

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КРАВЧУН П. Г.  
РИНДІНА Н. Г.**

## **СИНДРОМ КАРДІОРЕНАЛЬНОЇ АНЕМІЇ**

**Монографія**

*Для лікарів внутрішньої медицини,  
сімейних лікарів, лікарів-інтернів*

Харків 2018

УДК [616.12–008.46+616.61]-  
036.12:616.155.194-07-08  
К77

*Затверджено вченою радою  
Харківського національного медичного університету  
(протокол № 12 від 21.12.2017 р.)*

**Рецензенти:**

- Ніколенко Є. Я. доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України;
- Рудик Ю. С. доктор медичних наук, керівник відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України».

**Кравчун П. Г., Риндіна Н. Г.**

**К77** Синдром кардіоренальної анемії. – Харків, 2018. – 128 с.  
- Х.: ФОП Мезіна В.В., 2018. – 128 с.  
**ISBN 978-617-7577-31-5**

У монографії подано детальний опис механізмів розвитку анемії на тлі кардіоренальної патології, а також деталізації патогенетичних ланок прогресування анемічного синдрому у хворих з коморбідною патологією. Авторами розкрито інформацію щодо негативного впливу наявності анемії у хворих з кардіоренальною патологією. Монографія розрахована на лікарів внутрішньої медицини, сімейних лікарів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти курсів з внутрішньої медицини, сімейної медицини.

УДК [616.12–008.46+616.61]-  
036.12:616.155.194-07-08

**ISBN 978-617-7577-31-5**

© П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, 2018

## З М І С Т

Перелік умовних скорочень.....	4
Вступ.....	8
Патогенетичні ланки розвитку анемії та її вплив на перебіг хронічної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця і хронічній хворобі нирок, підходи до лікування.....	10
Розповсюдженість анемії на тлі кардіоренальної патології.....	10
Вплив анемії на перебіг хронічної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця і хронічній хворобі нирок.....	13
Механізми формування анемії у хворих з хронічною серцевою недостатністю та хронічною хворобою нирок.....	17
Принципи терапевтичної корекції анемії у хворих з хронічною серцевою недостатністю та хронічною хворобою нирок.....	29
Клінічна характеристика хворих.....	41
Характеристика порушень метаболізму заліза і еритропоєтину у хворих з анемією, що розвилася на тлі хронічної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця і хронічної хвороби нирок.....	43
Характеристика порушень метаболізму заліза і еритропоєтину у хворих з кардіоренальним синдромом залежно від ступеня тяжкості анемії.....	49
Особливості порушення обміну заліза і еритропоєтину залежно від тяжкості хронічної серцевої недостатності.....	67
Особливості порушень метаболізму заліза і еритропоєтину у хворих з анемією, що розвилася на тлі хронічної серцевої недостатності залежно від стадії хронічної хвороби нирок.....	83
Висновки.....	88
Перелік джерел посилання.....	90

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія  
АЛТ – аланінтрансфераза  
АС – анемічний синдром  
АСТ - аспартаттрансфераза  
АТ – артеріальний тиск  
А-тип-НУП – натрійуретичний пептид типу А  
АХЗ – анемія хронічного захворювання  
В-тип-НУП – натрійуретичний пептид типу В  
ВТС – відносна товщина стінки  
ГІМ – гострий інфаркт міокарду  
ГЛШ – гіпертрофія лвого шлуночка  
ДД – діастолічна дисфункція  
ЕГЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка  
ЕКГ - електрокардіографія  
ЕПО – еритропоетин  
ЕСП – еритропоетинстимулюючі препарати  
ЕхоКГ - ехокардіографія  
ЗБ – загальний білок  
ЗДА – залізодефіцитна анемія  
ЗЗЗЗ – загальна залізо-зв'язувальна здатність сироватки  
ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка  
І – загальна інформативність ознаки  
ІАПФ – інгібітори ангиотензинперетворюючого фермента  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІЛ-1 – інтерлейкін-1  
ІЛ-6 – інтерлейкін-6  
ІЛ-10 – інтерлейкін-10  
ІММЛШ – індекс маси міокарду лівого шлуночка

ІТСМЛШ – індекс товщини стінки міокарду лівого шлуночка  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
КДО – кінцево-діастолічний об'єм  
КДР – кінцево-діастолічний розмір  
КЛ – коефіцієнт лабілізації  
КЛ<sub>в</sub> – коефіцієнт лабілізації внутрішньосистемний  
КЛ<sub>м</sub> – коефіцієнт лабілізації міжсистемний  
КП – кольоровий показник  
КРС – кардіоренальний синдром  
КСО – кінцево-систолічний об'єм  
КСР – кінцево-систолічний розмір  
КНТ – коефіцієнт насичення трансферину  
ЛП – ліве передсердя  
ЛШ – лівий шлуночек  
МАУ - мікроальбумінурія  
ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночка  
МНП – мозковий натрійуретичний пептид  
МПГ-ЕПО β – метоксиполіетиленгліколь-епоедин β  
МШП – міжшлуночкова перетинка  
ПНП – передсердний натрійуретичний пептид  
ПК – прогностичний крефіцієнт  
ПКВ – показник кореляційної відмінності  
ПКВ<sub>в</sub> – показник кореляційної відмінності внутрішньосистемний  
ПКВ<sub>м</sub> – показник кореляційної відмінності міжсистемний  
ПП – праве передсердя  
ПШ – правий шлуночок  
ТДМ – транспортер дівалентних металів  
Тф – трансферин  
ТС – трофологічний статус  
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

РЕС – ретикулоендотеліальна система  
РНК – рибонуклеїнова кислота  
ppTф – розчинний рецептор трансферину  
pTф – рецептор трансферину  
СН – серцева недостатність  
СРП – С-реактивний протеїн  
ССК – синдром серцевої кахексії  
ССС – серцева-судинна система  
ФВ – фракція викиду  
ФК – функціональний клас  
ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин альфа  
ХНН – хронічна ниркова недостатність  
ХСН – хронічна серцева недостатність  
ХХН – хронічна хвороба нирок  
ЦД - цукровий діабет  
ЧСС – частота серцевих скорочень  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт  
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації  
ЯЖ – якість життя  
А – максимальна швидкість передсердної систоли  
AnS – додаткові показники, які відображують шкалу анемії  
CCr – кліренс креатиніну  
Е – максимальна швидкість раннього піка трансмітрального кровотока  
Е/А - співвідношення піків раннього та пізнього наповнення  
EWB – емоційне благополуччя  
FACT-An – опитувальник для хворих з анемією і слабкістю  
FACT-G - сумарна шкала слабкості  
Fe – залізо сироватки  
Fe<sup>2+</sup> – залізо двохвалентне  
Fe<sup>3+</sup> – залізо трьохвалентне

FWB – благополуччя у повсякденном житті

Hb – гемоглобін

Hct - гематокрит

iVRT – час ізоволюмічного розслаблення

MLHFQ – Мінесотський опитувальник якості життя хворих з серцевою недостатністю

MCH – середній вміст гемоглобіну в еритроциті

MCHC – середня концентрація гемоглобіну в еритроциті

MCV – середній об'єм еритроциту

NYHA – Нью-Йоркська асоціація серця

PWB – фізичний стан

RWD – ширина розподілу еритроцитів за об'ємом

SWB – соціальні/родинні взаємовідносини

## ВСТУП

Серцева недостатність (СН) є найбільш поширеним ускладненням захворювань серцево-судинної системи (ССС). Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається серйозною медико-соціальною проблемою в Україні і в усьому світі внаслідок несприятливого прогнозу, порівнянного з багатьма злоякісними новоутвореннями [1-8]. Причиною ХСН у 2/3 пацієнтів є ішемічна хвороба серця (ІХС). Поширеність ХСН при ІХС становить 1,5 - 2 % населення, досягаючи 10 % серед осіб старшої вікової групи [5, 9, 10-13]. Незважаючи на успіхи в лікуванні ХСН при ІХС, смертність пацієнтів залишається високою - 20 % протягом 1 року [14-19]. ХСН при ІХС розглядається як причина несприятливого прогнозу, що підтверджується 10річною виживаністю 26,7 % пацієнтів з даною патологією (рівень смертності 7,3 % щорічно) [6, 20-23]. Присутність супутньої патології є істотним чинником, відповідальним за несприятливий прогноз. Згідно результатів досліджень хронічна хвороба нирок (ХХН) є найбільш поширеним коморбідним станом у хворих на ХСН [24-30]. Поширеність ниркової дисфункції досить висока у хворих з ХСН при ІХС, тяжкість ХХН корелює з тяжкістю ХСН [31-38]. Більш ніж у половини пацієнтів з ХСН виявляється зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $\leq 60$  мл/хв./м<sup>2</sup>, що є підставою для визначення стадії ХХН [1, 2, 9, 39-40]. Поєднаний перебіг ХСН при ІХС і ХХН часто асоціюється з наявністю анемії [2, 9, 39-45]. Наявність анемії на тлі ХСН при ІХС супроводжується наростанням випадків ХХН [44]. Анемія, асоційована з ХХН, є незалежним фактором ризику смерті протягом одного року серед пацієнтів з ХСН [40]. Важливість взаємин між ХХН, ХСН та анемією була показана в дослідженні, що включало 1 млн дорослого населення США. За результатами даного дослідження, ХСН і анемія не залежно один від одного збільшували ризик смерті або необхідність у гемодіалізі на 50-100%, а їх комбінація - на 300 %.

Анемія розглядається як незалежний предиктор розвитку ХСН протягом 1 року, частота розвитку ХСН зростає більш ніж удвічі у анемічних хворих при зіставленні з пацієнтами без анемії. Наявність зв'язку між ХХН, ХСН з анемією дала можливість Silverberg і співавторам говорити про синдром кардіоренальної анемії або кардіоренальний синдром (КРС), названим порочним колом, кожна складова частина якого може бути причиною або фактором, що обтяжує перебіг іншої [41-43]. Взаємовідносини серце-нирки мають двосторонній напрям, при якому патофізіологічні порушення в одному з них можуть призводити до дисфункції іншого органа [26, 42].

Етіологія анемії на тлі ХСН при ІХС і ХХН мільтифакторна. Одним з механізмів розвитку анемії у осіб з кардіоренальною патологією є порушення діяльності центрального регулятора еритропоезу еритропоетину (ЕПО), дефіцит Fe абсолютного або відносного характеру часто зустрічається у пацієнтів на ХСН при ІХС і ХХН [3, 32].

Механізми формування анемії на різних стадіях, пов'язані з порушеннями метаболізму Fe й зміною активності факторів регуляції еритропоезу у хворих з ХСН при ІХС та ХХН, багатогранні й складні, а відомості, отримані з робіт, що висвітлюють дане питання, нечисленні й суперечливі. Якщо прогностичне значення зниження функції нирок та анемії у хворих з ХСН продемонстровано у цілому ряді досліджень, то особливості компенсаторних механізмів еритропоезу у хворих з ХСН при ІХС у поєднанні з ХХН потребують подальшого вивчення, що обумовлює актуальність дослідження.

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ І ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК, ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### Розповсюдженість анемії у хворих з ХСН при ІХС та ХХН

ХСН залишається серйозною медико-соціальною проблемою в Україні і в усьому світі внаслідок несприятливого прогнозу, порівнянного з багатьма злоякісними новоутвореннями [1-8]. Поширеність ХСН становить 1,5 - 2 % населення, досягаючи 10 % серед осіб старшої вікової групи [5, 9-13]. Причиною ХСН у 2/3 хворих є ІХС. Незважаючи на успіхи в лікуванні ХСН, смертність пацієнтів залишається високою - 20 % протягом 1 року [14-19]. ХСН при ІХС є найбільш частою причиною госпіталізацій у осіб старше 65 років, а терапевтичні заходи у змозі знизити кількість госпіталізацій тільки на 30 % [11, 16, 20, 21]. ХСН при ІХС розглядається як причина несприятливого прогнозу, що підтверджується 10річною виживаністю 26,7 % пацієнтів з даною патологією (рівень смертності 7,3 % щорічно) [6, 22, 23]. Протягом останніх 20 років стандартизовані до віку рівні смертності внаслідок ХСН знизились на 40 %, проте зростає середній вік смертності [10, 15]. Присутність супутньої патології є істотним чинником, відповідальним за несприятливий прогноз. Згідно результатів досліджень ХХН є найбільш поширеним коморбідним станом у хворих з ХСН при ІХС [24-30]. ХХН діагностується у більш ніж 10 % осіб загальної популяції [31, 32]. Розповсюдженість ХХН зростає з віком та суттєво залежить від метода діагностики [33]. За даними мета-аналіза 26 досліджень частота ХХН серед осіб старше 30 років знаходиться на рівні 7,5 %, у той час коли у віці 64 років спостерігається у 35,8 % загальної популяції [34]. За даними інших дослідників, у 45 % осіб віком 45 років і більше виявляється ХХН. Вивчаючи результати міжнародних досліджень (CREATE, ACORD, TREAT) відмічено,

що пацієнти з ХХН не досягають діалізу, бо помирають від кардіоваскулярних ускладнень [25, 35, 36]. Поширеність ниркової дисфункції досить висока у хворих з ХСН, тяжкість ХХН корелює з тяжкістю ХСН [37-39]. Більш ніж у половини хворих з ХСН при ІХС виявляється зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $\leq 60$  мл/хв./м<sup>2</sup>, що є підставою для визначення стадії ХХН [1, 2, 9, 39, 40]. Поєднаний перебіг ХСН при ІХС і ХХН часто асоціюється з наявністю анемії [2, 9, 39-45]. Анемія спостерігається у однієї третини пацієнтів з ХСН при ІХС, досягає у пацієнтів з IV функціональним класом (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) 50 - 79,1 % [46-57]. При цьому анемія зберігає своє несприятливе прогностичне значення як при систолічній, так і при діастолічній ХСН [57-60]. Наявність анемії на тлі ХСН супроводжується наростанням випадків ХХН [44]. Анемія, асоційована з ХХН, є незалежним фактором ризику смерті протягом одного року серед пацієнтів з ХСН [40]. Анемія є частим ускладненням ХХН. Оцінки поширеності відрізняються один від одного у зв'язку з різними діагностичними критеріями, які застосовуються, але велике опитування у США показало, що зниження рівня Нь менше 12 г/дл спостерігається у одного з чотирьох пацієнтів з ХХН 1-2 стадії, із збільшенням до 50 % за наявності ХХН 4 стадії [32, 61]. Важливість взаємин між ХХН, ХСН та анемією була показана в дослідженні, що включало 1 млн дорослого населення США [62]. За результатами даного дослідження, ХСН і анемія не залежно один від одного збільшували ризик смерті або необхідність у гемодіалізі на 50-100%, а їх комбінація - на 300 %. Анемія розглядається як незалежний предиктор розвитку ХСН протягом 1 року, частота розвитку ХСН зростає більш ніж удвічі у анемічних хворих при зіставленні з пацієнтами без анемії. Анемія є частим супутником ХХН будь-якої етіології та займає провідне місце серед причин зниження тривалості життя [63-67]. Наявність анемії спостерігається вже на ранніх стадіях ХХН. Так серед хворих з ШКФ більше 60 мл/хв./м<sup>2</sup> анемією знаходять у 10 % чоловіків та 22 % жінок. Під час подальшого прогресування ХХН

розповсюдженість анемії сягає 90 % хворих на гемодіалізі [63]. Практично половина хворих на ХХН мають анемію, при цьому низький рівень гемоглобіну (Hb) асоціюється з високим кардіоваскулярним ризиком. Ще у 1985 році Х'юго Вільям фон Цимсен писав, що «дослідження гемоглобіну поряд з іншими діагностичними та прогностичними методами грають значну роль для оцінки перебігу процесу у хворих з хронічними нирковими стражданнями». Анемія може призводити до погіршення функції нирок у пацієнтів на ХХН і, як наслідок, до прогресування ниркової дисфункції і необхідності у проведенні діаліза [68, 69]. Пацієнти з ХХН і цукровим діабетом (ЦД) 2 типу ризик розвитку анемії в 4-5 разів більше, ніж в осіб без діабету [70-72]. Ймовірно, це пояснює той факт, що підвищений плазмовий рівень глюкози виявляє шкідливу дію на клітини нирок, що продукують еритропоетин (ЕПО). Це приводить до зниження секреції ЕПО [72]. Також у багатьох пацієнтів з ЦД діагностуються ознаки дефіциту Fe [72]. Усунення анемії при ХХН скорочує госпіталізацію пацієнтів у зв'язку з ХСН [73]. Аналогічним чином у пацієнтів з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ХНН) усунення анемії запобігає, покращує або навіть усуває дилатацію і гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), скорочує частоту госпіталізацій і показники смертності, а також покращує якість життя (ЯЖ) [35, 40, 74-78]. Дослідження 1004 пацієнтів на ХСН показало, що частота анемії зростала в когорті з погіршенням ниркової функції протягом періоду спостереження [79]. Наявність анемії у пацієнтів на ХСН розглядалось як незалежний предиктор зростання ниркової дисфункції [80]. За результатами Silverberg 91 % анемічних хворих з ХСН на момент включення у дослідження мали ХХН з рівнем  $CCr < 60$  мл/ хв./  $m^2$  [41, 81-84]. Наявність зв'язку між ХХН, ХСН з анемією дала можливість Silverberg і співавторам говорити про синдром кардіоренальної анемії або КРС, названим порочним колом, кожна складова частина якого може бути причиною або фактором, що обтяжує перебіг іншої [42, 43]. Взаємовідносини серце-нирки мають двосторонній напрям, при якому патофізіологічні порушення в одному з них

можуть призводити до дисфункції іншого органа [26, 42, 75, 85-95]. Згідно з класифікацією, запропонованою С. Ronco, існує 5 типів КРС, виділення кожного типу дозволяє стратифікувати ризики, ідентифікувати діагностичні маркери і визначати підходи до превентивної і лікувальної тактики [96, 97]. Дана робота присвячена КРС 2 типу, коли хронічне порушення серцевої функції призводить до ураження нирок або їх дисфункції. ХХН широко розповсюджена серед осіб з ХСН і служить незалежним несприятливим прогностичним фактором як для розвитку систолічної і діастолічної дисфункції (ДД), так і ступеня виразності ХСН [61, 98, 99]. Корекція анемії, яка часто зустрічається за наявності КРС 2 типу, призводила до підвищення толерантності до фізичних навантажень і зниження ступеня серцевої недостатності, проте не впливала на виживаність хворих [43, 100]. Анемія володіє негативними патофізіологічними ефектами, що спостерігаються як у пацієнтів на ХСН, так і у здорових осіб [99]. Тканева гіпоксія і периферійна вазодилатація, які спостерігаються при анемії, призводять до зниження артеріального тиску (АТ), що спричиняє зростання симпатичної відповіді і призводить до тахікардії, вазоконстрикції у нирках, редукції ниркового кровотоку, затримці солі іонів натрію і рідини. Такі патофізіологічні зміни призводять до наростання екстрацелюлярної рідини [101]. Скорочення ниркового кровотоку викликає підвищення секреції реніну, ангіотензину, альдостерону і стимулює вивільнення антидіуретичного гормону, що призводить до подальшої ниркової вазоконстрикції з затримкою рідини, яка стає причиною зростання об'єму плазми, дилатації лівого шлуночка (ЛШ) і збільшення навантаження на міокард [68, 85]. Подальша ГЛШ обумовлює некроз і апоптоз клітин міокарда, його фіброз і кардіоміопатію, результатом чого є серцева декомпенсація. Крім того, підвищені рівні реніна, ангіотензина і альдостерона є причиною безпосереднього ураження міокардиоцитів, що посилює зміни, які розвинулися раніше [102, 103].

## Вплив анемії на перебіг ХСН при ІХС і ХХН

Анемія на тлі ХХН асоціюється із зростанням госпіталізацій [104, 105]. Тривалість анемії при ХХН багато у чому визначає тяжкість астеничного синдрому зі зниженням толерантності до фізичних навантажень, зменшення ефективності розумової діяльності, тобто виявляє негативний вплив на ЯЖ пацієнтів [106]. Анемія у хворих на ХХН має великий вплив у прогресуванні ГЛШ, яка здатна підвищувати летальність у 4 рази, ризик гострого інфаркту міокарда (ГІМ) у 3-6 разів, ризик гострої лівошлуночкової недостатності та тяжких порушень ритму у 4 рази [63, 64, 106]. Серед пацієнтів з термінальною ХХН величина кардіоваскулярної смертності майже в 500 разів вище, ніж в осіб загальної популяції з нормальною функцією нирок [87, 88, 107]. З іншого боку, ХСН як потенційно фатальна стадія розвитку будь-якого серцево-судинного захворювання часто є провідною причиною настання несприятливого клінічного результату у пацієнтів з документованою ХХН незалежно від її тяжкості [88]. Так за результатами реєстра JCARE-CARD встановлено, що в когорті пацієнтів із ХХН в якості основної причини для ургентної госпіталізації фігурує саме декомпенсація СН [27]. За даними реєстра ADHERE, 30 % всіх госпіталізованих хворих з СН мали ХХН та/ або концентрацію креатиніну плазми крові більше 2 мг/дл в анамнезі [108]. В цілому прийнято вважати, що в когорті пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями елевация креатиніну або сечовини плазми крові є незалежним фактором високого ризику негоспітальної смертності, що справедливо і для пацієнтів з гострим коронарним синдромом, і ГІМ [87]. При проведенні аналізу результатів 16 рандомізованих клінічних досліджень ( $n=80098$ ), присвячених СН, було встановлено, що 63 % хворих з СН мали легку ХХН та 20 % - помірну і важку [29]. При цьому редукція ШКФ на кожні 10 мл/хв./м<sup>2</sup> асоціюється з 7 % збільшенням кардіоваскулярної смертності.

За результатами великих досліджень знайдено тісні зв'язки між анемією і числом і / або тривалістю госпіталізацій з приводу ХСН [62, 80, 82, 109-111]. Anand і співавтори виявили, що збільшення Нб у хворих на ХСН на кожні 1 г/дл вище базового зменшує ризик смертності на 15,8 %, ризик комбінації госпіталізації та смертності на 14,2%. Анемія розглядається як незалежний предиктор смерті або госпіталізації з приводу ХСН для всіх ФК по NYHA. 48 % анемічних пацієнтів померло протягом 6 місяців від часу постановки діагнозу ХСН порівняно з 29,5 % не анемічних пацієнтів [57]. У доповненні прогноз гірше для пацієнтів з нормальним рівнем Нб на початку періоду спостереження, який знизився протягом періоду спостереження. Kosiborod і співавтори встановили, що зниження гематокриту (Hct) на 1 % асоціюється з підвищенням ризику повторної госпіталізації на 2 % у пацієнтів на ХСН [111]. Golden вказує, що 53 % пацієнтів з ХСН потребували повторної госпіталізації, якщо рівень Hct менше 35 % порівняно з 21,4 % з початковим рівнем Hct більше 42 % за наявності ХСН [113]. Uber виявлено, що 50 % анемічних пацієнтів з ХСН потребували повторної госпіталізації, так і необхідності лікування в умовах відділення інтенсивної терапії в порівнянні з 15 % пацієнтів без анемії у пацієнтів на ХСН [114]. Ці дані підтверджуються результатами досліджень, що свідчать про зниження числа госпіталізацій з приводу ХСН після корекції анемії [81-84, 109]. Ступінь виразності анемії у хворих на ХСН також відіграє певну роль стосовно госпітальної смертності та числа госпіталізацій. Проведений аналіз 9107 госпіталізованих пацієнтів з попереднім діагнозом ХСН показав, що Нб мав незалежний ефект щодо госпітальної смертності. Підвищення рівня Нб на 1 г/дл асоціюється з 10,2 % редукцією ризику смерті, з 5,1 % зменшенням тривалості госпіталізацій і з 5,3 % зниженням числа госпіталізацій [115]. У дослідженні Felker і співавт. виявлено підвищення госпітальної смертності на 6,1 % у пацієнтів з ХСН і рівнем Нб менше 11,3 г/дл, на 2,4 % з Нб 11,4 - 13,9 г/дл і на 1,4% з Нб 13,9 г/дл [116]. Згідно результатів SOLVD, Hct мав відношення до уровня госпітальних витрат, які були нижче у осіб з Hct більше

36 % порівняно з тими, що мали Hct менше 33 % [117]. У роботі Kalra з співавторами показана позитивна кореляція концентрації Hb з піком споживання кисню, особливо у хворих з анемією при ХСН. У цьому дослідженні Hb був сильним незалежним предиктором піку споживання кисню при проведенні мультифакторного аналізу [118].

У багатьох дослідженнях вивчено зв'язок між анемією, тяжкістю ХСН і смертністю [62, 80-84, 109-111]. З 25 досліджень, що розглядали взаємозв'язки між тяжкістю ХСН та анемією, 20 (80 %) показали, що наявність анемії була пов'язана з більш важким ФК за класифікацією NYHA [62, 80-81, 109-111]. У 44 дослідженнях з 46 (95,7 %) показаний позитивний зв'язок між смертністю пацієнтів і наявністю анемії при ХСН [62, 79-80, 109-111]. Даний зв'язок залишався статистично достовірним за результатами багатофакторного аналізу, незважаючи на стан функції нирок і вік. Таким чином, анемія виявилася незалежним фактором ризику серцево-судинної смертності. Ниркова недостатність володіє додатковим ефектом на смертність від кардіо-васкулярної патології [62, 80-81, 109, 111]. У дослідженні болем 1 млн. літніх пацієнтів у США наявність ХСН, ХХН та анемії володіють адитивними ефектами в збільшенні смертності та ризику розвитку термінальної ХНН [41]. У нещодавно проведеному дослідженні пацієнти з ХХН та анемією мали ризик розвитку ХСН в 10-літній період удвічі більше порівняно з пацієнтами без анемії [119]. Наявність анемії у хворих із ХХН значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, у тому числі порушення мозкового кровообігу [41, 120]. ХХН збільшує ризик кардіо-васкулярних подій і госпіталізації. Прогресування ХХН викликає зростання серцево-судинних ускладнень [121, 122]. Пацієнти з ХХН або ЦД мали значно більший ризик розвитку ІХС, ХСН або термінальної ХНН протягом дворічного періоду, а комбінація ХХН і ЦД 2 типу додатково збільшувала ризик. У групі ізольованої ХХН у 39,9 % діагностовано ХСН, і у 30,7 % компенсованих пацієнтів протягом року

діагностується ХСН. При поєднанні ХХН і ЦД 2 типу поширеність ХСН досягала 54,1 %, встановлення діагнозу ХСН протягом року - 52,3 %.

Представляє інтерес вплив анемії на ниркову функцію у хворих з ХСН при ІХС. У дослідженні 1004 пацієнтів з ХСН при ІХС анемія погіршувала стан ниркової функції, була незалежним предиктором порушення функції нирок [48, 72]. У 91 % пацієнтів з ХСН і анемією виявлено зниження ШКФ менше 60 мл/хв [81, 82, 109]. Анемія у пацієнтів із ХХН без ХСН призводить до прискорення розвитку ниркової дисфункції у порівнянні з пацієнтами без анемії [42, 69, 79]. Знайдено взаємозв'язки між нирковою функцією, анемією, проявами ХСН у пацієнтів із ХХН, результати вказують на позитивні ефекти масивної медикаментозної терапії ХСН, а також подовження періоду до повторної госпіталізації з приводу серцевої декомпенсації у разі медикаментозного контролю анемії. Тобто медикаментозна терапія ХСН і корекція супутньої анемії можуть запобігти прогресуванню ХСН пр ІХС і ХХН.

#### Механізми формування анемії у хворих з ХСН при ІХС і ХХН

Етіологія анемії на тлі ХСН при ІХС і ХХН мільтифакторна. Одним з механізмів розвитку анемії у осіб з кардіоренальною патологією є порушення діяльності центрального регулятора еритропоезу ЕПО [123]. У хворих з ХХН виявляється зниження рівня ЕПО як результат зниженого ниркового кровотоку у відповідь на зниження серцевого викиду, що призводить до гіпоксії нирок [124, 125]. Проте за результатами інших досліджень у хворих з ХСН рівень ЕПО зростає і корелює з тяжкістю ХСН, проте це зростання неадекватно до ступеня ниркової гіпоксії [126]. У дослідженні Cromie і співавторів 44 % анемічних хворих з ХСН мали ознаки ХХН, а за даними Ezekowitz хворі з анемією на тлі ХСН при ІХС часто вимагали діалізу внаслідок ХХН [44, 127]. Неадекватне зростання рівнів ЕПО може бути пов'язано з надмірною продукцією прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП), інтерлейкіна(ІЛ)-1, ІЛ-6) у пацієнтів на ХСН. ФНП-  $\alpha$  і ІЛ-1

напрямую інгібують *in vitro* продукцію ЕПО у ізольованих нирках щурів, гепатоцитах людини шляхом формування специфічних факторів, які уражують здатність роботи факторів, що індукують транскрипцію ЕПО, а також уражує клітини-продуценти ЕПО. Згідно результатів досліджень введення щурам ліпополісахариду призводить до редукції експресії еритропоєтинової рибонуклеїнової кислоти (РНК) у нирках і знижує рівень циркулюючого ЕПО [128]. Відповідь еритроїдних клітин-попередників на ЕПО зворотно пропорційна до тяжкості імунзапального процесу і кількості циркулюючих цитокінів, а саме за наявності високих концентрацій інтерферона- $\gamma$  або ФНП- $\alpha$  значно більш високі концентрації ЕПО потрібно для формування еритроїдних колоніє формуючих юнітів [129]. Після з'єднання з власним рецептором, ЕПО стимулює учасників сигнальних шляхів трансдукції і активує фосфорилування міоген- тірозинкінази – процеси, на які впливають цитокіни [128, 129]. Відповідь на ЕПО у подальшому знижується за допомогою інгібітор них ефектів прозапальних цитокінів стосовно проліферації еритроїдних клітин-попередників, негативної регуляції рецепторів ЕПО, а також обмеження доступного Fe для проліферації клітин і синтезу Hb. Підвищений еритрофагоцитоз в умовах імунзапалення призводить до зниження тривалості життя еритроцитів [128, 130]. Пацієнти з різними імунзапальними процесами демонструють порушену відповідь ЕПО на наявність анемії [131]. Незважаючи на зростання рівнів ЕПО у пацієнтів рівень Hb залишається зниженим, що може свідчити на користь резистентності органів до ефектів ЕПО [132-134]. Високі рівні прозапальних цитокінів, особливо ФНП- $\alpha$ , приймають участь у процесах, пов'язаних з периферійною діяльністю ЕПО [132-134].

Дефіцит Fe часто зустрічається у хворих з ХСН при ІХС і ХХН [3, 32, 48, 67, 135-147]. В організмі людини Fe обіймає низку важливих функцій. Fe відіграє важливу роль у транспорті кисню в якості компонента гемоглобіну, утворенні енергії внаслідок окисних реакцій у скелетних м'язах та міокарді в якості компонента окислювальних ферментів і білків дихального ланцюга

[148, 149]. Участь у енергетичних процесах обумовлена здатністю  $\text{Fe}^{2+}$  легко віддавати електрони, а  $\text{Fe}^{3+}$  - їх приймати, внаслідок чого Fe відіграє ключову роль у функціонуванні цитохромів і зв'язуванні кисню. Саме тому дефіцит Fe призводить до порушення окислювальних процесів і енергетотворення в усіх клітинах, передусім – з високою потребою в енергії, а саме: гепатоцитах, клітинах нирок, імунокомпетентних клітинах, міозитах [150]. Отже у хворих з ХСН порушення окислювального метаболізму у скелетних м'язах пов'язують слабкість, задишку, зниження толерантності до фізичних навантажень [151]. Fe не здатне активно екскретуватися з організму, його гомеостаз регулюється головним чином усмоктуванням у дванадцятипалій кишці і проксимальній частині тонкої кишки. У всмоктуванні Fe в базальній мембрані ентероцитів бере участь білок-транспортер феропортин. Fe, яке потрапляє в кров, зв'язується з апотрансферином із утворенням трансферину (Тф). Рівень Тф перебуває у зворотньому зв'язку із запасами Fe в організмі за рахунок того, що синтез його рецепторів залежить від депо Fe. За його зменшення, тобто у разі абсолютного дефіциту Fe, синтез цих рецепторів збільшується, що можна оцінити і клініці за вмістом у плазмі. Цей тест найінформативніший для диференціальної діагностики ЗДА і АХЗ. У клітинах еритроїдного ряду Fe надходить у мітохондрії і використовується для синтезу гема, в інших клітинах воно депонується у вигляді феритину і гемосидерину [152, 153]. Золотий стандарт оцінки запасів Fe у такиах – це біопсія кісткового мозку [154]. Однак внаслідок специфічності обстеження використання в практиці даного методу обмежено, тому прийнято оцінювати вміст Fe в депо за концентрацією феритину в сироватці крові. Традиційним критерієм абсолютного дефіциту Fe прийнято вважати зниження кількості феритину менше 30 мкг/л [145]. Проте в умовах надмірної імунозапальної активності, що спостерігається у хворих з ХСН при ІХС і ХХН, вміст феритину як гострофазового білка підвищується, що суттєво знижує його діагностичну цінність. Тому у більшості великих досліджень (FERRIC-HF, FAIR-HF) з метою визначення характеру дефіциту Fe (абсолютний чи

відносний) використовували значення рівня феритину і КНТ. Зниження концентрації феритину менше 100 мкг/л свідчить про абсолютний дефіцит Fe, а рівень феритину 100-300 мкг/л із зниження КНТ менше 20 % - про функціональний, відносний Fe дефіцит [155, 156]. В організмі людини Fe представлено у вигляді трьох основних фондів. Функціонуюче Fe знаходиться у складі Hb, Fe вмісних ензимів, депоноване – у вигляді феритину та гемосидерину. Транспортна форма представляє Fe у складі Тф.

