

Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Канишева И. В., Венжега В. В.
«ДонНМУ им. М. Горького» МЗ Украины, 83003, Украина, Донецк, пр-кт Ильича, д. 16

АНЕМИЯ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: анемия, железодефицит, хроническая сердечная недостаточность, диагностика, эритропоэтин, ферритин, трансферрин, гепсидин, патогенез, прогноз, лечение

Ссылка для цитирования: Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Канишева И. В., Венжега В. В.

Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(4S):4–20

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре затронуты вопросы распространенности анемии и железодефицита (ЖД) при ХСН, их влияние на течение и прогноз этого состояния. Сформулировано определение анемии и ЖД на основе оценки различных лабораторных данных. В частности, обсуждается диагностическая значимость определения сывороточного железа, ферритина сыворотки крови, коэффициента насыщения трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки крови и уровень растворимых рецепторов трансферрина. Подчеркивается важность определения уровня железа в костном мозге, хоть и являющегося «золотым стандартом» диагностики ЖД, но редко используемого в широкой клинической практике. Освещены патогенетические механизмы развития ЖД при ХСН, включая недостаток поступления железа, роль воспаления, эритропоэтина, РААС и влияние некоторых фармакологических препаратов. Описываются физиологические последствия ЖД и анемии, активация гемодинамических и негемодинамических компенсаторных механизмов, развивающихся в ответ на анемию и нередко усугубляющих течение ХСН. Особое внимание уделено современным подходам в лечении анемии и ЖД при ХСН, включая обсуждение эффективности и безопасности пероральных, внутривенно вводимых препаратов железа и стимуляторов гемопоэза.

Vatutin N. T., Taradin G. G., Kanisheva I. V., Venzheha V. V.

M. Gorky Donetsk National Medical University of the Ukraine Ministry of Health Care, Prospekt Iljicha 16, Donetsk 83003, Ukraine

ANAEMIA AND IRON DEFICIENCY IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

Keywords: anemia, iron deficiency, chronic heart failure, diagnostics, erythropoietin, ferritin, transferrin, hepcidin, pathogenesis, prognosis, treatment

For citation: Vatutin N. T., Taradin G. G., Kanisheva I. V., Venzheha V. V.

Anaemia and iron deficiency in chronic heart failure patients. Kardiologiya. 2019;59(4S):4–20

SUMMARY

This review focused on prevalence of anemia and iron deficiency (ID) in CHF and their effect on the course and prognosis of this condition. Based on evaluation of numerous laboratory data definitions of anemia and ID were suggested. Specifically, a diagnostic value of measuring serum iron, serum ferritin, transferrin saturation, total iron-binding capacity, and concentration of soluble transferrin receptors was discussed. The review highlighted the importance of measuring bone marrow iron, which is rarely used in everyday clinical practice even though this test is considered a «gold standard» of ID diagnosis. The review provided an insight into pathogenetic mechanisms of ID in CHF including insufficient iron supply, role of inflammation, erythropoietin, RAAS, and effects of some pharmacological therapies. The authors described physiological consequences of ID and anemia, activation of hemodynamic and non-hemodynamic compensatory mechanisms, which develop in response to anemia and not infrequently aggravate CHF. Special attention was paid to current approaches to treatment of anemia and ID in CHF, including a discussion of efficacy and safety of oral and intravenous dosage forms of iron and hemopoiesis stimulators.

Information about the corresponding author:

Taradin G. G., e-mail: taradin@inbox.ru

Введение

Хроническая СН представляет собой широко распространенное заболевание – на сегодняшний день это около 26 млн. населения планеты и предполагается, что в ближайшем будущем число таких больных значительно увеличится [1, 2]. Так, доля пациентов с ХСН в США, по сравнению с 2012 г., вероятней всего, воз-

растет более чем на 46% к 2030 г. [3], что связано с увеличением продолжительности жизни населения, улучшением профилактики и лечения ССЗ, и прежде всего ИБС [4, 5].

Тем не менее несмотря на значительный прогресс в методах лечения ХСН, огромное число пациентов остаются симптомными, с ограничением возможностей

выполнения физической нагрузки и высоким риском смерти. Немаловажно и то, что такие больные нередко имеют другие сопутствующие состояния, которые затрудняют лечение ХСН [6]. Пациенты с СН чаще всего страдают ИБС, АГ, хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью легких, синдромом обструктивного апноэ сна и СД. Помимо этого, в последнее время появляется все больше данных о наличии у них железодефицита (ЖД) и анемии, которые являются независимыми ФР неблагоприятного прогноза при ХСН [7–9]. Анемия при ХСН чаще обнаруживается у женщин, больных пожилого возраста и имеющих ухудшение функции почек и ассоциируется с выраженным ремоделированием миокарда, воспалением и перегрузкой объемом. Наличие анемии связано с более выраженными симптомами ХСН, худшим функциональным статусом СН, высоким риском госпитализации и снижением выживаемости [10].

По последним сведениям, терапия, нацеленная на коррекцию уровней гемоглобина (Hb), не ассоциируется с существенным улучшением течения ХСН, в то время как лечение ЖД приводит к значительному благоприятному клиническому эффекту, даже у больных без анемии [11]. В связи с этим возникает ряд обоснованных вопросов: является ли низкий показатель Hb основной терапевтической целью? Следует ли в таком случае рассматривать снижение Hb в качестве маркера тяжести основного заболевания или коморбидной патологии? Насколько оправданы мероприятия для коррекции ЖД, и какие из них являются наиболее эффективными и безопасными на сегодняшний день?

Точное понимание механизмов, посредством которых анемия и ЖД ухудшают течение ХСН, позволит выйти на более патогенетически обоснованное лечение, которое с большей вероятностью улучшит качество жизни таких пациентов и снизит риск летальных исходов. Представленный обзор посвящен вопросам определения, эпидемиологии, патогенетических аспектов, диагностики и лечения анемии и ЖД у больных ХСН.

Определение анемии и железодефицита при СН

Как было отмечено, анемия и ЖД являются одними из наиболее часто встречающихся сопутствующих состояний у больных ХСН [7, 12], которые ассоциируются с плохим клиническим статусом и неблагоприятными исходами заболевания [13]. При этом важно отметить, что наличие анемии не всегда обусловлено имеющимся ЖД, а последний может существовать и без анемии [14]. Для того чтобы дифференцировать эти состояния в клинической практике, необходимо четко понимать разницу между ними.

Согласно определению экспертов ВОЗ, анемия характеризуется, как состояние с пониженным уровнем Hb

(<130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин) [6, 15–17]. Несмотря на то, что эти значения наиболее часто используются в современных исследованиях, некоторые авторы используют другие критерии, согласно которым анемия при ХСН диагностируется при снижении Hb ≤120 г/л у мужчин и Hb ≤110 г/л у женщин [18, 19]. Соответственно, распространенность анемии среди больных ХСН существенно варьирует в зависимости от используемых референтных интервалов Hb.

У пациентов с анемией, наряду с измерением уровня Hb, определяют уровень железа в организме для подтверждения или уточнения причины анемии. Согласно определению ВОЗ, ЖД – это состояние при котором отмечается снижение содержания железа в сыворотке крови вследствие отсутствия мобилизации его из депо, а также имеются признаки нарушения поступления железа в ткани, включая эритроциты [20]. Группа международных экспертов IRON CORE в 2017 г. предложила следующую формулировку: «ЖД – состояние, связанное со здоровьем, при котором недостаток железа не соответствует потребностям организма и которое может присутствовать как с анемией, так и без нее» [21].

Распространенность анемии и железодефицита

Распространенность анемии среди пациентов с ХСН варьирует от 9 до 69,6% [12]. По результатам мета-анализа, включавшего более 150 тыс. больных СН, анемия наблюдалась в 37,2% случаев, при этом ее частота достигала 49% среди больных с острой декомпенсацией ХСН [12, 19]. Как уже отмечалось, распространенность анемии при ХСН зависит от того, какие уровни Hb использовались для ее диагностики. Так, при значении Hb <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин частота анемии составляет 16–49% [18, 22–24]. Тогда как при значениях Hb ≤120 г/л у мужчин и ≤110 г/л у женщин распространенность этого состояния снижается до 11–17% [13, 18, 25]. Согласно исследованию, проведенному в Польше, Испании и Голландии и охватившему более 1500 пациентов с ХСН с низкой ФВ (СНнФВ) ЛЖ, распространенность анемии (Hb <130 и <120 г/л для мужчин и женщин соответственно) составила 28,3% [26]. Впервые возникшая анемия при ХСН встречалась с частотой 9,6%, по данным исследования SOLVD [27], 14,2% – COMET [23] и 16,9% – Val-HeFT [18]. Согласно результатам исследований, до сих пор не удалось установить, какие именно критерии целесообразно использовать для определения анемии [7]. Также было выявлено, что гемодиализ, вызванная избытком жидкости, в 46% случаев может вызывать анемию, даже у больных ХСН без клинических признаков перегрузки жидкостью [28]. Поэтому следует отметить, что на распространенность

анемии, помимо диагностических критериев, могут влиять дополнительные факторы, к примеру, выраженность декомпенсации ХСН.

Имеются данные, свидетельствующие о высокой распространенности анемии среди пациентов с ЖД по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень железа [26]. При этом частота ЖД среди больных ХСН весьма вариабельна. Об этом свидетельствует обнаружение его у 30–50% пациентов с ХСН [29, 30] и у 70–80% – с острой СН [31, 32]. По данным других авторов, эти показатели варьируют в пределах 37–61%. Вероятнее всего, распространенность ЖД среди больных ХСН выше, по сравнению с анемией, и он встречается как в сочетании с ней, так и без [33]. Необходимо подчеркнуть, что ЖД и железодефицитную анемию (ЖДА) нередко ошибочно рассматривают как тождественные состояния [21]. По выражению А. J. Stewart Coats «не каждое состояние ЖД ассоциируется с анемией, так же, как не любая анемия ассоциируется с ЖД, поэтому врач должен быть осведомлен о вероятности ЖД даже у пациентов без анемии» [34].

