

# Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции

Е.И. Ткаченко, Н.Ю. Боровкова, М.В. Буянова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

**Цель обзора:** анализ современных взглядов на проблему анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН), на основные патогенетические механизмы ее формирования и возможности медикаментозной коррекции.

**Основные положения.** Проблема ХСН имеет ряд междисциплинарных аспектов. Одна из патологий, нередко встречающихся при ХСН, — анемия, которая отягощает гемодинамические нарушения и ухудшает прогноз у пациентов. Понимание механизмов развития анемии при ХСН имеет большое значение для выбора тактики лечения. В обзоре обсуждаются взгляды на патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у больных ХСН. Рассматриваются подходы к его лечению с позиций патогенеза.

**Заключение.** Анемия при ХСН ассоциирована с увеличением риска смерти, ухудшением течения сопутствующих заболеваний и ростом функционального класса сердечной недостаточности, но является потенциально обратимым состоянием.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, кардиоренальный анемический синдром.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36

## Anemia in Patients with Chronic Heart Failure: A View of Pathogenesis and Treatment Options

E.I. Tkachenko, N.Yu. Borovkova, M.V. Buyanova

Volga Area Medical Research University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, Russian Federation 603950

**Objective of the Review:** To analyze current views on the comorbidity of anemia and chronic heart failure (CHF), its key pathogenic pathways, and possibilities for its treatment with medication.

**Key Points:** CHF is a problem with several multidisciplinary aspects. One of the most common concomitant disorders in CHF patients is anemia, which exacerbates hemodynamic problems and worsens the prognosis. Understanding the mechanisms leading to anemia in CHF patients is crucial for choosing treatment strategies. This review looks at the pathogenic mechanisms underlying anemia in CHF patients and pathogenesis-based treatment approaches.

**Conclusion:** Anemia in CHF patients is associated with higher risk of death and worsening of concomitant disorders and NYHA class, but it is a potentially reversible condition.

**Keywords:** chronic heart failure, anemia, cardio-renal anemia syndrome.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Tkachenko E.I., Borovkova N.Yu., Buyanova M.V. Anemia in Patients with Chronic Heart Failure: A View of Pathogenesis and Treatment Options. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36

В последние десятилетия отмечается непрерывный рост числа лиц, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [1]. Это связано с увеличением доли старших возрастных групп среди населения, а также повышением выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в результате совершенствования оказания медицинской помощи [1].

ХСН не является исключительно кардиологической проблемой, заболевание имеет ряд междисциплинарных аспектов. Поэтому важную задачу в лечении таких больных представляют своевременная диагностика и коррекция состо-

яний, усугубляющих тяжесть сердечной недостаточности. Одним из них является анемия.

**Цель** данного обзора — анализ современных взглядов на проблему анемии при хронической сердечной недостаточности, на основные патогенетические механизмы ее формирования и возможности медикаментозной коррекции.

Анемический синдром довольно широко распространен у пациентов с ХСН. По данным многочисленных клинических исследований (SOLVD, ELITE II, ValHeFT, COPERNICUS, COMET), анемия встречается у 7–79% лиц с сердечной недостаточностью [2]. Значительный разброс показателей ее распро-

Боровкова Наталья Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 4662-4940. E-mail: rector@pimunn.ru

Буянова Марина Вадимовна — аспирант кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: rector@pimunn.ru

Ткаченко Екатерина Игоревна — аспирант кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 1159-6847. E-mail: rector@pimunn.ru



Обзор



Review

странности объясняется отсутствием единого подхода к диагностике анемий, неоднородностью их причин, различиями в степени тяжести ХСН, в демографических данных пациентов, а также коморбидности у исследуемых. Замечено, что распространенность анемии увеличивается с утяжелением сердечной недостаточности [3, 4]. Ее чаще выявляли у пожилых больных [5]. Есть данные о большей встречаемости анемии у женщин с ХСН [6]. При этом замечено, что среди людей молодого возраста она чаще развивается у женщин, тогда как в возрасте старше 85 лет — у мужчин. Так, в возрастной категории старше 85 лет у мужчин анемию регистрировали в 27–40% случаев, а среди женщин — лишь в 16–21% [7].

Исследователи признают негативный вклад анемии в клиническую картину, течение, скорость прогрессирования ХСН и даже считают ее независимым предиктором смерти. Есть данные, что клиническая картина у пациентов с ХСН, имеющих анемию, характеризуется усугублением систолической и диастолической дисфункции сердца, утяжелением функционального класса (ФК) ХСН, быстрым темпом снижения функции почек, ухудшением качества жизни и низким ИМТ [8, 9]. При этом некоторые авторы все же не находят достоверной связи анемии с состоянием фракции сердечного выброса [10].