Наявність анемії у осіб з дефіцитом Fe обумовлює пошук диференціально-діагностичних критеріїв для верифікації як характеру дефіциту Fe, так і вирішення питання про характер анемії – АХЗ, ЗДА чи їх комбінація. У даному відношенні малоінформативними залишаються сироватковий рівень Fe, загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗЗ), а також визначення параметрів ферокінезу кожного окремо. Так КНТ чисельно відображає ступінь заповнення залізотransпортних вакансій. Феритин показує кількість депонованого Fe. Проте рівень феритину безпосередньо залежить від виразності запального процесу. Наявність високих концентрацій прозапальних цитокінів у хворих з ХСН при ІХС і ХХН підтверджується багатьма дослідженнями, внаслідок чого використання одного даного показника для проведення діагностики порушень метаболізму Fe у пацієнтів з проявами серцевої декомпенсації є неприйнятним [48, 58, 153, 157, 158]. Використання комбінації маркерів – КНТ, розчинного рецептора трансферину (ррТф), індексу ррТф/log феритину і феритину - найбільш адекватно відображає стан обміну Fe у осіб з високою імунологічною активністю згідно рекомендацій багатоцентрових досліджень і доцільно для проведення диференційної діагностики [157-160, 166].

ррТф представляє собою пептид з молекулярною масою 95 кДа, який відчіплюється від рецептора на поверхні клітини та потрапляє у кровообіг. Близько 80% рецепторів трансферину (рТф) локалізовано на плазматичній мембрані еритропоетичних клітин. Щільність рТф на поверхні клітин-попередників еритроцита підвищується за мірою їх розвитку до

ретикулоциту. У той же час, на поверхні зрілого еритроцита ці рецептори не виявляються. Крім того, рТф є в клітинах плаценти, лімфоцитах і деяких пухлинних клітинах [158, 159]. Показник ррТф відображує оновлення еритроїдних клітин, яке визначається швидкістю проліферації і потребою у залізі. Зміни рівня ррТф у сироватці крові пов'язують зі змінами швидкості росту еритроїдної тканини. За результатами дослідження С. Орасіч наявність анемії у хворих з ХСН асоціюється з підвищенням вмісту ррТф [160].

Розповсюдженість дефіциту Fe у хворих з кардіоренальною патологією коливається, що обумовлено різними підходами до її визначення. У хворих з анемією на тлі ХСН дефіцит Fe спостерігається у 36,8 %, проте тільки 53 % з них отримують препарати Fe [161]. Використання КНТ менше 16 % в якості діагностичного критерію виявлено Fe дефіцит у 78 % анемічних хворих з ХСН при ІХС і 61 % хворих без анемії, у той час коли застосування рівня КНТ менше 16 % і концентрації феритину 30-100 нг/мг показало наявність анемії тільки у 15 % анемічних хворих з ХСН [162]. За іншими даними низький рівень сироваткового Fe знайдено у 31 % хворих з ХСН з анемією, низький рівень феритину у 21 % [163]. У хворих з ХСН при ІХС, що готувались до встановлення коронарних стентів, 31 % мав дефіцит Fe на підставі визначення низького рівня сироваткового Fe і підвищеної ЗЗЗЗ. За іншими даними дефіцит Fe визначається у 14 % хворих з ХСН при ІХС [145]. ЗДА розглядається як потужний предиктор кардіальної смертності [164, 165]. За результати іншого дослідження анемічних хворих з ХСН, біля 50 % хворих мали рівень Fe сироватки нижче нормального, більшість хворих з анемією на тлі ХСН високий рівень ррТф [160]. За даними J. Nanas у 73 % хворих з ХСН з анемією спостерігається редуцирований запас Fe у червоному кістковому мозку, незважаючи на те, що у більшості хворих даної когорти сироватковий рівень феритину залишався у межах норми [166]. У великому обсерваційному дослідженні анемічних хворих з систолічною ХСН дефіцит Fe знайдено у  $57 \pm 10$  % (визначення феродефіциту проводилось на

підставі зниження рівня феритину менше 100 нг/мл або 100-300 нг/мл з рівнем КНТ менше 20 %). Згідно з результатами даного дослідження навіть у пацієнтів з I і II ФК ХСН при ІХС частота дефіциту Fe не знижувалась менше 30 %. Розповсюдженість дефіциту Fe асоціювався з жіночою статтю, тяжкістю ХСН згідно ФК за NYHA і рівнем мозкового натрійуретичного пептиду (МНП), виразність запального процесу за даними С-реактивного протеїну (СРП). Зрічна виживаність була 59 % у групі анемічних хворих з ХСН при ІХС з дефіцитом Fe. Дефіцит Fe часто зустрічається у хворих з ХХН за результатами гемограми і біопсії червоного кісткового мозку [140, 167-170]. Біля половини всіх випадків – це абсолютний Fe дефіцит з низьким рівнем КНТ і низьким рівнем феритину, який відображає депоновані ресурси Fe, інша половина виявляє відносний дефіцит Fe з низьким КНТ і нормальним або навіть підвищеним сироватковим рівнем феритину. Дефіцит Fe часто асоціюється з редукцією депозитів Fe у червоному кістковому мозку [169, 170]. За результатами NHANES III у пацієнтів із ХХН при зниженні ШКФ до 30 мл/хв. виявляється дефіцит Fe у 46% жінок і 19% чоловіків [171]. Дефіцит Fe асоціювався з більш низьким рівнем Hb. Рівень ШКФ від 30 до 60 мл/хв визначається у 1/3 пацієнтів з низьким рівнем Hb (менше 120 г/л для чоловіків і 110 г/л для жінок) на тлі ХХН [167]. Крім того, Fe є життєво необхідним для багатьох інших клітинних функцій, крім еритропоезу, таких як енергетичний обмін, м'язова діяльність та імунної функції [136]. Протеїнурія у пацієнтів з ХСН при ІХС і ХХН може руйнувати запаси Fe шляхом віділення з сечею ЕПО, Fe и Тф у значній кількості [172, 173].

Згідно результатів Ezekowitz і співавторів, причина анемії не була виявлена в 58% випадків і була названа АХЗ, яка пов'язана з діяльністю маркерів імунозапалення [44]. Ураховуючи, що ХХН і ХСН ішемічного генезу – це стани, які супроводжуються високою активністю маркерів запалення, гіперпродукція цитокінів має свій внесок у формування анемії і дефіциту Fe [56, 58, 138, 143, 174-195]. ФНП-α, ІЛ-1 і ІЛ-6 розглядаються як

тригери анемії у хворих з ХСН при ІХС і ХХН за рахунок порушень різних ланок еритропоезу [153, 196-199]. Маркери імунзапалення сприяють анемії у хворих на всіх стадіях ХХН, асоціюються з порушенням продукції ЕПО і розвитку анемії [200]. Iversen і співавтори продемонстрували, що індукція ХСН у мишей пов'язана з проліферативною здатністю і популяцією проеритробластів у червоному кістковому мозку. Спостерігається ФНП- $\alpha$  індукований апоптоз про еритробластів, що супроводжувалось 3кратним зростанням деструкції проеритробластів [201]. У іншому дослідженні у пацієнтів на ХСН знайдено зворотній зв'язок між ФНП- $\alpha$ , його рецепторами і плазмовим рівнем Hb [202]. Отримані дані у подальшому було підтверджено Abromeit S. і співавторами, які показали вірогідний зворотній зв'язок між рівнем СРП і Hb [203]. Надмірна активність цитокінів (особливо це стосується ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6), яка спостерігається у хворих з ХСН при ІХС і ХХН, приймають участь у декількох гематологічних порушеннях: редукція продукції ЕПО нирками, що призводить до неадекватно низького рівня регулятора еритропоеза в умовах низького рівня Hb; знижена еритропоетична відповідь червоного кісткового мозку на препарати ЕПО, гепсидин-індукована порушення адсорбції Fe у 12палій кишці, а також гепсидин-індукована пастка Fe у депозитних ресурсах гепатоцитів і макрофагів [204-208]. Тобто спостерігається порушення гомеостазу Fe шляхом залишення Fe у клітинах РЕС, що призводить до виключення Fe із циркуляції, обмеження доставки Fe еритроїдним клітинам-попередникам. У мишей введення прозапальних цитокінів ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  призводило до гіпоферемії і анемії [209]. Така комбінація станів пов'язана з цитокініндукованим синтезом феритину – протеїну, відповідального за депоновану форму Fe, що зберігається у макрофагах і гепатоцитах [210]. Це досягається шляхом еритрофагоцитозу макрофагами і входженням Fe до клітин через транспортер дівалентних металів-1 (ТДМ-1). Інтерферон- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$  підвищують експресію ТДМ-1 з зростанням захвату Fe активованими макрофагами [211]. Ці прозапальні стимули також підвищують залишок Fe у

макрофагах шляхом пригнічення експресії феропортину – транспортеру, відповідального за вивільнення Fe з клітин РЕС, що призводить до блоку Fe у середині клітин. Феропортин – це трансмембранний експортер Fe, який відповідає за трансфер абсорбованого Fe із дуоденальних ентероцитів до циркуляції [212]. Протизапальні цитокіни, такі як ІЛ-10, можуть індукувати анемію шляхом стимуляції експресії феритину [213]. ІЛ-10 регулює експресію рТф і підвищує опосередкований через рТф вхід зв'язаного з Тф Fe до моноцитів. У пацієнтів з АХЗ проліферація і диференціація еритроїдних попередників пов'язана з інгібіторними ефектами ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, інтерферону- $\gamma$ . Інтерферон- $\gamma$  володіє інгібіторними властивостями на еритроїдні попередники, що підтверджується зворотніми зв'язками між концентрацією Нб і числом ретикулоцитів [214, 215]. Механізми, що лежать основі даного факту, можуть включати цитокін-опосередковану індукцію апоптозу, пригнічення експресії рецепторів ЕПО на клітинах-попередниках еритроцитів, порушення формування і активності ЕПО [214, 216, 217]. Цитокіни надають прямий токсичний ефект на клітини-попередники еритроцитів шляхом формування вільних радикалів, таких як окис азоту [218].

Ідентифікація гепсидину – центрального регулятора метаболізму Fe, білка гострої фази, який склалається з 25 амінокислот і синтезується у печінці під впливом ІЛ-6, дозволила висвітлити питання взаємовідносин між імунною відповіддю, обміном Fe і АХЗ [204, 207, 219-226]. Трансгенна надмірна експресія гепсидину у мишей призводить до тяжкої ЗДА [227]. Запалення у мишей, що супроводжується дефіцитом гепсидину, не призводить до гіпоферемії. Такі дані стверджують, що гепсидин відіграє центральну роль у трафіку Fe шляхом зниження дуоденальної абсорбції Fe і блоком вивільнення Fe із макрофагів і гепатоцитів, результатом чого є низькі концентрації Fe з низькою доставкою Fe до червоного кісткового мозку і формуванням анемії навіть за присутності достатніх запасів Fe, так званий функціональний дефіцит Fe [219, 228]. Індукція гіпоферемії ІЛ-6 і

гепсидином викликає ознаки дефіциту Fe через декілька годин [229]. Згідно даних Т. Uehata, гепсидин зворотно пропорційно корелює з концентрацією Hb у пацієнтів з додіалізною ХХН за наявності достатніх депо Fe [197]. Знайдено, що феритин виступає модифікатором асоціації між рівнем гепсидину і концентрацією Hb. Що стосується змін концентрацій гепсидину у пацієнтів на ХХН, у літературі опубліковано нечисленні і протилежні за значенням дані. У роботі Т. Uehata показано, що рівень гепсидину зворотно корелює з нирковою дисфункцією [197]. Проте за даними Н. Peters, зв'язок між ШКФ і рівнем гепсидину знайдено не було [230]. У дослідженні, проведеному у США, мультифакторний аналіз не виявив асоціації між Hb і гепсидином у групі хворих з додіалізною ХХН [231]. Подібні результати отримано вченими з Данії [229]. Проте за результатами L. Valenti у хворих з діалізною ХХН простежується зв'язок між гепсидином і рівнем Hb. На відміну від L. Valenti, інші дослідників стверджують про відсутність такого зв'язку у даної когорти хворих [232, 233]. Такі прямо протилежні результати можуть бути обумовлені різним гомеостазом Fe у досліджуваних популяціях, різницями цитокінового статусу або розміром вибірки [197]. Асоціація гепсидину і анемії може відрізнитись у хворих з дефіцитом Fe і достатніми його ресурсами. Тому деякі автори рекомендують дослідження рівня феритину з метою оцінки резервованого фонду у хворих з ХХН. Т. Uehata пропонує декілька гіпотез, чому саме за наявності достатніх запасів Fe простежується негативний взаємозв'язок між гепсидином і Hb у хворих з додіалізною ХХН. Гепсидин гальмує абсорбцію Fe ентероцитами і вихід Fe із макрофагів, що призводить до ліміту доступного для еритропоезу Fe. Високі рівні феритину є індикатором перевантаження Fe, проте не стверджує про достатні запаси Fe у червоному кістковому мозку [234]. Підтверджують такі дані зв'язки між гепсидином і середнім об'ємом еритроцитів (MCV), який спостерігається у групі хворих з високим феритином, що є свідченням про еритропоез в умовах недостатнього рівня Fe. Виявлено високі концентрації гепсидину у хворих з додіалізною ХХН [230, 231, 235]. Наявність анемії у

пацієнтів на ХХН асоціюється з високими рівнями гепсидина [236]. Попередні дослідження стверджують, що еритропоетична активність здатна подавляти продукцію гепсидина, а у хворих із зниженою еритропоетичною активністю, як це спостерігається у пацієнтів з ХХН, продукція гепсидину не пригнічується [237]. Гепсидин стимулюється імунозапаленням, а у хворих з ХХН виявляється висока імунозапальна активність [219, 238]. Хоча існують протилежні свідчення про відсутність зв'язків між гепсидином і імунозапаленням [235]. У хворих з додіалізною ХХН за наявності недостатніх ресурсів Fe виявляється позитивний зв'язок між Hb і гепсидином [197]. Д.А. Напалковим і колегами було виявлено проградієнтне підвищення рівня гепсидина і феритину за мірою прогресування ХСН при ІХС. Отже, пацієнтам з більш пізніми стадіями ХСН при ІХС властиві зміни обміну Fe, характерні більшою мірою для АХЗ, ніж для феродефіцитних станів. Висловлюється припущення, що підвищення рівня гепсидина може бути наслідком прогресування ХСН в результаті змін рівня медіаторів запалення у даної категорії хворих [208].

Нормалізація активності гепсидину може стати новою терапевтичною мішенню у хворих з ХСН при ІХС і ХХН, у зв'язку з чим J. Vaccheta з колегами провели дослідження стосовно ефектів вітаміну D на активність гепсидину на підставі того, що у хворих на ХХН з анемією може спостерігатись як гепсидин-опосередкований Федефіцит, так дефіцит вітаміну D. Таким чином, було досліджено можливу роль вітаміну D в гомеостазі Fe. Лікування культивованих гепатоцитів або моноцитів з використанням прогормону 25-гідроксिवітаміну D або активного 1,25-дигідроксिवітаміну D знижувало експресію РНК гепсидину на 0,5 рази. Імунопреципітація хроматину показала, що пряма супресія експресії гена гепсидину, обумовлена зв'язуванням 1,25 дигідроксिवітаміну D з рецептором вітаміну D, викликала зниження рівнів РНК гепсидину. Супресія експресії гена гепсидину асоціювалась з супутнім підвищенням експресії феропортина, який є мішенню для гепсидина, а також зниженням експресії маркера

внутрішньоклітинного резервованого Fe – феритина. У експериментальному дослідженні із здоровими волонтерами однократне призначення перорального вітаміну D підвищувало сироватковий рівень 26D-гідроксिवітаміна D від  $27 \pm 2$  нг/мл до  $44 \pm 3$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). Ця відповідь біла пов'язана з 34 % зменшенням рівня циркулюючого гепсидину протягом 24 годин. Такі дані показують, що вітамін D є потужним регулятором патогенетичного зв'язку гепсидин – феропортин у людини, і дозволяють виділити потенційно нову стратегію ведення пацієнтів з анемією, що розвинулася на тлі ХХН [239].

До інших причин дефіциту Fe і анемії відноситься зниження споживання Fe внаслідок низькобілкової дієти та анорексії, гастроінтестинальної крововтрати, уремічних езофагітів і гастритів, тривале використання аспірину, інших антиагрегантів і антикоагулянтів, що може супроводжуватись шлунковими мікрокровотечами [240-242]. Мальабсорбція і мальнутриція у хворих з ХСН при ІХС може спостерігатись внаслідок дисфункції самих ентероцитів в результаті набряку слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що супроводжується недостатнім надходженням не тільки Fe, а й інших факторів, таких як фолієва кислота і вітамін B12 [44]. Stromie і співавтори опублікували протилежні дані. При вивченні когорти хворих з ХСН з анемією дефіциті яких-небудь специфічних маркерів виявлено не було, тільки у 1 хворого визначено низький рівень феритину [127]. Також існує інформація про редукцію абсорбції Fe при застосуванні деяких медикаментозних препаратів, а саме: інгібітора протонної помпи омепразолу, а використання інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (ІАПФ) може призводити до анемії внаслідок здатності препаратів інгібувати синтез ендogenous ЕПО [126]. Проведений аналіз дослідження SOLVD застосування ІАПФ підвищувало ризик розвитку анемії на 56 %, що асоціювалося з достовірним підвищенням смертності [243, 244]. До можливих механізмів розвитку анемії в результаті застосування ІАПФ при ХСН ішемічного генезу відносять зниження

продукції ангіотензіна II і інсуліноподібного фактору росту, а також підвищення рівня ацетил-серил-аспартил-лізил проліна, що може призводити до зниження кількості попередників еритроцитів [243]. Проте за іншими даними застосування ІАПФ більше 3х місяців у хворих з ХСН при ІХС не мали значущого ефекту на рівень Hb.

Придiляється увага до порушень еритропоезу у хворих з ХСН при ІХС і ХХН, що призводить до гетерогенності розміру еритроцитів [245-247]. Ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW), яка є маркером анізоцитозу, корелює з КНТ і феритином у хворих з ХСН [248, 249]. За даними Е. Craenenbroeck у хворих з анемією на тлі ХСН спостерігається зниження рівнів феритину, КНТ і зростання RDW. Мультифакторний аналіз показав, що RDW достовірно асоціюється з рівнем імунозапалення за даними СРП ( $p < 0,002$ ) і КНТ ( $p < 0,001$ ). RDW зворотно корелює з дистанцією тесту 6-хвилинної ходьби [250]. Z. Forhecz і співавторами також був знайдений зв'язок між RDW і імунозапаленням (за даними ФНП- $\alpha$ ), що вказує на патогенетично обґрунтовані взаємовідносини між дефіцитом Fe, анемією і імунозапаленням у хворих з ХСН при ІХС [249]. За результатами інших дослідників опубліковано прямо протилежні дані [251]. RDW незалежно від інших факторів є предиктором смертності протягом року [251].

Зниження рівня Hb може бути пов'язано з гемодилуцією у хворих з ХСН при ІХС і ХХН як результат активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і вазопресину, що призводить до затримки натрію і рідини [252]. Хворі з анемією і гемодилуцією згідно результатів дослідження мали більш несприятливий перебіг ХСН при ІХС, ніж з діагностованою «істиною» анемією. Androne і співавтори при вивченні 196 хворих, які потребують трансплантації серця внаслідок ХСН, виявили, що 37 з них мали анемію. Далі було досліджено MCV, об'єм крові і плазми у пацієнтів з анемією на тлі ХСН. 9 з 17 хворих, що мали анемію внаслідок гемодилуції, померли або потребували ургентної трансплантації порівняно з

4 хворими з 20 із діагностовано істиною анемією (різниці вірогідні,  $p < 0,04$ ) [253].

Принципи терапевтичної корекції анемії у хворих на ХСН при ІХС з ХХН та без ХХН.

На сьогодні немає чітких рекомендацій стосовно терапевтичних засобів для анемічних хворих на ХСН. Що стосується пацієнтів на ХХН, детальна інформація стосується діалітичних хворих. В якості медикаментозної корекції анемії на тлі ХСН при ІХС з додіалізною ХХН і без ХХН пропонується використання препаратів Fe, еритропоетинстимулюючих препаратів (ЕСП) або їх комбінація [2, 3, 32, 60, 65, 77, 95, 124, 138]. Біля 50 % пацієнтів з додіалізною ХХН потребують призначення препаратів Fe внаслідок наявності дефіциту Fe [254]. Складності у лікуванні хворих з коморбідною патологією багато в чому обумовлені великою кількістю препаратів, які повинен приймати хворий, що обумовлює низький комплайєнс і як результат подальше погіршення клінічного стану. З урахуванням того факту, що зниження рівня гемоглобіна менше 110 г/л у хворих з ХСН при ІХС і ХХН часто залишається без уваги, R. Minatolo з колегами провели аналіз історій хвороби з оцінкою тактики ведення анемічних хворих з ХХН. Період спостереження складав більше 6 місяців, проаналізовано роботу 19 нефрологічних клінік. Вік хворих коливався у межах  $69 \pm 13$  років, ШКФ  $27,5 \pm 10,0$  мл/хв. Розповсюдженість тяжкої анемії була 18 %, легкої – 44 % та суттєво не змінилась протягом періоду спостереження (19,3 % і 43,2 % відповідно). Дефіцит Fe при первинному зверненні і протягом 6 місяців був у приблизно однакових межах (60,1 і 60,9 %). Призначення ЕСП при первинному зверненні простежено у 60,4 %, протягом 6 місяців – 65,8 %. Що стосується препаратів Fe, то їх призначали у 24,3 і 28 % випадків [278-254]. Остання директива KDIGO щодо лікування анемії на тлі додіалізної ХХН рекомендує, що терапія препаратами Fe повинна бути використаною до початку ЕСП [65]. Також наголошується, що

використання препаратів Fe доцільно у тому випадку, якщо збільшення гемоглобіну спостерігається без ЕСП, а коли вже використано ЕСП, бажано знизити їх дозу.

Застосування препаратів Fe внутрішньовенно (в/в) у анемічних пацієнтів на ХХН виявило вірогідний позитивний ефект, що проявлялось у зростанні рівня Hb [41, 106, 255-257]. Порівняння фармакологічних ефектів пероральних і в/в препаратів Fe у хворих з анемією на тлі ХХН показало, що в/в введення супроводжувалось більш виразною відповіддю у вигляді приросту рівня Hb, хоча пероральні препарати теж були ефективні і більшість хворих досягли рекомендованого «коридору» концентрації Hb 110-120 г/л, навіть без комбінації з ЕСП [106, 255-258]. Існують поодинокі повідомлення про негативний вплив в/в препаратів Fe на розвиток ХХН, які проте були спростовані даними подальших численних досліджень [106, 279, 257-259]. На думку N. Vaziri, використання в/в препаратів Fe у пацієнтів з анемією на тлі ХХН призводить до надмірної кількості незв'язаного Fe у сироватці, яке володіє каталітичною активністю, негативними ефектами на перебіг ХХН, ЦД 2 типа, активує вже існуюче імунзапалення і підвищує ризик кардіоваскулярних ускладнень [260, 261]. Інші автори опублікували дані щодо зростання протеїнурії і порушенні тубулярної функції при призначенні препаратів Fe в/в у пацієнтів з анемією на тлі ХХН [262, 263]. За даними D. van Wuyck знайдено покращення ниркової функції у анемічних хворих з ХХН при використанні препаратів Fe в/в, у той час коли пероральні препарати такого ефекту не виявили [256]. На думку A. Liles використання пероральних і в/в препаратів Fe у анемічних хворих на ХХН було ефективним, що підтверджується зростанням рівня феритину, КНТ і рівня гемоглобіну. Різниці виявлено стосовно швидкості приросту КНТ і феритину у пацієнтів, яка була більше у тих, що отримували в/в препарати Fe. Що стосується рівня Hb, то вірогідних різниць щодо динаміки його концентрації у пацієнтів з в/в і пероральним Fe виявлено не було [264]. Призначення препаратів Fe є доцільним у хворих на ХХН з анемією, проте без відповіді

залишається питання у відношенні тривалості лікування препаратами Fe, а також максимальних рівнів КНТ і феритина [265]. Р. Ruedin наполягає на використанні в/в препаратів Fe у хворих з анемією на тлі ХХН внаслідок більш виразної ефективності в умовах порушення абсорбції у ШКТ [266]. За даними Р. Fievet лікування в/в препаратами Fe у анемічних хворих на ХХН протягом 1 місяця супроводжувалось достовірним зростанням рівня гемоглобіна з  $10,4 \pm 1,4$  г/дл до  $11,4 \pm 1,6$  г/дл, рівня КНТ з  $13,3 \pm 3,8$  % до  $21,3 \pm 7,3$  % і рівня феритину з  $91 \pm 60$  нг/мл до  $286 \pm 253$  нг/мл. Проте у 3 пацієнтів з 25 спостерігались міальгії та артралгії. Функція нирок вірогідно не змінювалась [267]. Згідно результатів W. Qunibi використання в/в карбоксимальтози Fe в/в і препаратів перорального Fe володіло позитивними ефектами у вигляді зростання рівня гемоглобіну, феритину, КНТ. Обидві схеми терапії були ефективними, проте толерантність до пероральних препаратів виявилась нижчою [268, 269]. Т. Knight стверджує, що хворі з анемією на тлі ХХН, які не отримували лікування з використанням препаратів Fe в/в і ЕСП, мали достовірно більш високий рівень госпіталізацій. Що стосується рівня смертності, то вона була вище у осіб на ХХН з анемією, які отримували лікування з використанням тільки препаратів Fe в/в або тільки ЕСП у порівнянні з тими, хто отримував комбінацію препаратів Fe в/в і ЕСП [270]. За результатами D. Silverberg, використання препаратів Fe (в/в або пероральних) самотійно чи у комбінації з ЕСП асоціюється з позитивними ефектами на госпіталізації, кардіальну і ниркову функції, ЯЖ, фізичну активність [271]. За даними J. Toblli в/в використання препаратів Fe сахарату у хворих на ХСН з анемією асоціювалось з вірогідним зростанням рівня Hb, дистанції бхвилинної ходьби, якості життя (ЯЖ) за шкалою MLHFQ, кліренса креатиніна (CCr), зниження ФК за класифікацією NYHA, СРП, МНП, дози діуретичних засобів і сповільнення частоти серцевих скорочень (ЧСС) [272]. У двойному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні FAIR-HF призначення карбоксимальтозату Fe в/в 459 пацієнтам з анемією на тлі ХСН супроводжувалось вірогідним

зростанням коефіцієнта насичення трансферину (КНТ) до 29 % і рівня феритину до 313 нг/мл, Hb до 13 г/дл. Також визначено достовірне зростання ФК ХСН за NYHA, дистанції тесту 6хвилинної ходьби, ЯЖ і ШКФ. Позитивні ефекти при призначенні в/в препаратів Fe не залежала від віку хворих, наявності ЦД, тяжкості ХСН, ниркової дисфункції або рівнів феритину. Не знайдено різниць між періодом часу до 1ї госпіталізації з приводу кардіоваскулярної патології, а також за рівнем смертності у пацієнтів основної групи і групи плацебо. Простежено швидке зростання параметрів метаболізму Fe і ЯЖ, що виявило вірогідні зміни вже через 1 місяць лікування [261]. Дослідження FERRIC-HF, присвячене лікуванню пацієнтів на ХСН з анемією і дефіцитом Fe із залученням в/в Fe сахарату, виявило зростання абсолютної тривалості фізичної активності, покращення ЯЖ за MLHFQ, зниженням ФК ХСН і ЧСС. Позитивна динаміка параметрів, що вивчаються, асоціювалась з КНТ більшою мірою, ніж з рівнем Hb [156]. Volger і співавтори при лікуванні пацієнтів на ХСН та анемією з використанням в/в Fe сахарату за умов рівня феритину < 400 нг/мл дефіцит Fe, відзначали зростання рівня Hb, позитивну динаміку стосовно тесту 6хвилинної ходьби, ФК ХСН і ЯЖ, а також ниркової функції [156]. Usmanov і співавтори у дослідженні ефектів терапії з включенням до схеми лікування пацієнтів на ХСН III-IV ФК і помірною нирковою недостатністю (рівень креатиніну 2,3 мг/дл) препарату Fe в/в показали зростання концентрації Hb з  $10,7 \pm 0,4$  до  $13,7 \pm 0,4$  г/дл у хворих з III ФК і з  $9,4 \pm 0,6$  до  $12,7 \pm 0,08$  г/дл у хворих IV ФК, нормалізацією параметрів гомеостазу Fe – сироваткового Fe, КНТ, феритина. Що стосується динаміки ФК, у хворих з III ФК ХСН спостерігалась позитивна динаміка на тлі лікування з використанням препаратів Fe, у той час коли у хворих з IV ФК вірогідних змін знайдено не було. Виявлено зниження процесів ГЛШ і його дилатації, зростання ФВ, що достовірно та більш виразно проявлялось через 6 місяців терапії у підгрупі хворих з III ФК ХСН, ніж з IV ФК. Вірогідних змін збоку показників ниркової дисфункції виявлено не було [225]. Лікування хворих з анемією на

тлі ХСН з використання препаратів Fe добре переносилось пацієнтами, супроводжувалось зменшенням симптомів, зростанням здатності до фізичних навантажень [273]. У дослідженні S. Drakos застосування в/в препарата Fe або його комбінації з дарбепоетином асоціювалось з зростанням рівня Hb на 2,4 г/дл і 2,8 г/дл відповідно [141]. Подібні результати відмічено стосовно використання препаратів Fe у пацієнтів з анемією на тлі ХХН [282]. Що стосується пероральних препаратів Fe, дані літератури, що висвітлюють це питання, досить суперечливі. За повідомленням А. Palazzudi призначення пероральних препаратів Fe у анемічних хворих з ХСН не асоціювалось із зростанням Hb або нормалізацією параметрів ХСН [274, 275]. За даними інших авторів використання перорального препарату Fe у хворих на ХСН і ХХН супроводжувалось достовірним зростанням концентрації Hb, параметрів обміну Fe, показників центральної гемодинаміки і ЯЖ [198, 276-280]. Т. Avni і співавтори вказують, що терапевтична корекція з використанням пероральних препаратів Fe була дешевше, ніж в/в введення, більш простою і безпечною для хворих [281]. Хоча в/в препарати Fe виявляють більш високу ефективність стосовно насичення депо, ніж пероральні, проте більшість досліджень були досить короткими (не більше 6 тижнів), а також в якості кінцевої події розглядали тільки рівень Hb [258, 264, 268]. Такий дизайн дослідження і коротка його тривалість не дають змогу говорити про довготривалі ефекти даної терапії [258, 264, 268, 282]. Згідно рекомендацій KDIGO щодо ведення пацієнтів на ХХН з анемією пропонується спочатку призначення препаратів Fe перорально від 1 до 3 місяців для додіалізних хворих і в/в препарати Fe для хворих на діалізі [65]. European Renal Best Practice рекомендує 3місячне лікування анемії на тлі ХХН пероральними препаратами Fe, якщо немає порушень з боку ШКТ. Прийом пероральних препаратів Fe признається неефективним тільки у осіб з тяжкою анемією на фоні ХХН або за наявності постійного судинного доступу [257]. З одного боку терапія препаратами Fe для перорального прийому приваблюють зручністю і низькою вартістю, з іншого – в умовах

гепсидинові і імунозапальної активності всмоктування у ШКТ утруднено, а в/в препарати Fe обминають кишкову абсорбцію [283-285]. Залишилось відкритим питання, щодо оптимальних доз в/в Fe у пацієнтів з ХХН і анемією, що обумовило проведення рандомізованого мультицентрового дослідження FIND-CKD, метою якого стало визначення не тільки переваг в/в і перорального введення препаратів Fe, а й доцільність прагнення високих доз феритину у даної категорії пацієнтів [32]. Дослідження тривало 56 тижнів. На початку терапії призначали препарати Fe, а через 8 тижнів у динаміці гемограми і параметрів обміну Fe вирішували питання додавання препаратів ЕСП у осіб з концентрацією гемоглобіну менше 100 г/л згідно з рекомендаціями KDIGO і FDA [65, 286].