Диагностика анемии и железодефицита у больных СН

Для диагностики анемии у больных в первую очередь определяют концентрацию Hb в сыворотке крови (рис. 1, шаг 2) [35]. Согласно рекомендациям ВОЗ, при легкой степени анемии уровень Hb составляет 110–129 г/л у мужчин и 110–119 г/л у женщин; при умеренной – 80–109 г/л; при тяжелой – менее 80 г/л вне зависимости от пола [17].

Для определения ЖД существует множество тестов, но при этом, к сожалению, отсутствуют единые диагностические стандарты, что осложняет разграничение ЖД от ЖДА и восприятие его, как самостоятельного состояния с отдельными клиническими последствиями [21].

К тому же не все тесты тесно коррелируют друг с другом, поскольку каждый из них характеризует разные звенья метаболизма железа [16]. Более точная оценка ЖД, ассоциированного с анемией, у больных СН может быть произведена при исследовании дополнительных показателей, представленных в таблице 1 [13, 36–38].

Для постановки точного диагноза необходимо определить содержание сывороточного железа (СЖ), ферритина сыворотки крови, коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖССК), уровень растворимых рецепторов трансферрина (РРТ) и оценить дополнительные индексы эритроцитов и ретикулоцитов (содержание гипохромных эритроцитов (ГЭ/ц) и Hb в ретикулоцитах (HbP/ц)) [26, 39–41].

Концентрация СЖ отражает баланс между количеством железа, поступающим и выделяющимся из плазмы. При отсутствии воспаления или хронических заболеваний содержание СЖ имеет сильную взаимосвязь с запасом железа в организме: 1 мг/л СЖ соответствует 10 мг тканевого. Нормальные значения СЖ у мужчин – 8,9–26,8, у женщин – 6,3–25,9 мкмоль/л [13]. При измерении СЖ следует учитывать подверженность его суточным колебаниям (в утренние часы уровень железа выше) и другим влияниям (рацион питания, переливание крови, прием железосодержащих препаратов и т. д.) [39, 41].

Сывороточный уровень ферритина прямо пропорционален накоплению железа в макрофагах и гепатоцитах. Нормальные значения сывороточного ферритина 24–336 мкг/л у мужчин и 11–307 мкг/л у женщин [13]. Однако при ХСН, как при системном хроническом воспалительном синдроме, уровень сывороточного ферритина повышается, выступая в роли неспецифического маркера воспаления, что делает определение абсолютного и функционального ЖД сложным и неточным [36]. При этом функциональный ЖД может наблюдаться при нормальном или незначительно повышенном уровне ферритина [42]. ЖД при ХСН диагностируется как абсолютный при снижении сывороточного ферритина <100 мкг/л и КНТ (СЖ/ОЖССКх100%) <20% или относительный (функциональный) – при уровне сывороточного ферритина 100–299 мкг/л и КНТ <20% [5, 6, 10, 43, 44].

Рисунок 1. Алгоритм обследования больного ХСН на предмет железодефицита/анемии



СЖ – сывороточное железо; КНТ – коэффициент насыщения трансферрина; Hb – гемоглобин, ЖД – железодефицит; NYHA – классификация сердечной недостаточности по New York Heart Association.

Рисунок адаптирован из C.S.P. Lam с соавт. (2018) [35].

Таблица 1. Лабораторные тесты для диагностики железодефицита

Параметр	Референтный интервал	Абсолютный ЖД без анемии	Абсолютный ЖД с анемией	Функциональный ЖД с и без анемии	Чувствительность, %	Специфичность, %
Депо железа в КМ	n	Отсутствие ЭКП и ретикулоэндотелиальных клеток	Отсутствие ЭКП и ретикулоэндотелиальных клеток	Низкое содержание ЭКП и нормальное количество ретикулоэндотелиальных клеток	«Золотой стандарт»	«Золотой стандарт»
Нб, г/л	М: 135–175; Ж: 120–155	N	↓/↓↓	N/↓	Слабая	Слабая
MCV, fL	М: 81–95; Ж: 82–98	N/↓	↓/↓↓	N/↓	Слабая	88,3
Ферритин, мкг/л	М: 24–336; Ж: 11–307	≈20	<15–30	N/↑	35–48	75–100
СЖ, мкмоль/л	М: 8,95–26,86; Ж: 6,27–25,96	↓	↓	↓	Слабая	Слабая
ОЖССК, мкг/л или трансферрин, мкмоль/л	44,77–71,63; 25,12–45,23	N	↑	N/↓	Слабая	Слабая
КНТ, %	≈15–50	≈30	<15	N/↓	59–88	63–78
РРТ, мг/л	1,8–4,6	↑	↑↑	↓	70–81	59–71
РРТ/ферритин	≤1,03	↑	↑↑	↑	81	83
Гепсидин, нг/мл	М: 29–254; Ж: 17–286	N	↓	↑	50–92,5	85–90
ГЭ/ц, %	<2,5	N/↑	↑	N/↑	64–78	77–78
НбР/ц	≈28–35	N/↓	↓	N/↓	53–78	53–100

КМ – костный мозг; ЭКП – эритроидные клетки-предшественники; ЖД – железодефицит; MCV – средний объем эритроцитов, в фемтолитрах (fL); СЖ – сывороточное железо; ОЖССК – бщая железосвязывающая способность сыворотки крови, КНТ – коэффициент насыщения трансферрином; РРТ – растворимые рецепторы трансферрина; ГЭ/ц – гипохромные эритроциты; НбР/ц – содержание гемоглобина в ретикулоцитах. Таблица модифицирована из I. S. Anand и P. Gupta (2018) [13].

При ЖД в сыворотке крови также повышается уровень РРТ, который, в отличие от ферритина, не изменяется под воздействием воспаления. Среди доступных параметров крови РРТ и КНТ имеют наиболее сильную корреляцию с уровнем истощения железа в костном мозге (КМ) [41, 45]. Значительным научным достижением в сфере изучения метаболизма железа было открытие в 2001 г. гепсидина – гормона, регулирующего обмен железа [46, 47]. Он модулирует ферропортин-зависимый выход железа в кровеносное русло в ответ на системный уровень и потребность в СЖ. В норме в ответ на повышение СЖ происходит увеличение экспрессии гепсидина, и наоборот, уровень гепсидина уменьшается при ЖД [48]. К сожалению, в клинической практике определение таких показателей, как РРТ, отношение РРТ к ферритину или уровня гепсидина, затруднено. Эти параметры в комплексном обследовании больных ХСН могли бы послужить более точными диагностическими показателями выявления абсолютного или относительного ЖД [49, 50].

Определение ГЭ/ц и НбР/ц является чувствительным и точным методом скрининга на ЖД [40]. Оценка НбР/ц имеет преимущество над подсчетом ГЭ/ц, так как в связи с большей продолжительностью жизни эритроци-

тов, их индексы приобретают свою диагностическую значимость лишь при манифестной форме анемии с явной клинической симптоматикой. В свою очередь, ретикулоцит, превращающийся в эритроцит спустя 1–2 дня, более точно отражает содержание в нем железа, что делает этот параметр важным дополнительным маркером ЖД [40].

«Золотым стандартом» диагностики ЖД является определение уровня железа в КМ путем изучения его аспирата, окрашенного красителем Перлса, поскольку значения костномозгового железа не подвержены изменениям при воспалении [41, 50]. Тем не менее исследование КМ в обычной клинической практике весьма ограничено из-за инвазивности метода, его дороговизны, субъективности трактовки результатов и сложности повторного выполнения [51]. По данным небольшого исследования, включавшего 37 госпитализированных пациентов с декомпенсированной ХСН и анемией, было выявлено, что даже при нормальных уровнях СЖ, ферритина и эритропоэтина (ЭПО) в 73% случаев наблюдается истощение железа в КМ [52]. Вариабельность показателей ферритина и КНТ можно частично объяснить несоответствием между содержанием железа в крови и КМ.

В недавнем исследовании N. Grote Beverborg и рабочей группы, проведенном у 42 пациентов с СНнФВ, перенесших аорто-коронарное шунтирование, при исследовании КМ у 40% (n=17) больных был диагностирован ЖД [41]. A. V. Hoffbrand и P. A. H. Moss полагают, что исследовать КМ необходимо только в тяжелых, осложненных случаях, при высоком подозрении на полное истощение депо железа в макрофагах и развивающихся эритробластах [53]. Широко используемый метод определения ЖД (ферритин <100 мкг/л и 100–299 мкг/л при КНТ <20%) имеет чувствительность 82% и специфичность 72%. Следует отметить, что среди пациентов с низким уровнем ферритина (<100 нг/мл), но нормальным КНТ (>20%), не наблюдается снижения уровня СЖ. Было выявлено, что уровень ферритина является более точным показателем определения избытка железа, чем его дефицита [13].

Этиопатогенез анемии при ХСН

Несмотря на то, что анемия является довольно распространенным состоянием у пациентов с ХСН, прямой причинно-следственной связи ни с СН, ни с другими сопутствующими заболеваниями до сих пор не установлено. В качестве самостоятельных или взаимосвязанных причин анемии были предложены следующие: дефицит железа, воспаление, роль ЭПО, фармакотерапия ХСН, гемодилюция и дисфункция КМ, среди которых наиболее достоверными уровнями доказательности обладают дефицит железа и воспаление [6, 51]. Относительно простой и удобный алгоритм определения основной причины анемии при выраженной СН предложен недавно греческой исследовательской группой E. Kaldara [51].