Фремингемское исследование одним из первых продемонстрировало, что анемия является важным фактором риска у лиц с ХСН [11]. А результаты исследования SOLVD показали отрицательную обратную связь уровня гематокрита со смертностью при ХСН. Так, за 33 месяца наблюдения смертность больных составила 22%, 27% и 34% для гематокрита 40–44%, 35–39% и менее 35% соответственно [12].

В работе D. Silverberg отмечено, что при снижении гематокрита на 1% риск смерти у пациентов с ХСН III–IV ФК возрастает на 11% [13]. А по данным 3-летнего наблюдения итальянских исследователей, смертность от кардиальных причин среди лиц с ХСН и анемией превышала таковую у больных без анемии и чаще приводила к развитию тяжелых коронарных событий (39% и 27% соответственно) [14]. Найдена зависимость между наличием анемии у пациентов с ХСН, частотой госпитализаций по поводу ее декомпенсации и стоимостью лечения. По результатам анализа 91 316 историй болезни лиц, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, анемия оказалась более сильным предиктором необходимости ранней повторной госпитализации, чем ишемическая болезнь сердца с хирургической пластикой коронарных артерий или артериальная гипертензия [15].

Для большинства больных ХСН характерно легкое течение анемии. С учетом единства некоторых патогенетических механизмов анемии и ХСН целесообразно предполагать прогрессирование анемии с увеличением степени декомпенсации ХСН. Такая закономерность показана в ряде исследований. При этом редко отмечается, что анемия достигает средней или тяжелой степени, чаще речь идет о большей встречаемости анемии легкой степени при нарастании степени тяжести и ФК ХСН [16].

Судя по данным литературы, негативное влияние на течение сердечной недостаточности оказывает именно патогенетически связанная, возникшая как ее следствие анемия. Исследование P.R. Carla, включавшее пациентов с недавно возникшей сердечной недостаточностью, которая еще не могла привести к анемии (n = 552), показало, что прогноз заболевания не зависит от наличия снижения гемоглобина [17].

На сегодняшний день патогенез анемического синдрома у пациентов с ХСН до конца не ясен. Среди механизмов,

лежащих в основе развития анемии, рассматриваются нарушение функции почек, гемодилюция, ятрогенные факторы (применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ), ацетилсалициловой кислоты), влияние провоспалительных цитокинов и синдром мальабсорбции. Кроме того, имеет место непосредственное угнетение работы костного мозга вследствие его гипоперфузии при нарушении насосной функции сердца [10].

Механизмы снижения уровня гемоглобина у пациентов с ХСН условно можно разделить на две категории: ведущие к анемии хронического заболевания (АХЗ) (кардиоренальный анемический синдром, влияние провоспалительных цитокинов) и способствующие развитию дефицита железа (воздействие лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции, сердечная кахексия). Удельный вес этих механизмов у пациентов с ХСН неодинаков.

При рассмотрении причин анемического синдрома среди больных ХСН авторы отмечают различную структуру анемий. Крупное канадское исследование, посвященное эпидемиологии анемического синдрома при ХСН (n = 12 065), показало превалирование железодефицитной анемии (ЖДА) — 58%. В 27% случаев была выявлена  $V_{12}$ -дефицитная анемия, в 8% — фолиеводефицитная, и лишь в 7% наблюдений имелись признаки АХЗ без дефицита железа [18].

J. Ezekowitz и соавт. описывают дефицит железа как причину анемии у 21% пациентов, дефицит других гемопозитических факторов — у 8%; АХЗ и иные уточненные формы анемии фигурировали в диагнозе у 58% и 13% пациентов соответственно [18].

По данным отечественных и украинских ученых, у 24–40% пациентов анемия расценивалась как железодефицитная, у 4–7% — как  $V_{12}$ -дефицитная, у 4–11% больных имелись другие уточненные причины анемии. У 46–69% пациентов анемия не была уточнена, однако соответствовала критериям АХЗ [5, 19]. Согласно Г.П. Арутюнову при ХСН около 50% анемий могут расцениваться как АХЗ [20].

АХЗ чаще всего имеет нормохромный нормоцитарный характер, реже может быть умеренно гипохромной или гипохромно-нормоцитарной. Уровень ретикулоцитов при этом нормальный или сниженный. Костный мозг характеризуется нормальным или сниженным количеством эритрокариоцитов, макрофагами с гемосидериновыми включениями и высоким содержанием сидеробластов. Отмечаются также умеренное снижение уровня сывороточного железа или нормальное его содержание (10–18 мг/л), снижение значений общей железосвязывающей способности сыворотки, трансферрина, насыщения трансферрина железом (< 20%) и повышение или нормальный уровень ферритина (40–300 мкг/л), т. е. имеет место перераспределительный (функциональный) дефицит железа. Другими словами, показатели обмена железа при АХЗ могут варьировать в довольно широком интервале [21].

