе пациентов без анемии развитие комбинированной конечной точки наблюда-

лось лишь в 26,6% случаев.

При использовании комбинированной конечной точки, как показателя неблагоприятного отдаленного прогноза, логистический регрессионный анализ подтвердил негативное «независимое влияние» анемического синдрома. В частности, такое влияние не было связано с возрастом; это особенно важно, т.к. существует мнение, что пониженный уровень гемоглобина не имеет самостоятельного прогностического значения, а лишь ассоциируется с пожилым возрастом и другими заболеваниями [23,24], которые и определяют неблагоприятное течение ИБС [1,25]. Необходимо отметить, что интеркуррентные заболевания, достоверно ухудшающие течение ИБС [25] и могущие стать причиной анемии [2], служили критериями исключения в настоящем исследовании.

Таким образом, и в первые дни, и в первые 6 месяцев после развития нестабильной стенокардии анемический синдром являлся предиктором неблагоприятного течения болезни. Очевидно, это связано с наличием гемической гипоксии у больных с анемией, которая бесспорно влияет на уязвимость миокарда в отношении коронарной недостаточности. Компенсаторные гемодинамические изменения, тахикардия и др., характерные для анемии [10-16], безусловно могут играть в данной ситуации неблагоприятную роль, как и многочисленные нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции, наблюдающиеся при анемии [7-9]. Однако все эти факторы способны усугублять ишемию, но вряд ли могут вызвать рецидив ОКС, который, как известно, в основном обусловлен изменениями в атеросклеротической бляшке и коронарным тромбозом. Не исключено, что у анемии и тяжелого рецидивирующего течения ИБС существует некая общая причина. В частности, ею может быть хроническая системная воспалительная реакция, которая ассоциируется как с неблагоприятным прогнозом при нестабильной стенокардии [27-30], так и с анемическим синдромом [2,23,24,31]. Такое положение вполне правомерно, т.к. явной ведущей причины анемии у пациентов выявить не удавалось, и в подавляющем большинстве случаев ее можно было рассматривать как поливалентную. Основная часть больных с анемическим синдромом не получала за время наблюдения систематического лечения препаратами железа и эритропоэтином, которое в

последнее время показало свою эффективность у коронарных больных [2,3,5,32]. Это можно объяснить, во-первых, отсутствием на момент исследования ясности в отношении эффективности и безопасности подобной терапии у больных с ОКС, и, во-вторых, невмешательством по поводу мягкой анемии. Такое невмешательство практикуется в отделениях кардиологии, в т.ч. и за рубежом [22,23], тем более что перегрузка ионами железа может иметь негативные последствия в прогрессировании атеросклероза [33-41]. Поэтому, пока рано судить о целесообразности лечения анемии на фоне ОКС и возможности таким образом повлиять на прогноз. Полученные в работе результаты очевидно пока можно использовать только для прогнозирования ближайшего и отдаленного течения болезни при нестабильной стенокардии.

