

Анемия, эритроцитоз и дефицит железа как прогностические маркеры течения хронической сердечной недостаточности

Н.В. Абросимова , <https://orcid.org/0000-0002-7446-5404>, novikovanataliya2010@yandex.ru

Н.С. Мещерина, <https://orcid.org/0000-0002-9292-3093>, n.mescherina@yandex.ru

Т.С. Леонтьева, <https://orcid.org/0000-0003-2699-7235>, s-tayana@mail.ru

М.А. Степченко, <https://orcid.org/0000-0002-7105-7501>, stepchenkoma@kursksmu.net

Курский государственный медицинский университет; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Резюме

В рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности 2021 г. подчеркивается необходимость регулярного обследования всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на наличие анемии и дефицита железа. Распространенность анемии у больных с ХСН значительно варьирует в зависимости от клинических характеристик исследуемой популяции и критериев диагностики анемии от 4 до 75%. Частота железодефицитных состояний без анемии, по данным различных исследований, достигает 55% случаев. В литературе все чаще появляются данные о том, что даже незначительная анемия и железодефицит ассоциированы с ухудшением симптомов, снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением числа госпитализаций пациентов с ХСН, снижением качества их жизни и выживаемости. В настоящей работе проанализирован целый ряд факторов, определяющих дефицит железа у пациентов с ХСН. Также в работе проведена оценка современного состояния вопроса зависимости наличия анемического синдрома и половозрастными характеристиками пациентов с ХСН, наблюдаемая в ряде исследований, которая до настоящего времени остается довольно противоречивой. Представлены результаты исследования механизмов развития вторичного эритроцитоза и течения ХСН на фоне анемического синдрома, железодефицитных состояний, относительного эритроцитоза, отражены перспективные направления медикаментозной коррекции. Приведены данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) о возможностях использования препаратов железа в рамках ведения пациентов с ХСН на фоне железодефицитных состояний. Отмечено, что использование инъекционной формы карбоксимальтозата железа у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса способствует улучшению функционального класса ХСН по NYHA, повышению качества жизни, толерантности к физической нагрузке, а также способствует увеличению фракции выброса левого желудочка и его конечно-систолического объема.

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, хроническая сердечная недостаточность, эритроцитоз, коэффициент вариации эритроцитов, карбоксимальтозат железа, гендерные особенности

Для цитирования: Абросимова Н.В., Мещерина Н.С., Леонтьева Т.С., Степченко М.А. Анемия, эритроцитоз и дефицит железа как прогностические маркеры течения хронической сердечной недостаточности. *Медицинский совет*. 2022;16(17):34–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-34-43>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anemia, erythrocytosis and iron deficiency as prognostic markers of chronic heart failure development

Nataliya V. Abrosimova , <https://orcid.org/0000-0002-7446-5404>, novikovanataliya2010@yandex.ru

Nataliya S. Meshcherina, <https://orcid.org/0000-0002-9292-3093>, n.mescherina@yandex.ru

Tatyana S. Leonteva, <https://orcid.org/0000-0003-2699-7235>, s-tayana@mail.ru

Marina A. Stepchenko, <https://orcid.org/0000-0002-7105-7501>, stepchenkomn@kursksmu.net

Kursk State Medical University, 3, Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

In guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure 2021 authors have written necessity of regular checkup of all patients with chronic heart failure (CHF) to identify anemia or iron deficiency. The prevalence of anemia in patients with CHF varies significantly depending on the clinical characteristics of the studied population and the criteria for the diagnosis of anemia from 4 to 75%. Frequency of iron deficiency without anemia, according to various studies, achieve 55% of cases. In the literature, data are increasingly appearing that even mild anemia and iron deficiency are associated with worsening symptoms, decreased exercise tolerance. They can provoke increasing of numbers of hospitalizations of patients with CHF, and decreasing of their quality of life and increasing rate of mortality. In this paper

a number of factors determining iron deficiency in patients with CHF are analyzed. The article also assesses the current state of the problem of the dependence of the presence of anemic syndrome and the gender-age characteristics of patients with CHF, observed in a number of studies, which remains quite contradictory to date. The results of the study of the mechanisms of development of secondary erythrocytosis and the course of CHF against the background of anemic syndrome, iron deficiency conditions, relative erythrocytosis are presented, promising directions of drug correction are reflected. Data from randomized controlled trials (RCTs) on the possibility of using iron supplementation as part of the management of patients with CHF and iron deficiency status are presented. It was noted that using of an injectable form of iron carboxymaltosate in patients with CHF and low EF improves the functional class of CHF according to NYHA, quality of life, tolerance to physical activity, as well as contributes to an increase in the left ventricular ejection fraction and its final systolic volume.

Keywords: anemia, iron deficiency, chronic heart failure, erythrocytosis, variation of erythrocytes, ferric carboxymaltose, gender characteristics

For citation: Abrosimova N.V., Meshcherina N.S., Leonteva T.S., Stepchenko M.A. Anemia, erythrocytosis and iron deficiency as prognostic markers of chronic heart failure development. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):34–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-34-43>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает значимую долю в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и представляется специалистами как одна из неинфекционных эпидемий XXI в., занимающая одно из лидирующих положений в структуре смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Это обусловлено тем, что ХСН – полиэтиологическое заболевание, финальная стадия (исход, осложнение) многих болезней, при которых нарушается способность желудочка наполняться кровью или изгонять ее, что определяет как широкую распространенность ХСН, так и постоянное возрастание заболеваемости и неблагоприятный прогноз ее развития [3, 4].

ХСН страдает как минимум 23 млн человек в мире, и заболеваемость ежегодно растет [5]. При этом парадокс роста количества пациентов с ХСН при очевидных успехах лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), являющихся основными причинами этой патологии, объясняется большей выживаемостью пациентов, способных «дождаться» развития ХСН в более позднем периоде основного заболевания [6]. Ранняя диагностика и лечение ХСН являются важнейшим направлением в работе врачей первичного звена здравоохранения [7].

В настоящее время в реальной клинической практике врачи у больных ХСН прежде всего акцентируют внимание на изменениях показателей центральной гемодинамики, лежащих в основе клинических проявлений (одышка, ограничения объема физических нагрузок), и исследованиях азотовыделительной функции почек и нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновая система). В амбулаторной практике, как правило, недостаточно внимания уделяется анализу показателей красной крови и уровня железа в организме, которые в той или иной степени могут оказывать отрицательное влияние на тяжесть недостаточности кровообращения и течение заболевания [8].

В рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) по диагностике и лечению хронической и острой сердеч-

ной недостаточности 2021 г. подчеркивается необходимость регулярного обследования всех пациентов с СН на наличие анемии и дефицита железа в рамках оценки результатов общего анализа крови, концентрации ферритина и трансферрина [9]. В литературе все чаще появляются данные о том, что даже незначительная анемия ассоциирована с ухудшением симптомов, увеличением функционального класса (ФК) по New York Heart Association (NYHA), снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением числа госпитализаций с СН, а также снижением качества жизни и выживаемости пациентов с ХСН [10, 11]. Более того, работы некоторых авторов свидетельствуют о прогностической ценности для пациентов с ХСН не только уровня гемоглобина и эритроцитов, но и показателей гематокрита и даже размеров эритроцитов [12].

В настоящей работе освещены и проанализированы результаты исследований, посвященных изучению течения ХСН на фоне анемического синдрома, железодефицитных состояний, относительного эритроцитоза, а также отражены патогенетические механизмы их развития. Поиск публикаций был произведен с использованием отечественных (РИНЦ) и зарубежных (PubMed) баз данных.

Для создания данного литературного обзора не были использованы результаты исследований, опубликованные ранее 2000 г., т. к. этот год был ознаменован открытием гепсидина, основного железорегуляторного белка, что в последующем спровоцировало развитие глобальных изменений в понимании механизмов регуляции метаболизма железа [13]. В этой связи использование результатов более ранних работ считаем нецелесообразным для понимания патогенетического механизма развития ХСН на фоне железодефицита.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АНЕМИИ И ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Распространенность анемии у больных с ХСН значительно варьирует в зависимости от клинических характеристик исследуемой популяции и критериев диагностики анемии – от 4 до 75% [8, 12, 14].

Железодефицитное состояние без анемии, по данным различных исследований, достигает 55% случаев [15, 16].

Результаты канадского исследования, посвященного эпидемиологии анемического синдрома при ХСН, при участии 12 065 пациентов, свидетельствуют, что в 58% случаев выявляется анемия хронических заболеваний (АХЗ), у 21% имеет место дефицит железа, а у 8% – анемия обусловлена дефицитом других гемопоэтических факторов (включая витамин В12 и фолиевую кислоту), 13% – с другими уточненными причинами анемии (в т. ч. хронической почечной недостаточностью (ХПН)) [17].

Кроме того, опубликованы данные обследования 2 357 пациентов с ХСН из Нидерландов, демонстрирующие, по мнению авторов, независимые факторы риска дефицита железа у пациентов с ХСН: женский пол, более низкое предполагаемое потребление белка, более высокая частота сердечных сокращений, наличие периферических отеков и ортопноэ, хроническая болезнь почек, более низкий уровень гемоглобина, более высокий уровень С-реактивного белка и более низкий уровень сывороточного альбумина, а также использование ингибиторов Р2Y12 [18]. Распространенность анемии увеличивается с возрастанием ФК ХСН по NYHA: от 8–33% при I–II ФК до 19–68% при III–IV ФК, причем при IV ФК частота анемии может достигать 80% [13].

Однако, несмотря на выделение женского пола как независимого фактора риска развития железодефицитного состояния на основании крупного эпидемиологического исследования, зависимость между наличием анемического синдрома и половозрастными характеристиками пациентов с ХСН, наблюдаемая в ряде исследований, остается довольно противоречивой. По данным одних авторов, у лиц старше 65 лет анемический синдром встречается чаще у мужчин (90 мужчин и 69 женщин на 1000 населения), в то время как в молодом возрасте анемия существенно чаще наблюдается у женщин [8]. Но другие исследования в той же возрастной группе (65–80 лет) свидетельствуют о значительном преобладании частоты встречаемости анемического синдрома у женщин, чем у мужчин (43,5 и 26,5% соответственно) [19]. В возрасте старше 85 лет гендерные особенности наличия анемии у пациентов с ХСН выявить довольно сложно (27–40% мужчин и 16–21% женщин) [8]. В большинстве проанализированных публикаций основной целью не являлось определение особенностей распространения анемии в мужской и женской популяции пациентов с ХСН, представленные данные были вторичными, что, возможно, и способствовало возникновению противоречий и обуславливают актуальность проведения дальнейших исследований.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И АНЕМИИ ПРИ ХСН

Наиболее часто при ХСН встречается дефицит железа с развитием анемии и без нее, а также АХЗ [13]. Известно, что дефицит железа (sideropenия) – полиэтиологическое состояние, связанное с абсолютным дефицитом этого эле-

мента в организме, крайней стадией которого является железодефицитная анемия (ЖДА), т. е. нарушение образования гемоглобина с развитием анемии из-за отсутствия в организме нужного количества микроэлемента [20].

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, анемия определяется как концентрация гемоглобина <12 г/дл у женщин и <13 г/дл у мужчин [9]. У пациентов с СН дефицит железа определяется либо как концентрация ферритина в сыворотке <100 нг/мл, либо как 100–299 нг/мл с насыщением трансферрина <20% [9].

Дефицит железа у пациентов с СН может быть абсолютным (снижение общего количества железа в организме) или функциональным (нормальное или повышенное общее количество железа в организме, но недостаточное для удовлетворения потребностей тканей-мишеней из-за секвестрации в пуле хранения), при этом выраженный абсолютный железодефицит является основным патогенетическим компонентом развития ЖДА, относительный – АХЗ [21].

Предполагается, что абсолютный железодефицит у пациентов с ХСН развивается из-за серьезных гемодинамических сдвигов, значительно нарушающих всасывание пищевых веществ (белков, жиров, углеводов) и железа в кишечнике, результатом чего является отрицательный энергетический и азотистый баланс и существенное снижение (на 40% и более) биодоступности пищевых калорий [12, 22]. Другими факторами, приводящими к развитию железодефицита и ЖДА у больных с ХСН, могут быть мальабсорбция, сердечная кахексия, связанная с неполноценным питанием, а также профилактическое применение аспирина, который нередко вызывает образование язвенных дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и кровотечения из них [23, 24].