Согласно данным литературы, у пациентов с АХЗ в большинстве случаев повышен уровень гепсидина [21]. Гепсидин — острофазовый белок со свойствами универсального гуморального отрицательного регулятора метаболизма железа в организме, блокирующий экспрессию белка ферропортина на мембране клеток-депо железа (энтероцитов, гепатоцитов, макрофагов) [22]. Ферропортин отвечает за транспорт железа из клетки в кровь — уменьшение его содержания способствует снижению высвобождения железа из депо и развитию гипоферремии. Синтез гепсидина усиливается при воспалении и в условиях перегрузки железом.

Таким образом, при АХЗ суммарные биологические эффекты гепсидина направлены на уменьшение количества железа за счет снижения всасывания железа в тонкой кишке и вследствие его секвестрации в макрофагах, гепатоцитах [23].

ЖДА имеет микроцитарный гипохромный характер, показатели метаболитов железа снижены (железо сыворотки крови  $\leq 10$  мкмоль/л, ферритин сыворотки  $\leq 14$  мкг/л), уровень трансферрина повышен, отмечаются сниженный процент насыщения трансферрина железом и повышенные концентрации растворимых трансферриновых сывороточных рецепторов. Содержание гепсидина при ЖДА в большинстве случаев снижено — 20–25 пг/мл [24].

У пациентов с ХСН часто имеет место сочетание АХЗ и ЖДА. У таких больных наблюдается умеренное снижение уровней железа сыворотки крови, трансферрина и насыщения трансферрина железом, содержание сывороточного ферритина умеренно снижено или в пределах нормы, концентрации растворимых рецепторов умеренно повышены или в норме. Дифференциальная диагностика этих состояний имеет принципиальное практическое значение: она определяет адекватную терапевтическую тактику и позволяет избежать назначения препаратов железа пациентам с возможной перегрузкой им и риском развития вторичного гемосидероза [25].

По данным разных источников, дефицит железа определяется у 5–42% больных ХСН [2–7]. Патологическими предпосылками для этого являются синдром мальабсорбции, сердечная кахексия, связанная с компенсаторной гиподинамией и неполноценным питанием, а также скрытые желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты, и даже протеинурия [16].

Среди пациентов с ХСН при анемии встречается как абсолютный, так и относительный (функциональный, перераспределительный) дефицит железа. При функциональном дефиците железо становится недоступным для эритропоэза даже при нормальном его уровне, так как находится в макрофагальном депо; такое состояние характерно для АХЗ [2]. По мере прогрессирования заболевания клетки в костном мозге продолжают расходовать железо на свои нужды. В результате плазменный пул железа истощается, что на фоне нарушения его всасывания в энтероцитах вызывает гипоферремию [26]. Этим объясняется то, что по мере нарастания степени тяжести анемии при ХСН чаще встречается сочетание АХЗ и ЖДА, а также появляется категория пациентов с изолированной ЖДА [3, 27].

Кроме того, есть группа больных ХСН со сниженным содержанием железа сыворотки крови, но с нормальным уровнем гемоглобина (латентный дефицит железа). По данным литературы, эта группа составляет около 32% [28]. В многопараметрических регрессионных исследованиях доказано, что у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина, но сниженным содержанием железа сыворотки крови качество жизни по шкале HRQoL (англ. Health-Related Quality of Life — Шкала качества жизни, связанного со здоровьем) ниже, чем у сопоставимой группы пациентов без железодефицита [29]. Сниженное содержание железа сыворотки крови при отсутствии анемии является независимым фактором, определяющим уровень субмаксимальной нагрузки у пациентов с ХСН [30]. Таким образом, нормальный уровень гемоглобина не исключает дефицита железа, такое состояние следует выявлять у всех больных ХСН для своевременной медикаментозной коррекции.

Известно, что при ХСН нередко развивается почечная дисфункция. В настоящее время большое внимание уделяют

возможному вкладу поражения почек как органа-мишени при ХСН в развитие анемии [31]. Понимание прочной взаимосвязи между ХСН, почечной недостаточностью и анемией позволяет объединить все три состояния в понятие кардиоренального анемического синдрома, предложенное D.S. Silverberg и соавт. в 2003 г. [13, 31]. Сердечная недостаточность способствует развитию дисфункции почек, в первую очередь в связи со снижением фракции выброса и ухудшением перфузии ткани почек, с последующим развитием анемии [32]. Нарастающая ишемия эндотелиоцитов перитубулярных капилляров и фибробластов, локализуемых в тубулоинтерстиции, приводит к их фиброзу и снижению синтеза ими эритропоэтина (ЭПО) [3, 33]. В то же время представлены данные, что у пациентов с ХСН имеет место повышенный синтез ЭПО как реакция почек на гипоксию, при этом существующий анемический синдром рассматривается как проявление резистентности к ЭПО [20].