З урахуванням того факту, що у хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН у певного відсотка хворих спостерігається зниження продукції ендогенного ЕПО, використання ЕСП було введено до стандартів терапії [92, 176, 287]. Collins і співавтори показали, що використання препаратів ЕПО у пацієнтів з ХХН протягом 2 років у додіалізованому періоді асоціюється з зниженням частоти госпіталізацій з приводу ХСН [256, 257]. У дослідженні PRESAM встановлено, що застосування препаратів ЕПО у пацієнтів з додіалізною ХХН супроводжується низьким розповсюдженням ХСН, стенокардії і ГІМ [288]. Рівень смертності після початку діалізу також був нижче у когорті, де отримували препарати ЕПО у складі терапії в період до діалізу, а також визначено зниження частоти госпіталізацій [256, 257, 289, 290]. Мета-аналіз досліджень щодо лікування анемії у пацієнтів на ХХН показав, що рівень гемоглобіну 12 г/дл асоціюється з більш низькою смертністю від будь-яких причин [291]. У пацієнтів з ХХН концентрація гемоглобіну також обумовлювала рівні фізичних і ментальних шкал ЯЖ [292]. Дослідження CHOIR, яке проводилось з метою визначення оптимального рівня корекції анемії у хворих з ХХН, включало 1432 пацієнта. Пацієнтів було розподілено на 2 групи. Цільовий рівень Hb складав 135 і 113 г/л відповідно. Через 16 місяців лікування із застосуванням епоетину α

проаналізовано рівні смертності, ГІМ, госпіталізацій у зв'язку з ХСН і цереброваскулярними подіями. Цільові рівні гемоглобіну 130-150 г/л асоціювались із зростанням ризику кардіоваскулярних подій [293]. Надалі дослідники з CHOIR зацікавилися аналізом комор бідності у когорті, що вивчається. У 2010 році було опубліковано, що підвищений ризик розвитку серцево-судинних подій у анемічних пацієнтів з ХХН асоціювався з особами без ХСН, у той час коли хворі з ХСН не виявили значного зростання ризику [294].

У мультицентровому рандомізованому дослідженні CREATE, проведеного із залученням 600 пацієнтів з додіалізною ХХН, які були розподілені на групи згідно концентрації гемоглобіну з метою виділення підгруп ранньої і пізньої корекції анемії з використанням ЕСП ЕПО  $\beta$ . Щорічно оцінювали зміни індекса маси міокарду лівого шлуночка (ІММЛШ) і період часу до першої серцево-судинної події. За результатами дослідження ранній початок терапії ЕПО з метою повної корекції анемії не супроводжувалось зниженням серцево-судинної захворюваності і такими додатковими перевагами, як тривалість часу до розвитку першої кардіоваскулярної події, зміни ІММЛШ, темп прогресування ХХН, а стосувалось виключно підвищенням ЯЖ пацієнтів [295].

Дослідження TREAT, яке включало більш ніж 4000 пацієнтів, отримало додаткові дані про безпеку дарбепоетина  $\alpha$  у пацієнтів з ХХН. Первинною кінцевою подією була оцінка впливу на смертність і не фатальні кардіоваскулярні події (ГІМ, міокардіальна ішемія, ХСН і ЦД) серед хворих на ХХН та ЦД. За результатами TREAT визначено зростання ризику інсульту і венозного тромбоемболізму, а також отримано дані про випадки малігнізації під час лікування ЕСП [296]. Дослідження ACORD щодо ранньої корекції анемії у хворих на ХХН діабетичного генеза епоетином  $\beta$  не показало регресії ГЛШ у групі хворих з більш високим рівнем Hb, однак продемонструвало, що більш високий рівень Hb асоціювався з більш високою ЯЖ. Під час вторинного аналізу у підгрупі хворих з високим

індексом маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) виявлено достовірне зниження маси міокарда ЛШ (ММЛШ) як у групі з субнормальним рівнем Hb (121 г/л), так і з більш високим його значенням (135 г/л) [297]. Застосування ЕСП і препаратів Fe в якості терапевтичних заходів лікування анемії у пацієнтів на ХХН суттєво підвищує ЯЖ. Рівень гемоглобіну при лікуванні недоцільно підвищувати більше 120 г/л внаслідок зростання кардіоваскулярних подій [298]. У дослідженнях MAXIMA, PROTOS, STRIATA і RUBRA оцінювали ефективність та безпеку використання метоксиполіетиленгліколь-епоетина  $\beta$  (МПГ-ЕПО  $\beta$ ) в лікуванні анемії, що розвинулася на тлі ХХН. За результатами досліджень п/ш або в/в введення МПГ-ЕПО  $\beta$  дозволяло досягати цільових рівнів гемоглобіну у хворих, які раніше як отримували, так і не отримували інші ЕСП. При цьому профіль безпеки МПГ-ЕПО  $\beta$  співставний з таким у традиційних ЕСП. У той же час при порівнянні з традиційними ЕСП призначення МПГ-ЕПО  $\beta$  дозволяє знижувати фінансові витрати, які асоційовані з веденням анемічних пацієнтів з ХХН [299-305]. Різноманіття досліджень, що вивчають ефекти ЕСП обумовили проведення мета-аналізу, до якого увійшли 21 дослідження з 8328 учасниками. S. Palmer і співавтори вказують, що за результатами мета-аналізу дарбепоетин  $\alpha$  ефективно знижував потреби у гемотрансфузіях у анемічних пацієнтів з додіалізною ХХН, проте володів незначним ефектом на смертність і ЯЖ, або зовсім не проявляв ефектів на вищезазначені показники [306]. Порівняльний аналіз ЕСП епоетину  $\beta$  і дарбепоетину  $\alpha$  при призначенні анемічним хворим на ХХН показав, що обидва ЕСП виявили адекватну ефективність у відношенні до лікування анемії. Однак інтервали між введенням при призначенні дарбепоетину  $\alpha$  були довшими, ніж епотину  $\beta$ . Протягом бм'ясічного періоду нагляду рівень побічної дії коливався у межах 0 – 3,8 %. Що стосується тривалості досягнення цільового рівня гемоглобіну, то вона була вище у групі хворих з анемією на тлі додіалізної ХХН, які отримували епоетин  $\beta$  [307].

У деяких пацієнтів спостерігається недостатня, знижена відповідь або резистентність до ЕСП [308, 309]. Regodor і співавтори продемонстрували, що підвищення доз ЕСП асоціюється з підвищенням ризику смерті [310]. Дані Bamgbola O.F. показали, що недостатня відповідь на дарбепоедин  $\alpha$  асоціюється з несприятливим перебігом ХХН [311]. Подібні результати відмічено і при лікуванні анемічних пацієнтів з ХСН [312]. До факторів, які призводять до зниженої ефективності ЕСП відносять імунзапалення, похилий вік, ожиріння, етіологію ХХН, активність гепсидину, дефіцит Fe [85, 308, 313]. За даними Dahl і співавторів дефіцит Fe, який виникає на тлі призначення ЕСП, асоціюється з активацією агрегації тромбоцитів, що може розглядатись фактором зростання ризику тромбозу [314].

Що стосується пацієнтів на ХСН, у 2000 році Silverberg і колеги з Ізраїлю опублікувати повідомлення про використання ЕСП в якості терапевтичних агентів у осіб з ХСН [42]. 142 пацієнта з анемією на тлі ХСН лікувались із застосуванням комбінації препарату ЕПО п/ш і препаратом Fe в/в протягом 6 місяців. На тлі лікування вірогідно підвищився рівень гемоглобіну, теж стосується і ФВ ЛШ. Також покращився ФК ХСН, пацієнти вимагали більш низькі дози діуретичних препаратів, знизилась кількість повторних госпіталізацій. За результатами рандомізованого дослідження тих самих авторів, але проведеного пізніше було підтверджено виявлені раніше результати з використанням кінцевих подій [81]. Невелике рандомізоване, контрольоване, сліпе дослідження, проведене у 2003 році Mancini і співавторами показало, що препарати ЕПО здатні підвищувати рівень гемоглобіну, а також тривалість фізичних навантажень у анемічних хворих з тяжкою ХСН [315]. Подібні результати опубліковано у 2006 і 2008 роках дослідниками з Італії і Греції, які підтверджують позитивні ефекти ЕСП у даної категорії хворих, проте жодне з цих досліджень не було подвійним-сліпим [274, 316]. У 2007 році дослідники з США висвітлили результати клінічної програми з приводу ефективності і безпеки ЕСП, а саме дарбепоедину  $\alpha$  у хворих на ХСН. Перше повідомлення показало, що

призначення дарбепоетину  $\alpha$  підвищує рівень гемоглобіну і здатний підтримувати його на рівні 130-150 г/л, а також покращує тривалість фізичних навантажень [317]. Надалі було проведено ще 2 дослідження, з більшою чисельністю хворих. Перше показало позитивний ефект дарбепоетину  $\alpha$  на рівень гемоглобіну, параметри ЯЖ з вірогідним зростанням дистанції 6хвилинного тесту [318]. Інше дослідження STAMINA-HeFT увібрало 319 пацієнтів на ХСН, розподілених на 2 групи: тих, що отримували дарбепоетин  $\alpha$  протягом 12 місяців, і групу плацебо. Результати не показали вірогідного впливу ЕСП на толерантність до фізичного навантаження, проте виявили позитивні ефекти щодо кінцевих подій – смертності від будь-яких причин і першої госпіталізації з приводу серцевої декомпенсації [319]. Отримані дані підтверджено протягом мета-аналізу 650 пацієнтів на ХСН, які отримували лікування з використанням препаратів ЕПО [320]. Було виявлено, що лікування анемічних пацієнтів на ХСН ЕСП знижують ризик регоспіталізації, проте не впливають на смертність від будь-яких причин. Такі дані обумовили необхідність проведення великого дослідження RED-HF, яке включає обстеження і лікування більше 2000 пацієнтів на ХСН з анемією стосовно доцільності і безпеки використання ЕСП [321]. Критеріями включення до RED-HF були наявність ХСН протягом останніх 3 місяців з II-IV ФК, рівень Hb 9,0-12 г/дл та фракцією викиду (ФВ) менше 40 %. Пацієнти з дефіцитом Fe, визначеного при КНТ менш 15 %, не включали у дослідження. Іншими критеріями виключення стали артеріальна гіпертензія (АГ) з рівень АТ більше 160/100 мм рт.ст. і ниркова дисфункція з рівнем креатиніну сироватки більше 265 ммоль/л [321]. Протягом 6 років у дослідження було включено 2278 пацієнтів з 453 медичних центрів. За вихідними даними пацієнти, що отримували лікування з використанням дарбепоетину  $\alpha$ , і хворі з групи плацебо не відрізнялись. У пацієнтів діагностовано тяжку ХСН, 2/3 осіб мали III або IV ФК за NYHA. У хворих, що отримували дарбепоетин  $\alpha$  рівень Hb зріс з 11,2 до 13 г/дл. Незважаючи на це, вірогідних різниць за рівнем загальної смертності або числом

госпіталізацій з приводу ХСН визначено не було [45]. У 2006 році розпочало роботу дослідження RED-HF, первинною кінцевою подією якого було визначення ефективності дарбепоетину  $\alpha$  порівняно з плацебо, аналіз рівня смертності від будь-яких причин або час до першої госпіталізації з приводу зростання ознак декомпенсації у пацієнтів з анемією на тлі ХСН за наявності систолічної дисфункції ЛШ. До вторинних кінцевих подій включено ефекти дарбепоетину  $\alpha$  на смертність від будь-яких причин, рівень кардіоваскулярної смертності або перше потрапляння до стаціонару внаслідок погіршення перебігу ХСН, а також зміни ЯЖ протягом 6 місяців. Фатальний і нефатальний інсульти діагностовано у 42 пацієнтів (3,7 %) у групі дарбепоетину  $\alpha$  і у 31 пацієнта (2,7 %) у групі плацебо ( $p=0,23$ ). Тромбоемболічні епізоди будь-якої локалізації зафіксовано у 153 пацієнтів (13,5 %) групи дарбепоетину  $\alpha$  і у 114 пацієнтів (10,0 %) групи плацебо ( $p=0,01$ ). Лікування з використанням дарбепоетину  $\alpha$  асоціювалося з виразним покращенням ЯЖ порівняно з плацебо ( $p=0,005$ ). Отримані дані стосовно тромбоемболічних ускладнень у групі дарбепоетину  $\alpha$  можуть бути пов'язані з декількома механізмами. ЕСП підвищують Hct шляхом стимуляції продукції еритроїдних клітин-попередників у червоному кістковому мозку, що може впливати на реологічні властивості крові. ЕСП володіють плейотропними ефектами, у тому числі має відношення до неоваскуляризації, що призводить до небажаних ефектів, наприклад, ендотеліальної дисфункції або гіперкоагуляції. Дослідження RED-HF показало, що підвищення концентрації Hb за допомогою ЕСП не знижувало захворюваність і смертність у анемічних пацієнтів на ХСН. Згідно RED-HF, анемія розглядається більше як маркер тяжкості захворювання, ніж терапевтична мета у хворих з ХСН, в введення ЕСП у анемічних хворих з ХСН не рекомендується. L. Kleijn розглядає використання ЕСП у пацієнтів з анемією на тлі ХСН як відсутність доказової бази стосовно ефективності даних препаратів [322]. Отримані протягом великого дослідження RED-HF результати стали приводом для дискусії, бо декілька невеликих досліджень,

виконаних раніше, і 1 мета-аналіз стверджували про переваги використання ЕСП у анемічних пацієнтів з ХСН [323]. Тому А. Messori з колегами з метою вирішення доцільності ЕСП у вищезазначеної категорії хворих провели послідовний аналіз багатоцентрових досліджень [324, 325]. За результатами послідовного аналізу багатоцентрових досліджень з'ясовано, що більш коректним, на думку А. Messori, буде висновок про підтвердження неефективності ЕСП у хворих з анемією на тлі ХСН [326, 327].

ЕПО також володіє не тільки гемопоетичними ефектами, а саме: активація ангіогенезу і гальмування апоптозу, який пов'язаний з початком ХСН [328-332]. Ефекти ЕСП було досліджено серед пацієнтів з гострими кардіоваскулярними подіями, таким як ГІМ і інсульт [333-337]. У пацієнтів з ГІМ і інсультом призначення ЕСП застосовували протягом короткого періоду, то ж зростання рівня гемоглобіну визначено не було [333-337]. За даними Е. Lipsic використання ЕСП доцільно у пацієнтів на ХСН не тільки у зв'язку з підвищенням показника гемоглобіну, а й завдяки негемопоетичним ефектам, підкреслено необхідність віддавання переваги низьким рівням ЕСП [338]. Виявлено кардіопротективні ефекти ЕПО у моделі хронічної ішемії і ХСН у лабораторних тварин [339, 340]. Хоча проведений у 2009 році мета-аналіз трьох рандомізованих, подвійних, сліпих, плацебо-контрольованих досліджень, присвячених терапії дарбепоетину  $\alpha$  у анемічних пацієнтів на ХСН, не продемонструвало вищезазначених ефектів [341]. ЕСП можуть володіти різними впливами на серце і нирки, що обумовлено декількома факторами, а саме, реологічними властивостями та різним приростом НЬ у хворих з ХСН при ІХС або ХХН [342, 343].

Тобто наявність анемії у хворих з ХСН при ІХС і ХХН обумовлює несприятливий перебіг даної патології, асоціюється із зростанням числа госпіталізацій та знижує виживаність хворих. Механізми формування анемії на тлі ХСН при ІХС і ХХН мультифакторні і включають надмірну активність імунзапалення, порушення діяльності ЕПО, наявність мальнутриції, а також ефекти гемодилуції. Дефіцит заліза є досить розповсюдженим станом у

пацієнтів з анемією, що розвинулася на тлі ХСН при ІХС і ХХН та впливає на перебіг кардіоренальної патології і ЯЖ хворих. Призначення препаратів заліза є доцільним у хворих з ХСН при ІХС і ХХН з анемією. Виявлено неоднозначність думок дослідників стосовно використання пероральних або ін'єкційних форм заліза, а також до кінця не вирішеним залишається питання необхідності включення до схем терапії ЕСП у хворих з ХСН без супутньої ХХН.

#### Клінічна характеристика хворих.

Залучено хворих на ХСН II - IV ФК внаслідок ІХС (середній вік  $71,42 \pm 8,66$  років). Пацієнти на ХСН з виявленою анемією ( $n=213$ ) розподілено на 2 групи. До 1ої групи увійшли 108 анемічних хворих (42 % чоловіки і 58 % жінки) на ХСН з діагностованою ХХН (середній вік  $72,56 \pm 7,43$  років), до 2ої – 105 хворих (44 % чоловіки і 56 % жінки) з анемією на тлі ХСН без ознак ХХН (середній вік  $71,98 \pm 8,14$  років). Групу зіставлення складала 75 хворих (48 % чоловіки і 52 % жінки) на ХСН без анемії та ХХН (середній вік  $70,97 \pm 7,82$  років).

Діагноз ХСН встановлювався на підставі скарг, факторів судинного ризику, кардіологічного анамнезу хвороби, об'єктивного дослідження (враховувалися такі симптоми ХСН: набухання в'язи, тахіпноє, двобічні вологі хрипи у нижніх відділах легень, розширення перкуторних меж серця, тахікардія, III протодіастолічний тон, акцент II тону над легеневою артерією, збільшення розмірів печінки, двобічні периферичні набряки, асцит), клініко-лабораторних та клініко-інструментальних методів дослідження, які включали: ЕКГ у стандартних відведеннях, рентгенологічне дослідження структури та функції серця, судин, визначення ознак венозного застою; усім пацієнтам проводилась ехокардіографія. При діагностиці ХСН й формуванні клінічних груп використовувалась класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Української спілки кардіологів (2012) і рекомендацій Європейської спілки кардіологів (2012) з

визначенням клінічної стадії ХСН, її варіанта й ФК. Верифіковували ІХС за критеріями, рекомендованими Українським товариством кардіологів та експертами ВООЗ. Наявність та стадії ХХН визначали за класифікацію, запропоновану експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ і у 2005 році затверджену II З'їздом нефрологів України. Причиною ХХН був хронічний пієлонефрит (ХП) у 100 % хворих. Діагностика ХХН проводилася згідно «Протоколу надання медичної допомоги хворим з хронічною нирковою недостатністю (ХНН)» (Наказ МОЗ України № 593 від 22.12.2004 року), «Протоколу надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит» (Додаток до Наказу МОЗ України № 593 від 02.12.2004 року). Діагноз анемії встановлювали згідно критеріїв Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації Нб у венозній крові менш ніж 120 г/л для жінок та менш ніж 130 г/л для чоловіків. Ступінь тяжкості анемії оцінювали за рівнем показника Нб: до легкого ступеня анемії відносили зниження рівня Нб менш 120 г/л (для жінок) або 130 г/л (у чоловіків) до 90 г/л, середнього - від 89 г/л до 70 г/л і тяжкого – 69 г/л та менш.

Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарду, захворювання, які могли б стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, автоімунними і онкологічними захворюваннями, кровотечами, що були діагностовано напередодні госпіталізації або під час госпіталізації.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА І ЕРИТРОПОЕТИНУ У ХВОРИХ З АНЕМІЄЮ, ЩО РОЗВИЛАСЯ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ І ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

У табл. 1 дані значення показників, що характеризують метаболізм Fe і еритропоетину у хворих з анемією, що розвилася на тлі ХСН при ІХС та супутньої ХХН.

Дані таблиці 1 свідчать, що у хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН порівняно з хворими з ХСН без анемії і ХХН виявлено достовірне зниження вмісту Hb крові на 34,3 % ( $p < 0,001$ ), еритроцитів на 27,7 % ( $p < 0,001$ ), КП на 10,3 % ( $p < 0,001$ ), МСН на 7,2 % ( $p < 0,001$ ), МСНС на 23,5 % ( $p < 0,001$ ), MCV на 3,2 % ( $p < 0,05$ ), Hct на 17,4 % ( $p < 0,001$ ), сироваткового Fe на 60,7 % ( $p < 0,001$ ), Тф на 54 % ( $p < 0,001$ ), КНТ на 50,9 % ( $p < 0,001$ ), ppТф на 43,6 % ( $p < 0,001$ ), індексу ppТф/ log феритину на 44,3 % ( $p < 0,001$ ), ЕПО на 67,1 % ( $p < 0,001$ ), 3333 на 14,9 % ( $p < 0,05$ ) і збільшення рівня гепсидина на 109,9 %. Вміст феритину, що відображає запаси Fe в організмі, був відповідним до групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

Отримані результати свідчать про те, що у хворих з анемією, що розвилася на тлі ХСН при ІХС і ХХН, виявлено виражені порушення всіх ланок метаболізму Fe у вигляді активації центрального регулятора обміну Fe гепсидина, блокуючого всмоктування Fe з ШКТ, а також вихід Fe з макрофагів, клітин ретикулоендотеліальної системи, що представляють депо Fe; дефіциту Fe зі зниженням рівня Тф і підвищення вмісту ppТф; зниження транспортної функції Fe; зниження залізо зв'язувальної здатності плазми; зниження продукції нирками ЕПО, регулюючому формування еритроцитів у кістковому мозку.

Таблиця 1

Значення показників метаболізму Fe і ЕПО у хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС та ХХН ( $M \pm m$ )

Показник, одиниці вимірювання	Хворі з ХСН при ІХС та ХХН з анемією (n=100)	Хворі з ХСН при ІХС без анемії та ХХН (n=58)	p
Гемоглобін, г/л	88,9±1,92	135,4±1,42	<0,001
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,34±0,06	4,62±0,06	<0,001
Кольоровий показник	0,79±0,006	0,88±0,003	<0,001
Феритин, нг/мл	159,8±17,87	153,6±18,34	>0,05
МСН, г/л	27,4±0,19	29,5±0,31	<0,001
MCV, фл	84,5±0,64	87,3±0,22	<0,05
МСНС, г/л	22,7±0,2	29,7±0,46	<0,001
ppTф, мкг/мл	1,27±0,15	2,25±0,07	<0,001
Сироваткове Fe, мкмоль/л	7,7±0,27	19,6±1,04	<0,001
Індекс ppTф/log феритина	0,59±0,07	1,06±0,05	<0,001
Тф, г/л	1,28±0,6	2,78±0,28	<0,001
Нст, %	36,9±0,74	44,7±0,92	<0,001
ЕПО, мМО, мл	5,49±0,65	16,65±0,64	<0,001
КНТ, %	16,9±0,68	34,4±2,49	<0,001
Гепсидин, нг/мл	148,7±8,68	71,3±1,89	<0,001
ЗЗЗЗ, мкмоль/л	47,2±1,66	55,8±3,75	<0,05

Останнє пов'язано з тим, що прогресування ниркової дисфункції супроводжується розвитком інтерстиціального фіброзу нирок, який є причиною зниження синтезу ЕПО [72].

Однак встановлене високо достовірне порушення значень показників метаболізму Fe у хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС з ХХН по відношенню до групи порівняння не дають відповіді на питання про ступінь виявлених відмінностей. Для вирішення цього завдання був використаний нормований показник - значення F-критерію [344].

На рис. 1 представлена рангова структура ступеня відхилення від групи порівняння значень показників метаболізму Fe у хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС з ХХН. Дані рис. 1 свідчать, що можна виділити 5 кластерів ступеня відмінностей значень показників від групи порівняння: дуже виражені ( $F \geq 100$ ), виражені ( $100 > F \geq 50$ ), помірні ( $50 > F \geq 10$ ), незначні ( $10 > F \geq 4$ ) і відповідні групі порівняння ( $F \leq 3,96$ ).

При відхиленні ступеня відхилення від групи порівняння значень вивчених показників за допомогою величини F-критерію встановлено (рис. 1) 5 кластерів показників: з дуже вираженими, вираженими, помірними, незначними відхиленнями і відповідними групі порівняння значеннями показників.

Дуже виражені відхилення виявлені відносно зниження рівня Hb ( $F=329$ ,  $p<0,001$ ), сироваткового Fe ( $F=259$ ,  $p<0,001$ ), числа еритроцитів ( $F=208$ ,  $p<0,001$ ) і КП ( $F=161$ ,  $p<0,001$ ). Помірні відхилення від групи порівняння були характерні для зниження КНТ ( $F=93$ ,  $p<0,001$ ), рівня ЕПО ( $F=88$ ,  $p<0,001$ ) і Тф ( $F=63$ ,  $p<0,001$ ), а незначні - для зниження гематокритного числа ( $F=30$ ,  $p<0,001$ ), збільшення рівня гепсидина ( $F=26$ ,  $p<0,001$ ), зниження МСН і МСНС ( $F=21$ ,  $p<0,001$ ), індексу ppТф/ log феритину ( $F=15$ ,  $p<0,001$ ), змісту ppТф ( $F=15$ ,  $p<0,001$ ), MCV ( $F=6$ ,  $p<0,05$ ) і 3333 ( $F=5$ ,  $p<0,05$ ). Відповідні групі порівняння значення відзначено для феритину ( $F=0,8$ ,  $p>0,05$ ). Використання середніх значень F-критерію дозволяє провести комплексну оцінку ступеня порушення окремих ланок

метаболізму Fe у даної категорії хворих (рис. 2). Дані рис. 2 свідчать, що найбільшою мірою ( $F=124,3$ ,  $p<0,001$ ) від порушення метаболізму Fe і ЕПО страждає кислородо-транспортна функція еритроцитів, що сприяє збільшенню гіпоксії тканин, викликаній ХСН.

Провідними ланками порушення метаболізму Fe з'явилися потреби в Fe еритроїдного паростка ( $F_{\text{середнє}}=122,3$ ,  $p<0,001$ ), зниження ефективності еритропоезу ( $F_{\text{середнє}}=88$ ,  $p<0,001$ ) і порушення транспорту Fe ( $F_{\text{середнє}}=78$ ,  $p<0,001$ ). Отже, у хворих із ХХН порушення еритропоезу пов'язано з недостатнім надходженням Fe в кістковий мозок і зниженням продукції ЕПО нирками. Прогресування ниркової дисфункції супроводжується розвитком інтерстиціального фіброзу, що є причиною зниження синтезу ЕПО [186]. В депресії еритропоезу при ХХН відіграє роль антипроліферативна дію уремічних токсинів на кістковомозкові еритроїдні попередники. Крім того, уремічні токсини прискорюють деградацію фактора HIF -  $1\alpha$ , внаслідок чого пригнічується експресія гена ЕПО. Додатковим фактором деградації HIF -  $1\alpha$  у хворих з ХХН діабетичного генезу є гіперглікемія [72].

Дефіциту Fe у сироватці крові сприяє підвищена активність пептиду гепсидина ( $F_{\text{середнє}}=26$ ,  $p<0,001$ ) і зниження 3333.

Гепсидин ускладнює всмоктування Fe у ШКТ, а також блокує вивільнення Fe з макрофагів, наслідок чого вона кумулюється в депо [83, 84, 197, 204]. Останнє підтверджується тим, що зміст депонованого Fe не відрізняється від групи порівняння ( $F_{\text{середнє}}=0,8$ ,  $p>0,05$ ).

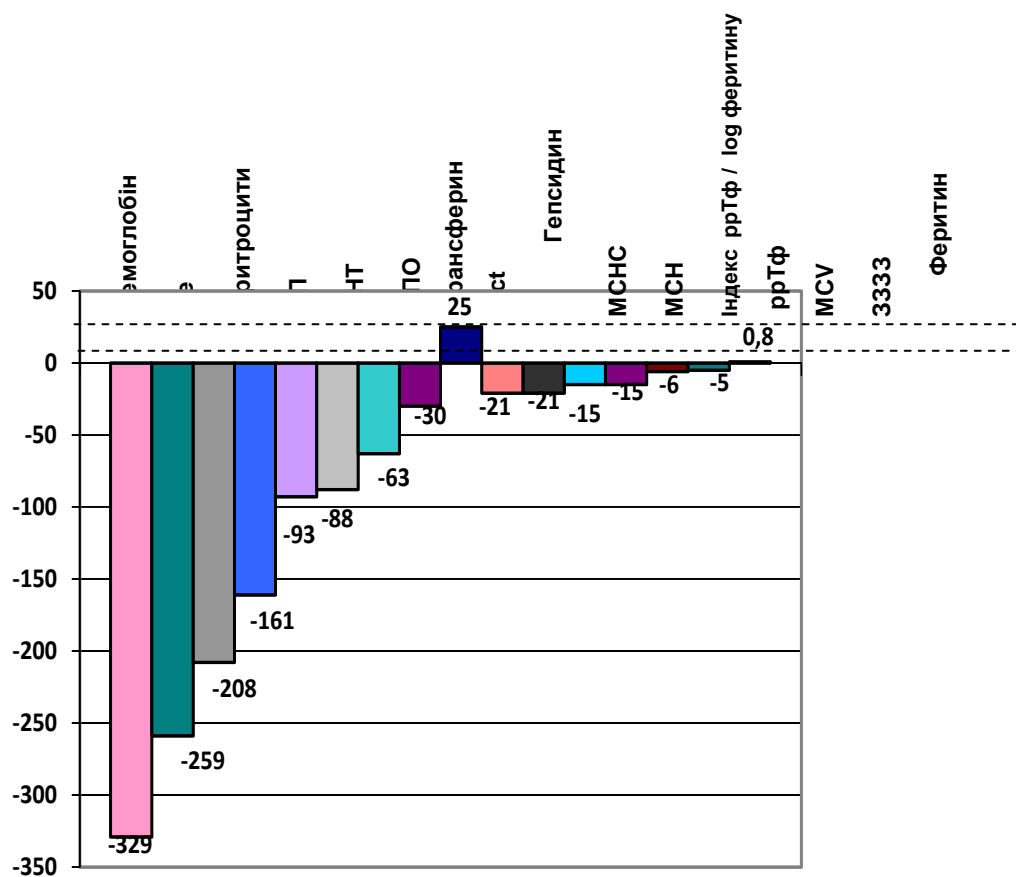


Рис. 1 Рангова структура ступеня відхилення від групи зіставлення значень показників метаболізму заліза у хворих з ХСН при ІХС і ХХН з анемією

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

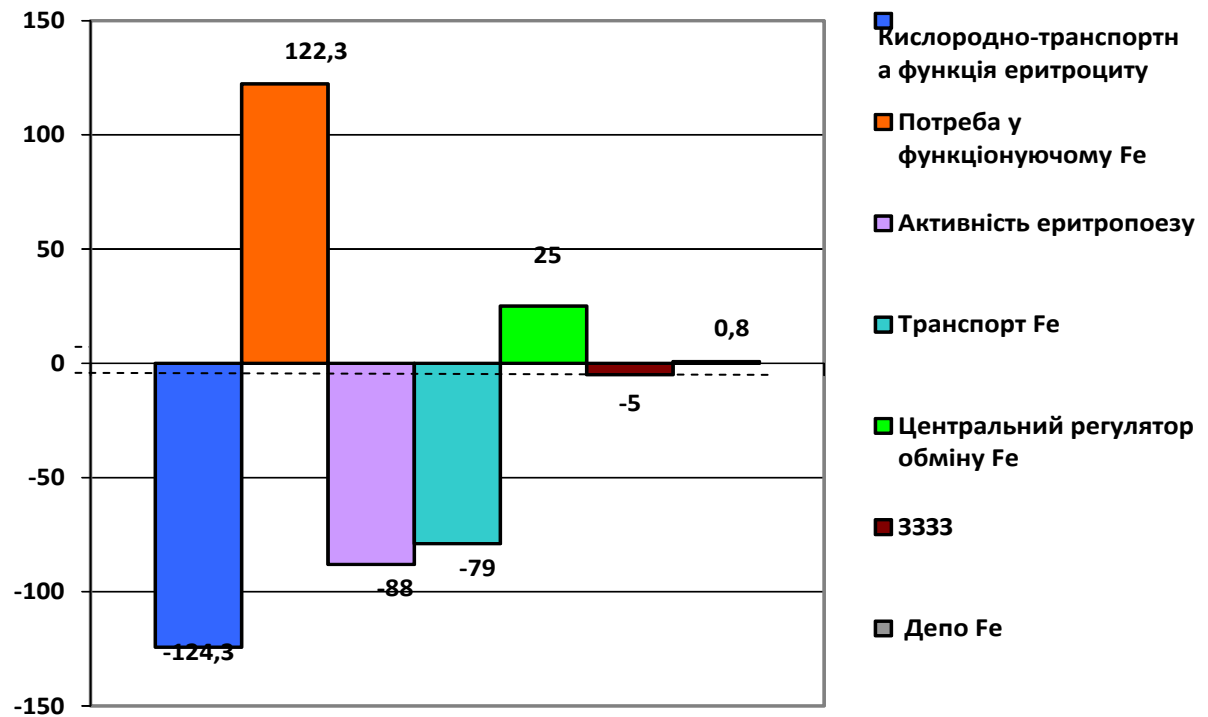


Рис. 2 Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи порівняння ланок метаболізму заліза у хворих з ХСН при ІХС і ХСН з анемією

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

Характеристика порушень метаболізму Fe і ЕПО у хворих з ХСН при ІХС і ХХН залежно від ступеня тяжкості анемії

Значення показників обміну Fe і ЕПО у хворих залежно від тяжкості анемії представлено в табл. 2. Дані табл. 2 вказують на те, що у хворих з анемією легкого ступеня на тлі ХСН при ІХС і ХХН відзначені достовірні відмінності з групою порівняння, представленої хворими з ХСН при ІХС без анемії і ХХН, за 11-ма з 16-ти показників. При цьому у них встановлено зниження рівня Hb на 26,2 % ( $p<0,001$ ), числа еритроцитів на 19,6 % ( $p<0,001$ ), КП на 9,1 % ( $p<0,001$ ), Hct на 10,7% ( $p<0,001$ ), MCH на 4,1 % ( $p<0,05$ ), MCHC на 4,8 % ( $p<0,01$ ), рівня сироваткового Fe на 55,7 % ( $p<0,001$ ), ЕПО на 54,5 % ( $p<0,001$ ), КНТ на 45,1 % ( $p<0,001$ ), Тф на 43,9 % ( $p<0,001$ ) і збільшення вмісту гепсидина на 47,9 % ( $p<0,001$ ). Щодо інших ознак виявлена тенденція у вигляді зниження 3333 на 17,4 % ( $p>0,05$ ) і збільшення рівня феритину на 27,9 % ( $p>0,05$ ). Що стосується MCV, вмісту ррТф та індексу ррТф/ log феритину, то їх значення повністю відповідали групі порівняння.