1. Дефицит железа

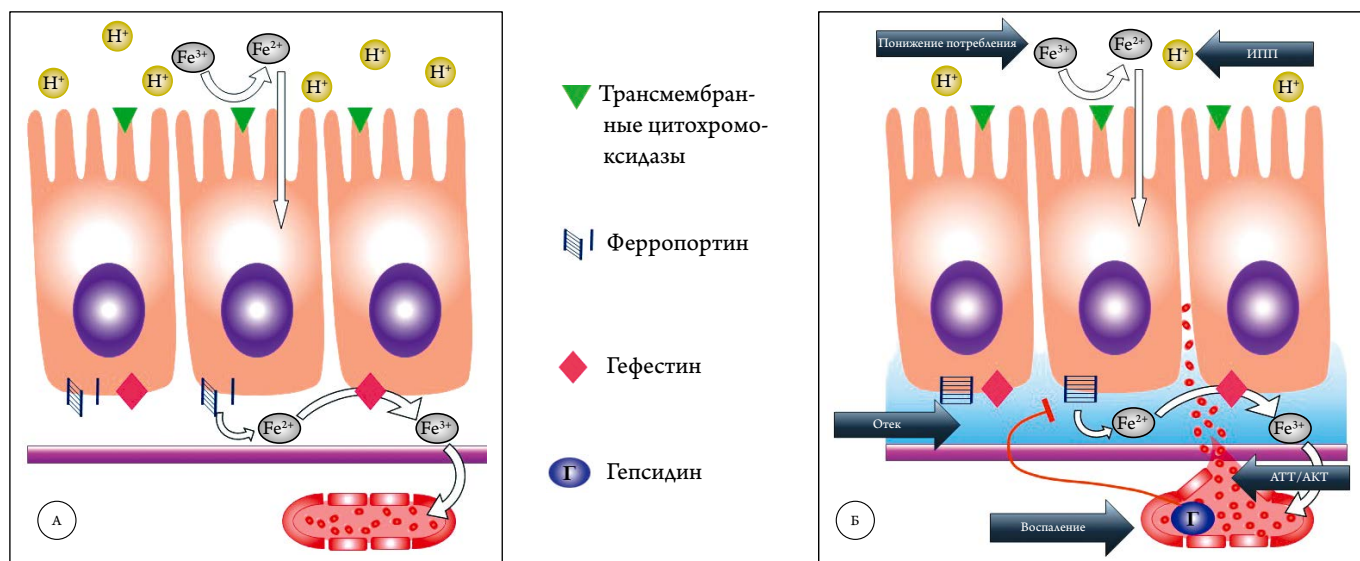
Физиология обмена железа.

Механизм обмена железа в организме не до конца изучен. Примерно 1–2 мг железа теряется ежедневно с потом и кровопотерями, при слущивании эпителиальных клеток кишечника. Чтобы компенсировать эти потери, организм поглощает с пищей примерно 1–2 мг железа в сутки, но только для образования Нб необходимо 20–25 мг железа ежедневно [54]. Для поддержания синтеза Нб и других метаболических процессов железо должно использоваться организмом повторно и строго регулироваться внутри системы [55].

Поступившее в энтероцит железо в течение нескольких часов переходит в плазму крови. В клетках слизистой оболочки кишечника излишки абсорбированного железа преобразуются в ферритин, большая часть которого вместе с клетками слущивается в просвет через 3–4 дня. Этот механизм предотвращает избыточное поглощение железа из пищи. Мобилизованное из пищи железо первоначально восстанавливается с помощью семейства мембранных цитохромов. Выход железа в плазму осуществляется посредством белка ферропортина. После предварительного окисления под действием трансмембранного белка гепестина, являющегося по структуре 50%-м гомологом церулоплазмينا, ионизированное железо в плазме связывается с трансферрином и таким образом доставляется в ткани-мишени (рис. 2А) [6, 56, 57].

После этого трансферрин удаляется из внеклеточной жидкости благодаря его связыванию с РРТ и последующим усвоением железа [58]. РРТ экспрессируются во всех клетках (кроме зрелых клеток красной крови),

Рисунок 2. Механизм всасывания железа в норме (А) и при сердечной недостаточности (Б)



ИПП – ингибиторы протонной помпы; АТТ – антитромбоцитарная терапия; АКТ – антикоагулянтная терапия. Модифицировано из G.J.L. Cunha et al. (2018) [57].

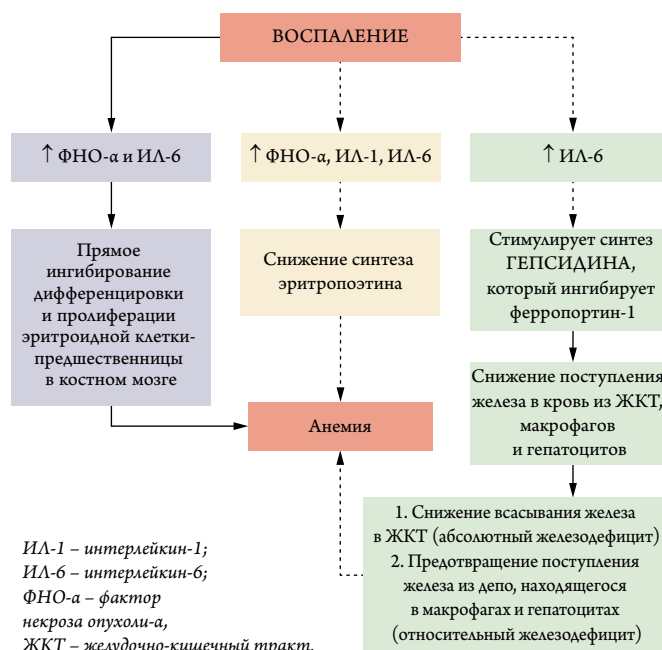
особенно в эритроблестах, гепатоцитах и мышечных клетках [59].

В первую очередь железо используется для образования Hb, дефицит которого приводит к снижению транспортировки кислорода и клиническим проявлениям анемии. Печень также накапливает большое количество железа, главным образом в виде ферритина, водорастворимой формы депо железа [38]. Наконец, в миоцитах железо принимает участие в синтезе миоглобина, который создает кислородный резерв в мышцах [58] и является кофактором для дыхательных и окислительно-восстановительных реакций в митохондриях. Перегрузка железом предотвращается путем сложно регулируемого процесса кишечного всасывания и макрофагальной рециркуляции железа. Гепсидин посредством связывания и деградации ферропортина сокращает количество железа в крови за счет уменьшения его выхода из энтероцитов или макрофагов. Основное место синтеза гепсидина – печень. Кроме того, он образуется в миеоидных клетках в ответ на появление бактериальных антигенов. Излишнее для эритропоэза железо депонируется в организме в виде двух белковых соединений – ферритина и гемосидерина [56].

Как и в общей популяции, ЖД при ХСН может возникнуть вследствие снижения поступления железа в организм, нарушения всасывания и/или увеличения потребления железа организмом. Дефицит питательных веществ при ХСН связан с уменьшением количества потребляемой пищи, обусловленным дисгезией, низким содержанием натрия в пищевом рационе, а также дисфункцией отдела гипоталамуса, ответственного за регуляцию аппетита [6]. Правожелудочковая ХСН может сопровождаться отеком слизистой тонкого кишечника и, следовательно, снижением всасывания железа. Поглощению негемового железа способствует кислое значение pH. Препараты, снижающие кислотность, в частности ингибиторы протонной помпы и антагонисты рецепторов гистамина-2 [60], уменьшают всасывание железа. Активация гепсидина – широко изученная характеристика хронических воспалительных состояний [58], и ХСН не является исключением [42]. Гепсидин, в свою очередь, ингибирует интестинальный ферропортин и блокирует тем самым выход железа в кровотока [54]. Кроме того, при частом использовании в лечении кардиологических заболеваний антиагрегационных и антикоагулянтных препаратов раздражение слизистой оболочки пищеварительного тракта может приводить к микрокровопотерям из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и, соответственно, к анемии и ЖД [6, 57] (рис. 2Б).

Переход от нормального содержания железа в организме к возникновению ЖДА состоит из двух последо-

Рисунок 3. Основные механизмы воспаления, участвующие в развитии анемии при хронической сердечной недостаточности



* – рисунок из O. Sirbu et al. (2018) [6]. Разрешение на воспроизводство рисунка любезно предоставлено Turkish Society of Cardiology.

вательных процессов: обеднение депо железа (I стадия) и последующее истощение его функционального пула в условиях продолжающихся потерь железа (II стадия). Таким образом, ЖДА развивается в результате прогрессирующего истощения функционального пула железа, что проявляется снижением уровня Hb ниже нормальных значений [61].

2. Воспаление

Воспаление является важным компонентом патогенеза ХСН и может способствовать развитию анемии посредством нескольких механизмов (рис. 3) [6].

Уровни фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1 и интерлейкина-6 (ИЛ-6) повышаются в плазме крови у пациентов с ХСН [62], чем и обусловлено снижение ЭПО. ФНО-α и ИЛ-6 непосредственно ингибируют дифференцировку и пролиферацию эритроидной клетки-предшественника в КМ [8]. ИЛ-6 стимулирует синтез гепсидина, который, в свою очередь, блокирует ферропортин, отвечающий за высвобождение железа в кровь из гастродуоденального тракта, макрофагов и гепатоцитов [63, 64]. Кишечная абсорбция, таким образом, является неполноценной и может привести к абсолютному ЖД, тогда как низкая биодоступность заблокированного железа в ретикулоэндотелиальной системе для КМ становится причиной функционального ЖД [6]. Кроме того, анемия, обусловленная застойными и, соответственно, воспалительными явлениями в печени,

ассоциирована с низкими уровнями железа и трансферрина и повышением гепсидина в плазме крови.