У пациентов с ХСН функциональный резерв почек снижается задолго до уменьшения сократительной функции сердца. На начальных этапах формирования сердечной недостаточности почки становятся неспособными поддерживать адекватный натриевый баланс при его избытке поступления. Затем уменьшаются перфузия почек и скорость клубочковой фильтрации, а далее параллельно прогрессированию сердечной недостаточности формируется тяжелая почечная дисфункция [34]. На сегодняшний день сложилось мнение, что состояние почек может быть чувствительным маркером сердечной функции, а анемия — показателем работы почек у больных ХСН [2, 34].

Одной из возможных причин анемии является синтез большого количества патологических провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и -6, фактора некроза опухоли, С-реактивного белка, фибриногена) при ХСН, что приводит к АХЗ [35].

АХЗ при ХСН рассматривается рядом авторов как воспалительный аутоиммунный процесс с иммунологическими нарушениями, являющийся одним из пусковых механизмов заболевания либо возникающий на фоне выраженного атероматозного деструктивного поражения эндотелия сосудов. Предполагается роль инфекции (цитомегаловируса, вируса простого герпеса, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*) в развитии атеросклероза и формировании ХСН [36]. В целом воспаление и возникающий при этом цитокиновый каскад могут играть значимую роль в возникновении анемического синдрома при ХСН, но пока изучены недостаточно. Еще предстоит оценить реальный вклад провоспалительных цитокинов и гепсидина в развитие АХЗ у пациентов с ХСН. Отсутствуют исследования о роли цитокиновой агрессии и гепсидина в патогенезе кардиоренального анемического синдрома. Возможно, именно гепсидин может стать маркером, определяющим тактику ведения и лечения этих пациентов.

Особую роль играет угнетение эритропоэза на фоне приема препаратов для лечения ХСН: иАПФ и БРА. Известно, что ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в регуляции числа эритроцитов и объема плазмы [37]. Увеличение концентрации ангиотензина II (АТ-II) в плазме крови приводит к снижению перитубулярного парциального давления кислорода в фибробластах коркового вещества почек. Это способствует возрастанию концентрации активных форм кислорода внутри клетки, которые активируют фактор гипоксии HIF-1 (англ. hypoxia-inducible factor), увеличивая экспрессию гена ЭПО. Замечено и прямое стимулирующее воздействие АТ-II на эритроидный рост костного

мозга [38]. Вклад иАПФ в развитие анемии продемонстрирован в исследовании A. Ishani и соавт. Оно подтвердило, что на фоне приема эналаприла в течение года у больных ХСН с изначально нормальными показателями гематокрита увеличивается частота выявления анемии. Однако выживаемость пациентов, которые получали эналаприл, была выше даже при развитии анемии, поэтому, несмотря на способность вызывать анемию, иАПФ остаются препаратами первого ряда в терапии ХСН [39].

Профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты является одной из патофизиологических предпосылок для формирования дефицита железа и последующего развития анемии у больных ХСН. Заболевания желудочно-кишечного тракта, способные вызвать ЖКК, имеются у 18,5–62% больных ХСН, причем развитие ЖКК при ХСН тесно связано с наличием хронической патологии желудочно-кишечного тракта и декомпенсацией в результате сахарного диабета или перенесенного инфаркта миокарда [40].

Нельзя не указать на данные о влиянии БАБ на эритропоэз. Как отмечено в работе В.Ю. Ахматова и соавт. [41], продемонстрированное в исследовании COMET (англ. Carvedilol Or Metoprolol eUropean Trial) достоверное снижение уровня гемоглобина при применении карведилола объяснялось блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов клеток эритроидного ряда и  $\beta_2$ -адренорецепторов клеток юктагломерулярного аппарата, приводившей к снижению выработки ЭПО.

Кроме сокращения количества эритроцитов (истинная анемия), у пациентов с ХСН нередко имеет место гемодилуционная (относительная) анемия, при которой снижение показателей гемоглобина и гематокрита возникает в связи с ростом объема плазмы. Есть данные, что объем плазмы повышен у всех пациентов с систолической ХСН и у 71% — с диастолической ХСН. При этом истинный дефицит эритроцитов при систолической и диастолической ХСН имел место у 59% и 88% пациентов с анемией соответственно, у остальных больных наблюдалась гемодилуционная анемия [42]. В исследованиях A.S. Androne и соавт. истинная анемия была выявлена только у 54% больных ХСН. Немаловажно, что группа пациентов с гемодилуцией отличалась худшей выживаемостью. Интересно также отметить, что уровень гематокрита при истинной анемии был достоверно ниже, чем при относительной [43].