Литература

1. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, et al. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Data Acquisition system (MIDAS #8) Study Group. Am Heart J 2002; 144(4): 636-41.
2. The prevalence and Impact of anemia: a systematic review of the published medical literature. Web version - <http://www.anemia.org/index.jsp>
3. Lawrence TG, Richard GB. Anemia, Transfusion, and Mortality. N Engl J Med 2001; 345: 1272-4.
4. Кузьмин В.П. Гомеостаз при остром нарушении коронарного кровообращения (1970-2000 гг) и пути улучшения диагностики на догоспитальном этапе. Автореф дисс канд мед н. Самара 2003.
5. Арутюнов Г. П. Анемия у больных с ХСН. Серд недостат 2003; 4(5):224-8.
6. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, et al. Hemoglobin Level Is an Independent Predictor for Adverse Cardiovascular Outcomes in Women Undergoing Evaluation for Chest Pain. Results From the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. JACC 2004; 43(11): 2009-14.
7. Gross S, Keefer V, Newman AJ. The platelets in iron-deficiency anemia. The response to oral and parenteral iron. Pediatrics. 1964; 34(3): 315-23.
8. Никуличева Т.Н., Хусаинова Ф.С., Фазлыева Р.М. Состояние гемостаза и фибринолиза у больных желездефицитной анемией. Лаб дело 1984; (4): 220-3.
9. Волков В.С. Показатели центральной геодинамики и микроциркуляции и их взаимосвязь у больных желездефицитной анемией. Тер архив 1984; 11: 46-8.
10. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 14-8.
11. O'Riordan E, Foley RN. Effects of anaemia on cardiovascular status. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 19-22.
12. Ambarus V. Systolic dynamics in chronic anemias. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 1989; 93(2): 257-60.
13. Singh PI, Verma K, Sood S. Noninvasive evaluation of left ventricular function in chronic severe anemia. Jpn Heart J 1989; 30(2): 129-36.
14. Гороховская Г.Н., Пономаренко О.П., Парфенова Е.С. Состояние сердечно-сосудистой системы при желездефицитных анемиях. Кремл мед 1998; (2): 47-53.
15. Кириленко Н.П. Толерантность к физической нагрузке у больных желездефицитной анемией. Врачеб дело 1985; 7(920): 12-4.
16. Лирман А.В., Стренев Ф.В. Об изменениях сердца при желездефицитных состояниях. Клини мед 1986; 5: 69-74.
17. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, 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). JACC 2000; 36: 970-1062.
18. Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation 1989; 80: 410-4.
19. Nutritional anemias: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization 1968. Published WHO document WHO/MCH/MSM/92.2. pp. 1-100.
20. Рябыкина Г.В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. Часть III. Диагностика ишемических изменений миокарда. Кардиология 2002; 10: 69-87.
21. Тихоненко В.М., Гусаров Г.В. Определение вазоспастического генеза приступов стенокардии по данным суточного мониторирования ЭКГ. Кардиология 1989; 1: 52-6.
22. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, et al. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. J Am Geriatr Soc 1997; 45(7): 825-31.
23. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, et al. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. Gerontology 1992; 38(1-2): 111-7.
24. Зюбина Л.Ю., Лосева М.И., Милославская В.П. К вопросу об анемическом синдроме у лиц пожилого и старческого возраста. Клини геронт 1998; 2: 74-5.
25. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. JACC 2004; 43: 567-82.
26. Калюта Т.Ю., Любезнов Р.Е., Орликова О.В., Шварц Ю.Г. Осложнения острого инфаркта миокарда и антитромботической терапии у больных с анемией. Кардиоваск тер профил 2003; 2(5): 70-4.

Выводы

- У пациентов с нестабильной стенокардией анемия является независимым неблагоприятным прогностическим фактором.
- У пациентов с нестабильной стенокардией наличие сниженного содержания гемоглобина и эритроцитов ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания на госпитальном этапе и с более частыми и тяжелыми эпизодами ишемии миокарда.
- Больные с анемией имеют более неблагоприятный 6-месячный прогноз нестабильной стенокардии — у них чаще развиваются либо рецидив заболевания, либо ИМ, либо смертельный исход.

27. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003; 89: 993-7.
28. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
29. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, et al. Impact of Viral and Bacterial Infectious Burden on Long-Term Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2001; 104: 25-31.
30. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Impact of Infectious Burden on extent and Long-Term Prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 15-8.
31. Белошевский В.А. Минаков Э.В. Анемия при хронических заболеваниях. Воронеж, издательство Воронежского университета 1995; 96 с.
32. Лунина Т.В. Особенности течения инфаркта миокарда на фоне синдрома анемии. Автореф дисс канд мед н. Самара 2000.
33. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E. Blood Donations and Risk of Coronary Heart Disease in Men. *Circulation* 2001; 103: 52-3.
34. De Valk B, Marx JJ. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(14): 1542-8.
35. Horwitz LD, Rosenthal EA. Iron-mediated cardiovascular injury. *Vasc Med* 1999; 4(2): 93-9.
36. Lee MH, Means RT. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995; 98(6): 566-71.
37. Rasmussen ML. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981; 1(8233): 1293-4.
38. Salonen J, Nyyssonen K, Korpela H. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86: 803-11.
39. Say AE, Gursurer M, Yazicioglu MV, Ersek B. Impact of body iron status on myocardial perfusion, left ventricular function, and angiographic morphologic features in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002; 143(2): 257-64.
40. Zacharski LR, Chow B, Lavori PW. The iron (Fe) and atherosclerosis study (FeAST): a pilot study of reduction of body iron stores in atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J* 2000; 139 (2 Pt 1): 337-45.
41. Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J* 2000; 140: 98-104.

Поступила 06/07-2004