В основе патогенеза функционального железодефицита и АХЗ лежит комбинация различных факторов: несколько сниженный срок жизни эритроцитов, появление секвестрации железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы, которое не может быть эффективно утилизировано организмом, и низкий уровень эндогенного эритропоэтина, а также активация продукции гепсидина, который стимулируется интерлейкином-6, за счет повышения экспрессии провоспалительных цитокинов [22, 25]. Хроническое воспаление, лежащее в основе патогенеза СН, индуцирует выброс цитокинов и главного регулятора гомеостаза железа, гепсидина, блокирует всасывание железа в кишечнике и вызывает задержку железа в ретикулоэндотелиальных клетках, что приводит к ограниченному железом эритропоэзу [26, 27]. Кроме того, укороченный период полувыведения эритроцитов, подавленный ответ эритропоэтина на анемию и ингибирование дифференцировки эритроидных клеток медиаторами воспаления дополнительно способствуют развитию анемии в специфической для заболевания структуре [27]. Таким образом, измененный воспалительный статус является существенным компонентом при развитии АХЗ на фоне ХСН. Следует отметить, что патогенез СН остается до конца не изученным, множество биологически активных молекул регулируют активность хронического воспаления, наиболее специфичные и чувствитель-

ные из них: фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), пентраксин-3, цитоплазматические протеины, связывающие жирные кислоты (FABP), инсулиноподобный фактор роста-связывающие белки (IGFBP), что определяет исследовательский интерес в плане дальнейшего изучения данных маркеров у пациентов с ХСН и анемией [28].

Другой механизм развития анемии при ХСН обусловлен тем, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), являющиеся основой лечения ХСН, снижают секрецию эритропоэтина и, в дополнение к этому, способны увеличивать уровень естественного ингибитора гемопоеза, AsSDKP. Таким образом, базисная терапия ХСН значительно повышает вероятность развития анемиических состояний [22].

Кроме вышеперечисленных причин развития истинной анемии, гемодилуция при ХСН может способствовать развитию относительной анемии [22]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возникающая при ХСН, приводит к гиперпродукции альдостерона, увеличению реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек, объема циркулирующей плазмы, снижению гематокрита и появлению клинических и лабораторных признаков гемодилуции [24].

Существенный вклад в развитие анемии при ХСН также оказывает коморбидная патология. Доказано, что нарушенная функция почек и сопутствующий сахарный диабет (СД) являются факторами, не только усугубляющими течение СН, но и увеличивающими вероятность развития анемии [13, 23].

Наиболее обсуждаемой причиной развития анемии у пациентов с ХСН является хроническая болезнь почек (ХБП). Сочетание ХСН, ХБП и анемии является довольно часто встречающимся в медицине событием и описывается в литературе как синдром кардиоренальной анемии, который привлекает в последние годы большое внимание медицинского сообщества [13, 29]. Анемия любой этиологии способна вызвать застойную ХСН и ассоциируется со снижением сократительной способности ЛЖ и функции почек, в то же время сама по себе анемия, как описано выше, является патологическим явлением, развивающимся на фоне ХСН и ХБП [30]. При этом каждое из состояний ухудшает течение другого, создавая таким образом порочный круг прогрессирования [29, 31]. В 2008 г. С. Ronco et al. представили новую классификацию этого синдрома, разделив его на 5 типов в зависимости от первичного поражения (сердце, почки, системное заболевание с одновременным поражением обоих органов) и скорости прогрессирования процесса [32]. Данная концепция способствовала дальнейшему изучению патогенеза и разработки дифференцированной профилактики и лечения различных вариантов кардиоренального синдрома [33].

Представленные данные о патогенетических механизмах развития анемии у пациентов с ХСН находят отражение и в результатах эпидемиологического исследования. А именно продемонстрировано достоверное увеличение риска развития анемии в 5,8 раза для паци-

ентов с фракцией выброса (ФВ) менее 35% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,028$) на фоне статистически отчетливой тенденции к увеличению относительного риска развития анемии для всех пациентов с ХСН в целом [12].

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ И ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА НА ТЕЧЕНИЕ ХСН

В настоящее время установлено, что анемия любой этиологии может являться причиной развития ХСН [13]. Для дальнейшего восприятия железодефицита как прогностического маркера течения ХСН необходимо рассмотреть механизм развития ХСН на фоне анемии.

Железо играет важную роль в транспорте кислорода в качестве компонента гемоглобина (резервуар кислорода) и как компонент миоглобина, а также в формировании энергии как составная часть ферментов дыхательной цепи. Таким образом, очевидно, что дефицит железа может привести к анемии, изменениям когнитивных функций, поведения, эмоций, снижению физической работоспособности и, главное, структурно-функциональным изменениям миокарда [34].

Помимо синтеза гемоглобина в эритрокариоцитах и миоглобина в мышцах железо также необходимо для функционирования специальных белков цитохромов, находящихся в митохондриях всех клеток организма. Многие реакции с участием железа так или иначе связаны с транспортом и хранением кислорода, выработкой энергии, что делает особо чувствительными к его недостатку все активно метаболизирующие и пролиферирующие ткани, в том числе миокард [13]. В эксперименте на животных показано, что дефицит железа вызывает диастолическую дисфункцию, дилатацию, гипертрофию и фиброз миокарда [35]. Исследований с участием пациентов без сердечно-сосудистой патологии с целью определения влияния железодефицита без анемии на структуру, диастолическую и систолическую функции сердца в рамках данной работы обнаружено не было.

Кроме того, необходимо упомянуть о патогенетическом влиянии непосредственно анемии на сердечно-сосудистую систему. Компенсация гипоксии тканей организма, обусловленной анемией, осуществляется при помощи гемодинамических и негемодинамических механизмов [36].

К негемодинамическим механизмам при анемии можно отнести повышение продукции эритропоэтина и увеличение экстракции кислорода из гемоглобина [36].

Главным гемодинамическим фактором компенсации при анемии является увеличение сердечного выброса вследствие снижения постнагрузки (из-за снижения системного сосудистого сопротивления), прироста преднагрузки (как результат увеличения венозного возврата к сердцу) и влияния положительных инотропных и хронотропных эффектов [37, 38].

Снижение сосудистого сопротивления и как следствие постнагрузки является результатом уменьшения вязкости крови (из-за низкого гематокрита) и вазодилата-

ции [24, 38]. Расширение сосудов сопровождается ангиогенезом, стимуляция которого является компенсаторным механизмом в ответ на развивающуюся гипоксию на фоне сниженной доставки кислорода тканям при анемии [24, 37]. Кроме этого, увеличенный поток крови, регистрируемый при анемии, способствует активации эндотелиальных клеток и продукции вазодилатирующих веществ, в том числе оксида азота, что также способствует дилатации артерий и снижению сосудистого сопротивления [38, 39].