Известно, что у многих пациентов с ХСН существенно нарушено всасывание пищевых веществ (белков, жиров, углеводов и микронутриентов, в том числе витаминов и железа) в кишечнике вследствие серьезных гемодинамических сдвигов, ведущих к снижению секреторной и абсорбционной активности пищеварительного тракта. Поэтому при эквивалентной энергетической ценности и физической нагрузке у пациентов с ХСН, в сравнении с лицами без ХСН, значительно (на 40% и более) снижена «биодоступность» пищевых калорий, что приводит к отрицательному энергетическому и азотистому балансу [44]. Дефицит железа и белка, возникающий в связи с мальабсорбцией, также усугубляет анемию.

Доказано, что у больных ХСН и хронической болезнью почек имеет место нарушение трофологического статуса, проявляющееся в виде снижения уровней маркеров белкового обмена, которое коррелирует с тяжестью анемии. В исследованиях обнаружена закономерность: чем больше удельный вес потерь белка в тонкой кишке, тем ниже уровень гемоглобина. Так, у пациентов с гемоглобином менее 100 г/л потери белка были в 2 раза выше, чем у лиц

с гемоглобином 120–130 г/л, что также свидетельствует о существенной роли мальабсорбции в формировании анемического синдрома [7].

Учитывая значимость описанного в данном обзоре негативного вклада анемии в прогноз при ХСН, необходимость ее коррекции не вызывает сомнений. Но единая стратегия лечения анемии у пациентов с ХСН на сегодняшний день отсутствует. Многообразие этиопатогенетических механизмов формирования анемического синдрома у этих больных затрудняет выбор тактики лечения. Существующие подходы к терапии анемического синдрома при ХСН больше связаны с АХЗ и ЖДА, а также с их сочетанием.

Задачами медикаментозной коррекции анемического синдрома у пациентов с ХСН являются снижение риска фатальных событий, улучшение прогноза, уменьшение потребности в диуретиках, снижение частоты госпитализаций и улучшение качества жизни [20].

В настоящее время в качестве возможных методов лечения анемии у пациентов с ХСН рассматриваются препараты железа (преимущественно внутривенно), препараты ЭПО и их сочетания [45]. Необходимо помнить также о стандартной терапии ХСН, в результате которой в разной степени нивелируется гемодилуция и повышается гематокрит [5].

При применении препаратов железа требуется контролировать уровень гемоглобина и показатели феррокинетики, чтобы избежать перегрузки железом и ятрогенного гемосидероза. Дозы препаратов и длительность их назначения индивидуальны и зависят от степени дефицита железа и тяжести анемии. В целом получен положительный опыт при лечении анемического синдрома препаратами железа в комплексной терапии ХСН. У таких пациентов повышался уровень гемоглобина, улучшались показатели насосной деятельности сердца, увеличивались переносимость физических нагрузок и выживаемость [29, 46].