Ранжування показників за ступенем їх відмінностей від групи порівняння за допомогою F-критерію визначило (рис. 3), що дуже виражені порушення ( $F\geq 100$ ) мали місце відносно зниження рівня Hb крові ( $F=319$ ,  $p<0,001$ ), КП ( $F=155$ ,  $p<0,001$ ), числа еритроцитів ( $F=150$ ,  $p<0,001$ ) і збільшення вмісту гепсидина ( $F=190$ ,  $p<0,001$ ). Виражені відхилення від групи порівняння були характерні для зниження вмісту Тф ( $F=85$ ,  $p<0,001$ ) і КНТ ( $F=58$ ,  $p<0,001$ ), а помірні відхилення - для зниження рівня ЕПО ( $F=25$ ,  $p<0,001$ ) і Hct ( $F=16$ ,  $p<0,001$ ). Незначні відхилення від групи порівняння встановлено щодо зниження MCH ( $F=6,0$ ;  $p<0,05$ ) і MCHC ( $F=9,1$ ;  $p<0,01$ ) і рівня 3333 ( $F=9,0$ ;  $p<0,05$ ). Виявлені помірні відмінності від групи зіставлення у хворих з легкою анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН обумовили проведення аналізу щодо абсолютних концентрацій центрального регулятора еритропоезу.

Значення показників метаболізму Fe і ЕПО залежно від тяжкості анемії  
у хворих з ХСН при ІХС та ХХН ( $M \pm m$ )

Показник, одиниці вимірювання	Хворі з ХСН при ІХС і ХХН			Хворі з ХСН при ІХС без анемії та ХХН (n=90)
	Анемія легкого ступеня (n=48)	Анемія середньої тяжкості (n=44)	Анемія тяжкого ступеня (n=20)	
1	2	3	4	5
Нб, г/л	100,1±0,86 p<0,001	82,6±1,13 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	57,2±2,98 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	135,4±1,42
Еритроцити, ×10 <sup>12</sup> /л	3,7±0,02 p<0,001	3,2±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,3±0,16 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	4,6±0,006
КП	0,80±0,005 p<0,001	0,77±0,009 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,76±0,027 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,88±0,005
Нст, %	39,9±0,78 p<0,001	37,7±0,57 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	31,8±0,89 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	44,7±0,93
МСН, г/л	28,3±0,34 p<0,05	27,1±0,21 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	26,1±0,36 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	29,5±0,31
МСV, фл	87,6±0,25 p>0,05	85,2±0,55 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	79,4±0,27 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	87,3±0,12
МСНС, г/л	28,3±0,24 p<0,01	27,7±0,38 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	26,9±0,34 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	29,7±0,46
Гепсидин, нг/мл	104,6±1,56 p<0,001	138,3±2,3 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	203,4±3,78 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	71,3±1,85

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5
Феритин, нГ/мл	197±25,5 p>0,05	147,8±31,5 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	134,6±34,6 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	153,6±18,3
ЕПО, мМО/мл	7,55±1,69 p<0,001	4,9±0,52 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	4,0±0,25 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	16,7±0,64
ppТф, мкг/мл	2,2±0,5 p>0,05	1,1±0,4 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,5±0,3 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	2,25±0,7
Сироваткове Fe, мкмоль/л	8,7±0,27 p<0,001	7,5±0,43 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	5,9±0,47 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	19,6±1,04
ЗЗЗЗ, мкмоль/л	46,1±1,38 p>0,05	45,8±3,11 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	49,9±5,43 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	55,8±3,75
КНТ, %	18,9±0,54 p<0,001	16,5±1,09 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	13,3±1,92 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	34,4±2,49
Індекс ppТф/log феритина	0,98±0,04 p>0,05	0,56±0,05 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,25±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,001	1,06±0,05
Тф, г/л	1,56±0,03 p<0,001	1,37±0,05 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	0,93±0,05 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,001	2,78±0,28

Примітка. p - по відношенню до групи порівняння, представленою хворими з ХСН при ІХС без ознак анемії і ХХН; p<sub>1</sub> - по відношенню до пацієнтів з анемією легкого ступеня на тлі ХСН при ІХС і ХХН; p<sub>2</sub> - по відношенню до пацієнтів з анемією середнього ступеня тяжкості на тлі ХСН при ІХС і ХХН.

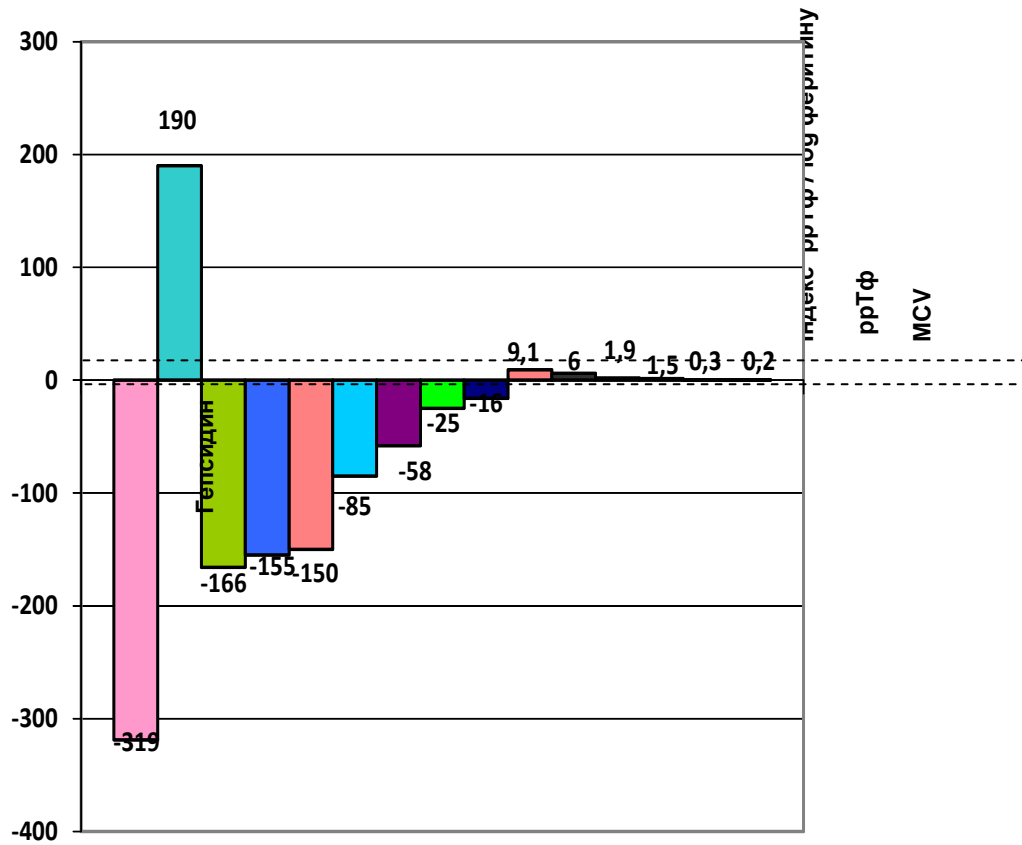


Рис. 3 Ступінь відхилення від групи зіставлення значень показників метаболізму заліза у хворих з ХСН при ІХС і ХХН з анемією легкого ступеня

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

При детальному вивченні концентрацій ЕПО у хворих з ХСН при ІХС та ХХН з анемією легкого ступеня тяжкості відмічена неоднорідність рівнів досліджуваного показника. 62% хворих з даної підгрупи мали рівень ЕПО у межах норми, у 38% рівень ЕПО був нижче норми. Підвищення рівня ЕПО не знайдено у жодного хворого. За даними літератури у пацієнтів на ХХН вже II-III стадії захворювання відбувається значне пошкодження ендокринної функції нирок: не виникає підвищення синтезу ЕПО у відповідь на зниження рівня Нб, яке присутнє у здорових осіб [344]. За результатами нашого дослідження у хворих з анемією легкого ступеня на фоні ХСН при ІХС та ХХН концентрація ЕПО, хоч і знаходиться у межах норми у більшості хворих, але неадекватна за умов зростаючої потреби на тлі низьких рівнів Нб. Відсутність компенсаторної реакції підвищення центрального регулятора еритропоезу за умов низьких рівнів Нб може свідчити про існування так званого відносного дефіциту ЕПО у досліджуваній когорті хворих. Отримані результати не суперечать даним світової літератури. У дослідженні Мазур Л.І. та співавторів описується відсутність підвищення синтезу ЕПО у відповідь на зниження рівня Нб у хворих на ХХН I-III стадії [344].

Застосування середніх значень F-критерію дає можливість провести комплексну оцінку ступеня порушення окремих ланок метаболізму Fe (рис. 4). Дані рис. 4 свідчать, що у хворих з легкою анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН одним з провідних ланок порушень метаболізму Fe є активація головного регулятора метаболізму Fe гепсидина ( $F_{\text{середнє}}=190$ ;  $p<0,01$ ), гальмуючого процеси всмоктування Fe в тонкому кишечнику, що сприяє розвитку ретикулоендотеліального блоку. Активація гепсидина поєднується із збільшенням потреби в Fe ( $F_{\text{середнє}}=71,1$ ;  $p<0,001$ ) тканин, що беруть участь у еритропоезі і порушенні транспорту Fe ( $F_{\text{середнє}}=71,5$ ;  $p<0,01$ ). На цьому тлі зниження продукції нирками ЕПО внаслідок ХХН, призводить до зниження ефективності еритропоеза ( $F_{\text{середнє}}=25$ ;  $p<0,01$ ).

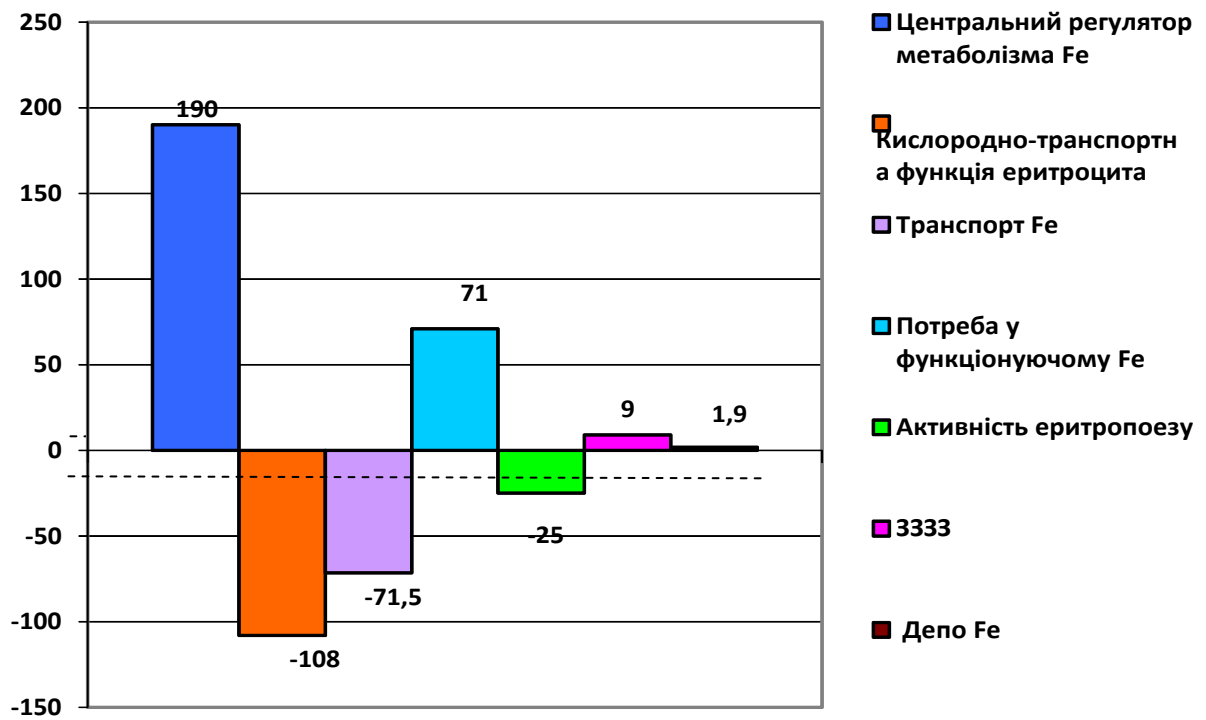


Рис. 4 Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи порівняння ланок метаболізму заліза у хворих з ХСН при ІХС і ХХН з анемією легкого ступеня

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

Порушення транспорту Fe також сприяє 3333 ( $F_{\text{середнее}}=9$ ;  $p<0,05$ ). Нормативні значення депонованого Fe ( $F_{\text{середнее}}=1,9$ ;  $p<0,05$ ) на тлі високої потреби у Fe тканин, що беруть участь в еритропоезі підтверджує наявність блоку, який перешкоджає вивільненню Fe з депо.

У хворих з середньотяжкою анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН (див. табл. 2) достовірні відмінності з групою порівняння, представленої хворими з ХСН при ІХС без ознак ХХН та анемії, встановлена за 14-ма показниками з 16-ти. При цьому виявлено зниження рівня Hb на 39 % ( $p<0,001$ ), числа еритроцитів на 30,5 % ( $p<0,001$ ), КП на 12,5 % ( $p<0,001$ ), Hct на 15,7 % ( $p<0,001$ ), MCH на 8,2 % ( $p<0,001$ ), MCHC на 8,1 % ( $p<0,001$ ), MCV на 2,5 % ( $p<0,05$ ), рівня ЕПО на 70,7 % ( $p<0,001$ ), ррТф на 51,2 % ( $p<0,001$ ), сироваткового Fe на 61,8 % ( $p<0,001$ ), КНТ на 52,1 % ( $p<0,001$ ), Тф на 50,8 % ( $p<0,001$ ), індексу ррТф/ log феритину на 47,2 % ( $p<0,001$ ), і збільшення вмісту гепсидина на 94,4 % ( $p<0,001$ ). Не виявлено достовірних відмінностей з групою порівняння щодо вмісту 3333 і феритину ( $p>0,05$ ).

Що стосується відхилення від групи порівняння вищевказаних показників (рис. 5), то в кластер дуже виражених змін у порядку ієрархії потрапили: підвищення рівня гепсидина ( $F=498$ ,  $p<0,001$ ), зниження вмісту Hb крові ( $F=465$ ,  $p<0,001$ ), ррТф ( $F=221$ ,  $p<0,001$ ), ЕПО ( $F=204$ ,  $p<0,001$ ), числа еритроцитів ( $F=190$ ,  $p<0,001$ ), КП ( $F=182$ ,  $p<0,001$ ), рівня сироваткового Fe ( $F=128$ ,  $p<0,001$ ), Тф ( $F=118$ ,  $p<0,001$ ). Виражене зниження відзначене щодо індексу ррТф/ log феритину ( $F=50$ ,  $p<0,001$ ), а помірне зниження встановлено щодо КНТ ( $F=49$ ,  $p<0,001$ ), Hct ( $F=42$ ,  $p<0,001$ ) і MCH ( $F=39$ ,  $p<0,001$ ). Незначне зниження щодо групи порівняння характерно для MCHC ( $F=12$ ,  $p<0,01$ ) і MCV ( $F=8$ ,  $p<0,05$ ). Що стосується 3333 ( $F=4$ ,  $p>0,05$ ) і феритину ( $F=0,1$ ,  $p>0,05$ ), то вони не виявили достовірних відмінностей від групи порівняння.

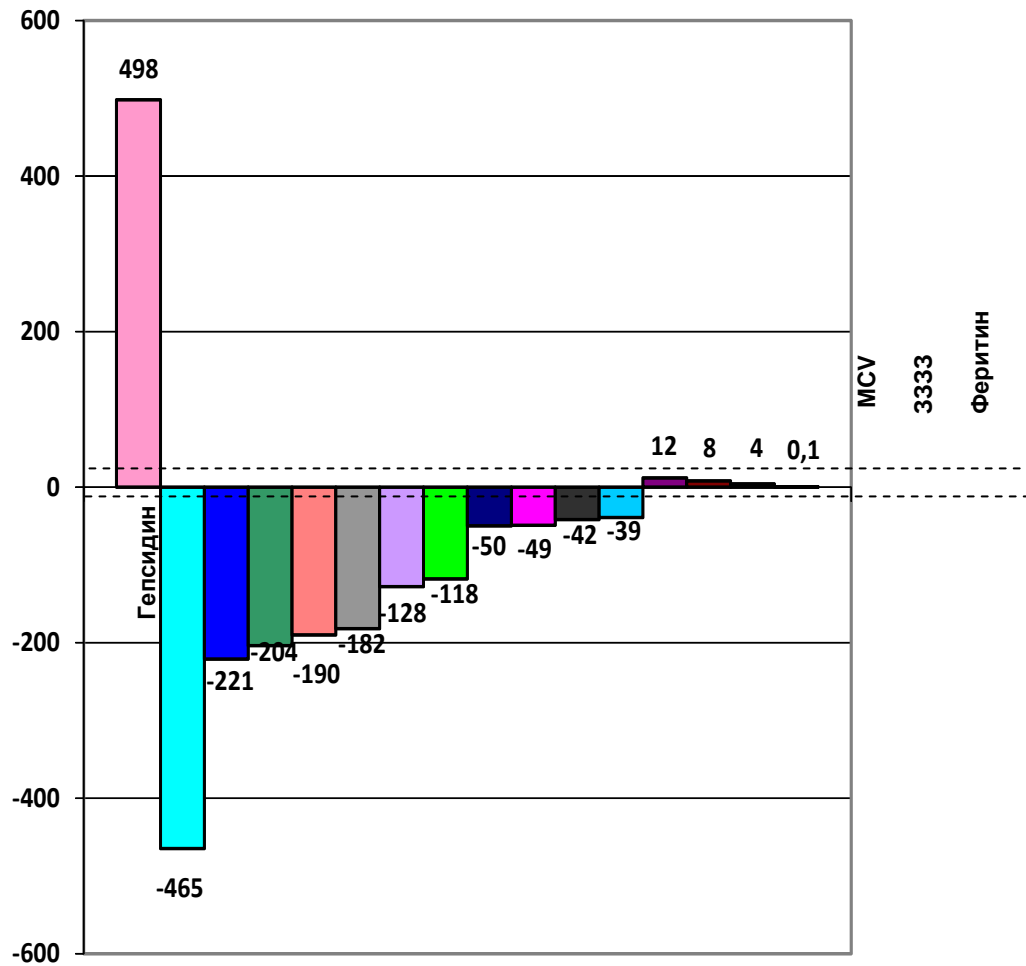


Рис. 5 Рангова структура ступеня відхилення від групи зіставлення значень показників метаболізму заліза у хворих з ХСН при ІХС і ХХН з анемією середньої тяжкості

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

При зіставленні значень показників у групах з легкої і середньотяжкою анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН (див. табл. 2) встановлено, що у останніх мали місце більш виражені їх порушення у вигляді зниження рівня Нб ( $p<0,001$ ), числа еритроцитів ( $p<0,001$ ), КП ( $p<0,001$ ), Нст ( $p<0,05$ ), МСН ( $p<0,05$ ), МСV ( $p<0,001$ ), КНТ ( $p<0,05$ ), вмісту ррТф ( $p<0,001$ ), сироваткового Fe ( $p<0,01$ ), індексу ррТф/ log феритину ( $p<0,001$ ) і збільшення вмісту гепсидина ( $p<0,001$ ). Крім того, встановлена тенденція, що не досягає рівня достовірності, в більш низьких значеннях у хворих середнетяжкою анемією МСНС ( $p>0,05$ ) і рівня феритину ( $p>0,05$ ).

Що стосується ступеня порушення окремих ланок метаболізму Fe у хворих середньотяжкою анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН в порівнянні з групою хворих з ХСН при ІХС без ознак анемії і ХХН (рис. 6), то її рангова структура подібна до такої при легкій анемії. Головні відмінності полягають у рангових позиціях ефективності еритропоезу. У хворих з легкою анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН ступінь зниження ефективності еритропоезу займає 5-у рангову позицію, а у хворих з середнетяжкою анемією патогенетична роль цієї ланки підвищується, у зв'язку з чим воно займає другий ранг ( $F_{\text{середнє}}=212,5$ ;  $p<0,001$ ) після активації центрального регулятора обміну Fe гепсидина ( $F_{\text{середнє}}=498$ ;  $p<0,001$ ).

У хворих з тяжкою анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН (див. табл. 2) достовірні відмінності з групою порівняння виявлені за всіма, крім феритину і 3333, показниками. Встановлено зниження рівня Нб крові на 57,8 % ( $p<0,001$ ), числа еритроцитів на 50 % ( $p<0,001$ ), КП на 13,6 % ( $p<0,001$ ), Нст на 28,9 % ( $p<0,001$ ), МСН на 11,5 % ( $p<0,001$ ), МСНС на 9,5 % ( $p<0,001$ ), МСV на 9,1 % ( $p<0,001$ ), рівня ЕПО на 76,1 % ( $p<0,001$ ), ррТф на 77,8 % ( $p<0,001$ ), сироваткового Fe на 70 % ( $p<0,001$ ), КНТ на 61,4 % ( $p<0,001$ ), індексу ррТф/ log феритину на 76,5 % ( $p<0,001$ ), Тф на 66,4 % ( $p<0,001$ ) і збільшення вмісту гепсидина на 186 % ( $p<0,001$ ).

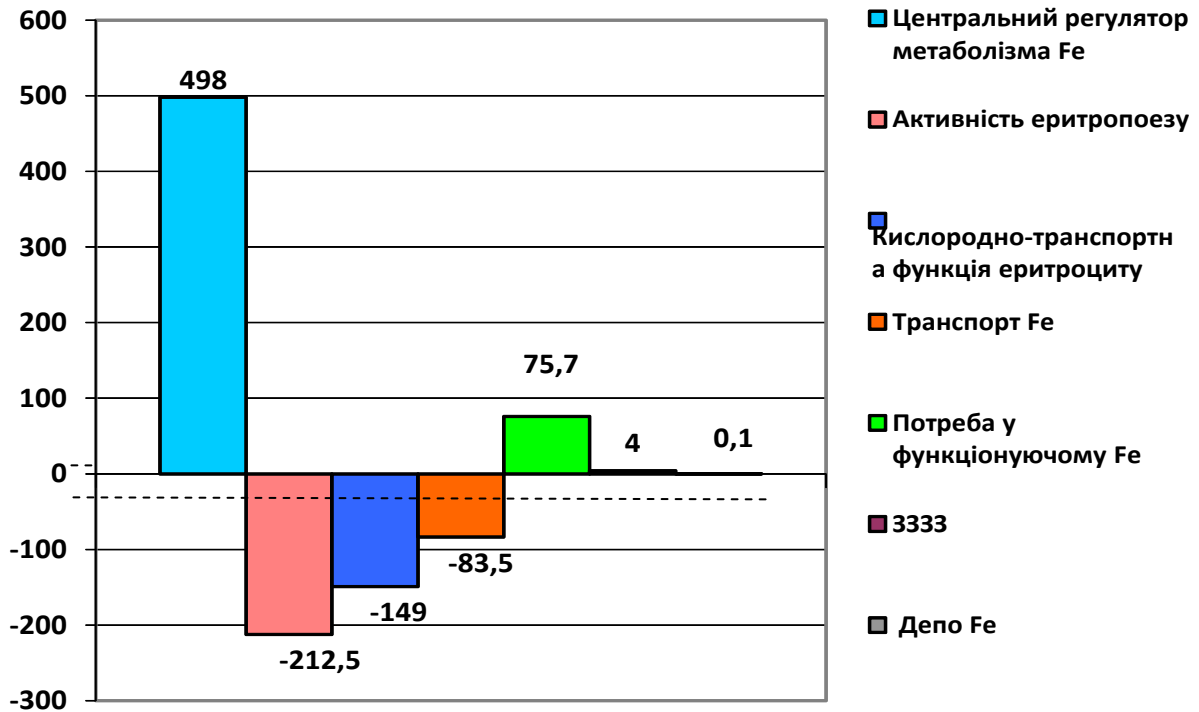


Рис. 6 Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи зіставлення ланок метаболізму заліза у хворих з ХСН при ІХС і ХХН з анемією середньої тяжкості

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

При ранжируванні показників за ступенем їх відхилення від групи порівняння виявлено (рис. 7), що кластер дуже виражених змін представлений дев'ятьма показниками: збільшення вмісту гепсидина ( $F=983$ ,  $p<0,001$ ) і зниження рівня ррТф ( $F=616$ ,  $p<0,001$ ), Hb крові ( $F=365$ ,  $p<0,001$ ), числа еритроцитів ( $F=393$ ,  $p<0,001$ ), рівня ЕПО ( $F=339$ ,  $p<0,001$ ), Тф ( $F=245$ ,  $p<0,001$ ), індексу ррТф/ log феритину ( $F=168$ ,  $p<0,001$ ), рівня сироваткового Fe ( $F=122$ ,  $p<0,001$ ) і Hct ( $F=100$ ,  $p<0,001$ ). Виражені відхилення від групи порівняння були характерні для зниження MCV ( $F=82$ ,  $p<0,001$ ), КП ( $F=58$ ,  $p<0,001$ ) і MCH ( $F=58$ ,  $p<0,001$ ). Помірні порушення виявлені відносно зниження КНТ ( $F=42$ ,  $p<0,001$ ) і MCHC ( $F=24$ ,  $p<0,001$ ). Показників з незначними відхиленнями від групи порівняння не виявлено.

При аналізі комплексної оцінки ступеня порушень окремих ланок метаболізму Fe у хворих з ХСН при ІХС і ХХН з анемією тяжкого ступеня виявлено (рис. 8), що рангова структура повністю відповідає структурі при анемії середньої тяжкості. Відмінності між цими групами хворих полягають лише в ступені порушень метаболізму Fe.

У хворих з тяжкою анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН у порівнянні з анемією середньої тяжкості (див. табл. 2) встановлені більш виражені зміни значень показників у вигляді зниження рівня Hb крові ( $p<0,001$ ), числа еритроцитів ( $p<0,001$ ), Hct ( $p<0,001$ ), MCH ( $p<0,001$ ), MCV ( $p<0,001$ ), рівня ррТф ( $p<0,001$ ), Тф ( $p<0,001$ ), індексу ррТф/ log феритину ( $p<0,001$ ) і збільшення вмісту гепсидина ( $p<0,001$ ). При зіставленні рангових структур ступеня відхилень від групи порівняння показників метаболізму Fe залежно від тяжкості анемії встановлено (рис. 9), що між ранговими структурами легкої та середньотяжкої анемії існує достовірний прямий зв'язок. Коефіцієнт рангової кореляції мав значення  $\rho_s=0,62$  ( $p<0,01$ ), що свідчить про схожість на 62 % рангових структур. Значні відмінності ( $\geq 4$ -х рангів) рангових позицій в порівнюваних структурах відзначені для трьох показників: рівня ЕПО (4-е рангу), індексу ррТф/ log феритину (5 рангів) і рівня ррТф (12 рангів).