Вследствие низкой вязкости крови и сопротивления сосудов увеличивается венозный возврат к сердцу (увеличение преднагрузки), заполнение камер сердца, их конечно-диастолический объем, что, естественно, приводит к перегрузке сердца объемом и по закону Франка – Старлинга к увеличению силы сердечных сокращений [24, 37, 38].

Положительные инотропный и хронотропный эффекты сердца при анемии реализуются за счет повышения тонуса симпатической нервной системы и увеличения концентрации катехоламинов в ответ на тканевую гипоксию при анемии [24, 33]. В ответ на развитие тканевой гипоксии и кислотной гиперкапнии клетки рецептора каротидного гломуса, расположенного в месте бифуркации общей сонной артерии, деполяризуются и высвобождают нейротрансмиттеры, которые стимулируют прикрепленные хемоаферентные нервные волокна, центральные проекции которых в свою очередь активируют кардиореспираторные центры в стволе головного мозга, что приводит к увеличению вентиляции и симпатического возбуждения и помогает восстановить парциальное давление кислорода крови, защищая жизненно важные органы от гипоксии [40]. При срыве компенсации избыточная активность симпатической нервной системы превосходит активность локальных систем, стимулирующих вазодилатацию, вызывая вазоконстрикцию и увеличивая преднагрузку, и может сопровождаться снижением вариабельности ритма сердца [24, 41]. Каротидные тела способствуют поддержанию гомеостаза кислорода, углекислого газа и глюкозы, чем вызывают большой клинический интерес, поскольку гиперактивность в них связана не только с анемией, но и другими патофизиологическими состояниями, включая синдром обструктивного апноэ сна, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), СН, АГ и СД [40].

В долгосрочной перспективе гемодинамические изменения, развившиеся на фоне анемии, ведут к постепенному развитию гипертрофии миокарда, нарастающей дилатации камер сердца, прежде всего левого желудочка (ЛЖ), и формированию относительной недостаточности клапанного аппарата [13, 37]. Таким образом, анемия является не только фактором развития ХСН, но и фактором, усугубляющим ее течение.

Представленные механизмы патогенетического влияния анемии на сердечно-сосудистую систему нашли отражение в исследованиях. Так, корейские ученые в исследовании с участием 34 пациентов с железodefицитной анемией (35 ± 11 лет, 32 женщины) без традиционных сердечно-сосудистых факторов риска или сердечно-сосудистых заболеваний подтвердили влияние анемии

на увеличение конечного систолического диаметра ЛЖ ($p < 0,001$), массы миокарда ЛЖ ($p < 0,001$), давления наполнения ($p < 0,001$) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,001$) [42]. При этом ясно, что анемия влияет на прогноз госпитализации пациента в связи с декомпенсацией ХСН ($p = 0,002$), но выживаемость больных пожилого возраста с ХСН не зависит от наличия или отсутствия анемии ($p = 0,549$), однако, при ее наличии выживаемость достоверно ниже среди мужчин, чем у женщин ($p = 0,005$). Данную закономерность авторы объясняют тем, что у мужчин на момент их включения в исследование было зафиксировано более тяжелое течение заболевания, чем у женщин [19]. Особенности влияния анемии на прогноз течения ХСН у мужчин и женщин в сравнительном аспекте требуют дальнейшего изучения с созданием равнозначных групп по тяжести ХСН.

В то же время ряд исследований демонстрирует, что снижение толерантности к физической нагрузке, снижение качества жизни, увеличение смертности пациентов с ХСН связано, в первую очередь, не со снижением уровня гемоглобина, а именно с дефицитом железа [43–46]. Кроме этого, установлено, что дефицит железа встречается примерно у 45% неанемичных пациентов с систолической ХСН, что подчеркивает необходимость мониторинга не только общего анализа крови, но и показателей обмена железа у больных ХСН [47].

ЭРИТРОЦИТОЗ И КОЭФФИЦИЕНТЫ ВАРИАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ ХСН

Прогностическому, патогенетическому и клиническому взаимодействию анемии, железодефицита и ХСН посвящено большое количество публикаций как в отечественной, так и в зарубежной печати, также имеется отражение данного аспекта в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН, но все еще сохраняются неизученные и дискуссионные вопросы. В противовес этому в литературе появляются единичные результаты небольших исследований по увеличению количества пациентов с эритроцитозом на фоне ХСН. Так, А.А. Зарудским и соавт. [12] установлено, что относительный риск развития эритроцитоза у пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 35% в 3,16 раза выше, чем у пациентов без ХСН.

Явление эритроцитоза у пациентов с ХСН может быть вторичным как компенсаторный механизм повышения уровня гемоглобина в ответ на хроническую гипоксию органов и тканей из-за неадекватной насосной функции сердца [12]. Кроме того, проводимая терапия диуретическими препаратами у пациентов с ХСН может провоцировать сгущение крови. И в том, и в другом случае наличие эритроцитоза может быть потенциально опасно в отношении тромботических и эмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий, дилатацией камер сердца [12]. Однако эпидемиологических работ и экспериментальных исследований, посвященных прогностической ценности эритроцитоза у паци-

ентов с ХСН, в ходе настоящей работы выявить не удалось, что определяет актуальность проведения исследований в данном научном направлении.

Кроме этого, предполагается, что коэффициенты вариации эритроцитов также могут предсказывать клинические результаты у пациентов с острой и хронической СН [48]. Ширина распределения эритроцитов RDW у пациентов с ХСН ассоциирована с более высокой смертностью от всех причин и госпитализацией по поводу СН в течение 1 года (ОР: 1,142, $p = 0,033$, 95% ДИ 1,011–1,291) [49]. Несмотря на то что остается неясным, является ли (RDW) реальным фактором риска или эпифеноменом при декомпенсации СН, имеющиеся результаты свидетельствуют о том, что пациентам с декомпенсацией СН с нарастающим анизотропозом в первые дни госпитализации может быть рекомендовано более агрессивное лечение [48].

Коэффициент анизотропии эритроцитов (RDW-SD) у больных с острой декомпенсацией ХСН является существенным, значения которого положительно коррелируют с уровнем гемоглобина ($r = 0,53$, $p < 0,05$), креатинина ($r = 0,55$, $p < 0,05$), а также имеют отрицательную связь с фракцией выброса ЛЖ ($r = -0,54$, $p < 0,05$) [50]. Показатель RDW-SD, превышающий 46,5 фл, вне зависимости от других факторов достоверно прогнозирует увеличение летальности у пациентов, перенесших острую декомпенсацию ХСН ($t = 6,9$; $p = 0,0001$) [50].