Эффективность лечения препаратами ЭПО подтверждена достаточно большим клиническим опытом. Кроме того, известно, что ЭПО не только стимулирует гемопоэз, но и оказывает прямое кардиопротекторное действие, приводя к уменьшению перекисного апоптоза, объема некроза сердечной мышцы и способствуя защите кардиомиоцитов от ишемического повреждения [47]. Однако в рутинной клинической практике использование ЭПО у больных ХСН крайне ограничено. Это связано, в первую очередь, с повышением риска острых сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с терминальной стадией ХСН при увеличении гематокрита более 35% [48]. Сдерживающими факторами являются также высокая стоимость и большая длительность лечения (12 месяцев и более). Как правило, средства этой группы назначают пациентам с III–IV ФК ХСН при наличии резистентности к терапии препаратами железа и с преимущественным нормохромным и нормоцитарным характером анемического синдрома, т. е. при АХЗ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая вышеизложенное, можно констатировать, что анемия при хронической сердечной недостаточности (ХСН) встречается часто и имеет важное клиническое и прогностическое значение. Вместе с тем патогенетические механизмы ее развития многообразны и до конца не изучены, до настоящего времени четко не определены пути медикаментозной коррекции анемического синдрома при ХСН. Все это определяет актуальность исследований в данном направлении.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Рекомендации ESK по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рос. кардиол. журн. 2017; 1(141): 7–81. [Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Rekomendatsii ESK po diagnostike i lecheniyu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti 2016. Ros. kardiolog. zhurn. 2017; 1(141): 7–81. (in Russian)]
- Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Ершов В.И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: роль гепсидина как универсального регулятора метаболизма железа. Журн. Сердеч. Недостаточность. 2014; 85(4): 254–60. [Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Ershov V.I. Anemiya pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: rol' gepsidina kak universal'nogo regul'yatora metabolizma zheleza. Zhurn. Serdech. Nedostatochnost'. 2014; 85(4): 254–60. (in Russian)]
- Marazia S., Loderini S., Magliari F., Sarullo F.M., Di Mauro M. Sucrosomial iron supplementation can be a useful support treatment in patients with heart failure and anemia. In: Materials of 5<sup>th</sup> International Multidisciplinary Course on Iron Anemia. Florence, Italy. March 31 — April 1, 2017.
- Захидова К.Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018; 58(1): 25–31. [Zakhidova K.Kh. Vybór optimal'noi terapii pri korrektsii anemicheskogo sindroma u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. Kardiologiya. 2018; 58(1): 25–31. (in Russian)]
- Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(5): 651–60. [Stuklov N.I. Defitsit zheleza i anemiya u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2017; 13(5): 651–60. (in Russian)]
- Рудакова Л.Е., Беляева Ю.Б., Фаткабрарова А.М., Козина Л.Е. Анемия при хронической сердечной недостаточности (по данным кардиологического отделения). Теорет. и приклад. аспекты соврем. науки. 2014; 6(2): 128–30. [Rudakova L.E., Belyaeva Yu.B., Fatkabrarova A.M., Kozina L.E. Anemiya pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (po dannym kardiologicheskogo otdeleniya). Teoret. i priklad. aspekty sovrem. nauki. 2014; 6(2): 128–30. (in Russian)]
- Андреичев Л.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний. Рус. мед. журн. 2014; 2: 50–5. [Andreichev L.A., Baleeva L.V. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy. Rus. med. zhurn. 2014; 2: 50–5. (in Russian)]
- Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., Lainscak M., Elsner S., Slizuk V. et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. Int. J. Cardiol. 2016; 205: 6–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.178
- Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. Онкогематология. 2016; 11(1): 37–46. [Rukavitsyn O.A. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy: otdel'nye aspekty patogeneza i puti korrektsii. Onkogematologiya. 2016; 11(1): 37–46. (in Russian)]