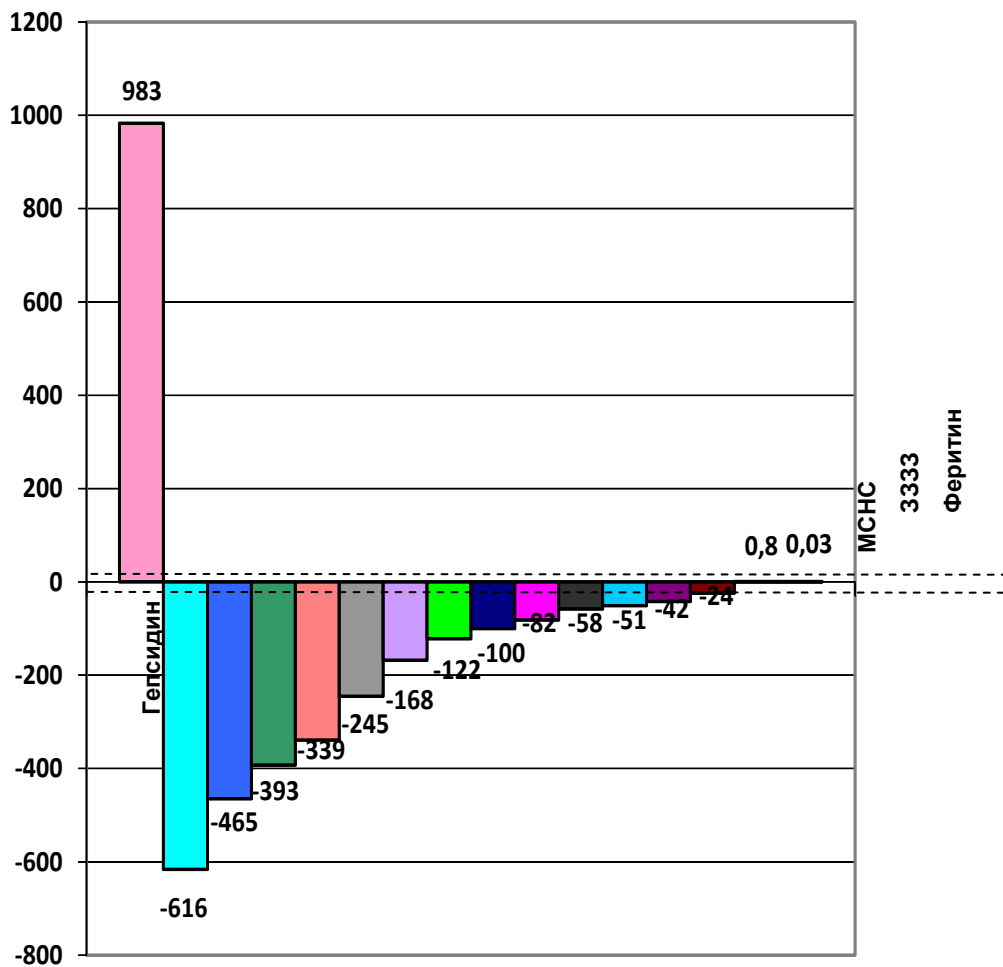


Рис. 7 Рангова структура ступеня відхилення від групи зіставлення значень показників метаболізму заліза у хворих з ХСН при ІХС і ХХН з анемією тяжкого ступеня

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

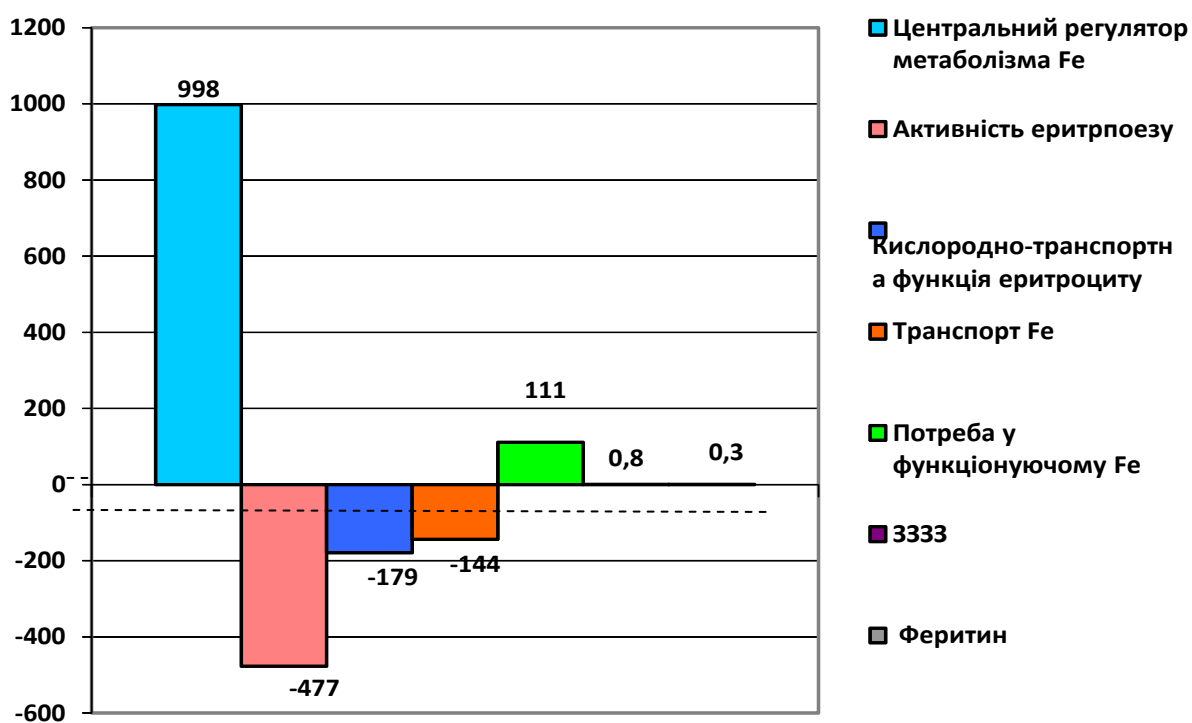


Рис. 8 Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи зіставлення ланок метаболізму заліза у хворих на ХСН і ХХН з анемією тяжкого ступеню

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

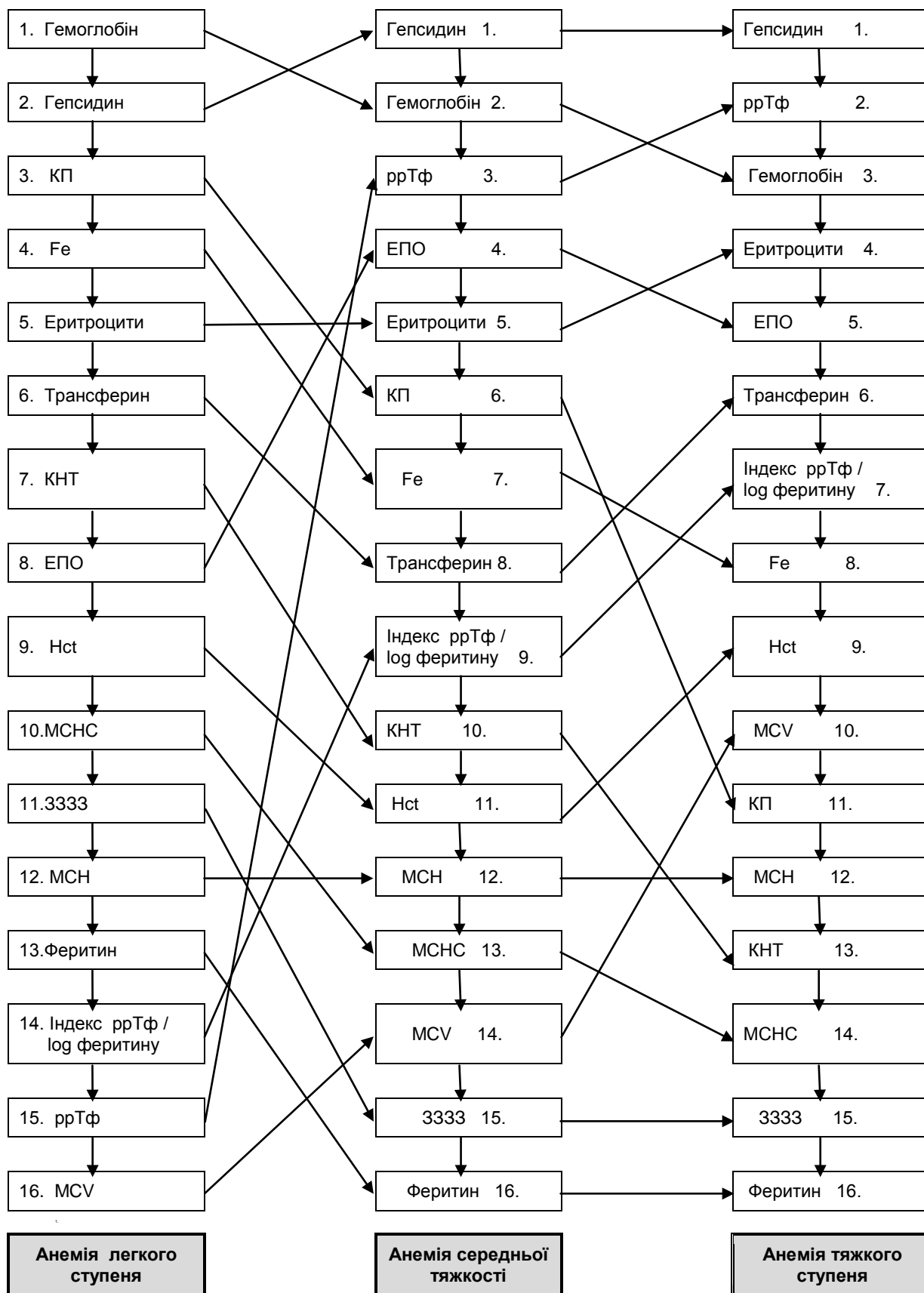


Рис. 9 Рангова структура ступеня відхилення від групи зіставлення показників метаболізму заліза у хворих з ХСН при ІХС і ХХН з анемією різного ступеня тяжкості

Причому всі три ознаки при легкій анемії на тлі ХСН при ІХС і ХХН займають відповідно більш низькі рангові місця, ніж при середньотяжкій анемії. Особливо підвищується патогенетична значимість у хворих з середньотяжкою анемією ступеня зниження змісту ррТф. Якщо у хворих з легкою анемією цей показник знаходиться внизу рангової позиції (14-й ранг), то у хворих з середньотяжкою анемією він займає третю рангову позицію. Отже, якщо при легкій анемії мала місце лише тенденція до зниження значень цієї ознаки, то при середньотяжкою анемією виявлено дуже виражене його зниження. Ці дані свідчать про те, що одним з важливих механізмів формування тяжкості анемії у даного контингенту хворих є виснаження продукції клітинами рецепторів Тф або ж їх блокування якимось чинником. А так як 80 % таких рецепторів локалізовано на плазматичній мембрані еритропоетичних клітин, то при дефіциті рецепторів страждає проникнення Fe саме в ці клітини, що призводить до продукції гіпохромних еритроцитів.

Між ранговими структурами середньої і важкої анемії на тлі ХСН при ІХС і ХХН виявлена тісна пряма кореляція ( $\rho_s=0,90$ ;  $p<0,01$ ). Загальною закономірністю при переході від легкої до важкої анемії стало посилення рангової ролі ступеня зниження рівня ррТф (15  $\rightarrow$  3  $\rightarrow$  2-й ранги), зменшення індексу ррТф/ log феритину (14  $\rightarrow$  9  $\rightarrow$  7-й ранги), зниження MCV (16  $\rightarrow$  14  $\rightarrow$  10-й ранги) і послаблення ролі ступеня зниження КНТ (7  $\rightarrow$  10  $\rightarrow$  13-й ранги) і сироваткового Fe (4  $\rightarrow$  7  $\rightarrow$  8 -й ранги). Отже, провідним у патогенезі тяжкості анемії у даного контингенту хворих є дефіцит рецепторів Тф на еритропоетичних клітинах. При співставленні отриманих результатів у пацієнтів з анемією різного ступеня тяжкості та групою порівняння привертає увагу той факт, що у хворих з легким ступенем тяжкості анемії концентрація ррТф вірогідно не відрізняється від групи зіставлення. Що стосується анемії середньої тяжкості, виявляється зниження рівня даного показника у порівнянні з групою зіставлення. Тяжкий ступінь анемії у хворих з ХСН при ІХС та ХХН характеризується різким зменшенням концентрації

ppTф порівняно з групою зіставлення. Показник сягає мінімуму у хворих з анемією тяжкого ступеня у порівнянні як з групою зіставлення, так і з пацієнтами, що мали легкий та середній ступінь тяжкості анемії. Тобто підвищення вмісту ppTф у хворих з анемією легкого ступеня на тлі ХСН при ІХС та ХХН порівняно з тяжким та середньотяжким ступенем, а також відсутність вірогідних відмінностей у порівнянні з групою зіставлення, відображує спробу нормалізації Нб за рахунок активного еритропоезу. Надалі концентрація ppTф знижується, тобто зростання виразності анемії на тлі ХСН при ІХС та ХХН супроводжується падінням еритропоетичної активності. Цей процес здійснюється на тлі високої активності гепсидина, блокуючого депо Fe і його всмоктування з ШКТ і зниження продукції нирками ЕПО.

Комплексна оцінка ступеня відхилень від групи порівняння всієї сукупності показників (рис. 10) показало, що вона прямо корелює з тяжкістю анемії. У хворих з тяжкою анемією ( $F_{\text{середнє}}=209,3$ ;  $p<0,001$ ) вона перевищувала таку у хворих середнетяжкою анемією в 1,5 рази ( $F_{\text{середнє}}=138,1$ ;  $p<0,001$ ) і легкої анемією в 2,8 рази ( $F_{\text{середнє}}=74,5$ ;  $p<0,001$ ).

Враховуючи, що за мірою наростання тяжкості анемії відзначалося посилення порушень метаболізму Fe, виникає питання про частки участі змін значень того чи іншого показника в первинних (розвиток анемії) і вторинних (тяжкість анемії) механізмах патогенезу анемії. Для цього була використана методика А.М. Зосімова [255]. Що стосується частки участі змін того чи іншого показника метаболізму Fe в первинних (розвиток анемії) і вторинних (тяжкість анемії) механізмах патогенезу анемії, то як впливає з табл. 3 всі показники, крім феритину, задіяні як в первинних, так і вторинних механізмах патогенезу анемії.

Однак ступінь такої участі розподіляється нерівномірно, що дозволяє виділити домінуючу патогенетичну значимість змін того чи іншої ознаки.

Таблиця 3

Частка участі в первинних (розвиток анемії) і вторинних (тяжкість анемії) механізмах патогенезу змін показників метаболізму Fe

Показники	Частка участі, %	
	Первинні механізми	Вторинні механізми
Феритин	100	0
Сироваткове Fe	78,7	21,3
КНТ	72,4	27,6
Гемоглобін	68,6	31,4
MCV	1,2	98,8
ppTф	5,4	94,6
Індекс ppTф/ log феритина	8,9	91,1
ЕПО	7,4	92,6
МСН	31,8	68,2
Тф	34,6	65,4
МСНС	37,5	62,5
Еритроцити	38,2	61,8
Гепсидин	44,3	55,7

Провідна роль у первинних механізмах патогенезу анемії встановлена щодо феритину (100 %), що відображає запаси Fe в клітинах, зниження сироваткового Fe (78,7 %), КНТ (72,4 %) і Hb (68,6 %). Отже, головними патогенетичними факторами, задіяними у формуванні анемії у даного контингенту хворих з'явилися порушення блоку вивільнення Fe з депо, дефіцит Fe у сироватці крові та порушення транспорту Fe. У вторинних механізмах анемії домінуюча роль належить зменшенню MCV (98,8 %), зниження рівня ppTф (94,6 %), індексу ppTф/ log феритину (91,1 %), рівня ЕПО (92,6 %). 2/3 частки зниження МСН і МСНС, числа еритроцитів і рівня Тф належать вторинним і 1/3 первинним механізмам патогенезу анемії.

Збільшення активності гепсидина спостерігається як у первинних, так і у вторинних механізмах.

Аналіз структури анемічного синдрому (АС) у хворих з ХСН при ІХС і ХХН показав, що у 8% хворих з анемією легкого ступеня рівень сироваткового Fe був у межах норми, у 92% пацієнтів цієї групи виявлено зниження рівня сироваткового Fe. Виявлено зниження КНТ < 20 % у 97,2 % пацієнтів, у 2,8 % досліджуваний показник залишався в межах норми. При визначенні КП, МСН у хворих з анемією легкого ступеня на тлі ХСН при ІХС і ХХН у жодного з обстежених досліджувані показники не відрізнялися від норми. При вивченні рівня Нст, MCV і феритину виявлено, що у всіх хворих з поєднанням ХСН, ХХН та анемії легкого ступеня рівень досліджуваних показників був у межах норми. Отже, у хворих з ХСН при ІХС і ХХН анемія легкого ступеня є нормохромною і нормоцитарною, з помірним зниженням рівня сироваткового Fe в поєднанні з високою концентрацією феритину, що є відображенням достатніх ресурсів резервованого фонду Fe і свідчить про наявність АХЗ у даної когорти хворих [74, 86]. У всіх хворих з анемією середнього ступеня тяжкості, що розвинулася на тлі ХСН при ІХС і ХХН, визначено зниження рівня сироваткового Fe. Також у 21% хворих цієї групи мало місце зменшення МСН; виявлено зниження КП у 25% пацієнтів, у більш ніж половини (54 %) пацієнтів змін досліджуваних показників виявлено не було. Зниження рівня феритину виявлено у 12% хворих, а зменшення MCV встановлено у 15% пацієнтів цієї групи. Виявлено, що у всіх хворих з ХСН при ІХС, ХХН та анемією середнього ступеня тяжкості рівень Нст не відрізнявся від норми. Отримані зміни свідчать, що прогресування анемії у хворих з ХСН при ІХС і ХХН асоціюється зі зниженням КП, MCV, МСН і появою мікроцитоза, що поряд зі зниженим рівнем сироваткового Fe і високою концентрацією феритину свідчить про наявність поєднання АХЗ і ЗДА [74]. У 12% хворих даної групи визначено низький рівень феритину, що пов'язано з виснаженням легкодоступного Fe в депо і є ознакою ізольованою ЗДА. Серед обстежених

хворих з анемією тяжкого ступеня, що розвинулася на тлі ХСН II-IV ФК і ХХН II-III стадії, переважали хворі (66,7 %) з низьким рівнем МСН і КП (69 %). У всіх хворих цієї групи відзначено зменшення сироваткового Fe; у 17,5 % хворих визначено зниження рівня феритину і у 24% хворих - MCV. Отримані дані показують, що у хворих з ХСН при ІХС і ХХН анемія характеризується зниженням МСН, MCV, рівня сироваткового Fe, збільшенням кількості хворих з мікроцитозом. Виявлені зміни поряд з встановленою високою концентрацією феритину вказують на переважання хворих з поєднанням АХЗ і ЗДА. У групі хворих з тяжким ступенем анемії на тлі ХСН II-IV ФК при ІХС і ХХН II-III стадії були виявлені пацієнти з ізольованою ЗДА, у 17,5 % яких мав місце низький сироватковий рівень феритину. У 9,8 % пацієнтів визначено зниження Нст, що свідчить про значущість анемії гемодилуції в прогресуванні тяжкості анемії у даній категорії хворих [74, 86, 320].

Особливості порушення обміну Fe і ЕПО залежно від тяжкості ХСН при ІХС

Значення показників метаболізму Fe залежно від тяжкості ХСН при ІХС представлено в табл. 4.

Із таблиці 4 випливає, що у анемічних хворих з ХСН II ФК при ІХС в поєднанні з ХХН відзначаються достовірні відмінності від групи порівняння по 11-ти з 16-ти ознак. Вони полягають у зниженні рівня Нb на 26,8 % ( $p<0,001$ ), числа еритроцитів на 21,7 % ( $p<0,001$ ), КП на 8 % ( $p<0,001$ ), Нст на 11,6 % ( $p<0,001$ ), МСН на 5,1 % ( $p<0,01$ ), рівня сироваткового Fe на 55,6 % ( $p<0,001$ ), Тф на 42,9 % ( $p<0,001$ ), ЕПО на 49,8 % ( $p<0,001$ ), 3333 на 14 % ( $p<0,05$ ), КНТ на 46,2 % ( $p<0,001$ ) і збільшення вмісту гепсидина на 53,5 % ( $p<0,001$ ). Крім того, виявлена тенденція, що не досягає рівня достовірності, у вигляді зниження МСНС на 4,4 % ( $p>0,05$ ), ppТф на 6,2 % ( $p>0,05$ ) і збільшення індексу ppТф/ log феритину на 50 % ( $p>0,05$ ). Що стосується MCV, то він повністю відповідав групі порівняння ( $p>0,05$ ).

Значення показників метаболізму Fe і ЕПО у хворих з анемією і ХХН  
залежно від ФК ХСН при ІХС

Показник, одиниці вимірювання	Анемічні хворі з ХХН			Хворі з ХСН при ІХС без анемії та ХХН (n=90)
	II ФК ХСН при ІХС (n=50)	III ФК ХСН при ІХС (n=41)	IV ФК ХСН при ІХС (n=21)	
1	2	3	4	5
Нб, г/л	99,7±1,24 p<0,001	87,7±2,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	66,4±3,94 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	135,4±1,42
Еритроцити, ×10 <sup>12</sup> /л	3,6±0,03 p<0,001	3,4±0,06 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,6±0,15 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	4,6±0,06
КП	0,81±0,005 p<0,001	0,77±0,009 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,76±0,017 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	0,88±0,003
Нст, %	39,5±0,83 p<0,001	38,5±0,83 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	32,2±0,93 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	44,7±0,93
МСН, г/л	28,5±0,42 p>0,05	27,2±0,22 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	26,2±0,42 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	29,5±0,31
MCV, фл	87,5±0,37 p>0,05	85,6±0,55 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	80,1±0,76 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	87,3±0,22
МСНС, г/л	28,2±0,28 p<0,01	28,0±0,36 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	26,9±0,3 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	29,7±0,46
Сироваткове Fe, мкмоль/мл	8,7±0,27 p<0,001	8,1±0,79 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	5,75±0,37 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001	19,6±1,04

Продовження таблиці 4

1	2	3	4	5
Гепсидин, нг/мл	108,7±3,91 p<0,001	131,4±5,68 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	203,3±3,79 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	71,3±1,85
Тф, г/л	1,6±0,3 p<0,001	1,4±0,4 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,93±0,5 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	2,8±0,28
Феритин, нг/мл	176,4±33,9 p>0,05	169,3±27,1 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	134,6±34,6 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	153,6±18,3
ЕПО, мМО/мл	8,4±1,79 p<0,001	4,6±0,36 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	4,0±0,25 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	16,7±0,64
ppТф, мкг/мл	2,11±0,15 p>0,05	1,3±0,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	0,5±0,3 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	2,25±0,7
3333, мкмоль/мл	48,01±1,92 p<0,05	46,8±3,11 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	48,04±4,13 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	55,8±3,75
КНТ, %	18,5±0,69 p<0,001	18,3±0,92 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	13,1±1,43 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	34,4±2,49
Індекс ppТф/ log феритина	1,59±0,03 p>0,05	1,37±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	0,93±0,05 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	1,06±0,05

Примітка. p - по відношенню до групи порівняння, p<sub>1</sub> - по відношенню до II ФК ХСН, p<sub>2</sub> - по відношенню до III ФК ХСН.

При ранговом порівнянні ступеня відхилення від групи порівняння досліджуваних показників встановлено (рис. 10), що дуже виражені порушення відзначені відносно зниження рівня Hb ( $F=338$ ,  $p<0,001$ ), числа еритроцитів ( $F=264$ ,  $p<0,001$ ), КП ( $F=109$ ,  $p<0,001$ ) і вмісту сироваткового Fe ( $F=147$ ,  $p<0,001$ ). Виражені відхилення від групи порівняння характерні для підвищення активності гепсидина ( $F=81$ ,  $p<0,001$ ) і зниження вмісту Tf ( $F=76$ ,  $p<0,001$ ), ЕПО ( $F=72$ ,  $p<0,001$ ), індексу ppTf/ log феритину ( $F=54$ ,  $p<0,001$ ). Помірні відхилення від групи порівняння встановлені щодо зниження Hct ( $F=18$ ,  $p<0,001$ ), а незначні - щодо зниження 3333 ( $F=4,2$ ,  $p<0,05$ ).

Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи порівняння окремих ланок метаболізму Fe показала (рис. 11), що крім кислородо-транспортної функції еритроцитів ( $F=120,7$ ;  $p<0,001$ ) у великій мірі порушена центральна регуляція метаболізму Fe ( $F=81$ ;  $p<0,001$ ), що порушує всмоктування Fe з депо і гальмування його звільнення з макрофагів. Наступні рангові позиції займають зниження ефективності еритропоезу ( $F=72$ ;  $p<0,001$ ), підвищення потреби тканин, що беруть участь в еритропоезі, в Fe ( $F=67,3$ ;  $p<0,001$ ) і порушення транспорту Fe ( $F=65$ ;  $p<0,001$ ). Крім того, дефіциту Fe сприяє зниження 3333 ( $F=4,2$ ;  $p<0,05$ ). Нормальний вміст Fe в депо ( $F=0,4$ ;  $p>0,05$ ) при його зниженні і підвищеній потребі Fe тканин, що беруть участь в еритропоезі, свідчить про наявність ретикулоендотеліального блоку, що перешкоджає вивільненню Fe з депо. У хворих з III ФК ХСН при ІХС (див. табл. 3.4) достовірні відмінності від групи порівняння виявлені за 15-ма з 16-ти ознак. При цьому відзначено зниження рівня Hb на 35,3 % ( $p<0,001$ ), числа еритроцитів на 26,1 % ( $p<0,001$ ), КП на 12,5 % ( $p<0,001$ ), Hct на 13,9 % ( $p<0,001$ ), MCH на 17,8 % ( $p<0,001$ ), MCV на 2 % ( $p<0,01$ ), MCHC на 5,7 % ( $p<0,01$ ), рівня сироваткового Fe на 58,7 % ( $p<0,001$ ), Tf на 50 % ( $p<0,001$ ), ЕПО на 72,5 % ( $p<0,001$ ), ppTf на 42,8 % ( $p<0,001$ ), 3333 на 16,2 % ( $p<0,05$ ), КНТ на 46,8 % ( $p<0,001$ ) та підвищення індексу ppTf/ log феритину на 29,2 % ( $p<0,001$ ), а також гепсидина на 84,5 % ( $p<0,001$ ).

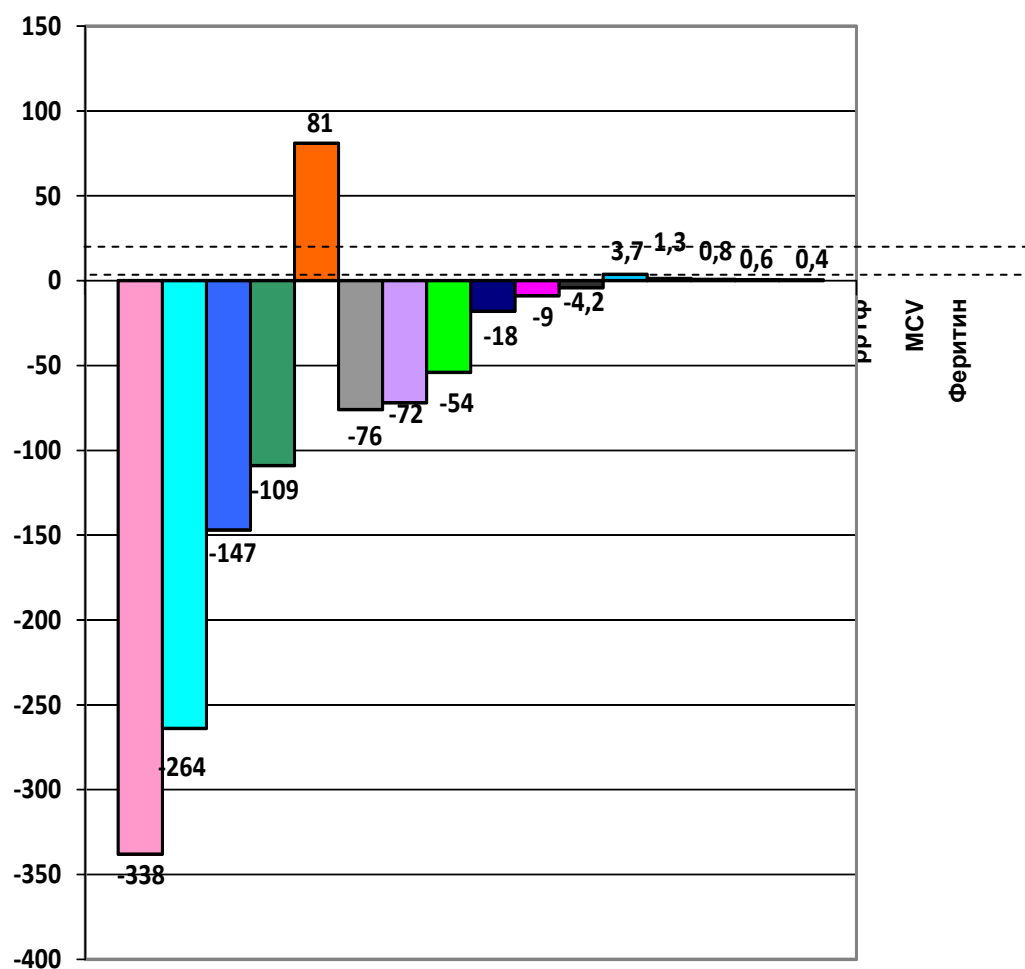


Рис. 10 Рангова структура ступеня відхилення від групи зіставлення значень показників метаболізму заліза у хворих з анемією на тлі ХХН і ХСН II ФК при ІХС

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

Визначення ступеня відхилення від групи порівняння значень вищевказаних показників встановило (рис. 12), що дуже виражені зміни були характерні для зниження вмісту ЕПО ( $F=430$ ;  $p<0,001$ ), Hb ( $F=340$ ;  $p<0,001$ ), числа еритроцитів ( $F=229$ ;  $p<0,001$ ), КП ( $F=188$ ;  $p<0,001$ ), рівня Тф ( $F=137$ ;  $p<0,001$ ) і сироваткового Fe ( $F=112$ ;  $p<0,001$ ). Виражені зміни виявлені відносно підвищення рівня гепсидина ( $F=91$ ;  $p<0,001$ ), а помірні - щодо зниження МСН ( $F=35$ ;  $p<0,001$ ), КНТ ( $F=34$ ;  $p<0,001$ ), рівня ррТф ( $F=32$ ;  $p<0,001$ ), Нст ( $F=25$ ;  $p<0,001$ ) і збільшення індексу ррТф/ log феритину ( $F=26$ ;  $p<0,001$ ). Незначні відхилення від групи порівняння визначені для зниження MCV ( $F=13$ ;  $p<0,01$ ) і зниження ЗЗЗЗ крові ( $F=5,3$ ;  $p<0,05$ ).

Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи порівняння окремих ланок метаболізму Fe у хворих з анемією на тлі ХХН і ХСН ІІІ ФК при ІХС (рис. 13) встановила, що провідним патогенетичним механізмом анемії стало зниження еритропоезу ( $F_{\text{середнє}}=231$ ;  $p<0,001$ ), центральна роль в якому належить зниженню продукції нирками ЕПО в умовах високої активності центрального регулятора метаболізму Fe (третій ранг - гепсидин ( $F_{\text{середнє}}=91$ ;  $p<0,05$ ), блокуючий як всмоктування Fe з ШКТ, так і вивільнення з депо). П'яте рангове місце належить зниженню транспорту Fe ( $F_{\text{середнє}}=85,5$ ;  $p<0,001$ ), а шосте - збільшення потреби у Fe тканин, що беруть участь в еритропоезі ( $F_{\text{середнє}}=59,3$ ;  $p<0,001$ ). Передостанній ранг займає зниження ЗЗЗЗ ( $F_{\text{середнє}}=5,3$ ;  $p<0,001$ ). Обсяг депо Fe ( $F_{\text{середнє}}=0,2$ ;  $p<0,05$ ) не виявив відмінностей від групи порівняння, представленої пацієнтами з ХСН без ознак анемії і ХХН, що при вираженому дефіциті сироваткового, функціонуючого Fe свідчить про наявність блокади депонованого Fe. У хворих з анемією на тлі ХХН і ІV ФК ХСН (див. табл. 4) достовірні відмінності з групою порівняння встановлені за всіма ознаками, крім феритину і ЗЗЗЗ. Виявлено зниження рівня Hb на 51 % ( $p<0,001$ ), числа еритроцитів на 43,5 % ( $p<0,001$ ), КП на 13,6 % ( $p<0,001$ ), Нст на 28 % ( $p<0,001$ ), МСН на 11,2 % ( $p<0,001$ ), MCV на 8,2 % ( $p<0,001$ ), МСНС на 9,5 %

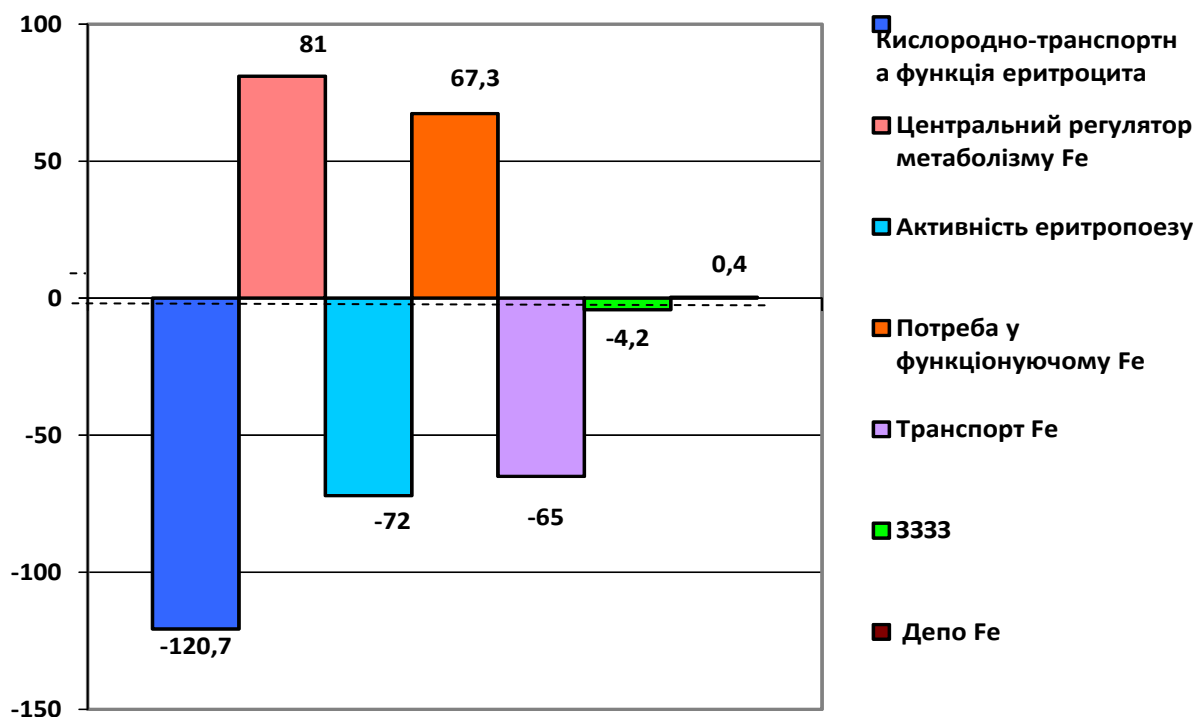


Рис. 11 Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи порівняння ланок метаболізму заліза у хворих з анемією на тлі ХХН і ХСН ІІ ФК при ІХС