Данный факт представляет несомненный научно-практический интерес изучения прогностической ценности определения вариации эритроцитов у пациентов с ХСН, прежде всего в амбулаторно-поликлинических условиях в течение длительного периода наблюдения.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ПРИ ХСН

Клиническая и прогностическая значимость дефицита железа при СН, признанная в настоящее время рядом ученых, послужила предпосылкой к проведению исследований по изучению применения препаратов железа для снижения числа госпитализаций и смертности пациентов с ХСН.

На настоящий момент завершено 9 контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению влияния карбоксимальтозата железа на течение СН. Следует отметить 3 исследования, проведенных в первичном звене здравоохранения, имеющих похожий дизайн (FAIR-HF, CONFERM-HF и EFFECT-HF) и включавших пациентов с дефицитом железа (ферритин < 100 нг/мл или 100–300 нг/мл при насыщении трансферрином $< 20\%$) и ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, II–III ФК по NYHA. В исследовании FAIR-HF 2009 г. [51] приняли участие 456 человек в возрасте $67,8 \pm 10,3$ года. Следует отметить качество подбора пациентов в группы с учетом гендерных особенностей: мужчины и женщины были представлены в равной степени (48 и 52% соответственно). Пациенты основной группы (304 человека) получали карбоксимальтозат железа внутривенно в дозе 200 мг. Первичная конечная точка исследования – оценка ФК СН по NYHA и самооценка пациентами своего состояния использованием шкалы Physician Global Assessment (PGA)

через 24 нед. после начала терапии. Было выявлено, что 50% пациентов основной группы и 28% группы плацебо отметили выраженное или умеренное улучшение общего состояния (ОШ 2,51; 95% ДИ: 1,75–3,61), при этом 47% пациентов основной группы и 30% в группе плацебо имели положительные изменения в динамике ФК (NYHA) (ОШ 2,40; 95% ДИ: 1,55–3,71) [51]. Таким образом, внутривенное введение карбоксимальтозата железа в дозе 200 мг может снизить ФК ХСН по классификации NYHA и улучшить общее состояние пациентов с СН.

CONFERM-HF 2015 г. [52] было проведено с включением в исследование 304 амбулаторных пациентов (45% женщин) $68,8 \pm 9,5$ года с целью оценки влияния большей дозировки карбоксимальтозата железа (500–1000 мг в зависимости от исходного уровня гемоглобина и веса тела пациента) на результаты теста с 6-минутной ходьбой через 24 нед. от рандомизации и изменения в ФК NYHA, баллах по шкалам PGA и качества жизни (QoL) и утомляемости, а также частоте госпитализаций по поводу СН в течение 52 нед. Использование карбоксимальтозата железа значительно увеличило результат теста с 6-минутной ходьбой (33 ± 11 м, $p = 0,002$). На протяжении всего исследования было обнаружено улучшение показателей класса NYHA, PGA, QoL и оценки утомляемости у пациентов основной группы со статистической значимостью, наблюдаемой начиная с 24-й нед., также отмечено достоверное снижение числа госпитализаций (ОШ 0,39; 95% ДИ: 0,19–0,82, $p = 0,009$) [52]. Данное исследование продемонстрировало возможность использования карбоксимальтозата железа в дозе 500–1000 мг с целью снижения числа госпитализаций, улучшения качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам СН у амбулаторных пациентов.

В 2017 г. было завершено исследование EFFECT-HF [53] с участием 172 пациентов, преимущественно мужчин (75%), средний возраст которых составил 64 ± 10 лет. Основная группа пациентов (86 человек) получала карбоксимальтозат железа в дозе 1000 мг с последующей оценкой максимального потребления кислорода по данным спирометрии (VO_2) через 24 нед. от рандомизации. В исследовании был выявлен положительный эффект железа карбоксимальтозата на максимальное потребление кислорода в группе лечения по сравнению с контролем ($p = 0,02$), а также более выраженное улучшение состояния по оценке пациентов и по ФК NYHA, которые изучались в рамках исследования дополнительно [53].

Крупнейшее на сегодняшний день исследование, AFFIRM-AHF [54], представленное на Американской ассоциации сердца 2020 г., не достигло своей основной конечной точки (общее число госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти), но в течение 52 нед. продемонстрировало значительное снижение на 26% общего числа госпитализаций пациентов с ХСН, получающих карбоксимальтозат железа внутривенно в дозировке 500–1000 мг, рассчитанной с учетом исходного уровня гемоглобина и веса тела. В исследование были включены 1058 пациентов с железodefицитом (сывороточный ферритин < 100 нг/мл или сывороточный ферритин ≤ 299 нг/мл, если насыщение

трансферрина <20%), госпитализированные в связи с острой СН с ФВ <50%, средний возраст пациентов основной группы составил $71,0 \pm 10,85$ года, следует отметить, что мужчины и женщины в исследовании представлены в равной степени (56 и 44% соответственно) [54].

Особого внимания заслуживает небольшое исследование IRON-CRT [55]. В исследование были включены 75 пациентов с дефицитом железа и ХСН с низкой фракцией выброса спустя минимум 6 мес. после имплантации аппарата для ресинхронизационной терапии. Одна группа пациентов в дополнение к медикаментозному лечению получала карбоксимальтозат железа в дозе 500–2000 мг, подобранной индивидуально с учетом исходного уровня гемоглобина и веса пациента, другая – плацебо. Через 3 мес. терапии в 1-й группе был отмечен более выраженный значимый прирост фракции выброса ЛЖ (основной конечной точки) и конечного систолического объема ЛЖ (+4,22% vs +3,05%, $p < 0,001$), но не конечно-диастолического объема ЛЖ [55]. Данное исследование демонстрирует возможности железозаместительной терапии для ремоделирования сердца у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса.

Таким образом, результаты стали основанием для ESC рассмотреть применение карбоксимальтозата железа у симптоматических пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 45% и дефицитом железа, определяемым как сывороточный ферритин менее 100 нг/мл или сывороточный ферритин 100–299 нг/мл с трансферрином менее 20%, для облегчения симптомов СН, повышения физической работоспособности и качества жизни и снижения уровня госпитализаций [9].