- Caughey M.C., Avery C.L., Ni H., Solomon S.D., Matsushita K., Wruck L.M. et al. Outcomes of patients with anemia and acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction (from the ARIC study community surveillance). Am. J. Cardiol. 2014; 114(12): 1850–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.024
- Шарова Е.К., Бабаева Л.А., Падарян С.С., Соселия Н.Н., Лукина О.И., Мильто А.С. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(6): 631–7. [Sharova E.K., Babaeva L.A., Padaryan S.S., Soseliya N.N., Lukina O.I., Mil'to A.S. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': rekomendatsii i real'naya klinicheskaya praktika. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2016; 12(6): 631–7. (in Russian)]
- Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B., Cohn J.N. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N. Engl. J. Med. 1991; 325(5): 293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501
- Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., Tchebiner J.Z., Sheps D., Keren G. et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. Nephrol. Dial. Transplant. 2003; 18(1): 141–6.
- Мартыросян Н.В., Таженова Н.Н., Демидов А.А. Динамика клинических показателей у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста с анемией в зависимости от лечения. Междунар. журн. приклад. и фундаментал. исследований. 2015; 12: 827–9. [Martirosyan N.V., Tazhenova N.N., Demidov A.A. Dinamika klinicheskikh pokazatelei u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu pozhilogo vozrasta s anemiyei v zavisimosti ot lecheniya. Mezhdunar. zhurn. priklad. i fundamental. issledovaniy. 2015; 12: 827–9. (in Russian)]
- Alexander M., Grumbach K., Remy L., Rowell R., Massie B.M. Congestive heart failure hospitalizations and survival in California: patterns according to race/ethnicity. Am. Heart J. 1999; 137(5): 919–27.
- Акимова А.В., Невская А.В., Милащенко А.И., Кондрашова Е.В. Особенности анемии хронических заболеваний в терапевтическом стационаре. Вестн. урал. мед. акад. науки. 2018; 15(1): 5–11. [Akimova A.V., Nevskaya A.V., Milashchenko A.I., Kondrashova E.V. Osobennosti anemii khronicheskikh zabolevaniy v terapevticheskom statsionare. Vestn. uрал. мед. акад. науки. 2018; 15(1): 5–11. (in Russian)]
- Katra P.R., Collier T., Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A., Poole-Wilson P.A. et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. Lancet. 2003; 362(9379): 211–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13912-8
- Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. Circulation. 2003; 107(2): 223–5.
- Иванов В.П., Колесник М.О., Колесник О.М., Иванова Е.И. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодєфіцитом, клініко-прогностичне значення корекції залізодєфіциту Кардиологія: от науки к практиці. 2015; 3(16): 61–85. [Ivanov V.P., Kolesnik M.O., Kolesnik O.M., Ivanova E.I. Osoblivosti perebigu khronichnoi sertsevoi nedostatnosti z komorbidnim zalizodefitsitom, kliniko-prognostichne znachennya korektsii zalizodefitsitu Kardiologiya: ot nauki k praktike. 2015; 3(16): 61–85. (in Ukrainian)]
- Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН. Журн. Сердеч. Недостаточность. 2003; 5: 224–8. [Arutyunov G.P. Anemiya u bol'nykh s KhSN. Zhurn. Serdech. Nedostatochnost'. 2003; 5: 224–8. (in Russian)]
- Nemeth E., Preza G.C., Jung C.L., Kaplan J., Waring A.J., Ganz T. The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study. Blood. 2006; 107(1): 328–33. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2049
- Щербинина С.П., Левина А.А., Лисовская И.Л., Аттауллаханов Ф.И. Действие экзогенных антиоксидантов на антиокислительный статус эритроцитов и уровень гепсидина в крови больных с нарушениями регуляции метаболизма железа. Биомед. химия. 2013; 6: 710–8. [Shcherbinina S.P., Levina A.A., Lisovskaya I.L., Attaullakhanov F.I. Deistvie ekzogennykh antioksidantov na antiokislitel'nyi status erytrotsitov i uroven' gepsidina v krovi bol'nykh s narusheniyami regul'yatsii metabolizma zheleza. Biomed. khimiya. 2013; 6: 710–8. (in Russian)]
- Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. Curr. Opin. Hematol. 2004; 11(4): 251–4.
- Мещерякова Л.М., Левина М.М., Цыбульская А.А., Третьяков А.А., Суворова Н.Н. Особенности показателей обмена железа (гепсидина, ферритина, HIF) при смешанных анемиях. В сб. науч. труд. Тенденции развития науки и образования. По материалам XXVII междунар. науч.-практ. конференции. Самара, 30 июня 2017 г. Самара: Л-Журнал; 2017. Часть 1. [Meshcheryakova L.M., Levina M.M., Tsybul'skaya A.A., Tretyakov A.A., Suvorova N.N.