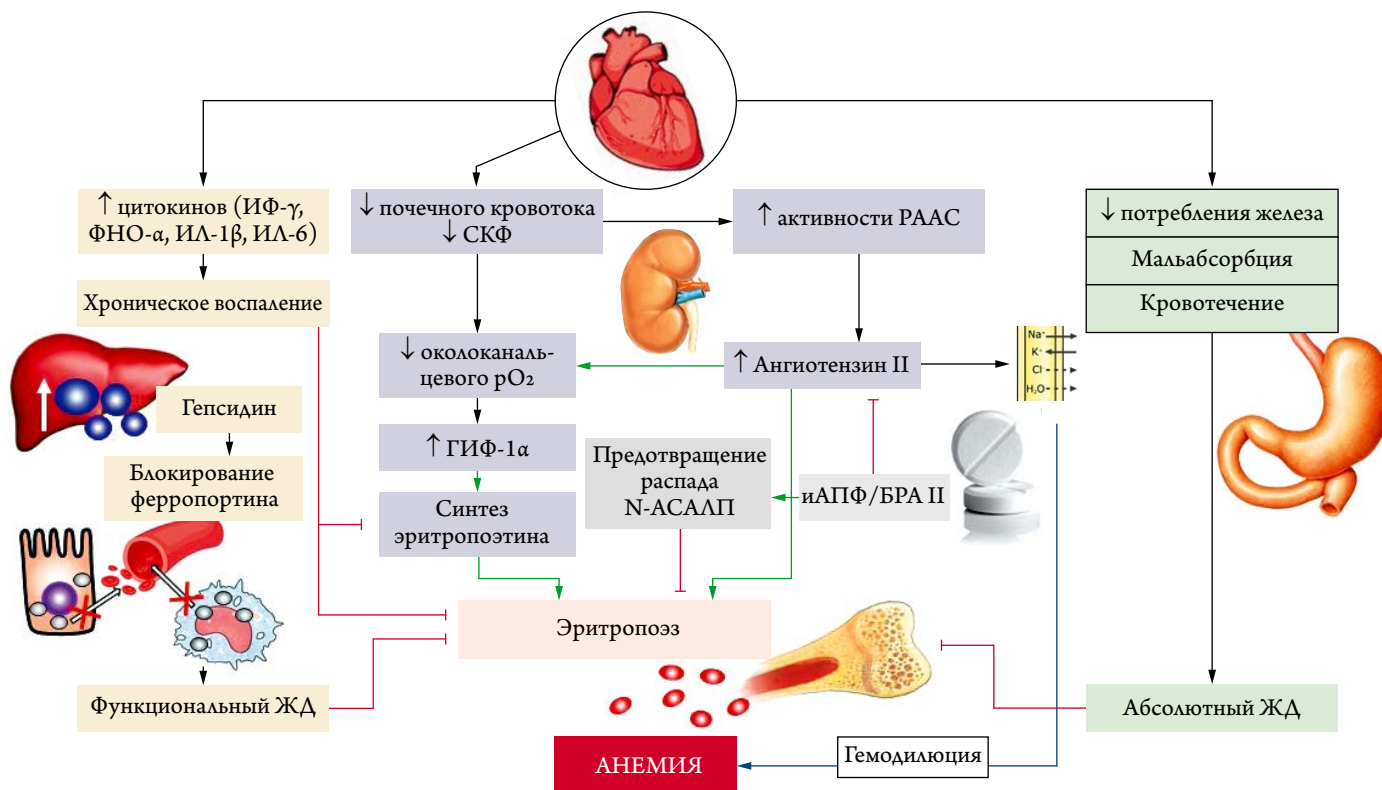
С. Orasich с соавт. [25] обнаружили конкретную причину анемии только у 64 (43%) из 148 пациентов с ХСН. Среди этиологических факторов были выявлены дефицит фолиевой кислоты, β -талассемия, почечная недостаточность, при этом ЖД зарегистрирован лишь в 6% случаев. У оставшихся 57% пациентов обнаружены активация провоспалительных цитокинов, нарушенная продукция ЭПО или неполноценное использование железа, несмотря на его нормальные запасы в организме, что свидетельствует об анемии хронических заболеваний (АХЗ, функциональный ЖД). Поэтому провоспалительное состояние и АХЗ могут быть наиболее частыми причинами анемии при ХСН [50, 65].

3. Эритропоэтин

ЭПО, стимулирующий продукцию эритроцитов, синтезируется главным образом в корковом веществе и наружном слое мозгового вещества почек специализированными околоканальцевыми фибробластами [66, 67]. Уровень ЭПО часто отклоняется от нормы при ХСН. Низкий уровень парциального давления кислорода (pO_2) – первичный стимул для синтеза ЭПО. Дисбаланс

между потребностью в кислороде и его доставкой связан со снижением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [13]. Из-за уменьшения pO_2 почек активируется фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , а также транскрипция гена ЭПО [66]. Поэтому уровни ЭПО увеличиваются пропорционально тяжести ХСН, однако это увеличение не соответствует степени анемии из-за влияния провоспалительных цитокинов на экспрессию гена ЭПО. В исследовании К.К. Zahidova [68] у 36,2% больных ХСН и анемией отмечались нормальные, у 44,8% – пониженные уровни ЭПО, а у 19% выявлялась гиперэритропоэтинемия. Также было обнаружено, что интерлейкины, ФНО- α и трансформирующий фактор роста- β ингибируют продукцию ЭПО, индуцированную гипоксией *in vitro* [25]. Кроме того, в ответ на окислительный и метаболический стрессы или поражение почек ЭПО может синтезироваться некоторыми другими типами непочечных тканей. К примеру, миокард продуцирует эритропоэтин-специфические рецепторы, стимуляция которых приводит к синтезу фактора, индуцируемого гипоксией-1 α , и активации транскрипции гена ЭПО [25]. Обнаружение высоких значений ЭПО у больных ХСН и анемией наряду с повышением N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP)

Рисунок 4. Патогенез анемии при хронической сердечной недостаточности



ИФ- γ – интерферон- γ ; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ; ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β ; ИЛ-6 – интерлейкин-6; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЖД – железодефицит; ГИФ-1 α – гипоксия-индуцируемый фактор-1 α ; N-АСАЛП – N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина-II.

Модифицировано из I.S. Anand и P. Gupta (2018) [13].

и С-реактивного белка рассматривают в качестве биохимических маркеров декомпенсации ХСН и предикторов неблагоприятного исхода [68–71].

4. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль в патогенезе ХСН и продукции ЭПО. Во-первых, АП уменьшает рО₂ путем снижения почечного кровотока и усиления гипоксии почек, тем самым стимулируя выработку ЭПО. Ангиотензин II также направленно стимулирует продукцию эритроидных клеток-предшественников в КМ [13]. Даже если эти эффекты благоприятны в предотвращении развития анемии, активация РААС представляет собой важнейший патогенетический механизм прогрессирования ХСН, и как следствие, является терапевтической целью при ее лечении. Однако прием иАПФ и блокаторов рецепторов АП приводит к умеренному снижению уровня Hb [18] путем уменьшения синтеза ЭПО, эритроидных предшественников и за счет предотвращения распада N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина, который ингибирует гемопоэз [72]. Следует отметить, что при прерывании применения иАПФ у диализных пациентов определяется повышение уровня Hb до значений, позволяющих уменьшить необходимую дозу ЭПО.

Понижение концентрации Hb также может быть следствием гемодилюции, что в основном связано с активацией РААС и задержкой натрия и, соответственно, воды, а анемия, возникающая в результате гемодилюции, имеет худший прогноз, чем «истинная» [25]. Патогенетические механизмы, задействованные в развитии ЖД и анемии, представлены на рисунке 4 [13].

5. Роль фармакологических препаратов

В стандартную терапию ХСН, помимо иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина, входят и β -АБ. В сравнении с метопрололом, применение карведилола приводит к снижению уровня Hb. Симпатическая нервная система способна влиять на эритропоэтин-секретирующие клетки, поскольку эритроидные клетки-предшественники имеют поверхностные адренергические β_1 -, β_2 - и α -рецепторы. Блокирование именно β_2 -рецепторов снижает синтез ЭПО и угнетает пролиферацию эритроидных клеток-предшественников. Если карведилол блокирует все три вида рецепторов, то метопролол действует только на β_1 -адренорецепторы и не приводит к анемии [28]. По мнению Y. Nagatomo с соавт. [73], негативное влияние карведилола на уровень Hb у больных ХСН с анемией обусловлено прямым подавлением парасимпатической активности, что отражается усилением нарушенной перфузии органов гемопоэза. Следует отметить, что СН, связанная с анемией, может приводить к стойко-

му ремоделированию ЛЖ, резистентному к терапии карведилолом.

Железодефицит может усугубляться желудочно-кишечным кровотечением, распространенным побочным эффектом антитромбоцитарных препаратов (аспирина или клопидогрела) [63]. Ингибиторы протонной помпы, обычно назначаемые для предотвращения побочных действий антитромбоцитарной терапии, дополнительно ухудшают поглощение железа за счет снижения уровня кислотности [42, 50].

Патофизиологические последствия анемии и железодефицита

Снижение оксигенации тканей при хронической анемии приводит к развитию компенсаторных механизмов: негемодинамических и гемодинамических. Двумя основными негемодинамическими механизмами являются стимуляция эритропоэза и снижение сродства Hb к кислороду. Эти быстрые и обратимые процессы обеспечивают немедленные изменения, заключающиеся в связывании и поступлении кислорода в периферическую кровь [74].