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

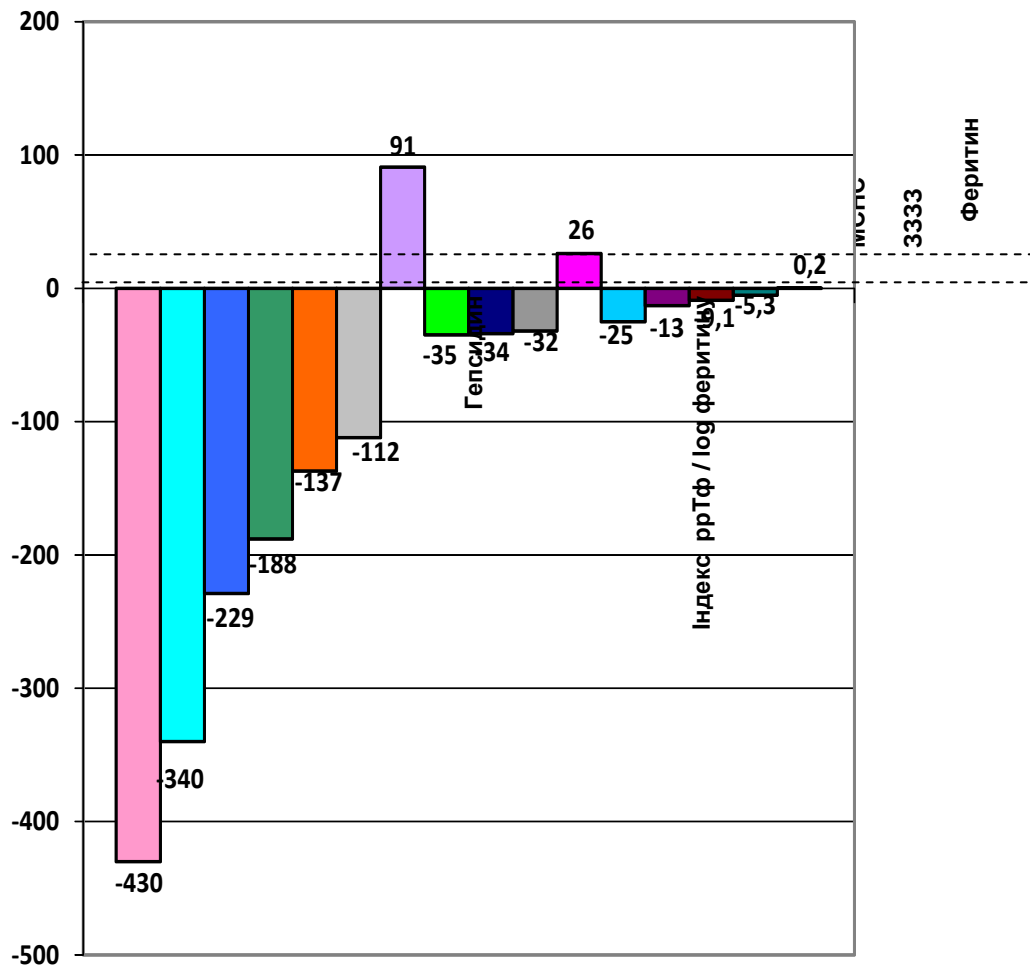


Рис. 12 Рангова структура ступеня відхилення від групи зіставлення значень показників метаболізму заліза у хворих з анемією на тлі XXH і XCH III ФК при IXС

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

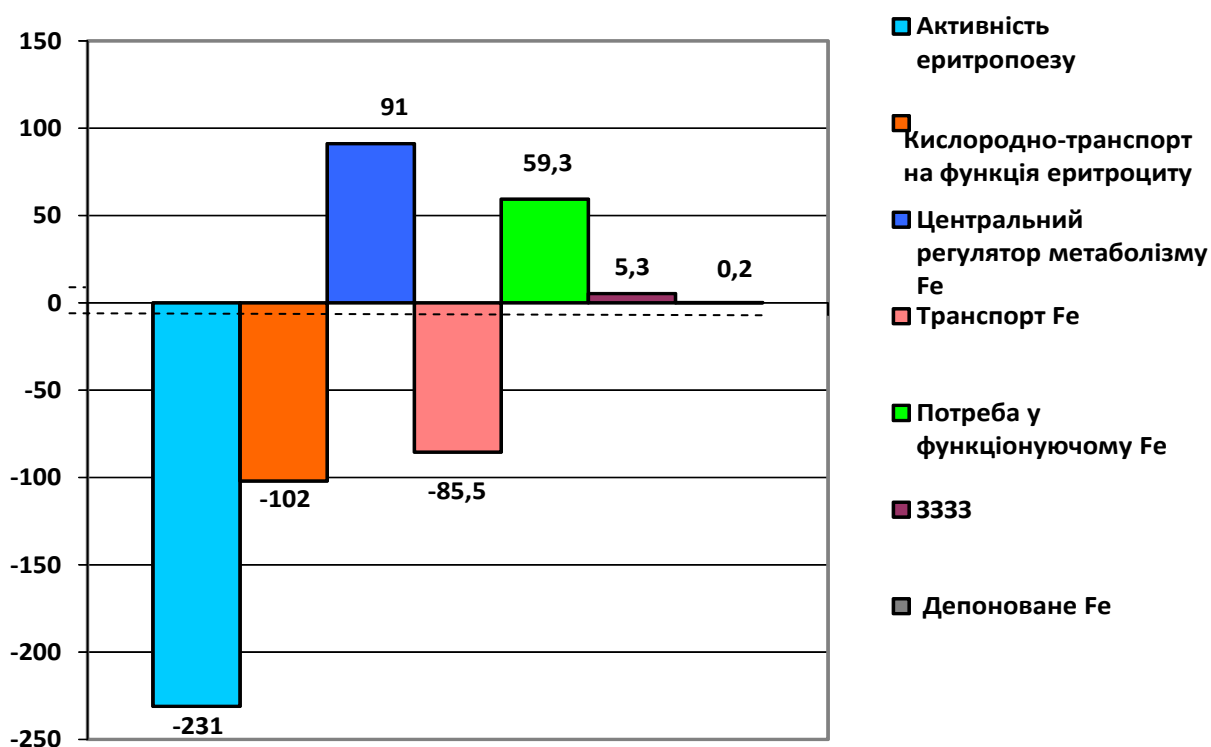


Рис. 13 Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи порівняння ланок метаболізму заліза у хворих з анемією на тлі XXH і XCH III ФК при IXС

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

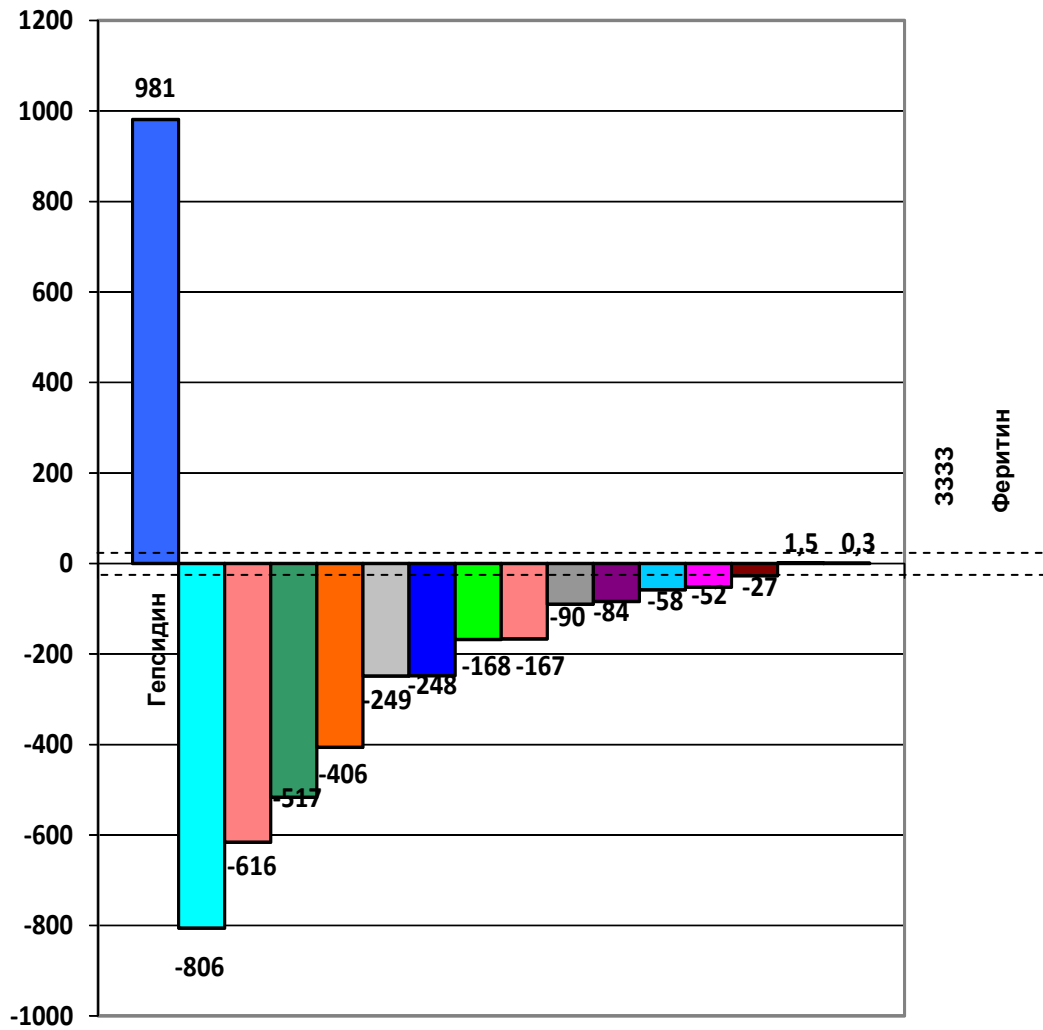


Рис. 14 Рангова структура ступеня відхилення від групи зіставлення значень показників метаболізму заліза у хворих з анемією на тлі XXN і XCH IV ФК при IXС

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

( $p<0,001$ ), рівня сироваткового Fe на 70,7 % ( $p<0,001$ ), Тф на 66,8 % ( $p<0,001$ ), ЕПО на 76,1 % ( $p<0,001$ ), ррТф на 77,8 % ( $p<0,001$ ), КНТ на 60,8 % ( $p<0,001$ ), індексу ррТф/ log феритину на 14,6 % ( $p<0,001$ ) і збільшення вмісту гепсидина на 186 % ( $p<0,001$ ).

Ранжування показників за ступенем їх відхилення від групи порівняння показало (рис.14), що дуже виражені зміни відзначені за 9-ма ознаками, однак серед них більш інших виділяються п'ять показників: збільшення гепсидина ( $F=981$ ;  $p<0,001$ ), зниження рівня ЕПО ( $F=806$ ;  $p<0,001$ ), ррТф ( $F=616$ ;  $p<0,001$ ), MCV ( $F=517$ ;  $p<0,001$ ) і Hb ( $F=406$ ;  $p<0,001$ ).

Друга група ознак з дуже вираженими відхиленнями від групи порівняння, представленої хворими з ХСН при ІХС без ознак анемії і ХХН, включає зниження рівня Тф ( $F=249$ ;  $p<0,001$ ), числа еритроцитів ( $F=248$ ;  $p<0,001$ ) та індексу ррТф/ log феритину ( $F=167$ ;  $p<0,001$ ). Виражені відхилення від групи порівняння характерні для зниження Hct ( $F=90$ ;  $p<0,001$ ), КП ( $F=84$ ;  $p<0,001$ ), КНТ ( $F=58$ ;  $p<0,001$ ) і MCH ( $F=52$ ;  $p<0,001$ ). Помірне зниження визначено відносно MCHC ( $F=27$ ;  $p<0,001$ ), а 3333 ( $F=1,5$ ;  $p>0,05$ ) і рівень феритину ( $F=0,3$ ;  $p>0,05$ ) не мали відмінностей від групи порівняння.

Крім того, у хворих з анемією на тлі ХХН і IV ФК ХСН при ІХС в порівнянні з III ФК виявлено більш виражені зміни значень показників у вигляді зниження рівня Hb ( $p<0,001$ ), числа еритроцитів ( $p<0,001$ ), Hct ( $p<0,001$ ), MCH ( $p<0,001$ ), MCV ( $p<0,01$ ), MCHC ( $p<0,05$ ), рівня сироваткового Fe ( $p<0,001$ ), Тф ( $p<0,001$ ), ррТф ( $p<0,001$ ), КНТ ( $p<0,001$ ), індексу ррТф/ log феритину ( $p<0,001$ ) і підвищення рівня гепсидина ( $p<0,001$ ).

Комплексна оцінка ступеня порушення окремих ланок метаболізму Fe у хворих з анемією на тлі ХХН і ХСН IV ФК при ІХС показала (рис. 15), що перше рангове місце належить гіперактивації центрального регулятора метаболізму Fe гепсидина ( $F_{\text{середнє}}=981$ ;  $p<0,001$ ). Друга рангова позиція належить зниженню ефективності еритропоезу ( $F_{\text{середнє}}=557$ ;  $p<0,001$ ), в

якому провідну роль (див. рис. 14) займає зниження продукції нирками ЕПО і депресія мембранних рецепторів Тф на еритроїдних клітинах. Останнє перешкоджає поглинанню еритроїдних клітинами Fe, незважаючи на високу їх потребу в Fe ( $F_{\text{середнє}}=280$ ;  $p<0,001$  - третій ранг). Потім слід порушення транспорту Fe ( $F_{\text{середнє}}=153$ ;  $p<0,001$ ) і зниження кислородо-транспортної функції еритроцитів ( $F_{\text{середнє}}=136$ ;  $p<0,001$ ). Про декомпенсації функціонування гомеостазу Fe свідчить висока потреба тканин у Fe на тлі достатнього резервованого фонду ( $F_{\text{середнє}}=0,3$ ;  $p>0,05$ ).

Отримані результати співзвучні з даними світової літератури. За відомістю Opasich et al. присутність анемії у хворих з ХСН асоціюється з наявністю ознак дефіциту Fe [160].

Зіставлення рангових структур ступеня відхилень від групи порівняння показників залежно від тяжкості ХСН при ІХС виявило (рис. 16), що між структурами II і III ФК ХСН є тісна ( $\rho_s=0,84$ ;  $p<0,001$ ) пряма рангова кореляція, що вказує на те, що при переході II в III ФК ХСН патогенетична матриця порушень метаболізму Fe змінюється всього на 16 %, тобто відбувається не якісне, а кількісне збільшення порушень метаболізму Fe. Виражена різниця ( $\geq 5$  позицій) в рангових позиціях показників хворих II і III ФК встановлена лише стосовно ступеня зниження рівня ЕПО. Якщо у анемічних хворих із ХХН і II ФК ХСН ця ознака займає 7-ий ранг, то у хворих III ФК ХСН - перший рангове місце.

Між ранговими структурами III і IV ФК ХСН при ІХС також виявлено достовірний прямий зв'язок, але ступінь її була помірною ( $\rho_s=0,58$ ;  $p<0,05$ ), а між структурами II і IV ФК ХСН вона зникає ( $\rho_s=0,31$ ;  $p>0,05$ ). Останні дані свідчать про те, що в процесі наростання тяжкості ХСН відбувається суттєва трансформація архітекtonіки патогенетичної матриці порушень метаболізму Fe. Особливо це стосується рангових позицій ступеня зниження рівня ррТф ( $14 \rightarrow 10 \rightarrow 3$  ранги), MCV ( $15 \rightarrow 13 \rightarrow 4$ -й ранги) і ЕПО ( $7 \rightarrow 1 \rightarrow 1$ -й ранги). Привертає увагу характер змін ррТф у хворих з різним ФК ХСН із ХХН. Рівень ррТф у хворих основної групи знижується паралельно зростання

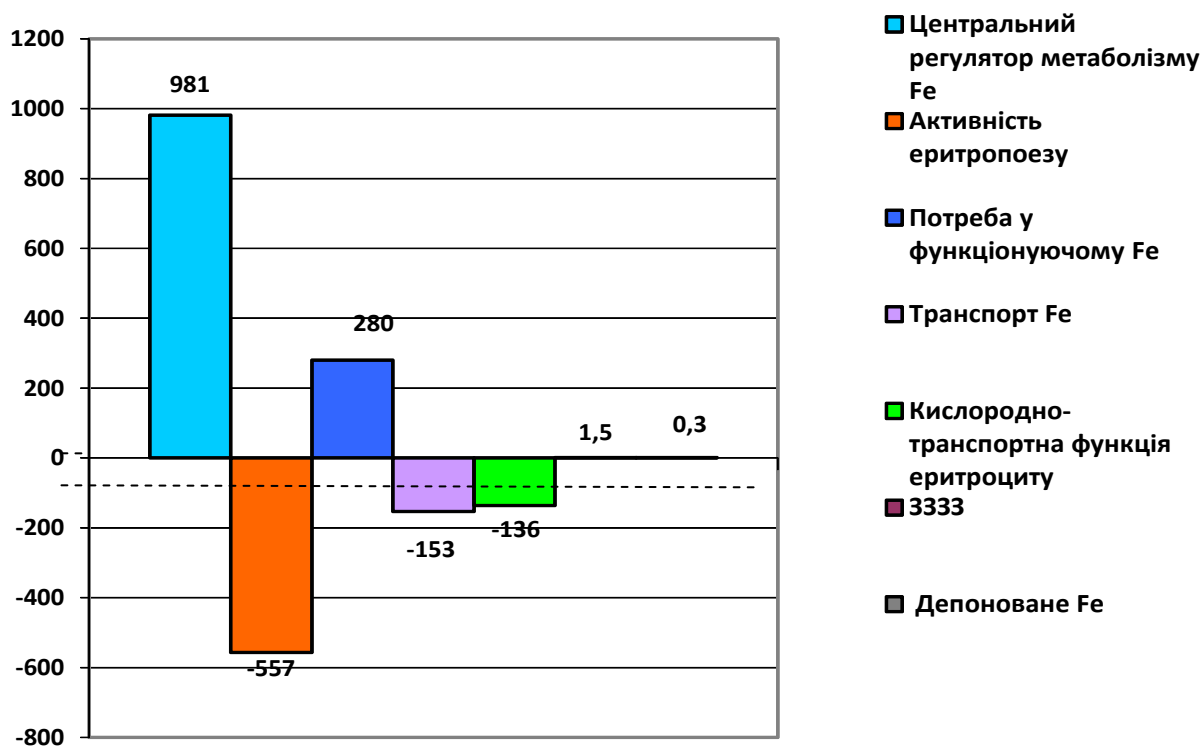


Рис. 15 Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи порівняння ланок метаболізму заліза у хворих з анемією на тлі ХХН і ХСН IV ФК при ІХС

Примітка: переривчаста лінія – рівень  $p < 0,05$

ознак серцевої декомпенсації, сягає мінімуму у хворих IV ФК ХСН при ІХС (відмінності вірогідні при порівнянні II та III ФК з IV ФК,  $p < 0,01$ ). При порівнянні концентрацій ррТф у хворих II ФК ХСН при ІХС з групою зіставлення привертає увагу відсутність вірогідних змін (II ФК та група зіставлення,  $p \geq 0,05$ ), що вказує на наявність досить високої активності еритропоезу у пацієнтів з помірною ХСН. У хворих III та IV ФК при ІХС знайдено вірогідне зниження рівня показника ррТф порівняно з групою зіставлення, тобто подальше наростання тяжкості ХСН супроводжується зменшенням еритропоетичної активності (II та III ФК з групою зіставлення,  $p < 0,001$ ). Таким чином, формування анемії у хворих з ХСН при ІХС та ХХН асоціюється зі зниженням активності ррТф як індикатора еритропоетичної активності паралельно зростання виразності серцевої декомпенсації.

Поряд з якісними перебудовами виявлено також кількісне збільшення ступеня порушення значень показників метаболізму Fe за мірою наростання тяжкості ХСН. Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи порівняння, представленої хворими з ХСН при ІХС без ознак анемії і ХХН, всієї сукупності показників встановила (рис. 17), що воно прямо корелює з тяжкістю ХСН. У хворих з анемією на тлі ХХН і IV ФК ХСН при ІХС ( $F_{\text{середнє}}=279,4$ ;  $p < 0,001$ ) перевищувала таку III ФК ХСН в 2,5 рази ( $F_{\text{середнє}}=106,7$ ;  $p < 0,001$ ) і в 3,8 рази більше II ФК ХСН. У зв'язку з високо достовірним зв'язком між тяжкістю ХСН і ступенем порушень метаболізму Fe, був проведений аналіз частки участі первинних (розвиток ХСН) і вторинних (тяжкість ХСН) механізмів патогенезу ХСН на ступені відхилень від групи порівняння значень показників Fe (табл. 5). Дані табл. 5 свідчать, що в порушенні обміну Fe задіяні як первинні, так і вторинні механізми патогенезу ХСН. Однак ступінь такої взаємозумовленості різна. Відносно підвищення рівня феритину (93,1 %), зниження Fe (73,1 %), ЕПО (65,4 %) і КНТ (75,9 %) домінуюча роль належить первинним механізмам, а відносно зниження MCV (95,4 %), вмісту ррТф (92 %), індексу ррТф/ log феритин

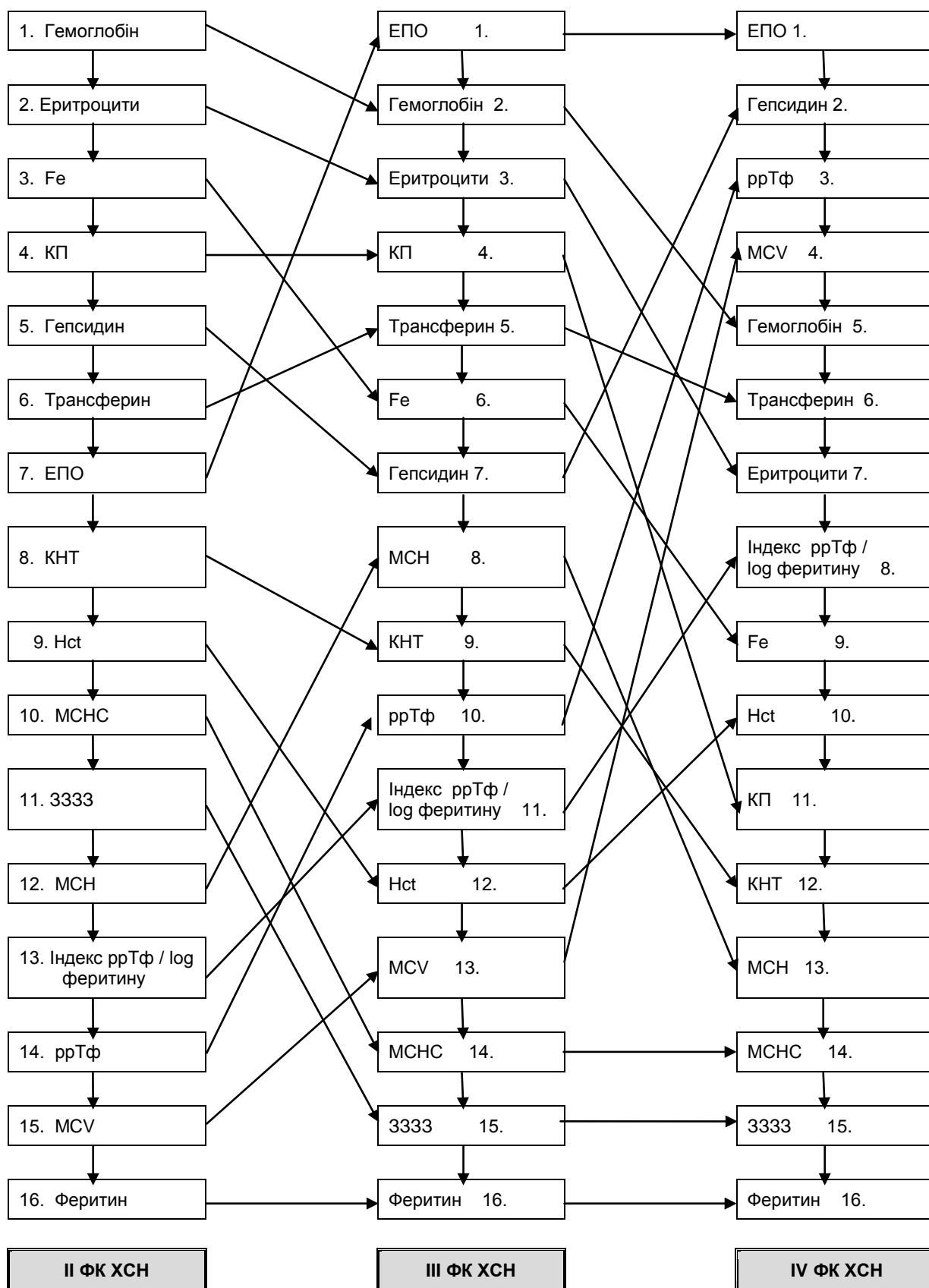


Рис. 16 Рангова структура ступеня відхилення від групи зіставлення показників метаболізму заліза залежно від ФК ХСН при ІХС у анемічних хворих з ХХН

Частка участі первинних і вторинних механізмів патогенезу ХСН в порушенні метаболізму Fe у хворих з анемією на тлі ХХН і ХСН при ІХС

Показник	Частка участі, %	
	Первинні механізми	Вторинні механізми
Феритин	93,1	6,9
КНТ	75,9	24,1
Сироваткове Fe	73,1	26,9
ЕПО	65,4	34,6
МСV	4,6	95,4
ppTф	8,0	92,0
Індекс ppTф/log феритин	9,7	90,3
Гепсидин	42,4	57,6
МСНС	33,3	66,7
Нб	34,4	65,5
КП	58,8	41,2
Тф	55,1	44,9
Еритроцити	49,9	50,1
МСН	45,5	54,5
Нст	41,4	58,6

(90,3 %), МСНС (66,7 %), Нб (65,6 %) провідна роль належить вторинним механізмам патогенезу ХСН, тобто її тяжкості. Приблизно рівна обумовленість первинних і вторинних механізмів патогенезу ХСН встановлена щодо збільшення рівня гепсидина, зниження КП, числа еритроцитів, Нст, МСНС та рівня Тф. При цьому за мірою наростання тяжкості ХСН нарастає і тяжкість анемії.

Особливості порушень метаболізму Fe і ЕПО у хворих з анемією, що розвилася на тлі ХСН при ІХС залежно від стадії ХХН

У хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН II стадії рівень Hb був нижче на 30,9 % ( $p<0,001$ ), а у хворих з ХХН III стадії – на 48,5 % ( $p<0,001$ ) порівняно з групою зіставлення, рівень еритроцитів на 23,7 % ( $p<0,001$ ) і 39,1 % ( $p<0,001$ ) відповідно, КП на 10,2 % ( $p<0,001$ ) і 13,6 % ( $p<0,001$ ) відповідно, Hct на 12,1 % ( $p<0,001$ ) і 20,3 % ( $p<0,001$ ) відповідно, МСН на 5,8 % ( $p<0,001$ ) і 8,3 % ( $p<0,001$ ) відповідно, МСНС на 6,2 % ( $p<0,001$ ) і 6,9 % ( $p<0,001$ ) відповідно, сироваткове Fe на 55,8 % ( $p<0,001$ ) і 61,1 % ( $p<0,001$ ) відповідно, Тф на 43,2 % ( $p<0,001$ ) і 44,9 % ( $p<0,001$ ), ЕПО на 50,8 % ( $p<0,001$ ) і 75,1 % ( $p<0,001$ ), КНТ на 48,4 % ( $p<0,001$ ) і 52,1 % ( $p<0,001$ ) відповідно та рівень гепсидину вище на 61,8 % ( $p<0,001$ ) і 132 % ( $p<0,001$ ) відповідно (табл. 6). Що стосується рівнів 3333, ррТф, MCV, то при порівнянні ХХН II стадії і групи зіставлення вірогідних не відрізнялись, а у пацієнтів з ХХН III стадії рівні досліджуваних показників були нижче на 18,3 % ( $p<0,001$ ), 56,4 % ( $p<0,001$ ) і 4,8 % ( $p<0,001$ ) відповідно. Рівень феритину не відрізнявся від групи зіставлення у хворих з ХХН II чи III стадії ( $p>0,05$ ). У хворих з ХСН при ІХС з анемією рівень ЕПО вірогідно знижувався паралельно зростання стадії ХХН. При порівнянні з групою зіставлення, представленої пацієнтами без ознак ХХН та анемії, хворі з анемією на тлі ХСН при ІХС з ХХН II та III стадій мали концентрації центрального регулятора еритропоезу нижче (відмінності вірогідні,  $p<0,001$ ). При детальному аналізі визначено, що 68% хворих з ХСН при ІХС з анемією і ХХН II стадії, рівень ЕПО був у межах норми. За даними літератури у хворих вже на I-II стадії ХХН визначається порушення ендокринної функції, пов'язаної з продукцією ЕПО [344]. Отримані нами результати вказують на відсутність компенсаторного наростання центрального регулятора еритропоезу за наявності високих потреб, обумовлених низькими рівнями Hb, що спостерігається у здорових осіб. Такі зміни вказують на присутність

відносного дефіциту ЕПО вже на ранніх стадіях ХХН, коли рівень ЕПО ще знаходиться у межах норми, проте він неадекватний для низьких рівнів Нб. Отримані нами результати узгоджуються з даними Мазур Л.І., яка вказує на відсутність підвищення синтезу ЕПО у відповідь на зниження рівня Нб у хворих на ХХН I-III стадії [344]. Перехід II стадії ХХН до III стадії у хворих на ХСН та анемію характеризується вірогідним зниженням концентрацій ЕПО порівняно як з групою зіставлення, до якої увійшли пацієнти на ХСН без ознак анемії та ХХН, так і з хворими з анемією на тлі ХСН при ІХС та ХХН II стадії. При детальному аналізі концентрацій ЕПО у пацієнтів з анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН III стадії, виявлено тільки 5% хворих з рівнем ЕПО у межах норми. Тобто при прогресуванні ХХН виникає абсолютний дефіцит центрального регулятора еритропоезу. За даними літератури у хворих з ХСН при ІХС та ХХН наявність анемії може бути обумовлена зниженням продукції ЕПО ендотеліоцитами перитубулярних капілярів і фіброblastів, які локалізуються у інтерстиції, як результат ішемії, що зростає, внаслідок гіпоперфузії ниркової тканини на тлі зниженого серцевого викиду. Отримані дані щодо зниження ррТф у досліджуваній групі хворих погоджуються з роботою Beguin Y., який вказує на зменшення рівня ррТф у хворих з нирковою дисфункцією [158]. Порівняння параметрів метаболізму Fe і гемограми у хворих з анемією на тлі ХСН з ХХН II чи III стадії показало, що за наявності ХХН III стадії визначено вірогідне зниження Нб на 25,5 % ( $p<0,001$ ), еритроцитів на 20,2 % ( $p<0,001$ ), Hct на 9,4 % ( $p<0,05$ ), MCV на 4,8 % ( $p<0,001$ ), сироваткового Fe на 16,3 % ( $p<0,05$ ), Тф на 3,2 % ( $p<0,01$ ), ЕПО на 49,5 % ( $p<0,01$ ), ррТф на 47,02 % ( $p<0,01$ ). Рівні КНТ, ЗЗЗЗ, феритину, МСНС, МСН, КП вірогідно не відрізнялись у хворих з II і III стадіями ХХН. Результати представлено у табл. 6. При визначенні ступеня відхилення від групи порівняння значень показників, що вивчаються за допомогою F-критерію встановлено декілька кластерів показників: дуже виразні ( $F\geq 100$ ), виразні ( $100>F\geq 50$ ), помірні ( $50>F\geq 10$ ), незначні ( $10>F\geq 4$ ) і

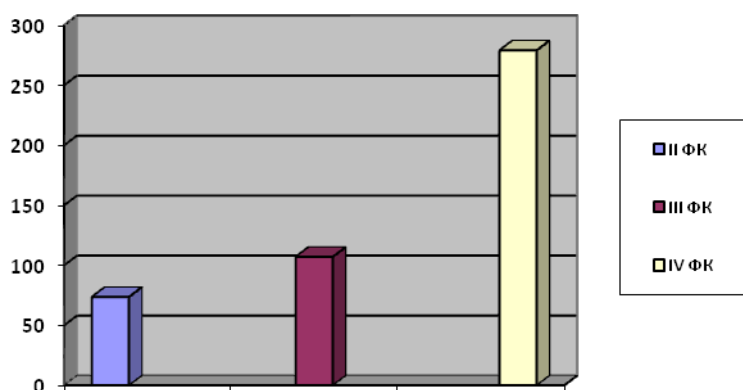


Рис. 17 Комплексна оцінка ступеня відхилення від групи порівняння всієї сукупності показників метаболізму Fe залежно від тяжкості анемії за значенням F середнього

Таблиця 6

Показники метаболізму Fe і еритропоєтина у анемічних хворих з ХСН при ІХСв залежності від стадії ХХН ( $M \pm m$ )

Показник, одиниці вимірювання	Анемічні хворі з ХСН при ІХС		Хворі з ХСН при ІХС без ознак ХХН та анемії (n=90)
	з ХХН II стадії (n=45)	з ХХН III стадії (n=67)	
Нб, г/л	93,5±3,13 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	69,62±4,46 p<0,001	135,4±1,42
Еритроцити, ×10 <sup>12</sup> /л	3,51±0,09 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,8±0,17 p<0,001	4,6±0,06
КП	0,79±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,76±0,02 p<0,001	0,88±0,003
Нст, %	39,28±0,89 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	35,6±0,93 p<0,001	44,7±0,92
МСН, г/л	27,8±0,25 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	27,04±0,34 p<0,001	29,5±0,31

Продовження таблиці 6

1	2	3	4
MCV, фл	87,28±0,39 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	83,1±0,79 p<0,001	87,3±0,22
МСНС, г/л	27,86±0,19 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	27,64±0,29 p<0,001	29,7±0,46
Сироваткове Fe, мкмоль/мл	8,65±0,32 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	7,24±0,33 p<0,001	19,6±1,04
Гепсидин, нг/мл	115,2±5,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	165,5±10,53 p<0,001	71,3±1,89
Тф, г/л	1,58±0,4 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	1,53±0,6 p<0,001	2,78±0,28
Феритин, нг/мл	169,25±39,67 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	155,07±19,06 p>0,05	153,6±18,34
ЕПО, мМО/мл	8,2±1,55 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	4,14±0,2 p<0,001	16,65±0,64
ppТф, мкг/мл	1,85±0,202 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01	0,98±0,16 p<0,001	2,25±0,067
ЗЗЗЗ, мкмоль/мл	50,6±3,28 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	45,74±1,88 p<0,05	55,8±3,75
КНТ, %	17,74±1,11 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	16,46±0,85 p<0,001	34,4±2,49

Примітка: р - при співставленні з хворими з ХСН при ІХС без ХХН і анемії, р<sub>1</sub> – при співставленні з анемічними хворими з ХСН при ІХС і ХХН ІІІ стадії.