Следует отметить, что на настоящий момент проводится РКИ FAIR-HFrEF по использованию карбоксимальтозата железа у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, однако их результаты научной общественности пока не представлены [56]. Также отсутствуют результаты РКИ с участием релевантного количества пациентов при адекватном размере выборки, в которых бы была доказана положительная корреляция между добавлением железа и достижением конечных точек смертности и заболеваемости как при хронической, так и острой сердечной недостаточности, а также с учетом особенностей пациентов, коморбидности и половозрастных характеристик.

При этом необходимо подчеркнуть, что использование пероральных препаратов железа не показало своей эффективности в улучшении прогноза течения и исхода ХСН. РКИ IRONOUT HF [57], в рамках которого пациенты основной группы получали 150 мг перорального полисахарида железа 2 раза в день в течение 16 нед., продемонстрировало отсутствие влияния данного лечения на запасы железа и показатели теста 6-минутной ходьбы (-13 м; 95% ДИ, от -32 до 6 м, $p > 0,05$), уровень

N-терминального промозгового натрийуретического пептида (159; 95% ДИ, от -280 до 599 пг/мл, $p > 0,05$), результаты опросника по качеству жизни Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) у пациентов с анемией (1; 95% ДИ, от $-2,4$ до $4,4$, $p > 0,05$).

Лечение анемии с помощью эритропоэтина или стимуляторов эритропоэза также не приводило к достижению прогностической пользы при ХСН. В рамках РКИ RED-HF [58] было обследовано 2278 пациентов (41% женщин, средний возраст пациентов 72 года) с систолической СН III–IV ФК по NYHA и анемией легкой и средней степени тяжести, средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила $45,7$ мл/мин/1,73м². Основная группа пациентов получали дарбэпоэтин альфа в начальной дозе $0,75$ мкг/кг 1 раз в 2 нед. до достижения уровня гемоглобина $13,0$ г/дл с последующей титрацией дозы под контролем гемоглобина (13 – $14,5$ г/дл), при снижении насыщения трансферрином менее 20% пациенты получали препараты железа парентерально или перорально. Средний срок наблюдения составил 28 мес. Коррекция анемии с использованием дарбэпоэтина альфа не снизила частоту смерти (ОР 1,04; 95% ДИ 0,92–1,19; $p = 0,51$) или госпитализации ($p = 0,06$) среди пациентов с систолической СН. Кроме того, наблюдалось значительное увеличение риска тромбоэмболических событий среди пациентов, получавших дарбэпоэтин альфа ($p = 0,01$) [58]. Вопросы терапии анемии при ХСН в сочетании с ХБП остаются дискуссионными, так, стабилизаторы фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа, являются новым вариантом лечения анемии при ХБП. И в настоящее время является перспективным изучение безопасности, эффективности и прогностической ценностью использование данных препаратов у пациентов с ХСН [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в статье результаты публикаций демонстрируют, что снижение толерантности к физической нагрузке, снижение качества жизни, увеличение смертности пациентов с ХСН связано в первую очередь не с наличием анемии, а именно с железodefицитным состоянием. Использование инъекционной формы карбоксимальтозата железа у пациентов с ХСН с низкой ФВ способствует улучшению ФК ХСН по NYHA, повышению качества жизни и результатов теста с 6-минутной ходьбой, а также увеличению ФВ ЛЖ и конечно-систолического объема ЛЖ. Влияние данного препарата на улучшение прогноза у пациентов с сохраненной фракцией выброса на настоящий момент требует изучения.



Поступила / Received 07.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2022

Принята в печать / Accepted 24.05.2022

Список литературы / References

1. Каменев В.Ф., Овчинников Ю.В., Палченкова М.В., Беляев И.А., Оболонкова Н.И., Червякова Ю.Б., Копелев А.А. Прогностическое значение кардиопульмонального нагрузочного тестирования больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (обзор

литературы). *Актуальные проблемы медицины*. 2019;42(2):194–207. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-kardiopulmonalnogo-nagruzochnogo-testirovaniya-bolnyh-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-s>.