Гемодинамические компенсаторные механизмы более сложные, медленные и связаны с многочисленными неблагоприятными эффектами. Низкое количество циркулирующих эритроцитов снижает системное сосудистое сопротивление [75] за счет уменьшения вязкости крови, а низкий уровень Hb увеличивает содержание оксида азота, который непосредственно вызывает вазодилатацию [76]. Из-за снижения АД происходит опосредованная барорецепторами нейрогуморальная активация [75], идентичная той, которая наблюдается при ХСН с низким сердечным выбросом (СВ) [77]. Усиление симпатической и РААС-активности снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, что приводит к задержке натрия и расширению внеклеточного и плазменного объемов. Таким образом, тяжелая анемия сама по себе может быть причиной ХСН с высоким СВ у лиц с нормальной функцией ЛЖ. Коррекция тяжелой анемии у таких пациентов приводит к быстрой и полной регрессии СН [75]. Хотя отмеченные гемодинамические и нейрогуморальные реакции наблюдаются при тяжелых анемиях, пока неясно, способны ли и в какой степени эти механизмы активизироваться у пациентов с СНнФВ и при менее выраженной анемии. В исследовании влияния нормализации Hb на показатели гемодинамики у пациентов с ХБП и умеренной анемией выяснено, что при СВ 7,0 л/мин повышение уровня Hb с 85 до 100 г/л сопровождалось снижением СВ до 6,6 л/мин, а при последующем достижении значения 140 г/л СВ уменьшался до 5,2 л/мин, а фракция укорочения ЛЖ, в свою очередь, снижалась до 36-33-29% соответственно [78]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что повы-

шение Hb у пациентов с СНнФВ увеличивает системное сосудистое сопротивление, постнагрузку на ЛЖ и приводит к снижению ФВ ЛЖ. Выявленная закономерность может объяснить наблюдаемую обратную связь между уровнем Hb и ФВ ЛЖ [25, 79, 80]. Эти результаты проясняют, казалось бы, парадоксальное наблюдение: почему коррекция анемии у пациентов с СНнФВ не улучшает исходы заболевания [13].

Представляют интерес данные исследования почти 1200 больных СН, посвященного изучению соотношения анемии, содержания железа и толерантности к физической нагрузке у больных СН с сохраненной (>50%), промежуточной (40–50%) и низкой (<40%) ФВ ЛЖ, а также влияния ЖД на исход заболевания [81]. Общая распространенность ЖД среди всех больных составила 53%, причем в группе больных с СНнФВ он отмечался у 50% больных, с промежуточной ФВ – у 61% и с сохраненной ФВ – у 64%. При проведении теста с физической нагрузкой выявлено ограничение способности ее выполнения в группе больных с ЖД, даже больше, чем среди пациентов с анемией, не вызванной ЖД. При сравнении влияния ЖД на показатели эргоспирометрии отмечено, что он ассоциировался с низкой выполняемостью физических нагрузок во всех группах больных, независимо от значений ФВ ЛЖ [81].

В связи с существенной ролью железа в многочисленных процессах (обеспечение нормальной функции клетки, энергетический обмен, передача клеточного сигнала, экспрессия генов, регуляция клеточного роста и дифференцировки [44]) в последнее время пристальное внимание уделяется изучению его содержания и функции в миокарде. На основании определения содержания железа в сердечной мышце появился даже термин «миокардиальный ЖД» (МЖД), который не всегда зависит от системного ЖД и тем более от наличия и выраженности анемии [82]. V. Melenovsky с соавт. выполнили непосредственный анализ содержания железа в ткани миокарда и оценку митохондриальной функции у больных СН [83]. Как было продемонстрировано ранее [84], содержание железа в ткани ЛЖ было существенно ниже в миокарде больных СН по сравнению с донорскими органами без СН вне зависимости от анемии [83]. МЖД ассоциировался с более выраженной коронарной патологией, сопровождался снижением активности аконитазы и цитратсинтазы, так же, как и уменьшенной экспрессией протективных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы-2) от воздействия реактивных радикалов кислорода, свидетельствуя о том, что МЖД может вносить свой вклад в ухудшение имеющейся митохондриальной дисфункции, которая отмечается при СН [83].

Эти результаты согласуются с данными работы M. F. Hoes с соавт. [85], в которой обнаружены сниже-

ние продукции энергии и контрактильная дисфункция кардиомиоцитов у больных с ЖД. Клетки, обработанные хелатором железа дефероксамином, демонстрировали пониженную активность митохондриальных комплексов, содержащих железо-серные кластеры, а также существенное снижение уровня клеточной АТФ и контрактильную дисфункцию. Любопытно, что добавление трансферрин-связанного железа приводило к восстановлению всех функциональных и морфологических изменений [85]. В другом исследовании отмечено, что истощение внутриклеточного содержания железа является губительным для функционирования кардиомиоцитов и скелетных миоцитов, приводя к ускоренному апоптозу и сниженной жизнеспособности клеток [86].

Влияние анемии на прогноз и качество жизни у пациентов с ХСН

В ряде работ было установлено, что анемия связана с тяжестью СН и является предиктором как госпитализации, так и смертности больных. Исследования продемонстрировали увеличение краткосрочной и долгосрочной смертности в 1,5–2 раза при наличии анемии независимо от других клинических показателей. Прогноз СН ухудшается еще в большей степени при наличии анемии и кардиоренального синдрома [7]. В исследовании пациентов с СНнФВ установлено, что сердечная и почечная недостаточность в сочетании с анемией являются «смертельной комбинацией» (т.н. «кардиоренальный анемический синдром») [50, 87].

Ранее взаимосвязь между ЖД и СН рассматривалась исключительно в контексте анемии. Однако после того, как стало понятно, что снижение уровня Hb является конечным результатом длительного процесса истощения запасов железа в организме, исследования стали фокусироваться на взаимосвязи развития СН и ЖД без анемии [7, 88].

В проспективном исследовании D. O. Okonko с соавт. [89] были обследованы 157 пациентов с ХСН, среди которых анемия была выявлена в 39% случаев. АХЗ обнаружена у 26% пациентов, ЖДА – у 16%, а их сочетание – еще у 16%. Установлено, что гомеостаз железа нарушался преимущественно за счет функционального ЖД. Кроме того, АХЗ и/или ЖДА регистрировались у 16, 72 и 100% пациентов, имеющих СН I–II, III и IV ФК NYHA соответственно, что свидетельствует о корреляции выраженности анемии с тяжестью ХСН. Также сообщается, что ЖД связан с низкой толерантностью к физической нагрузке и независимо увеличивает риск смерти даже в большей степени, чем анемия [89].

Исследование, выполненное E. A. Jankowska с соавт. [14], продемонстрировало аналогичные результаты –



форсига
(дапаглифлозин)



1 раз в день
сигдуолонг
(дапаглифлозин + метформин
пролонгированного действия)

ДЕЙСТВУЙ! НЕ ЖДИ!

**ГЛЮКОЗА УХОДИТ,
РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ**



Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полными инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов.

ООО «АстраЗенека Фармасытикалз»: 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +74957995699, факс: +74957995698 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-4853. Дата одобрения: 24.12.2018. Дата истечения: 24.12.2020.

AstraZeneca

ЖД независимо от наличия анемии оказывает негативное влияние на прогноз у больных ХСН. В исследование было включено 546 пациентов со стабильной ХСН. Распространенность ЖД среди всех больных ХСН составила $37 \pm 4\%$ [$\pm 95\%$ доверительный интервал (ДИ)]. Одной из важных находок этого исследования стала высокая распространенность ЖД среди пациентов без анемии, которая составила 32% ($p < 0,001$). Кроме того, сообщается о показателях, которые ассоциируются с ЖД у пациентов с ХСН: женский пол, тяжелый ФК по NYHA, высокие уровни NT-proBNP и С-реактивного белка (во всех случаях $p < 0,05$). Трехлетняя выживаемость среди пациентов с ЖД составила 59% (95% ДИ: $51-67\%$), а без ЖД – 71% (95% ДИ: $66-77\%$, $p = 0,0006$) [11]. По результатам исследования М. Tkaczyszyn [30], опубликованных в 2018 г., ЖД выявлялся у 75% больных с СН и анемией и у 36% больных без анемии. ЖД был распространен вне зависимости от наличия анемии или индексов эритроцитов. Авторы обнаружили, что неблагоприятное воздействие ЖД на долгосрочный прогноз у больных СН частично независимо от гематологических изменений, оцениваемых по снижению уровня Hb и изменению индексов эритроцитов [30].

По данным исследования RAID-HF [90], в котором наблюдались в течение одного года 505 больных с СНнФВ и ЖД, а также 418 пациентов с СНнФВ без ЖД, лица с ЖД имели более высокие показатели долгосрочной смертности по сравнению с теми, у кого отмечался нормальный уровень железа ($19,5$ и $13,7\%$ соответственно, $p = 0,02$). Кроме того, у больных СН и ЖД отмечено ухудшение качества жизни. Стоит отметить, что лишь меньшая часть ($9,3\%$) пациентов с ЖД получали добавки железа и только $4,7\%$ – внутривенно. Авторы делают вывод о необходимости определения ЖД у больных СН даже без анемии для идентификации пациентов, имеющих высокий риск смертности [90].

С другой стороны, есть наблюдения, свидетельствующие, что связь между ЖД и смертностью при ХСН отсутствует, хотя следует отметить, что в одном исследовании [91] диагноз СН устанавливался путем опроса пациентов, и тяжесть СН не оценивалась согласно ФК NYHA и уровням NT-proBNP.