- Osobennosti pokazatelei obmena zheleza (gepsidina, ferritina, HIF) pri smeshannykh anemiyakh. V sb. nauch. trudov: Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya. Po materialam XXVII mezhdunar. nauch.-prakt. konferentsii. Samara, 30 iyunya 2017 g. Samara: L-Zhurnal; 2017. Chast' 1. (in Russian)]
25. Хруцкая М.С. Клинико-патогенетические аспекты анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В помощь практич. врачу. 2014; 3: 134–8. [Khurtskaya M.S. Kliniko-patogeneticheskie aspekty anemicheskogo sindroma u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. V pomoshch' praktikh. vrachu. 2014; 3: 134–8. (in Russian)]
  26. Бугрова И.А., Калюта Т.Ю., Корсунова Е.Н., Шварц Ю.Г. Отклонения показателей красной крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — эпидемиология, прогноз и подходы к лечению. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2014; 13(6): 62–7. [Bugrova I.A., Kalyuta T.Yu., Korsunova E.N., Shvarts Yu.G. Otkloneniya pokazatelei krasnoi krovi u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami — epidemiologiya, prognoz i podkhody k lecheniyu. Kardiovaskulyar. terapiya i profilaktika. 2014; 13(6): 62–7. (in Russian)]
  27. Кравчун П.Г., Ефремова О.А., Рындина Н.Г., Титова А.Ю. Структура анемического синдрома и особенности трофологического статуса у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Науч. ведомости БелГУ. 2013; 11(154): 102–6. [Kravchun P.G., Efremova O.A., Ryndina N.G., Titova A.Yu. Struktura anemicheskogo sindroma i osobennosti trofologicheskogo statusa u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu i khronicheskoi boleznyu pochek. Nauch. vedomosti BelGU. 2013; 11(154): 102–6. (in Russian)]
  28. Matsumoto M., Tsujino T., Lee-Kawabata M., Naito Y., Akahori H., Sakoda T. et al. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ. J.* 2010; 74(2): 301–6.
  29. Enjuanes C., Klip I.T., Bruguera J., Cladellas M., Ponikowski P., Banasiak W. et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 174(2): 268–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169
  30. Enjuanes C., Bruguera J., Grau M., Cladellas M., Gonzalez G., Meroño O. et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. ed.)*. 2016; 69(3): 247–55. DOI: 10.1016/j.rec.2015.08.018
  31. Artunc F., Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(10): 2900–8. DOI: 10.1093/ndt/gfm316
  32. Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. Кардиосоматика. 2011; 3: 29–35. [Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Uchitel' I.A. Krovotecheniya u bol'nykh s ishemicheskoi boleznyu serdca pri provedenii terapii antiagregantami. Kardiosomatika. 2011; 3: 29–35. (in Russian)]
  33. Эттингер О.А., Зеновка И.К., Гендлин Г.Е. Анемия при хронической болезни почек: роль препаратов железа. Рекомендации по ведению больных. Лечеб. дело. 2014; 4: 38–46. [Ettinger O.A., Zenovko I.K., Gendlin G.E. Anemiya pri khronicheskoi bolezni pochek: rol' preparatov zheleza. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Lecheb. delo. 2014; 4: 38–46. (in Russian)]
  34. Элмуратов Ф.Х., Разиков А.А., Рахимова М.Э., Салихова М.Ф., Гадаев А.Г. Риск нарушения почечной функции при хронической сердечной недостаточности. В сб.: Материалы III Междунар. науч.-практ. конференций. Улан-Удэ: Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления; 2015: 348–51. [Elmuradov F.Kh., Razikov A.A., Rakhimova M.E., Salikhova M.F., Gadaev A.G. Risk narusheniya pochechnoi funktsii pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. V sb.: Materialy III Mezhdunar. nauch.-prakt. konferentsii. Ulan-Ude: Vostochno-Sibirskii gosudarstvennyi universitet tekhnologii i upravleniya; 2015: 348–51. (in Russian)]
  35. Зарудский А.А., Шкилева И.Ю., Шелякина Е.В., Перуцкий Д.Н., Перуцкая Е.А. Изменение уровня гемоглобина у больных с систолической хронической сердечной недостаточностью. Журн. науч. статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2018; 20(1): 165–9. [Zarudskii A.A., Shkileva I.Yu., Shelyakina E.V., Perutskii D.N., Perutskaya E.A. Izmenenie urovnya gemoglobina u bol'nykh s sistolicheskoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. Zhurn. nauch. statei "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke". 2018; 20(1): 165–9. (in Russian)]
  36. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(2): 115–26. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
  37. Costa E., Lima M., Alves J.M., Rocha S., Rocha-Pereira P., Castro E. et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. *J. Clin. Immunol.* 2008; 28(3): 268–75. DOI: 10.1007/s10875-007-9168-x
  38. Mrug M., Stopka T., Julian B.A., Prchal J.F., Prchal J.T. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J. Clin. Invest.* 1997; 100(9): 2310–4. DOI: 10.1172/JCI119769
  39. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z., Gilbertson D.T., Collins A.J., Yusuf S. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45(3): 391–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.038
  40. Русская Л.В. Желудочно-кишечные кровотечения у больных с хронической сердечной недостаточностью и сочетанной патологией. Рос. кардиол. журн. 2008; 5(73): 31–6. [Russkaya L.V. Zheludochno-kishechnye krvotecheniya u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu i sochetannoi patologiei. Ros. kardiolog. zhurn. 2008; 5(73): 31–6. (in Russian)]
  41. Ахматов В.Ю., Печенкина М.В., Носов С.В. Особенности лабораторных показателей у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе. 2016; 1(31): 6–8. [Akhmatov V.Yu., Pechenkina M.V., Nosov S.V. Osobennosti laboratornykh pokazatelei u patsientov s khronicheskoi boleznyu pochek, nakhodyashchiesya na programnom gemodialize. 2016; 1(31): 6–8. (in Russian)]
  42. Abramov D., Cohen R.S., Katz S.D., Mancini D., Maurer M.S. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102(8): 1069–72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.058
  43. Androne A.S., Katz S.D., Lund L., LaManca J., Hudaihed A., Hryniewicz K. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003; 107(2): 226–9.
  44. Aquilani R., Opasich C., Verri M., Boschi F., Febo O., Pasini E. et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42(7): 1218–23.
  45. Амосова Е.Н., Сидорова Л.Л., Царалунга В.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией. Сердце и сосуды. 2017; 3: 71–80. [Amosova E.N., Sidorova L.L., Tsaralunga V.N. Funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoi sistemy u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu koronarnogo geneza s soputstvuyushchei zhelezodefitsitnoi anemiey. Serdtse i sosudy. 2017; 3: 71–80. (in Russian)]
  46. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D., Blum M., Keren G., Baruch R. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37(7): 1775–80.
  47. Захидова К.Х., Кулиев Ф.А. Анемия при хронической сердечной недостаточности: нерешенные проблемы лечения. Світ медицини та біології. 2013; 3: 107–12. [Zakhidova K.Kh., Kuliev F.A. Anemiya pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: nereshennyye problemy lecheniya. Svit meditsini ta biologii. 2013; 3: 107–12. (in Russian)]
  48. Eckardt K.U.; Cardiovascular risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta (CREATE) Trial. The CREATE trial — building the evidence. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (suppl. 2): S16–8. **D**