- Kamenev V.F., Ovchinnikov Ju.V., Palchenkova M.V., Belyaev I.A., Obolonkova N.I., Cheryakova Ju.B., Kopelev A.A. Predictive value of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (review of literature). *Challenges in Modern Medicine*. 2019;42(2):194–207. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-kardiopulmonalnogo-nagruzochnogo-testirovaniya-bolnyh-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-s>.
2. Поветкин С.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: перспективы оптимизации фармакотерапии коморбидной патологии. *Человек и его здоровье*. 2021;24(1):19–29. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2021-1/03>.
Povetkin S.V. Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: prospects for optimizing pharmacotherapy of comorbid pathology. *Humans and their Health*. 2021;24(1):19–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2021-1/03>.
 3. Калужин В.В., Теляков А.Т., Черногорук Г.Э., Калужина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):134–139. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-134-139>.
Kaljuzhin V.V., Telyakov A.T., Chernogoryuk G.E., Kalyuzhina E.V., Bepalova I.D., Terentyeva N.N. et al. Chronic heart failure: syndrome or disease? *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny*. 2020;19(1):134–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-134-139>.
 4. Мышлаева Т.О., Постникова С.Л., Кисляк О.А. Хроническая сердечная недостаточность у женщин. *Лечебное дело*. 2018;(2):59–64. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12003>.
Mysyljaeva T.O., Postnikova S.L., Kislyak O.A. Chronic Heart Failure in Women. *Lechebnoe Delo*. 2018;(2):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12003>.
 5. Ruppert T.M., Cooper P.S., Johnson E.D., Riegel B. Self-care interventions for adults with heart failure: A systematic review and meta-analysis protocol. *J Adv Nurs*. 2019;75(3):676–682. <https://doi.org/10.1111/jan.13903>.
 6. Crespo-Leiro M.G., Metra M., Lund L.H., Milicic D., Costanzo M.R., Filippatos G. et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505–1535. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1236>.
 7. Астраханцева Ю.С., Красникова Н.В. Выполнение национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр), соответствие статистических данных национальных рекомендаций по этиологии, течению, стадийности реальной клинической практике на примере амбулаторных больных. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016;12(2):220. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vypolnenie-natsionalnyh-rekomendatsiy-ossn-rko-i-rnmot-po-diagnostike-i-lecheniyu-hsn-4-y-peresmotr-sootvetstvie-statisticheskikh-dannyh>.
Astrahanceva Ju.S., Krasnikova N.V. Implementation of the national recommendations of the SHFS, RSC and RSMSIM on the diagnosis and treatment of CHF (4th revision), compliance of statistical data of the national recommendations on the etiology, course, stage of real clinical practice on the example of outpatient patients. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(2):220. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vypolnenie-natsionalnyh-rekomendatsiy-ossn-rko-i-rnmot-po-diagnostike-i-lecheniyu-hsn-4-y-peresmotr-sootvetstvie-statisticheskikh-dannyh>.
 8. Шилов А.М. Хроническая сердечная недостаточность и железодефицитная анемия в практике врача участкового терапевта. *Лечебное дело*. 2013;(3):8–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-i-zhelezodefitsitnaya-anemiya-v-praktike-vracha-pervichnogo-zvena-zdravoohraneniya>.
Shilov A.M. Chronic Heart Failure and Iron-Deficiency Anemia in General Practice. *Lechebnoe Delo*. 2013;(3):8–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-i-zhelezodefitsitnaya-anemiya-v-praktike-vracha-pervichnogo-zvena-zdravoohraneniya>.
 9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
 10. Anand I.S., Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099>.
 11. Iorio A., Senni M., Barbati G., Greene S.J., Poli S., Zambon E. et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1257–1266. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1202>.
 12. 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. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(1):165–169. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1-165-169>.
Zarudskiy A.A., Shkileva I.Yu., Shelyakina E.V., Peruckiy D.N., Peruckaja E.A. Hemoglobin changes in patients with systolic chronic heart failure. *Health and Education Millennium*. 2018;20(1):165–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1-165-169>.
 13. Стуков Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):651–660. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660>.
Stuklov N.I. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651–660. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660>.
 14. McDonagh T., Damy T., Doehner W., Lam C.S.P., Sindone A., Meer P. et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1664–1672. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1505>.
 15. Rocha B.M.L., Cunha G.J.L., Falcao L.F.M. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):782–793. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.027>.
 16. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1872–1880. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq158>.
 17. 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):223–225. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052622.51963.fc>.
 18. Wal H.H., Grote Beverborg N.G., Dickstein K., Anker S.D., Lang C.C., Ng L.L. et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3616–3625. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz680>.
 19. Ларина В.Н., Барт Б.Я. Клинические проявления анемического синдрома и его значение в течении хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):53–58. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/3/030040-3660201439>.
Larina V.N., Bart B.Ja. Clinical manifestations of anemia syndrome and its significance in the course of chronic heart failure in elderly patients. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(3):53–58. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/3/030040-3660201439>.
 20. Струтинский А.В. Железодефицитные анемии. Диагностика и лечение. *Трудный пациент*. 2013;11(12):33–42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelezodefitsitnye-anemii-diagnostika-i-lechenie>.
Strutynskiy A.V. Iron deficiency anemia. Diagnosis and treatment. *Trudnyj Pacient*. 2013;11(12):33–42. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelezodefitsitnye-anemii-diagnostika-i-lechenie>.
 21. Anand I.S., Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099>.
 22. Казанцева Т.А., Раджан Р., Ефременцева М.А., Александрия Л.Г., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(4):116–123. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2113/1765>.
Kazanceva T.A., Radzhan R., Efremenceva M.A., Aleksandrija L.G., Kobalava Zh.D., Moiseev V.S. Anemia and chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2010;9(4):116–123. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2113/1765>.
 23. Смирнова М.А., Чижов П.А., Баранов А.А. С-реактивный белок, показатели обмена железа и эритроцитарные индексы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(5). <https://doi.org/10.17513/spno.28102>.
Smirnova M.A., Chizhov P.A., Baranov A.A. C-reactive protein, iron metabolism and erythrocyte indices in patients with chronic heart failure. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(5). (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.28102>.
 24. Провоторов В.М., Авдеева С.А. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2012;(3):55–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemiya-u-bolnyh-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu>.
Provotorov V.M., Avdeeva S.A. Anemia in patients with chronic heart failure. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;(3):55–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemiya-u-bolnyh-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu>.
 25. Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д., Шамаева К.И. Пациент с анемией на амбулаторном приёме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(3):67–77. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-67-77>.
Vjortkin A.L., Hovasova N.O., Larjushkina E.D., Shamaeva K.I. Patient with anemia at outpatient appointment. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2014;13(3):67–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-67-77>.