В цитированном выше международном исследовании [26], включавшем 1506 пациентов с ХСН, ЖД был выявлен у половины (753) больных, причем он чаще регистрировался у пациентов с анемией, чем среди пациентов без анемии ($61,2$ и $45,6\%$, $p < 0,001$). По результатам анализа выживаемости Каплана-Мейера, ЖД был определен как независимый предиктор смертности при ХСН.

У госпитализированных пациентов дефицит железа повышает риск повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки, увеличивает вероятность всех

причин смерти или нефатальных сердечно-сосудистых событий (ОКС, тяжелая аритмия или инсульт) [50, 92].

Лечение

Вследствие четкой связи между анемией/ЖД и снижением качества жизни и повышенной смертности больных ХСН возник оправданный интерес поиска наиболее эффективных лечебных методов. Предполагалось, что лечение анемии могло бы разорвать порочный круг, представленный кардиоренальным анемическим синдромом, ключевым событием усиления ответа на проводимую терапию ХСН [6].

1. Пероральные препараты железа

Пероральные соли железа, к примеру, сульфат железа, часто используются у пациентов с ЖД из-за удобства применения и их низкой стоимости. Однако они не являются препаратами выбора при СН в связи с частыми побочными эффектами со стороны ЖКТ, снижением гастроинтестинального всасывания из-за взаимодействия с пищей и другими препаратами, дальнейшего ограничения абсорбции благодаря интестинальному отеку слизистой и замедленного действия [7]. Ретроспективное исследование E. D. Niehaus с соавт. [93] продемонстрировало, что лечение пациентов с СН пероральными формами железа может восполнять его запасы подобно терапии парентеральным железом. В плацебо-контролируемом исследовании IRONOUT-HT также изучался эффект пероральных препаратов железа на толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с СНнФВ ($< 40\%$) при абсолютном и функциональном ЖД [94]. Согласно результатам исследования пероральные формы железа в частности, полисахарид железа оказывают слабый эффект на восстановление уровня железа и не улучшают толерантность к физической нагрузке.

2. Внутривенные препараты железа

Внутривенные препараты железа (ВВПЖ) привлекли внимание специалистов благодаря отсутствию проблем, связанных с абсорбцией, и быстрому наступлению эффекта по сравнению с лечением пероральными формами железа. В исследованиях часто применяемые ВВПЖ, такие как сахарат, декстран, глюконат и карбоксимальтозат железа, оказывают различные эффекты. Клинических исследований по сравнению этих препаратов крайне мало [95]. У животных, получавших декстран железа и глюконат железа, в отличие от особей, которым назначались карбоксимальтозат железа и сахарат железа, наблюдался подъем маркеров окислительного стресса и воспаления, развивалась гипотензия, ухудшались функция почек и печени [96]. Кроме того, при использовании ВВПЖ, содержащих лиганды декстрана, могут

иногда наблюдаться анафилактические реакции [95]. Также необходимо отметить, что ВВПЖ нельзя назначать при наличии у пациента активной инфекции, так как несмотря на то, что железо необходимо для нормального иммунного ответа, чрезмерное увеличение его уровня приводит к ослаблению функции Т-клеток и нейтрофилов [97].

Сахароза железа была протестирована в исследованиях FERRIC-HF [98] и IRON-HF [99], в которых отмечено улучшение функциональных возможностей больных вне зависимости от наличия анемии на момент начала исследования. Однако число больных, включенных в эти исследования, было ограниченным (35 и 18 больных соответственно), а период наблюдения был коротким (16 нед. и 3 мес. соответственно).

Доказательства благоприятных эффектов лечения ВВПЖ пациентов с СН в основном получены в исследованиях с карбоксимальтозатом железа – FAIR – HF [100] и CONFIRM-HF [101]. В наиболее крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) FAIR–HF с участием российских центров изучалась эффективность лечения карбоксимальтозатом железа (Феринжент®) у пациентов с ХСН и ЖД вне зависимости от наличия анемии. Пациенты с СН II–III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ были распределены в группы, принимающих ВВПЖ или плацебо в соотношении 2:1 [100]. К 24-й нед. исследования наблюдалась существенная положительная динамика симптомов СН среди больных, получавших ВВПЖ, по общей оценке состояния самими пациентами и выраженности СН по ФК NYHA. Кроме того, улучшились показатели теста 6-мин ходьбы, Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией и Европейского опросника по пяти основным аспектам качества жизни (EQ-5D). В исследовании FAIR – HF введение карбоксимальтозата железа (Феринжент®) по сравнению с контролем приводило к достоверному улучшению клинического состояния уже после второй инъекции. В целом 50% пациентов, получавших Феринжент®, и лишь 28% группы контроля отметили значительное улучшение клинического состояния. Изменение ФК СН до первого было достигнуто у 47% больных при 30% в группе контроля. Увеличение дистанции 6-мин ходьбы составило 39 м (8 м в группе контроля), а скорость клубочковой фильтрации увеличилась на 4 мл/мин/1,73 м², что свидетельствует об улучшении функции почек [100]. При этом во время терапии не отмечено серьезных побочных эффектов, что позволило рекомендовать подобное лечение больным ХСН с ЖДА [34, 43, 100, 102–104].

В исследовании CONFIRM-HF было также изучено влияние карбоксимальтозата железа на функциональное состояние пациентов с симптомами СН и ФВ $\leq 45\%$

[101]. Кроме улучшения основного конечного показателя по результатам теста 6-мин ходьбы, это исследование продемонстрировало снижение числа госпитализаций в связи с прогрессированием СН у пациентов, получавших ВВПЖ, по сравнению с группой плацебо. В группах больных к 24-й нед. значительно повышались уровни СЖ, КНТ и Нб, а к 52-й нед. достигался стойкий благоприятный эффект без увеличения риска побочных реакций. Кроме того, лечение ВВПЖ улучшает функцию почек, оцениваемую по увеличению скорости клубочковой фильтрации, у больных СН и ЖД [105].

В исследовании EFFECT-HF [106] в качестве объективного критерия оценки толерантности к физической нагрузке использовалась сердечно-легочная нагрузочная проба у пациентов с симптомной СН, ФВ $\leq 45\%$ при оптимальной медикаментозной терапии и подтвержденным ЖД. Основным конечным показателем было изменение параметров пикового потребления кислорода от исходных значений к 24-й нед. наблюдения при лечении стандартной терапией СН и введении карбоксимальтозата железа у пациентов с СН. Но так как дизайн этого исследования предусматривал метод подстановок, то окончательные показатели изменения пикового потребления кислорода не могут считаться точными.

По итогам мета-анализа S.D. Anker с соавт. [104], посвященного изучению данных четырех двойных слепых РКИ у больных с СНнФВ и ЖД (FER-CARS-01, FAIR-HF [100], EFFICACY-HF и CONFIRM-HF [101]), отмечается их главный позитивный результат: лечение ВВПЖ ассоциируется с низкими уровнями повторных госпитализаций и смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Терапия ВВПЖ не сопровождалась повышенным риском побочных эффектов по сравнению с группой плацебо. В российских рекомендациях по лечению анемии и дефицита железа у пациентов с СН отмечается, что полученные данные позволяют рекомендовать Феринжент® для лечения больных ХСН с ЖДА (IIa B) [43]. Согласно руководству Европейского общества кардиологов внутривенное введение карбоксимальтозата железа следует рассматривать у симптомных больных СНнФВ и ЖД (сывороточный ферритин <100 мкг/л или в интервале 100–299 мкг/л при насыщении трансферрина $<20\%$) для уменьшения выраженности симптомов СН, улучшения выполняемости физической нагрузки и качества жизни (IIa A) [10].

Как отмечалось, дефицит витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты также рассматривают в качестве потенциальной причины анемии при СН. Однако в доступных на данный момент результатах исследований у пациентов с СН редко наблюдалась анемия, вызванная дефицитом В₁₂/фолиевой кислоты [107]. Кроме того, нет данных, которые свидетельствовали бы об уменьшении риска сердечно-

сосудистых событий при заместительной терапии этими витаминами [108].

Одним из возможных методов лечения анемии при СН является переливание крови, но его применение ограничено случаями тяжелой анемии и ассоциировано с существенными рисками осложнений (подавление иммунной системы, предрасположенность к инфекционным заболеваниям, перегрузка железом и сенсибилизация к лейкоцитарным антигенам) [109]. Поэтому от переливания крови следует воздержаться в качестве долгосрочного метода и если его использовать, то только в острую фазу тяжелой анемии [6, 7].

3. Препараты, стимулирующие эритропоэз

Впервые о благоприятных исходах применения ЭПО и ВВПЖ у 26 пациентов с тяжелой СН и анемией сообщили D. S. Silverberg с соавт. в 2000 г. [110]. В этом ретроспективном исследовании среди пациентов, получавших ВВПЖ и ЭПО, было выявлено улучшение класса СН по NYHA, увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение частоты госпитализации и снижение потребности в применении диуретиков.