26. Michels da Silva D., Langer H., Graf T. Inflammatory and Molecular Pathways in Heart Failure-Ischemia, HFrEF and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2322. <https://doi.org/10.3390/ijms20092322>.
27. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>.
28. Сержина Е.К., Обрезан А.Г. Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1):3914. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3914>.
29. Serezhina E.K., Obrezan A.G. New biomarkers of injury, inflammation and remodeling in the differential diagnosis of heart failure types. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1):3914. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3914>.
29. Nakazone M.A., Machado M.N., Otaviano A.P., Rodrigues A.M.S., Cardinalli-Neto A., Bestetti R.B. Prognostic Significance of Chronic Kidney Disease (CKD-EPI Equation) and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure Secondary to Chagas Cardiomyopathy. *Cardiol Res Pract.* 2020;(2020):6417874. <https://doi.org/10.1155/2020/6417874>.
30. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., Iaina A. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol.* 2003;(60):93–102. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12940539/>.
31. Прибылов С.А., Яковлева М.В., Прибылова Н.Н. Прогностическое значение оценки коронароангиографии, жесткости сосудистой стенки и диастолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек. *Человек и его здоровье.* 2018;(4):27–30. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/04>.
31. Pribylov S.A., Yakovleva M.V., Pribylova N.N. Predictive value of coronarography assessment, vascular wall rigidity and diastolic dysfunction of left ventricle in patients with coronary heart disease in combination with chronic kidney disease. *Humans and their Health.* 2018;(4):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/04>.
32. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527–1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>.
33. Богданов А.Н., Щербак С.Г., Павлович Д., Ломоносова Е.В. Обмен железа, железодефицитная анемия и кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого и старческого возраста. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* 2017;9(4):46–52. <https://doi.org/10.17816/mechnikov20179446-52>.
33. Bogdanov A.N., Shherbak S.G., Pavlovich D., Lomonosova E.V. Iron metabolism, iron deficiency anemia and cardiorenal anemia syndrome in elderly and old patients. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova.* 2017;9(4):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov20179446-52>.
34. Fava C., Piepoli M., Villani G.Q. Heart failure and iron deficiency. *G Ital Cardiol.* 2019;20(3):126–135. <https://doi.org/10.1714/3108.30962>.
35. Naito Y., Tsujino T., Matsumoto M., Sakoda T., Ohyanagi M., Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(3):585–593. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00463.2008>.
36. Калюта Т.Ю., Суворова С.А., Шварц Ю.Г. Анемический синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011;7(4):831–837. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemicheskiy-sindrom-u-patsientov-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-i-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-obzor>.
36. Kaljuta T.Ju., Suvorova S.A., Shvarc Ju.G. Anemic syndrome in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2011;7(4):831–837. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemicheskiy-sindrom-u-patsientov-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-i-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-obzor>.
37. Lüscher T.F. Optimizing heart failure management: anticoagulation, diuretic withdrawal, iron substitution, and novel inotropes. *Eur Heart J.* 2019;40(44):3579–3582. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz847>.
38. Metivier F., Marchais S.J., Guerin A.P., Pannier B., London G.M. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(3):14–18. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027970>.
39. Daiber A., Münzel T. Interplay of the red blood cell and vascular endothelial nitric oxide synthase system to combat cardiac complications of anemia. *Basic Res Cardiol.* 2020;115(4):44. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0801-7>.
40. Leonard E.M., Salman S., Nurse C.A. Sensory Processing and Integration at the Carotid Body Tripartite Synapse: Neurotransmitter Functions and Effects of Chronic Hypoxia. *Front Physiol.* 2018;16(9):225. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00225>.
41. Устин М.А., Зорькина А.В., Хоронко С.Е. Влияние железодефицитной анемии на вариабельность сердечного ритма. *Российский кардиологический журнал.* 2020;(2):15–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-zhelezodefitsitnoy-anemii-na-variabelnost-serdechnogo-ritma>.
41. Ustin M.A., Zor'kina A.V., Horonko S.E. Effect of iron deficiency anemia on heart rate variability. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;(2):15–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-zhelezodefitsitnoy-anemii-na-variabelnost-serdechnogo-ritma>.
42. Cho I.J., Mun Y.C., Kwon K.H., Shin G.J. Effect of anemia correction on left ventricular structure and filling pressure in anemic patients without overt heart disease. *Korean J Intern Med.* 2014;29(4):445–453. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.4.445>.
43. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T., Mandal A.K., Slater R.M., 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 FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):103–112. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.036>.
44. Смирнова М.П., Чижов П.А., Баранов А.А. Анемия и дефицит железа у больных с сердечной недостаточностью. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2018;(1):12–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemiya-i-defitsit-zheleza-u-bolnyh-s-serdechnoy-nedostatochnostyu>.
44. Smirnova M.P., Chizhov P.A., Baranov A.A. Anemia and iron deficiency in patients with heart failure. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoy akademii.* 2018;(1):12–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemiya-i-defitsit-zheleza-u-bolnyh-s-serdechnoy-nedostatochnostyu>.
45. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J., Filippatos G., Comin-Colet J., Ruschitzka F. et al. Effect of ferric carboxymaltose on hospitalizations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):125–133. <https://doi.org/10.1002/ehf.823>.
46. Loncar G., Obradovic D., Thiele H., von Haehling S., Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2368–2379. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13265>.
47. Lacour P., Dang P.L., Morris D.A., Parwani A.S., Doehner W., Schuessler F. et al. The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT Study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1072–1084. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12675>.
48. Turcato G., Zorzi E., Prati D., Ricci G., Bonora A., Zannoni M. et al. Early in-hospital variation of red blood cell distribution width predicts mortality in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;(243):306–310. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.023>.
49. Xanthopoulos A., Giamouzis G., Melidonis A., Kitai T., Paraskevopoulou E., Paraskevopoulou P. et al. Red blood cell distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0563-1>.
50. Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Skorodumova E.A., Skorodumova E.G., Федоров А.Н. Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2017;12(152):26–30. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-26-30>.
50. Kostenko V.A., Sitnikova M.Ju., Skorodumova E.A., Skorodumova E.G., Fedorov A.N. Predictive value of erythrocyte anisotropy coefficient in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;12(152):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-26-30>.
51. Anker S.D., Colet J.C., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H. et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anemia. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(11):1084–1091. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp140>.
52. Ponikowski P., Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., Ertl G., Komajda M., Mareev V. et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657–668. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>.
53. Veldhuisen D.J., Ponikowski P., Meer P., Metra M., Böhm M., Doletsky A. et al. EFFECT-HF Investigators. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation.* 2017;136(15):1374–1383. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497>.
54. Pankowska E.A., Kirwan B.A., Kosiborod N., Butler J., Anker S.D., McDonagh T. et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J.* 2021;42(31):3011–3020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab234>.
55. Martens P., Dupont M., Dauw J., Somers F., Herbots L., Timmermans P. et al. Rationale and design of the IRON-CRT trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail.* 2019;6(6):1208–1215. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12503>.

56. Haehling S., Ebner N., Evertz R., Ponikowski P., Anker S.D. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>.
57. Lewis G.D., Malhotra R., Hernandez A.F. 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):1958–1966. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5427>.
58. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., Cheng S., Desai A.S., Diaz R. et al. RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210–1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214865>.
59. Emrich I.E., Böhm M., Heine G.H. Anemia and iron deficiency – treatment options in chronic kidney disease and in chronic heart failure. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(24):1775–1780. <https://doi.org/10.1055/a-1133-7849>.

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Абросимова Наталья Владимировна, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Курский государственный медицинский университет; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; novikovanataliya2010@yandex.ru

Мещерина Наталья Сергеевна, д.м.н., доцент, проректор по медицинской деятельности и непрерывному образованию, директор института непрерывного образования, заведующий кафедрой внутренних болезней №1, Курский государственный медицинский университет; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; n.mescherina@yandex.ru

Леонтьева Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры внутренних болезней №1, Курский государственный медицинский университет; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; s-tayana@mail.ru

Степченко Марина Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней №1, Курский государственный медицинский университет; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; stepchenkomn@kursksmu.net

Information about the authors:

Nataliya V. Abrosimova, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia; novikovanataliya2010@yandex.ru

Nataliya S. Meshcherina, Dr. Sci (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Medical Activities and Continuing Education-Director of the Institute of Continuing Education, Head of the Department of Internal Diseases No. 1, Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia; n.mescherina@yandex.ru

Tatyana S. Leonteva, Assistant of the Department of Internal Diseases No. 1, Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia; s-tayana@mail.ru

Marina A. Stepchenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia; stepchenkoma@kursksmu.net