В период с 2000 по 2010 г. эффективность влияния препаратов, стимулирующих эритропоэз (ПСЭ), на повышение уровня Hb тестировалась в 13 неконтролируемых и плацебо-контролируемых РКИ. В большинстве исследований было выявлено симптоматическое улучшение при использовании ПСЭ [13]. В 2011 г. D. Kotecha с соавт. [111] опубликовали результаты мета-анализа, основанного на изучении 11 РКИ с участием 794 пациентов с СН и анемией, у которых сравнивалось применение ПСЭ и плацебо длительностью 2–12 мес. Девять исследований были плацебо-контролируемыми и пять – двойными-слепыми. В 5 исследованиях применялся ЭПО, а в 6 – дарбэпоэтин альфа. В целом ПСЭ увеличивали продолжительность выполняемой физической нагрузки и дистанцию теста 6-мин ходьбы. Частота госпитализаций, связанных с СН, уменьшилась на 44% ($p=0,005$) при лечении ПСЭ, однако снижение смертности по всем причинам (42%) имело пограничную достоверность ($p=0,047$). Побочные эффекты ПСЭ наблюдались редко без существенного увеличения АГ (отношение шансов (ОШ) 1,37; 95% ДИ: 0,65–2,87; $p=0,41$); инсульта (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,52–5,62; $p=0,38$); ИМ (ОШ 0,67; 95% ДИ: 0,28–1,61; $p=0,37$) и тромбоэмболических событий (ОШ 0,60; 95% ДИ: 0,17–2,11; $p=0,43$). Однако следует отметить, что в самом крупном из этих исследований STAMINA-HF ($n=319$), несмотря на увеличение уровня Hb и улучшение продолжительности физической нагрузки, применение дарбэпоэтина не сопровождалось улучшением качества жизни и ФК по NYHA [112].

Обнадеживающие результаты приведенных исследований были поставлены под сомнение опубликованными в 2013 г. данными крупного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ RED-HF, которое включало 2278 пациентов с СНнФВ II–IV ФК по NYHA, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и анемией (Hb 90–120 г/л), получавших рекомендованную терапию СН [113]. Больные были распределены по группам, в которых назначался дарбэпоэтин альфа до достижения уровня Hb 130 г/л или плацебо, в соотношении 1:1. Преимущество терапии дарбэпоэтином отсутствовало во всех предварительно отобранных подгруппах. Важным результатом явилось обнаружение более высокой частоты тромбоэмболических событий при использовании дарбэпоэтина (13,5%) по сравнению с группой плацебо (10,0%; $p=0,01$), а также фатальных и нефатальных инсультов (3,7 и 2,7%) [113]. Принимая во внимание результаты последних исследований и высокую стоимость ПСЭ, эти препараты не рекомендуются для лечения анемии пациентов с СН [10, 43]. В частности, согласно рекомендациям ОССН – РКО – РНМОТ [43] эритропоэтин не должен применяться в лечении больных ХСН даже при сниженном уровне гемоглобина (III A).

Заключение

В последние годы все больше внимания медицинской общественности уделяется роли коморбидной патологии при ХСН. Не случайно в недавних рекомендациях Европейского общества кардиологов [10] и Российского кардиологического общества по ведению больных с острой декомпенсированной и ХСН [43] разделы, посвященные коморбидной патологии, весьма значительны по размеру.

Наряду с воспалением и нейрогуморальной активацией анемия и ЖД являются одними из наиболее распространенных состояний при ХСН, частота которых достигает 70% случаев. Если определение анемии, степени ее выраженности базируются на оценке значений уровня Hb, то диагностика ЖД требует учета не только уровня СЖ, но и определения дополнительных параметров, включая оценку концентрации ферритина и КНТ. При этом, учитывая негативное влияние ЖД у больных СН на прогноз и качество жизни, считается целесообразным проведение всем больным ХСН обследования на выявление дефицита железа для обоснованного и адекватного восполнения его нехватки.

Среди методов коррекции анемии и ЖД при, казалось бы, широком диапазоне терапевтических возможностей в настоящее время получены обнадеживающие результаты лечения лишь с помощью ВВПЖ. Оральные препараты железа, ПСЭ имеют ряд ограничений и неблагоприятных побочных эффектов, ограничивающих их широкое применение в клинической

практике. Очевидно, необходимо проведение дальнейших исследований по изучению эффективности и переносимости как различных форм препаратов железа, так и ПСЭ, учитывая патогенетические особенности ЖД, наличие сопутствующих заболеваний и состояние функции ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Savarese G, Division of Cardiology, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, Lund LH, Division of Cardiology, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):7. DOI: 10.15420/cfr.2016.25:2
2. Shlyakhto E. V. Cardiology. National guidelines. Short edition. 2nd ed. – М.: GEOTAR-Media; 816 p. [Russian: Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 816 с.] . ISBN 978-5-9704-4387-3
3. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement from the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
4. López-Sendón J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011;33(4):363–9. Av. at: <https://www.medicographia.com/2012/02/the-heart-failure-epidemic/>.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
6. Sirbu O, Floria M, Dascalita P, Stoica A, Adascalitei P, Sorodoc V et al. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2018;20(1):52–9. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634
7. Cavusoglu Y, Altay H, Çetiner M, Güvenç TS, Temizhan A, Ural D et al. Iron deficiency and anemia in heart failure. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2017;45(Suppl 2):1–38. DOI: 10.5543/tkda.2017.79584
8. Vatutin N. T., Sklyannaya E. V., Kirienko T. S. Anemia in patients with chronic heart failure. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2004;3:111–6. [Russian: Ватутин Н. Т., Склянная Е. В., Кириенко Т. С. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Украинский кардиологический журнал. 2004;3:111–6]
9. Westphal JG, Bekfani T, Schulze PC. What's new in heart failure therapy 2018? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2018;27(6):921–30. DOI: 10.1093/icvts/ivy282
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
11. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(3):201–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.023
12. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(10):818–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061
13. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
14. Jankowska EA, Rozentritt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2010;31(15):1872–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq158
15. Von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: Can we treat? What to treat? *Heart Failure Reviews*. 2012;17(2):203–10. DOI: 10.1007/s10741-011-9283-x
16. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Calabrò A, Campagna MS, Gallotta M et al. Effects of β -erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *American Heart Journal*. 2007;154(4):645.e9–645.e15. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.07.022
17. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Av. at: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
18. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A et al. Anemia and Change in Hemoglobin Over Time Related to Mortality and Morbidity in Patients with Chronic Heart Failure: Results From Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112(8):1121–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512988
19. Tang WHW, Yeo PSD. Epidemiology of Anemia in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2010;6(3):271–8. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.03.007
20. World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Av. at: https://www.who.int/nutrition/publications/fr/ida_assessment_prevention_control.pdf.
21. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(10):1068–78. DOI: 10.1002/ajh.24820
22. Adams KF, Patterson JH, Oren RM, Mehra MR, O'Connor CM, Piña IL et al. Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: Results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *American Heart Journal*. 2009;157(5):926–32. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.01.012
23. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *European Heart Journal*. 2006;27(12):1440–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl012
24. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM et al. Anemia and Outcomes in Patients with Heart Failure: A Study From the National Heart Care Project. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(19):2237–44. DOI: 10.1001/archinte.165.19.2237
25. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2005;26(21):2232–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi388
26. Klip IJT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international

Конфликт интересов не заявлен. Представленная работа не имела никаких источников финансирования, явных или скрытых проявлений интересов коммерческого характера со стороны государственных органов, академической среды, международных организаций, фармакологических компаний и других организаций и фондов, а также частных лиц.

- pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013;165(4):575-582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
27. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(3):391-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.038
28. Androne A-S, Katz SD, 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. PMID: 12538419
29. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B et al. Iron Deficiency Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients with Systolic Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(11):899-906. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.08.003
30. Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Enjuanes C, Moliner-Borja P et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure: Iron deficiency and red cell indices in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):114-22. DOI: 10.1002/ehf.820
31. Van Aelst LNL, Abraham M, Sadoune M, Lefebvre T, Manivet P, Logeart D et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up: Iron in AHF and CHF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(8):1075-6. DOI: 10.1002/ehf.837
32. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebel S, Baguet J-P, Hanon O et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(9):984-91. DOI: 10.1002/ehf.139
33. Wong CCY, Ng ACC, Kritharides L, Sindone AP. Iron Deficiency in Heart Failure: Looking Beyond Anaemia. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(3):209-16. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.06.827
34. Stewart Coats AJ. Intravenous ferric carboxymaltose for heart failure with iron deficiency: Editorial comment. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):134-5. DOI: 10.1002/ehf.1027
35. Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J, on behalf of the IRON CORE Group. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance: Iron deficiency in CHF: case and practical guidance. *ESC Heart Failure*. 2018;5(5):764-71. DOI: 10.1002/ehf2.12333
36. Von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(11):659-69. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.109
37. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index for the Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia A Meta-Analysis. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;138(5):642-9. DOI: 10.1309/AJCP16NTXZLZFAIB
38. Wish JB. Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(Supplement 1):S4-8. DOI: 10.2215/CJN.01490506
39. Andreichev N. A., Baleeva L. V. Iron deficiency and iron deficiency anemia. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2009;2(3):60-5. [Russian: Андреев Н. А., Балева Л. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия. Вестник современной клинической медицины. 2009;2(3):60-5]
40. Rehu M, Ahonen S, Punnonen K. The diagnostic accuracy of the percentage of hypochromic red blood cells (%HYPOM) and cellular hemoglobin in reticulocytes (CHr) in differentiating iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(19-20):1809-13. DOI: 10.1016/j.cca.2011.06.004
41. Grote Beverborg N, Klip IJ, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(2):e004519. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519
42. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(11):827-34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377
43. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(S6):8-164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Бергамбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
44. Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(1):81-93. DOI: 10.1080/03007995.2017.1394833
45. Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, Mazur G, Butrym A, Kalicinska E et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2015;182:517-22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.006
46. Vidyborets S. V., Sergienko A. V., Popovich Yu. Yu. Hepcidin-as a Central regulator of iron metabolism. *Ukrainian journal of Hematology and blood transfusion*. 2011;5(2):5-9. [Russian: Выдыборец С. В. Сергиенко А. В., Попович Ю. Ю. Гепсидин – как центральный регулятор метаболизма железа. Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. 2011;5(2):5-9]
47. Levina A. A., Kazyukova T. V., Tsvetaeva N. V., Sergeeva A. I., Mamukova Yu. I., Romanova E. A. et al. Hepsidin as regulator of iron homeostasis. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky*. 2008;87(1):11. [Russian: Левина А. А., Казюкова Т. В., Цветаева Н. Т., Сергеева А. И., Мамукова Ю. И., Романова Е. А. и др. Гепсидин, как регулятор гомеостаза железа. Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2008;87(1):11]
48. Nemeth E, Ganz T. The Role of Hepcidin in Iron Metabolism. *Acta Haematologica*. 2009;122(2-3):78-86. DOI: 10.1159/000243791
49. van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, Laarakkers CMM, van Riel PLCM, van Ede AE et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(12):3672-80. DOI: 10.1002/art.30623
50. Stuklov N. I. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651-60. [Russian: Стуков Н. И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):651-60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660
51. Kaldara E, Malliaras K, Barbarousi D, Kapelios CJ, Vakrou S, Tachliabouris I et al. A Novel Simple Diagnostic Algorithm for Rapid and Accurate Detection of Anemia Etiology in Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2018;24(11):806-7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.09.018
52. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2485-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034
53. Hoffbrand AV, Moss PAH. Hoffbrand's essential haematology. – Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 27-40 p. ISBN 978-1-118-40867-4
54. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *International Journal of Hematology*. 2018;107(1):16-30. DOI: 10.1007/s12185-017-2373-3
55. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. In *A Systems Biology Approach to Blood*. t. 844. – NY:Springer New York, 2014. – P.201-25. ISBN: 978-1-4939-2094-5. DOI: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10. In: *A Systems Biology Approach to Blood* Corey SJ, Kimmel M, Leonard JN, editors -New York, NY: Springer New York;
56. Volkova S. A., Borovkov N. N. Fundamentals of clinical Hematology: a training manual. -N. Novgorod: Publishing house of Nizhny Novgorod state medical Academy; 400 p. [Russian: Волкова С. А., Боровков Н. Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. – Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2013. – 400с]. ISBN 978-5-7032-0882-3

57. Cunha GJL, Rocha BML, Menezes Falcão L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;52(1):1–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.04.013
58. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hcpidin and regulation of body iron metabolism. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006;290(2):G199–203. DOI: 10.1152/ajp-gi.00412.2005
59. Ponka P, Lok CN. The transferrin receptor: role in health and disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1999;31(10):1111–37. PMID: 10582342
60. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152(4):821–829.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.023
61. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood*. 1998;92(8):2934–9. PMID: 9763580
62. Gunawardena S, Dunlap ME. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2012;9(4):319–27. DOI: 10.1007/s11897-012-0112-x
63. Silverberg D, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):14056–74. DOI: 10.3390/ijms160614056
64. Solomakhina N. I., Nakhodnova E. S., Ershov V. I., Belenkov Yu. N. The Role of Hcpidin in Formation of Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Elderly and Old Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2018;58(3):20–7. [Russian: Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Ершов В. И., Беленков Ю. Н. Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(3):20–7]. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10094
65. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2009;1790(7):682–93. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.08.006
66. Souma T, Suzuki N, Yamamoto M. Renal erythropoietin-producing cells in health and disease. *Frontiers in Physiology*. 2015;6:167. DOI: 10.3389/fphys.2015.00167
67. Montero D, Haider T, Flammer AJ. Erythropoietin response to anaemia in heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(1):7–17. DOI: 10.1177/2047487318790823
68. Zahidova KK. Indexes of the erythropoietin level in the blood plasma of chronic heart failure patients with anemia. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2018;29(1):11–7. DOI: 10.1515/jbcpp-2016-0102
69. George J, Patal S, Wexler D, Abashidze A, Shmilovich H, Barak T et al. Circulating Erythropoietin Levels and Prognosis in Patients with Congestive Heart Failure: Comparison With Neurohormonal and Inflammatory Markers. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(11):1304–9. DOI: 10.1001/archinte.165.11.1304
70. Solomakhina N. I., Nakhodnova E. S., Belenkov Yu. N. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Comparative characteristics of ferrokinetic parameters and their relationship with inflammation in late middle-aged and elderly patients with CHF. *Kardiologiya*. 2018;58(8):58–64. [Russian: Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Беленков Ю. Н. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(8):58–64]. DOI: 10.18087/cardio.2472
71. Welsh P, Kou L, Yu C, Anand I, van Veldhuisen DJ, Maggioni AP et al. Prognostic importance of emerging cardiac, inflammatory, and renal biomarkers in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction and anaemia: RED-HF study: Biomarkers and adverse outcome in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(2):268–77. DOI: 10.1002/ehf.988
72. van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RMA, Schoemaker RG, Vellenga E et al. Levels of Hematopoiesis Inhibitor N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline Partially Explain the Occurrence of Anemia in Heart Failure. *Circulation*. 2005;112(12):1743–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549121
73. Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, Kitabatake A, Hori M, on behalf of J-CHF Investigators. Anemia Is Associated with Blunted Response to β -Blocker Therapy Using Carvedilol —Insights From Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study —Circulation Journal. 2018;82(3):691–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0442
74. Westenbrink BD, Voors AA, de Boer RA, Schuringa JJ, Klinkenberg T, van der Harst P et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(7):676–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq061
75. Anand IS, Chandrashekhara Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *British Heart Journal*. 1993;70(4):357–62. PMID: 8217445
76. Ni Z, Morcos S, Vaziri ND. Up-regulation of renal and vascular nitric oxide synthase in iron-deficiency anemia. *Kidney International*. 1997;52(1):195–201. PMID: 9211362
77. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris PC. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation*. 1989;80(2):299–305. PMID: 2752558
78. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(9):1425–30. PMID: 10978402
79. O'Meara E. Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients with Heart Failure: Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2006;113(7):986–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582577
80. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. 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. DOI: 10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC
81. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiologica*. 2018;73(2):115–23. DOI: 10.1080/00015385.2017.1351239
82. Kobak KA, Radwańska M, Dziegala M, Kasztura M, Josiak K, Banasiak W et al. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart. *Heart Failure Reviews*. 2019;24(2):269–77. DOI: 10.1007/s10741-018-9738-4
83. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis: Iron and mitochondria in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(4):522–30. DOI: 10.1002/ehf.640
84. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzóska K, Piotrowski W et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *International Journal of Cardiology*. 2012;159(1):47–52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.006
85. Hoes ME, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):910–9. DOI: 10.1002/ehf.1154
86. Kasztura M, Dziegala M, Kobak K, Bania J, Mazur G, Banasiak W et al. Both iron excess and iron depletion impair viability of rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 myocytes. *Kardiologia Polska*. 2017;75(3):267–75. DOI: 10.5603/KP.a2016.0155
87. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(1):61–7. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq167

88. Núñez J, Sanchis J, Bayés-Genis A. Iron status measurement in routine heart failure assessment: a call for action: Editorial comment. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):123–4. DOI: 10.1002/ehf.967
89. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered Iron Homeostasis in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(12):1241–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040
90. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Fach A, Backhaus T, Bruder O et al. Long-term effects of iron deficiency in patients with heart failure with or without anemia: the RAID-HF follow-up study. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(1):93–100. DOI: 10.1007/s00392-018-1327-y
91. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron Deficiency in Community-Dwelling US Adults With Self-Reported Heart Failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: Prevalence and Associations With Anemia and Inflammation. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):599–606. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.960906
92. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):798–802. DOI: 10.1002/ehf.513
93. Niehaus ED, Malhotra R, Cocca-Spofford D, Semigran M, Lewis GD. Repletion of Iron Stores With the Use of Oral Iron Supplementation in Patients With Systolic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(8):694–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.05.006
94. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958–66. DOI: 10.1001/jama.2017.5427
95. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral?: Iron therapy in heart failure: intravenous or oral? *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):248–62. DOI: 10.1002/ehf.236
96. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(11):3631–40. DOI: 10.1093/ndt/gfq260
97. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials: Intravenous iron therapy in systolic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):786–95. DOI: 10.1002/ehf.473
98. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M et al. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients with Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):103–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036
99. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D et al. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(4):3439–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.181
100. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436–48. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355
101. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*. 2015;36(11):657–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
102. Altman NL, Patel A. Intravenous Iron Therapy in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(4):537–43. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.06.003
103. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(11):1267–76. DOI: 10.1093/eurjhf/hft099
104. Anker SD, Kirwan B-A, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis: Outcomes in iron-deficient heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):125–33. DOI: 10.1002/ehf.823
105. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study: Impact of i.v. ferric carboxymaltose on renal function. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):329–39. DOI: 10.1002/ehf.229
106. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374–83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497
107. Van der Wal HH, Comin-Colet J, Klip IT, Enjuanes C, Beverborg NG, Voors AA et al. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart*. 2015;101(4):302–10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306022
108. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews the Cochrane Collaboration*, editor - Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd;
109. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, de Gori C, Del Castillo G, Nuti R et al. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014;10:641–50. DOI: 10.2147/TCRM.S61551
110. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(7):1737–44. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00613-6
111. Kotecha D, Ngo K, Walters JAE, Manzano L, Palazzuoli A, Flather MD. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: Systematic review of randomized trials. *American Heart Journal*. 2011;161(5):822–831.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.02.013
112. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H et al. Randomized Double-Blind Trial of Darbepoetin Alfa in Patients with Symptomatic Heart Failure and Anemia. *Circulation*. 2008;117(4):526–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698514
113. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R et al. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(13):1210–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1214865

Обзор поступил 10.09.18 (Received 10.09.18)