відхилення, що відповідають групі зіставлення ( $F < 3,96$ ). У хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН II стадії дуже виразних і незначних порушень не виявлено. Виразні відхилення знайдено щодо зростання гепсидину ( $F=67$ ), зниження сироваткового Fe ( $F=60$ ), помірні – щодо зниження КНТ ( $F=39$ ), ЕПО ( $F=25$ ), Тф ( $F=19$ ), МСНС ( $F=15$ ), МСН ( $F=17$ ), а рівні 3333 ( $F=1,05$ ), ррТф ( $F=1,8$ ), феритину ( $F=0,12$ ), MCV ( $F=0,04$ ) відповідали таким у групі зіставлення (рис. 18). У хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН III стадії дуже виразні порушення визначено по відношенню зниження ЕПО ( $F=368$ ), а також зростання гепсидину ( $F=102$ ), виразні – щодо зниження КНТ ( $F=86$ ), сироваткового Fe ( $F=80$ ), Тф ( $F=59$ ), ррТф ( $F=51$ ), помірні – щодо зниження МСН ( $F=20$ ), MCV ( $F=13$ ), МСНС ( $F=15$ ), незначні – щодо 3333 ( $F=6,7$ ) і відповідні до групи зіставлення – щодо феритину ( $F=0,18$ ) (рис. 19). Наявність II стадії ХХН у анемічних хворих з ХСН при ІХС асоціюється з присутністю відносного дефіциту ЕПО внаслідок невідповідності потреб та синтезу ЕПО. Перехід II стадії ХХН до III стадії у пацієнтів з анемією на фоні ХСН супроводжується розвитком абсолютного дефіциту ЕПО, що підтверджується зниження його концентрацій у досліджуваній когорті хворих в умовах елементів залізодефіциту перерозподільного характеру з достатніми ресурсами депо Fe.

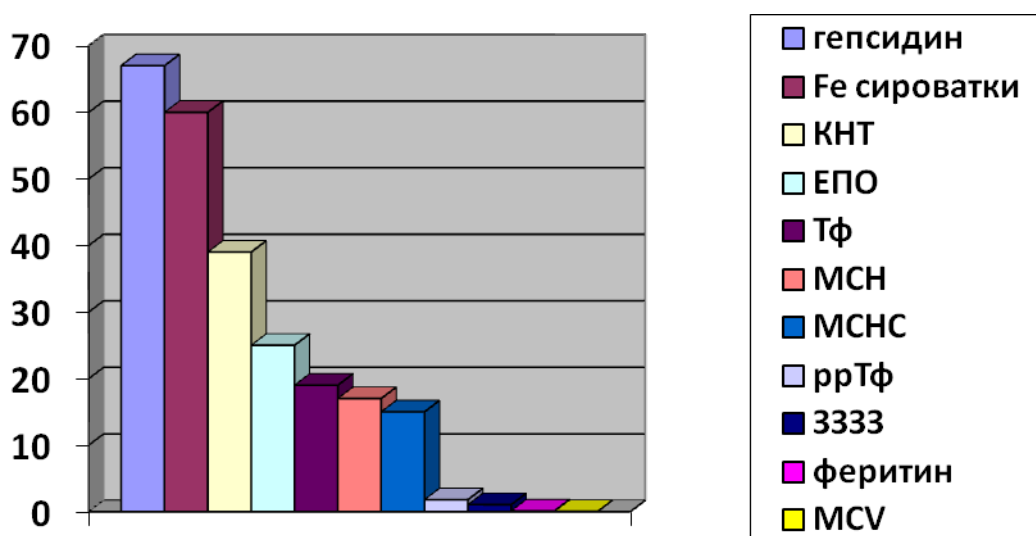


Рис. 18 Ступінь відхилення від групи порівняння значень параметрів метаболізму Fe у хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН II стадії

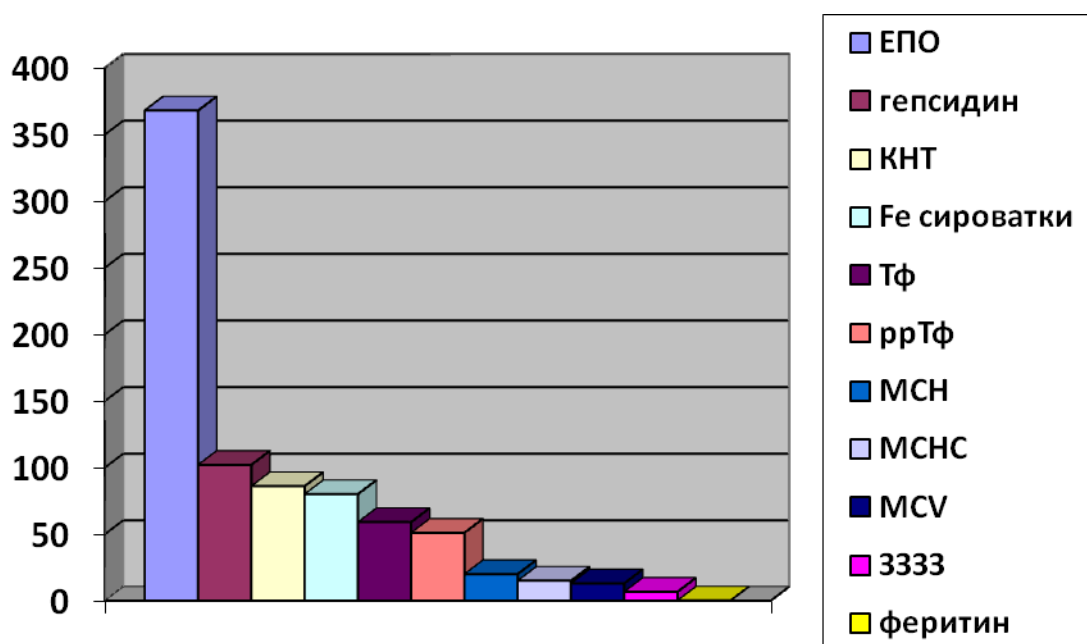


Рис. 19 Ступінь відхилення від групи порівняння значень показників метаболізму Fe у хворих з анемією на фоні ХСН при ІХС і ХХН III стадії

#### Висновки:

1. Наявність анемії у хворих з ХСН при ІХС і ХХН обумовлює несприятливий перебіг даної патології, асоціюється із зростанням числа госпіталізацій та знижує виживаність хворих. Механізми формування анемії на тлі ХСН при ІХС і ХХН мультифакторні і включають надмірну активність імунзапалення, порушення діяльності ЕПО, наявність мальнутриції, а також ефекти гемодилуції. Дефіцит заліза є досить розповсюдженим станом у пацієнтів з анемією, що розвинулася на тлі ХСН при ІХС і ХХН та впливає на перебіг кардіоренальної патології і ЯЖ хворих. Призначення препаратів заліза є доцільним у хворих з ХСН при ІХС і ХХН з анемією. Виявлено неоднозначність думок дослідників стосовно використання пероральних або ін'єкційних форм заліза, а також до кінця не вирішеним залишається питання необхідності включення до схем терапії ЕСП у хворих з ХСН без супутньої ХХН.

2. У хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН в порівнянні з хворими з ХСН без анемії і ХХН встановлено достовірне порушення обміну

Fe у вигляді зниження вмісту ЕПО ( $p < 0,001$ ), ррТф ( $p < 0,001$ ), Тф ( $p < 0,001$ ), індексу ррТф/ log феритину ( $p < 0,001$ ), КНТ ( $p < 0,0001$ ), сироваткового Fe ( $p < 0,001$ ), 3333 ( $p < 0,05$ ) і збільшення рівня гепсидина ( $p < 0,001$ ).

3. Однією з провідних ланок порушення метаболізму Fe у хворих з ХСН при ІХС з анемією і ХХН є дефіцит функціонуючого Fe на тлі збільшення потреби в Fe еритроїдного паростка, а також зниження еритропоезу у зв'язку із зменшенням продукції нирками ЕПО і щільності рецепторів Тф на еритропоетичних клітинах.

4. Головним фактором патогенезу тяжкості анемії у хворих з ХСН при ІХС з ХХН є дефіцит ррТф на еритропоетичних клітинах у поєднанні з високою активністю гепсидина, блокуючого депо Fe і його всмоктування у ШКТ, а також зниження продукції нирками ЕПО.

5. У хворих з анемією на тлі ХСН при ІХС і ХХН відзначається достовірна ( $p < 0,05$ ) пряма кореляція між ступенем порушення метаболізму Fe і тяжкістю ХСН, ниркової дисфункції та анемії.

6. Серед первинних механізмів патогенезу ХСН провідна роль у порушенні метаболізму Fe належить зниженню рівня феритину, сироваткового Fe і ЕПО, а тяжкість ХСН в основному впливає на зниження MCV, ррТф. Приблизно рівна обумовленість первинних і вторинних механізмів патогенезу ХСН встановлена щодо збільшення рівня гепсидина та зниження Тф.

7. Наявність II стадії ХХН у анемічних хворих з ХСН при ІХС асоціюється з присутністю відносного дефіциту ЕПО внаслідок невідповідності потреб та синтезу ЕПО. Перехід II стадії ХХН до III стадії у хворих з анемією на фоні ХСН супроводжується розвитком абсолютного дефіциту ЕПО, що підтверджується зниження його концентрацій у досліджуваній когорти хворих в умовах елементів залізодефіциту перерозподільного характеру з достатніми ресурсами депо Fe. У пацієнтів з ХХН II стадії провідні порушення обміну Fe пов'язані з високою активністю гепсидину, а у хворих з ХХН III стадії – провідною причиною було зниження

синтезу ЕПО, другу позицію займав високий рівень гепсидину, що показано при аналізі ступеня відхилення значень показників метаболізму Fe від групи пацієнтів на ХСН без ХХН і анемії.

8. У анемічних хворих з ХХН і ХСН II ФК при ІХС виявлено ознаки АХЗ, III-IV ФК ХСН – поєднання АХЗ і ЗДА. У 12 % пацієнтів з анемією на тлі ХХН і ХСН IV ФК визначено ізольовану ЗДА, а у 9,8 % хворих – анемія внаслідок гемодилуції.

#### ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. McMurray J. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure / S. Stewart, J.J. McMurray // *Heart*. – 2000. - № 83. – P. 596–602.
2. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey / J.G. Cleland, A. Cohen-Solal, J.C. Aguilar [et al.] // *Lancet*. – 2002. - № 360. – P. 1631–1639.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. - №14. - P. 803–869.
4. Katz S. Heart failure: A Practical Guide for Diagnosis and Management (Oxford American Cardiology Library) / S. Katz // Oxford University Press, UK, 2013. – 110 P.
5. Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups / P. Seferovic, S. Stoerk, G. Filippatos [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. – Vol. 15, №9. - P. 948–959.
6. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study / C.

Taylor, A. Roalfe, R. Iles [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2012. - №14. - P. 176–184.

7. Воронков Л. Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій // Серцева недостатність. – 2011. - №1. – С. 101–116.

8. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій [та ін.]// Серцева недостатність. – 2012. - № 3. – с. 60-90.

9. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics. – 2005. – Dallas. – P. 28-29.

10. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association / V. Roger, A. Go, D. Lloyd-Jones [et al.] // Circulation. – 2012. - № 125. - P. 2–220.

11. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A. Hoes // Heart. – 2007. - № 93. - P. 1137–1146.

12. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность / Л.Г. Воронков // – К., 2002.– 136 с.

13. Беленков Ю. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса / Ю. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф. Агеев // Журн. серд. недостаточн. – 2002. – Т. 3, № 2. – С.57–58.

14. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2008. - № 10. – P. 933-989.

15. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe / S. Laribi, A. Jouglu, A. Mebazaa [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. - № 14. - P. 234–239.

16. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure / S. Stewart, K. MacIntyre, D. Hole [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2001. - №3. - P. 315–322.

17. Ольбинская Л.И. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности / Л.И. Ольбинская // *Врач*. – 2000. – №2. – С. 11–13.

18. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. (Аналітично-статистичний посібник). Під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – Київ, 2013. – 239 с.

19. Сердечно-сосудистые заболевания и ренин-ангиотензиновая система. /В.Н Коваленко, Т.В. Талалаева, В.В. Братусь// – К.: Морион, 2013. – 232 с.

20. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1162309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). / S. Stewart, I. Ekman, T. Ekman [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2010. - №3. - P. 573–580.

21. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1086 and 2003: a population study of 5,1 million people. / P. Jhund, K. Macintire, C. Simpson [et al.] // *Circulation*. – 2009. - № 119. - P. 515–523.

22. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність у хворих похилого віку: особливості патогенезу, діагностики та фармакотерапії. / Л.Г. Воронков // *Серце і судини*. – 2005. - №2. – С. 89-96.

23. Результаты украинского многоцентрового исследования КОРИОЛАН (КОРИОЛ) – Альтернатива насосной недостаточности сердца). / Л.Г. Воронков, Е.Н. Амосова, Г.В. Дзяк [и др.]// *Укр. кардіол. журн*. – 2006. - № 5. – С. 8-14.

24. van der Meer P. Anemia and renal dysfunction in chronic heart failure. / P. van der Meer, D.J. van Veldhuisen // *Heart*. – 2009. - № 95. –P. 1808-1812.

25. Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan: Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD) / S. Hamaguchi, M. Tsuchihashi-Makaya, S. Kinugawa [et al.] // *Circ. J.* – 2009. - № 73. – P. 1442-1447.

26. Cardiorenal syndrome and heart failure / J. Reinglas, H. Haddad, R.A. Davies [et al.]// *Heart Failure*. — 2010. — V. 25, Issue 2. — P. 141-147.

27. Schiffrin E.L. Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system / E.L. Schiffrin, M.L. Lipman, J.F. Mann // *Circulation*. — 2007. — № 116. — 85-97.

28. Wagner C. Cystatin C, Renal Function and Cardiovascular Risk / C. Wagner // *Eur. Nephrology*. – 2010. - № 4. – P. 49-54.

29. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis / G.L. Smith, J.H. Lichtman, M.B. Bracken [et al.]// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. - № 47. – P. 1987-1996.

30. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama Study / T. Ninomiya, Y. Kiyohara, M. Kubo [et al.]// *Kidney Int.* – 2005. - № 68. – P. 228-236.

31. Prevalence of kidney disease in the United States. / J. Coresh, E. Selvin, L.A. Stevens [et al.] // *JAMA*. – 2007. - № 298. – P. 2038–2047.

32. / I. Macdougall, A. Bock, F. Carrera [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2014. – Vol. 29, № 4. - P. 843–850.

33. Madero M. Creatinine-based formulae for estimating glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation? / M. Madero, M. Sarnak // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2011. – Vol. 20, № 6. – P. 622-630.

34. Zhang Q. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review / Qiu-Li Zhang, Dietrich Rothenbacher // BMC Public Health. – 2008. - № 8. – P.117.
35. Foley R. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease / R. Foley // Journal of Renal Care. – 2010. - № 36, suppl. 1. - P. 4-8.
36. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study / F.A. McAlister, J. Ezekowitz, M. Tonelli [et al.] // Circulation. - 2004. - № 109. – P. 1004-1009.
37. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure / H. Hillege, W. Van Gilst, D. de Zeeuw [et al.] // Heart Fail. Monit. – 2002. - № 2. – P. 78-84.
38. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction / K. Damman, G. Navis, T. Smilde [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 872-878.
39. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease / K. Jie, M. Zaikova, W. Marloes [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – № 6. - P. 1875–1882.
40. Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease patients / F. Shaheen, M.Z. Souqiyyeh, B.A. Al-Attar [et al.] // Kidney Dis. Transpl. – 2011. – № 22. - P. 456–463.
41. Impact of Congestive Heart Failure, Chronic Kidney Disease and Anemia on survival in the medicare population / C.A. Herzog, H.A. Muster, S. Li [et al.] // J. Cardiac Failure. – 2004. – № 10. - P. 467–472.
42. 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 / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum, [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – № 35. - P. 1737–1744.

43. Silverberg D.S. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure—the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists / Silverberg D.S., Steinbruch D., Schwartz Y. // *Int. Urol. Nephrol.* – 2006. – № 38. - P. 295–310.

44. 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 / Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. [et al.] // *Circulation.* – 2003. – № 107. - P. 223–225.

45. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: The Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) study / A.S. Go, J. Yang, L.M. Ackerson [et al.] // *Circulation.* – 2006. – № 113. - P. 2713–2723.

46. Significance of anemia in patients with advanced heart failure receiving long-term mechanical circulatory support / B. Vrtovec, R. Radovancevic, R.M Delgado [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – № 11. - P. 1000–1004.

47. Ватутин Н.Т. Анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью /Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кириенко Т.С. // *Укр. кард. журнал.* – 2004. – №3. – С. 111 – 116.

48. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией / Е. Н. Амосова, Л. Л. Сидорова, В. Н. Царалунга [и др.] // *Серце і судини.* - 2011. - № 3. – С. 71–80.

49. O'Mera E. Anemia and heart failure / E. O'Mera, C. Murphy, J. McMurray// *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2004. - № 1. – P. 176 – 182.

50. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure / I. Anand, J. McMurray, J. Whitmore [et al.] // *Circulation.* – 2004. – № 110. - P. 149–154.

51. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice / A. Maggioni, C.Opasich, I. Anand [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2005. – № 11. - P. 91–98.

52. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT / I. Anand, M. Kuskowski, T. Rector [et al.] // *Circulation*. – 2005. – № 112. - P. 1121–1127.

53. 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 / E. O'Mera, T. Clayton, M. McEntegart [et al.] // *Circulation*. – 2006. – № 113. - P. 986–994.

54. The impact of new onset anemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET / M. Komajda, S. Anker, A. Charlesworth [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – № 27. - P. 1440–1446.

55. Anemia and mortality in heart failure patients a systemic review and meta-analysis / H. Groenveld, J. Januzzi, K. Damman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – № 52. - P. 818–827.

56. Арутюнов Г. П. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью / Г. П. Арутюнов // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2003. – Т.4, №5 – С. 224–228.

57. Копылов Ф.Ю. Анемии в кардиологической практике. / Ф.Ю. Копылов // *Трудный пациент*. – 2011. - № 4. – С. 16-22.

58. Кравчун П.Г. Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью. / П.Г. Кравчун, П.И. Рыначак, Л.А. Лапшина // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2008. – № 2. – С. 117 – 121.

59. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study / S. Haehling, D. J. Veldhuisen, M. Roughton [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2011. - № 13. - P. 656–663.

60. Baseline characteristics of patients in the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure trial (RED-HF) / J. McMurray, I. Anand, R. Diaz [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. – Vol. 15, № 3. - P. 334–341.

61. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease./ W. McClellan, S.L. Aronoff, W.K. Bolton [et al.]// Curr. Med. Res. Opin. – 2004. - № 20. – P. 1501–1510.

62. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduces hospitalization. / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum [et al.]// Clin. Nephrol. – 2003. - № 60, suppl. 1. – P. 93–102.

63. Добронравов В.А. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска / В.А. Добронравов, А.В. Смирнов// Нефрология.-2006. — № 6. — С. 7—13.

64. Добронравов В.А. Анемия и хроническая болезнь почек / В.А. Добронравов, А.В. Смирнов // Анемия. Журнал рабочей группы по анемии. — 2005. — № 2. - С.2-5.

65. Kidney disease: improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a european renal best practice position statement./ F. Locatelli, P. Bárány, A. Covic [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. - № 28. – P. 1346–1359.

66. Chalhoub S. Anemia of renal disease: what it is, what to do and what's new. / S. Chalhoub, C. Langston, A. Eatroff // J. Feline Med. Surg. – 2011. – vol. 13, № 9. – P. 629-640.

67. Patel T.V. Anemia in chronic kidney disease: new advances / T.V. Patel, A.K. Singh // Heart Fail. Clin. – 2010. – vol. 6, № 3. – P. 347-57.

68. Иванов Д.Д. Синдром кардиоренальной анемии / Д.Д. Иванов // Терапия. – 2008. - №9 (29). – С. 19-25.

69. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. / Keane W.F., Brenner B.M., de Zeeuw D. [et al.] // Kidney Int. – 2003. - № 63. – P. 1499-1507.

70. Anemia with impaired Erythropoietin response in diabetic patients. / M.C. Thomas, M.E. Cooper, C. Tsalamandris [et al.] // Arch. Int. Med. – 2005. - № 165. – P. 466–469.

71. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: the Kidney Early Evaluation Program. / T.M. El-Achkar, S.E. Ohmit, P.A. McCullough [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. - № 67. – P. 1483–1488.

72. Мохорт Т.В. Анемия и сахарный диабет: случайная или закономерная связь? / Т.В. Мохорт // *Медицинские новости.* – 2011. - № 3. – С. 6-9.

73. Pre-end stage renal disease erythropoietin use predicts hospitalization in the periods before and after end-stage renal disease prognosis / W. St. Peter, J. Xue, J. Ebben [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. - № 12. – P. 247.

74. Lipsic E. Erithropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // *European Journal of Heart Failure.* – 2010. - № 12. – P. 104-105.

75. Go A.S. Chronic kidney disease, anemia, and epoetin / A.S. Go, J.C. Ayus// *N. Engl. J. Med.* – 2007. - № 356(9). – P. 957.

76. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность / В.М. Ермоленко // *Нефрология: руководство для врачей* /под. ред. И. Е. Тареева. — М.: Медицина, 2000. - С. 596-657.

77. Del Vecchio L. New treatment approaches in chronic kidney disease-associated anaemia. / L. Del Vecchio, F. Locatelli // *Expert Opin. Biol. Ther.* - 2014. - № 14(5). – P. 687-96.

78. Gianella P. Management of renal anemia in 2013 / P. Gianella, P.Y. Martin, F. Stucker// *Rev. Med. Suisse.* – 2013. - № 9(375). – P. 462-464, 466-467.

79. Incidence, predictors of admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure / D.E. Forman, J. Butler, Y. Wang [et al.]// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – № 43. – P. 61-67.

80. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients / J. Butler, D.E. Forman, W.T. Abraham [et al.] // *Am. Heart J.* – 2004. – № 147. – P. 331-338.

81. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study / D.S. Silverberg, D. Wexler, D. Sheps [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – № 37. – P. 1775-1780.

82. Aggressive therapy of Congestive Heart Failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum [et al.]// Perit. Dial. Int. - 2001. – № 21, suppl. 3. – P. 236-240.

83. The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetic with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum [et al.]// Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – № 18. – P. 141-146.

84. The effect of treatment with EPO beta on outcomes in patients with anemia and chronic renal failure. / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum [et al.]// Kidney Blood Press Res. – 2005. – № 28. – P. 41-47.

85. Кардіоренальний анемічний синдром у хворих з хронічною серцевою недостатністю. / Г.В. Дзяк, А.М. Василенко, С.О. Шейко [та ін.]// Серцева недостатність. – 2010. - № 3. – С. 10-17.

86. The Cardiorenal Anaemia Syndrome in Systolic Heart Failure: Prevalence, Clinical Correlates, and Long-Term Survival / Scrutinio D., Passantino A., Santoro D. [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 61–67.

87. Berl T. Kidney-Heart interactions: Epidemiology, pathogenesis, and treatment / T. Berl, W. Henrich // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. - № 1. – P. 8-18.

88. Bock J.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives / J.S. Bock, S.S. Gottlieb // Circulation. – 2010. - № 121(23). – P. 2592-2600.

89. Cardiorenal interactions: Insights from the ESCAPE trial / V. Hasselblad, A. Stebbins, D.F. Pauly [et al.]// J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. - № 51. – P. 1268-1274.

90. Cardiorenal syndrome: biomarkers linking kidney damage with heart failure / S. Soni, Y. Fahuan, C. Ronco [et al.]// *Biomarkers Med.* – 2009. - № 3(5). – P. 549-560.
91. Березин А.Е. Кардиоренальный синдром / А.Е. Березин// *Новости медицины и фармации* – 2011. - № 359. – С. 9-11.
92. Дзяк Г.В. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению / Г.В. Дзяк, П.А. Каплан // *Почки.* – 2012. - № 1. – С. 5-8.
93. Мухин Н.А. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев // *Вестник РАМН.* — 2003. — № 11. — С. 50-55.
94. Epidemiology of cardio-renal renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference / S.M. Bagshaw, D.N. Cruz, N. Aspromonte [et al.]// *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — № 25. — P. 1777-1784; 1406-1416.
95. ADQI 7: the clinical management of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference / A. Daveport, S.D. Anker, A. Mebazaa [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — № 25. — P. 2077-2089.
96. Ronco C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A.A. House, M. Haapio // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34, № 5. – P. 957–962.
97. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 703–711.
98. Silverberg D.S. The role of anemia in the progression of Congestive Heart Failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? / D.S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina // *J. Nephrol.* – 2004. – № 17. – P. 749-761.

99. Anemia management in a outpatient heart failure center. / B. Novak, V. Sumodi, M. Bynane [et al.] // J. Cardiac Failure. – 2003.- № 9, suppl. 1. – P. 386.

100. Шейко С.О. Вплив комплексного лікування на виживаність хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю і кардіоренальним синдромом. / С.О. Шейко// Одеський медичний журнал. – 2014. - № 1(141). – 49-53.

101. Pathogenesis of oedema in chronic anemia: Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics and plasma hormones / I.S. Anand, Y. Chandrashekhar, R. Ferrari [et al.]// Brit. Heart J. – 1993. – № 70. – P.357-362.

102. Katz A.M. The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart / A.M. Katz // Ann. Int. Med. – 1994. – № 121. – P. 363-371.

103. Johnson D.B. Cardiac hypertrophy and failure in hypertension / D.B. Johnson, L.J. Dellitalia// Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1996. – № 5. – P. 186-191.

104. Holland D.C. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective study / D.C. Holland, M. Lam// Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – № 15.- 650-658.

105. Health care utilization among patients with chronic kidney disease / S.S. Khan, W.H. Kazmi, R. Abichandani [et al.]// Kidney Int.- 2002. – № 62. – P. 229-236.

106. Дядык А.И. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с хронической почечной недостаточностью /А.И. Дядык, А.Э Багрий, И.А. Лебедь // Кардиология. - 1997. - № 2. - С. 76-82.

107. Kazory A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure / A. Kazory, E.A. Ross // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — № 53. — P. 639-647.

108. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United

States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) / K.F. Adams, G.C. Fonarow, C.L. Emerman [et al.] // Am. Heart J. – 2005. - № 149. – P. 209-216.

109. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure / D. Wexler, D.S. Silverberg, D. Sheps [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2004. - № 96. - P. 79–87.

110. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum [et al.] // Kidney Int. – 2003. – № 64, Suppl 87. - P. 40–47.

111. The interaction between heart failure, renal failure and anemia-the cardio-renal anemia syndrome / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum [et al.] // Blood Purif. – 2004. - № 22. - P. 277–284.

112. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure / M. Kosiborod, G.L. Smith, M.J. Radford [et al.] // Am. J. Med. – 2003. - № 114. - P. 112–119.

113. Baseline hematocrit predicts clinical outcomes in heart failure / J.S. Golden, C.C. Fallick, S.R. Josephson [et al.] // Circulation. – 2002.- № 106. – P. 3358.

114. B-Type Natriuretic peptide levels are closely associated with anemia in chronic heart failure independent of underlying renal function. / P.A. Uber, M.H. Park, R.L. Scott [et al.] // J. Cardiac Failure. – 2003. - № 9, Suppl. 1. – P. 133.

115. Impact of anemia on hospitalization time, charges and mortality in patients with heart failure / R.J. Nordyke, J.J. Kim, G.A. Goldberg [et al.] // Value Health. – 2004. - № 7. - P. 464–471.

116. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. / G.M. Felker, W.A. Gattis, J.D. Leimberger [et al.] // Am J Cardiol. – 2003. - № 92. – P. 625–628.

117. Impact of chronic kidney disease and anemia on hospitalization expense in patients with left ventricular dysfunction / D.D. Gregory, M.J. Sarnak, M.A. Konstam [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – № 92. – P. 1300-1305.

118. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men / P.R. Karla, A.P. Bolger, D.P. Genth-Zotz [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – № 91. – P. 888-891.

119. Traditional and non traditional risk factors predict coronary heart disease: Results from the Atherosclerotic Risk in Communities Study / P. Muntner, J. He, B.C. Astor [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. - № 16. – P. 529–538.

120. Chronic kidney disease, anemia and incident stroke in a middle-aged , community based population: the ARIC Study / J.L. Abramson, C.T. Jurkovitz, L.V. Vaccarino [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. - № 64. – P. 610–615.

121. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after a myocardial infarction / N.S. Anevekar, J.V. McMurray, E.J. Velzquez [et al.]// *N. Engl. J. Med.* – 2004. - № 351. – P. 1285–1295.

122. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / Go AS, Chertow GM, Fan D, [et al.]// *N. Engl. J. Med.* – 2004. - № 351. – P. 1296–1305.

123. Timing and determinants of erythropoietin deficiency in chronic kidney disease / L. Mercadal, M. Metzger, N. Casadevall [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. - № 7. – P. 35-42.

124. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions / D.S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology.* – 2009. - № 13. – P. 101–106.

125. Anand IS. Anemia and chronic heart failure. Implications and treatment options / I.S. Anand // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2008. - № 52. – P. 501–511.

126. Chatterjee B. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists / B. Chatterjee, U.E. Nydegger, P. Mohacsi // Eur. J. Heart Fail. – 2000.- № 2. – P. 393-398.

127. Cromie N. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? / N. Cromie, C. Lee, A.D. Struthers // Heart. – 2002. – № 87. – P. 377-378.

128. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. / W. Jelkmann // J. Interferon Cytokine Res. – 1998. - № 18. – P. 555-559.

129. Means R.T. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin./ R.T. Means, S.B. Krantz // Blood. – 1991. - № 78. – P. 2564-2567.

130. A novel SHP-1/Grb2-dependent mechanism of negative regulation of cytokine-receptor signaling: contribution of SHP-1 C-terminal tyrosines in cytokine signaling./ P. Minoo, M.M. Zadeh, R. Rottapel [et al.]// Blood. – 2004. - № 103. – P. 1398-1407.

131. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. / G. Weiss // Blood Rev. – 2002. – № 16. – P. 87-96.

132. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone / S.D. Anker, M. Volterrani, C.D. Pflaum // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – № 38. – P. 443-452.

133. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia / S.D. Anker, T.P. Chua, P. Ponikowski [et al.] // Circulation. – 1997. – № 96. – P. 526-534.

134. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinaemia, but not to norepinephrin or TNF-alfa / W. Doehner, M. Rauchhaus, I.F. Godsland [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2002. – № 83. – P. 73-81.

135. Амосова К.М. Залізодефіцит як нова терапевтична мета у хворих із хронічною серцевою недостатністю / К.М. Амосова, В.М. Царалунга // Серце і судини. – 2013. - № 4. – С. 19-26.

136. Arora N.P. Iron deficiency anemia in heart failure / N.P. Arora, J.K. Ghali // *Heart Fail Rev.* – 2013. - № 18. - P. 485–501.

137. Babitt JL. Mechanisms of anemia in CKD / J.L. Babitt, HY. Lin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. - № 23. – P. 1631-1634.

138. Correction of Iron Deficiency in the Cardiorenal Syndrome / D.S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina [et al.] // *International Journal of Nephrology.* – 2011. - № 11. - P. 2-8.

139. Iron Repletion in Heart Failure Patients / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.] // *Hypertension.* – 2011. - № 57. – P. 381-382.

140. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD / S. Stancu, A. Stanciu, A. Zugravu [et al.]// *American Journal of Kidney Diseases.* – 2010. - Vol. 55, №4. - P. 639–647.

141. Anemia in chronic heart failure / S.G. Drakos, M.I. Anastasiou-Nana, K.G. Malliaras [et al.] // *Congestive Heart Failure.* – 2009. - Vol. 15, № 2. - P. 87–92.

142. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches / D.J. van Veldhuisen, S.D. Anker, P. Ponikowski [et al.] // *Cardiology.* – 2011. - Vol. 9, № 8. - P. 485-493.

143. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // *Kidney inter.* – 2012. - № 2. – P. 279-335.

144. Vrtovec B. Significance of anemia in patients with advanced heart failure receiving long-term mechanical circulatory support / B. Vrtovec // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. –№ 11. – P. 1000-1004.

145. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival / D.O. Okonko, A.K. Mandal, C.G. Missouris [et al.]// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. - № 58. – P. 1241-1251.

146. Anaemia in chronic heart failure: more awareness is required / A.D. Pisaniello, D.T. Wong, I. Kajani [et al.] // Intern. Med. J. – 2013. - № 43. – P. 999-1004.

147. Role of iron deficiency and anemia in cardio-renal syndromes /P. Attanasio, C. Ronco, S.D. Anker [et al.]// Semin. Nephrol. – 2012. - № 32. – P. 57-62.

148. Cairo G. A precious metal: iron, an essential nutrient for all cells / G. Cairo, F. Bernuzzi, S. Recalcati // Genes and Nutrition. – 2006. - № 1. - P. 25–40.

149. Anderson G.J. Mammalian iron transport / G.J. Anderson, C.D. Vulpe // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2009. - Vol. 66, № 20. - P. 3241–3261.

150. Anker S.D. Anemia in chronic heart failure / S.D. Anker, S. von Haehling // Bremen: International Medical Publishers. – 2009.

151. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. / E.A. Jankowska, P. Rozentryt, A.J. Witkowska [et al.] // Card. Fail. – 2011. – Vol. 17. – P. 899-906.

152. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism / N.C. Andrews // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 1986-1995.

153. Munoz M. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis./ M. Munoz, J.A. Garcia-Erce, A.F. Remacha // J. Clin. Pathol. – 2011. – Vol. 64. – P. 281-286.

154. Goodnough L.T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis / L.T. Goodnough, E. Nemeth, T. Ganz // Blood. – 2010. – Vol. 116. – P. 4754-4761.

155. 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 anaemia / D.S. Anker, J.C. Colet, G. Filippatos [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 11. – P. 1084-1091.

156. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anaemic and non-anaemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron

deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial / D.O. Okonko, A. Grzeslo, T.I. Witkowska [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – № 51. – P. 103-112.

157. The transferrin/log ferritin ratio: a new tool for the diagnosis of iron deficiency anemia / R. Castel, G.H. Martine, J. Droogendijk [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2012. - № 50, suppl. 8. – P. 1-7.

158. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status / Y. Beguin // Clinica Chimica Acta. - 2003. - № 329. – P. 9–22.

159. Skikne B. S. Circulating Transferrin Receptor Assay — Coming of Age / B. S. Skikne // Clinical Chemistry. – 1998. - Vol. 44, № 1. – P. 7-9.

160. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of in patients with chronic heart failure / C. Opasich, M. Cazzola, L. Scelsi [et al.]// Eur. Heart J. – 2005. - № 26. –P. 2232–2237.

161. Prevalence of anaemia and its clinical management in patients with stages 3-5 chronic kidney disease not on dialysis in Catalonia: MICENAS I study / A. Cases-Amenós, A. Martínez-Castelao, J. Fort-Ros [et al.] // Nefrologia. – 2014. - № 34. – P. 189-198.

162. Routine assessment of iron status in all patients with heart failure may identify those at risk of developing anemia / C.L. Murphy, R.J. Fitzimmons, A.J. Jardine [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2007. - № 61. - P. 103.

163. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure / R. de Silva, A.S. Rigby, K.A. Witte [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2006. - № 98. – P. 391–398.

164. Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting / A. Varma, D.L. Appleton, A. Nusca [et al.] // Minerva Cardioangiologica. – 2010. - № 58. – P. 1–10.

165. Bessman J.D. Heterogeneity of red cell volume: quantitation, clinical correlations, and possible mechanisms / J.D. Bessman // Johns Hopkins Med. J. – 1980. – № 146. – P. 226-230.

166. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure / J.N. Nanas, C. Matsouka, D. Karageorgopoulos [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. - № 48. – P. 2485–2489.

167. Hsu C.Y. Iron status and hemoglobin level in chronic renal insufficiency / C.Y. Hsu, C.E. McCulloch, G.C. Curhan // Journal of the American Society of Nephrology. – 2002. - № 13. – P. 2783–2786.

168. Pre-dialysis survey on anaemia management / F. Valderrábano, W.H. Hörl, I.C. Macdougall [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2003. - № 18. – P. 89–100.

169. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988–2004 / S. Fishbane, S. Pollack, H.I. Feldman [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2009. - № 4. – P. 57–61.

170. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron / L. Gotloib, D. Silverberg, R. Fudin [et al.] // Journal of Nephrology. – 2006. - № 19. – P. 161–167.

171. Hsu C.Y. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / C.Y. Hsu, C.E. McCullough, G.C. Curhan // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. - № 13. – P. 504–410.

172. Enalapril prevents clinical proteinuria in diabetic patients with low ejection fraction / S.E. Capes, H.C. Gerstein, A. Negassa [et al.] // Diabetes Care 2000. - № 23. – P. 377–80.

173. Vaziri N.D. Erythropoietin and transferring metabolism in nephrotic syndrome. / N.D. Vaziri // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – № 38. – P. 1-8.

174. Гусева С.А. Анемии. / С.А. Гусева, Я.П. Гончаров// – К.: Логос, 2004. – 246 с.

175. O'Meara E. Management of anemia and iron deficiency in heart failure / E. O'Meara, S. de Denus // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2010. - № 12. – P. 532-48.

176. Дзяк Г.В. Анемия и хроническая сердечная недостаточность в реальной практике врача / Г.В. Дзяк, А.М.Василенко, В.А. Василенко // Здоров'я України. – 2014. - № 6. - С. 20-21.

177. Лесовой В.Н. Эволюция гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с диабетической нефропатией на перитонеальном диализе / В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, М.Л. Дубовик // Клінічна і експериментальна медицина. – 2013. – Вип. 2, № 100. – С. 171-174.

178. Дворецкий Л.И. Анемия у больных хронической сердечной недостаточностью / В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, М.Л. Дубовик // Клінічна і експериментальна медицина. – 2011. - № 14. – С. 24-29.

179. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: распространенность и клиническое значение / Д.В. Преображенский, П.А. Воробьев, Н.И. Некрасова [и др.]// Клин. геронтол. - 2005. - № 10. - С. 40–43.

180. Дворецкий Л.И. Клиническое значение анемии у больных сердечной недостаточностью / Л.И. Дворецкий, В.В. Желнов, Н.В. Дятлов // Сеченовский вестник. - 2010. - № 2. - С. 56–60.

181. Беленков Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. – № 2. – С. 6–16.

182. Напалков Д. Анемия и хроническая сердечная недостаточность: очевидные факты и нерешенные вопросы / Д. Напалков, А. Панферов, В. Сулимов // Врач. – 2007. – № 6. – С. 18–22.

183. Ребров А.П. Клинико-диагностические значения активности цитокинов и изменения морфофункциональных параметров сердца у больных сердечно-сосудистой недостаточностью и возможные корреляции

выявленных нарушений симвастатином / А.П. Ребров, С.Н. Толстов // Кардиология. – 2007. – № 5. – С. 14–18.

184. Выраженность воспаления и эндотелиальной дисфункции при лечении ХСН у больных ИБС / Е.Ю. Сажина, И.В. Козлова, А.Л. Ребров [и др.] // Клин. медицина. – 2006. – № 12. – С. 20–24.

185. Шевченко О.С. Роль запалення в первинних і вторинних механізмах патогенезу хронічної серцевої недостатності. / О.С. Шевченко // Крымский терапевтический журнал. - 2006. - №1. – С. 137-141.

186. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью / Л.Ю. Милованова, А.Ю. Николаева, Т.А. Козлова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. - № 6. – С. 54.

187. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью / Г.Л. Сторожаков, Е.Е. Гендлин, В.Ю. Шилов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2005. - № 6. – С. 100-105.

188. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности / Н.А. Томилина, Г.В. Волгина, Б.Т. Бикбов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. - № 5. – С. 15-24.

189. Ольбинская Л.И. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л.И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, N 3. – С.16-21.

190. Арутюнов Г.П. Кахексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? / Г.П. Арутюнов // Журн. серд. недостаточность. – 2001. – Т. 2, N 3. – С.4-9.

191. Поскребышева А.С. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности / А.С. Поскребышева, В.В. Гриневич, Ю.В. Смурова // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 3-20.

192. Шостак Н.А. Исследование провоспалительных цитокинов и мозкового натрийуретического пептида у больных с ревматическими пороками сердца и ишемической болезнью сердца, осложненными хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Шостак, А.С. Поскребышева, А.А. Копытова // Научно-практическая ревматология. – 2005. - № 2. – С. 25-28.

193. Hofmann U. Immunity strikes: heart failure as a systemic disease / U. Hofmann, S. Frantz // Eur. Heart J. – 2014. - № 35. – P. 341-343.

194. Малая Л.Т. Хроническая сердечная недостаточность /Малая Л.Т., Горб Ю.Г. // – Харьков: Торсинг. – 2000. – 767 с.

195. Малая Л.Т. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы /Малая Л.Т., Горб Ю.Г. // - Х.: Торсинг, 2002. – 768 с.

196. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease /S. Keithi-Reddy, F. Addabbo, T.V. Patel [et al.] // Kidney Int. – 2008. - № 74. - P. 782-790.

197. Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional study / T. Uehata, N. Tomosugi , T. Shoji [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. - № 27. – P. 1076-1083.

198. Рынчак П.И. Фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин- $1\beta$  и показатели эритропоэза при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Рынчак П.И. // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. - 2008. - № 797, Медицина, выпуск 15. - С. 119 — 124.

199. Серкова В.К. Динаміка сироваткового рівня цитокінів і С-РП у хворих з ХСН під впливом терапії інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента і  $\beta$ -адреноблокаторів / Серкова В.К., Майко О.В. //Серце і судини. – 2007. - № 1. – С. 81-86.

200. Anemia in chronic renal disease: evaluation of inflammatory activity on erythropoiesis and iron metabolism in patients not submitted to dialysis

treatment / De Lima G.A., Mazzali M., Gentil A.F. [et al.] // Clin. Lab. – 2012. - № 58. – P. 695-704.

201. Decreased hemapoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure / P.O. Iversen, P.R. Woldbaek, T. Tonnessen [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2002. – № 282. – P. 166-172.

202. Anemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance / A.P. Bolger, W. Sharma, A.J. Coats [et al.] // Circulation. – 2002. – № 106. – 19, suppl. 2. – P. 570-571.

203. Systemic inflammation and anemia in chronic heart failure: a pathophysiological link? / S. Abromeit, C. Knies, H.B. Schmidt [et al.] // Eur. Heart J. – 2003. – № 24. – P. 487.

204. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А. А. Левина, Т. В. Казюкова, Н. В. Цветаева [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. - С. 67-74.

205. Рынчак П.И. Уровни железа, ферритина, эритропоэтина в крови при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью / Рынчак П.И. // Экспериментальная и клиническая медицина. - 2008.- № 3.- С. 105—109.

206. Сывороточный ферритин в диагностике железодефицитных состояний / Петухов В.И., Быкова Е.Я., Бондарев Д.К. [и др.] // Гематол. и трансфузиол. – 2003. – Т. 48, № 2. – С. 36–41.

207. Coyne D.W. Hepsidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target / D.W. Coyne // Kidney Int. – 2011. - № 80. – P. 240-244.

208. Напалков Д. А. Особенности обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д. А. Напалков, А. С. Панферов, Е. Н. Головенко [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. - № 6. - С. 65-68.

209. Induction of hypoferremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor / X. Alvarez-Hernandez, J. Liceaga, I.C. McKay [et al.]// Lab. Invest. – 1989. – № 61. – P. 319-322.

210. Torti F.M. Regulation of ferritin genes and protein / F.M. Torti, S.V. Torti // *Blood*. – 2002. – № 99. – P. 3505-3516.

211. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells / S. Ludwiczek, E. Aigner, I. Theurl [et al.] // *Blood*. – 2003. – № 101. – P. 4148-4154.

212. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene / A. Pietrangelo // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – № 282. – P. 403-441.

213. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation / H. Tilg, H. Ulmer, A. Kaser // *J. Immunol.* – 2002. – № 169. – P. 2204-2209.

214. Wang C.Q. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development / C.Q. Wang, K.B. Udupa, D.A. Lipschitz // *J. Cell Physiol.* – 1995. – № 162. – P. 134-138.

215. Association between the activation of macrophages, changes of iron metabolism and the degree of anaemia in patients with malignant disorders / H. Denz, P. Huber, R. Landmann [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 1992. – № 48. – P. 244-248.

216. Means R.T. Recent developments in the anemia of chronic disease / R.T. Means // *Curr. Hematol. Rep.* – 2003. – № 2. – P. 116-121.

217. Taniguchi S. Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells / S. Taniguchi, C.H. Dai, J.O. Price // *Blood*. – 1997. – № 90. – P. 2244-2252.

218. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro: contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha / J.P. Maciejewski, C. Selleri, T. Sato [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – № 96. – P. 1085-1092.

219. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan [et al.] // J. Clin. Invest. – 2004. – № 113. – P. 1271-1276.
220. Young B. Hepcidin for clinicians / B. Young, J. Zaritsky // Clin. J. Soc. Nephrol. – 2009. – № 4. – 1384-1387.
221. Ganz T. Molecular control of iron transport / T. Ganz // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – № 18. – P. 394-400.
222. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis / E.H. Kemna, H. Tjalsma, H.L. Willems [et al.] // Haematologica. – 2008. – № 93. – P. 90-97.
223. A new mouse liver specific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. - № 276. –P. 7811–7819.
224. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure / A.P. Bolger, F.R. Bartlett, H.S. Penston [et al.] // Journal of the American College of Cardiology.- 2006. - № 48. – P. 1225–1227.
225. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency / R.I. Usmanov, E.B. Zueva, D.S. Silverberg [et al.] // Journal of Nephrology. – 2008. - № 21. – P. 236–242.
226. Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver / C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. - № 276. – P. 7806–7810.
227. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin / G. Nicolas, M. Bennoun, A. Porteu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. - 2002. - № 99. – P. 4596-4601.
228. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice / A.H. Laftah, B. Ramesh, R.J. Simpson [et al.] // Blood. – 2004. - № 103. – P. 3940-3944.
229. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link / N.C. Andrews // J. Clin. Invest. – 2004. - № 113. – P. 1251-1253.

230. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate / H.P. Peters, C.M. Laarakkers, D.W. Swinkels [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – № 25.- P. 848-853.

231. Heparidin – a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease / J. Zaritsky, B. Young, H.J. Wang [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – № 4. – P. 1051-1056.

232. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation / T. Kuragano, Y. Shinomaka, A. Kida [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2010. – № 31. – P. 534-540.

233. Heparidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents / N. Tessitore, D. Girelli, N. Camposyrini [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – № 25. – P. 3996-4002.

234. Importance of ferritin for optimizing anemia therapy in chronic kidney disease / T. Nakanishi, T. Kuragano, M. Nanami [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – № 4. – P. 1051-1056.

235. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease / D.R. Ashby, D.P. Gale, M. Busbridge [et al.] // *Kidney Int.* – 2009.- № 75. – P. 976-981.

236. Atkinson M.A. Heparidin in anemia of chronic kidney disease: review for the pediatric nephrologist / M.A. Atkinson // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. - № 27. – P. 33-40.

237. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity / M. Pak, M.A. Lopez, V. Gabayan [et al.] // *Blood.* – 2006.- № 108. – P. 3730-3735.

238. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS / E. Kemna, P. Pickkers, E. Nemeth [et al.] // *Blood.* – 2005. – № 106. – P. 1864-1866.

239. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D / J. Bacchetta, J.L. Sea [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. - № 25. – P. 564-72.

240. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population / C.A. Silagy, J.J. VcNeil, G.A. Donnan [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 1993. – № 54. – P. 84-89.

241. Parsi A. Anemia in heart failure: its diagnosis and management / A. Parsi, F.X. Kleber // Eur. Heart Fail. – 2003. – № 5. – P. 3-4.

242. Increased iron requirement in hemodialysis patients on antiplatelet agents or warfarin / S. Flint, E. Taylor, J. Beavis [et al.] // Nephron. Clinical Practice. – 2009. - № 113. – P. 38–45.

243. 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 / A. Ishani, E. Weinhandl, Z. Zhao [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. - № 45. – P. 391–399.

244. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.А. Орлов, С.Р. Гиляровский, Д.М. Урусбиева [и др.] // Рос. Кардиол. Журн. – 2005. - № 3. – С. 45-49.

245. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure / Y. Al-Najjar, K.M. Goode, J. Zhang [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – № 11. – P. 1155-1162.

246. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank / G.M. Felker, L.A. Yusuf, S.J. Pocock [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – № 50. – P. 40-47.

247. Red cell distribution width: a powerful prognostic marker in heart failure / Z. Forhecz, T. Gombos, G. Borgulia [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – № 12. – P. 415.

248. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure / L.A. Allen, G.M. Felker, M.R. Mehra [et al.] // J. Card. Fail. – 2010. – № 16.- P. 230-238.

249. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation,

renal function, and nutritional state / Z. Forehecz, T. Gombos, G. Borgulya [et al.] // A. Heart J. – 2009. – № 158. – P. 659-666.

250. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on red cell distribution width: a subanalysis of the FAIR-HF study / E.M. van Craenenbroeck, V.M. Conraads, N. Greenlaw [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – № 15. – P. 756-762.

251. Red cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure / R.R. van Kimmenade, A.A. Mohhamed, S. Uthamalingam [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – № 12. – P. 129-136.

252. The regulation and measurement of plasma volume in heart failure / P.R. Kalra, C. Anagnostopoulos, A.P. Bolger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – № 39. – P. 1901–1908.

253. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure / A.S. Androne, S.D. Katz, L. Lund [et al.] // Circulation. – 2003. – № 107. – P. 226–229.

254. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics / R. Minutolo, F. Locatelli, M. Gallieni [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – № 28. - P. 3035-3045.

255. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients / G. Mircescu, L. Gârneață, C. Căpușă [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2006. - № 21. – P. 120–124.

256. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD / D.B. van Wyck, M. Roppolo, C.O. Martinez [et al.] // Kidney International. – 2005. - № 68. – P. 2846–2856.

257. MacDougall I.C. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous / I.C. MacDougall // Current Medical Research and Opinion. – 2010. - № 26. – P. 473–482.

258. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis / B. Rozen-Zvi, A. Gafter-

Gvili, M. Paul [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2008. - № 52. – P. 897–906.

259. Besarab A. Non-intravenous approaches to iron therapy in chronic kidney disease: will it improve the benefit-to-risk ratio? / A. Besarab // Nephrol News Issues. – 2014. - № 28. – P. 12, 14-15.

260. Vaziri N.D. Toxic effects of IV iron preparations in CKD patients / N.D. Vaziri // Nephrol News Issues. – 2014. - № 28. – P. 4-5.

261. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency / S.D. Anker, J. Comin Colet, G. Filippatos [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. - № 361. – P. 2436–2448.

262. Proteinuria induced by parenteral iron in chronic kidney disease – a comparative randomized controlled trial / R. Agarwal, D.J. Leehey, S.M. Olsen [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. - № 6. – P. 114–121.

263. Association of renal tubular damage with cardio-renal anemia syndrome in patients with heart failure / Y. Otaki, T. Watanabe, H. Takahashi [et al.] // Int. J. Cardiol. - 2014 – Vol. 1, № 173. – P. 222-228.

264. Liles AM. Intravenous versus oral iron for treatment of iron deficiency in non-hemodialysis-dependent patients with chronic kidney disease / A.M. Liles // Am. J. Health Syst. Pharm. - 2012 - № 15. – P. 1206-1211.

265. Wazny L.D. Iron replacement and supplementation in patients with chronic kidney disease / L.D. Wazny, C.B. Raymond // CANNT J. - 2011 - № 21. – P. 26-30.

266. Management of renal anemia in patients with chronic kidney disease: the role of the general practitioner / P. Ruedin, M. Dickenmann, P.Y. Martin [et al.] // Rev. Med. Suisse. – 2012. – Vol. 8, № 323. – P. 70-73.

267. Treatment of iron deficiency in predialysis state by low molecular weight iron dextran high doses intravenously / P. Fievet, M. Coppin, F. Brazier [et al.] // Nephrol. Ther. - 2012 - Vol. 8, № 1. – P. 41-46.

268. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-

dialysis-dependent chronic kidney disease patients / W.Y. Qunibi, C. Martinez, M. Smith [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 1599-1607.

269. Bailie G.R. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in correcting iron-deficiency anemia: a review of randomized controlled trials across different indications. / G.R. Bailie // *Arzneimittelforschung.* – 2010. – Vol. 60, № 6. – P. 386-398.

270. Clinical and economic outcomes in Medicare beneficiaries with stage 3 or stage 4 chronic kidney disease and anemia: the role of intravenous iron therapy / T.G. Knight, K. Ryan, C.P. Schaefer [et al.] // *J. Manag. Care Pharm.* - 2010 – Vol. 16, № 8. – P. 605-615.

271. Silverberg D.S. The role of erythropoiesis stimulating agents and intravenous (IV) iron in the cardio renal anemia syndrome / D.S. Silverberg // *Heart Fail. Rev.* – 2011. - Vol. 16, № 6. – P. 609-614.

272. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemia patients with chronic heart failure and renal insufficiency / J. Toblli, A. Lombrana, P. Duarte [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – № 50. – P. 1657-1665.

273. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial / G. Filippatos, D. Farmakis, J. Comin Colet [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – № 15. – P. 1267-1276.

274. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia / A. Palazzuoli, D. Silverberg, F. Iovine [et al.] // *American Heart Journal.* – 2006. - Vol. 152, № 6. – P. 1096–1099.

275. Effects of  $\beta$ -erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome / A. Palazzuoli, D.S. Silverberg, F. Iovine [et al.] // *American Heart Journal.* – 2007. – Vol. 154, № 4. – P. 6459–6465.

276. Коррекция железодефицитной анемии при хронической сердечной недостаточности / А.М. Шилов, М.В. Мельник, О.Н. Ретивых [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2005. – Т.13, № 19. – С. 1254-1257.

277. Шилов А.М. Анемии при сердечной недостаточности / А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.А. Сарычева // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 9. – С. 545-548.

278. Анемия и хроническая сердечная недостаточность / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани, Т.М. Ускач [и др.] // Кардиология. – 2004. - № 7. – С. 73-76.

279. Особенности лечения ИБС на фоне анемического синдрома различной этиологии / А.М. Шилов, М.В. Мельник, И.Р. Ким [и др.] // Трудный пациент. – 2006. - № 10. – С. 11-15.

280. Корекція еритропоєтиндефіцитної анемії у хворих із хронічною нирковою недостатністю / І. Дудар, Н. Степанова, М. Величко [та ін.] // Ліки України. – 2003. - № 5. – С. 12-14.

281. Avni T. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis / T. Avni, L. Leibovici, A. Gafter-Gvili // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 423-429.

282. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease / R. Agarwal, A.R. Rizkala, B. Bastani [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2006. – № 26. – P. 445–454.

283. Potthoff S.A. Safety aspects of parenteral iron supplementation therapies in patients with chronic kidney disease / S.A. Potthoff, H.G. Münch // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2013. – Vol. 138, № 24. – P. 1312-1317.

284. I.C. Macdougall, W.E. Strauss, J. McLaughlin [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 705–712.

285. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease: a randomized, active-controlled, multi-center study / C. Charytan, M.V. Bernardo,

T.A. Koch [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. - Vol. 28, № 4. – P. 953-964.

286. FDA Drug Safety Communication: Modified dosing recommendations to improve the safe use of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in chronic kidney disease. Food and Drug Administration [Electronic resource]. - 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm>.

287. Macdougall I.C. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anemia / I.C. Macdougall // *Lancet.* – 2006. – № 368. – P. 947-953.

288. Bishu K. Acute injury with intravenous iron and concerns regarding long-term safety / K. Bishu, R. Agarwal // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* – 2006. - № 1. – P. 19–23.

289. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit / E.S. Darze, A.L. Latado, A.G. Guimarães [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128, № 4. – P. 2576–2580.

290. Venous thromboembolism prevention in patients with heart failure: an often neglected issue / D. Imberti, M. Giorgi Pierfranceschi, M. Falciani [et al.] // *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis.* – 2008. – Vol. 36, № 2. – P. 69–74.

291. Platelet counts in adults with iron deficiency anemia / I. Kuku, E. Kaya, S. Yologlu [et al.] // *Platelets.* – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 401–405.

292. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis / E. Streja, C.P. Kovesdy, S. Greenland [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2008. – Vol. 52, № 4. – P. 727–736.

293. Singh A.K. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease / A.K. Singh // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – № 5. - P. 2085-2098.

294. Szczech L.A. A secondary analysis of the CHOIR trial shows that comorbid conditions differentially affect outcomes during anemia treatment / L.A. Szczech // *Kidney Int.* – 2010. - № 77. – P. 239-246.

295. Locatelli F. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE trial / F. Locatelli, L. del Vecchio, P. Pozzoni // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – № 17. – P. 262-266.

296. Pfeffer M.A. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease / M.A. Pfeffer // N.Engl. J. Med. – 2009. – № 361. – P. 2019-2032.

297. Anemia Correction in Diabetes Study Investigators Target level for Hb correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study / E. Ritz, M. Laville, R.W. Bilous [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2007. - № 49. – P. 194– 207.

298. Management of Anemia and other Hematologic Derangements in Patients with Chronic Kidney Disease / I. Ansari, A. Sheikh, S.S. Ahmed [et al.] // Arab. J. Nephrol. Transplant. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 13-19.

299. MAXIMA Study Investigators. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA) / N.W. Levin, S. Fishbane, F.V. Cañedo [et al.] // Lancet. – 2007. - № 370. – P. 1415–1421.

300. PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly / W. Sulowicz, F. Locatelli, J.P. Ryckelynck [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. - № 2. – P. 637–646.

301. STRIATA Study Investigators. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study / B. Canaud, G. Mingardi, J. Braun [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 11. – P. 3654–3661.

302. RUBRA Study Investigators. C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks / B. Spinowitz, D.W. Coyne, C.E. Lok [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 280–289.

303. PATRONUS Investigators. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial / F. Carrera, C.E. Lok, A. de Francisco [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25, № 12. – P. 4009–4017.

304. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure / K. van der Putten, B. Braam, K.E. Jie [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 47–57.

305. Hemoglobin variability with epoetin beta and continuous erythropoietin receptor activator in patients on peritoneal dialysis / N.M. Selby, S. Fonseca, R. Fluck [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 177–182.

306. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease / S.C. Palmer, V. Saglimbene, J.C. Craig [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. - №3. - P. 65–70.

307. Responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: does geography matter? / L. De Nicola, F. Locatelli, G. Conte [et al.] // *Drugs.* – 2014. – Vol. 74, № 2. – P. 159-168.

308. Macdougall I.C. Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation / I.C. Macdougall, A.C. Cooper // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. - № 35, suppl. 3. – P. 32-35.

309. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial / J.E. Onken, D.B. Bregman, R.A. Harrington [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 833-842.

310. Regidor D.L. Associations between changes in haemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agents and survival in hemodialysis patients / D.L. Regidor // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – № 17. – P. 1181-1191.

311. Bamgbola O.F. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease / O.F. Bamgbola // *Kidney Int.* - 2011 – Vol. 80, № 5. – P. 464-474.

312. Abraham W.T. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in heart failure / W.T. Abraham // J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – № 16. – P. 87-95.

313. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients / J. Rossert, C. Gassmann-Mayer, D. Frei [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2007. – № 22. – P. 794-800.

314. Thrombosis with erythropoietic stimulating agents – Does iron deficient erythropoiesis play a role? / N.V. Dahl, D.H. Henry, D.W. Coyne [et al.] // Semin. Dial. – 2008. – № 21. – P. 210-211.

315. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure / D.M. Mancini, S.D. Katz, J. Lamanca [et al.] // Circulation. – 2003. – № 107. – P. 294-299.

316. Parrassis J.T. Effects of darbepoetin alfa on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / J.T. Parrassis // Am. Heart J. – 2008. – № 155. – P. 751-757.

317. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / P. Ponikowski, S.D. Anker, J. Szachniewicz [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 7. – P. 753-762.

318. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia / D.J. van Veldhuisen, K. Dickstein, A. Cohen-Solal [et al.] // European Heart Journal. – 2007. – № 28. – P. 2208–2216.

319. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia / J.K. Ghali, I.S. Anand, W.T. Abraham [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117, № 4. – P. 526-535.

320. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / P. van derMeer, H.F. Groenveld, J.L. Januzzi [et al.] // Heart. – 2009. – № 95. – P. 1309-1314.

321. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial / J.J. McMurray, I.S. Anand, R. Diaz [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11, № 8. – P. 795-801.

322. Erythropoietin and heart failure: the end of a promise? / L. Kleijn, B. Wstenbrink, P. van der Meer [et al.] // *Eur. Heart Failure.* – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 479-481.

323. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials / D. Kotecha, K. Ngo, J.A. Walters [et al.] // *Am.Heart J.* – 2011. – № 161. – P. 822-831.

324. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis / J. Wetterslev, K. Thorlund, J. Brok [et al.] // *L. Clin. Epidemiol.* – 2008. – № 61. – P. 64-75.

325. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses / J. Brok, K. Thorlund, C. Gluud [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2008. – № 61. – P. 763-769.

326. Arrunda M.A. No evidence of efficacy or evidence of no efficacy / M.A. Arrunda // *JAMA Pediatr.* – 2013. – № 167. – P. 300-302.

327. Erythropoiesis-stimulating agents in heart failure: no proof of effectiveness or proof of no effectiveness? / A. Messori, V. Fadda, D. Maratea [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – Vol. 15, № 8. - P. 944-945.

328. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients / P. van der Meer, D.J. Lok, J.L. Januzzi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 12. – P. 1510-1515.

329. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization / B.D. Westenbrink, E. Lipsic, P. van der Meer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 16. – P. 2018-2027.

330. De Boer R.A. The imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in the pathophysiology of heart failure: the role of

microvascular growth and abnormalities / R.A. De Boer, Y.M. Pinto, D.J. Van Veldhuisen // *Microcirculation*. – 2003. – Vol. 10, № 2. – P. 113-126.

331. Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury / P. van der Meer, E. Lipsic, R.H. Henning [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6, № 7. – P. 853-859.

332. Koury M.J. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells / M.J. Koury, M.C. Bondurant // *Science*. – 1990. - № 248. – P. 378-381.

333. Protective effects of erythropoietin in cardiac ischemia: from bench to bedside / E. Lipsic, R.G. Schoemaker, P. van der Meer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, № 11. – P. 2161-2167.

334. A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction / A.A. Voors, A.M. Belonje, F. Zijlstra [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 21. – P. 2593-2600.

335. Erythropoietin to augment myocardial salvage induced by coronary thrombolysis in patients with AT-elevation acute myocardial infarction / A.S. Binbrek, N.S. Rao, N. Al Khaja [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – № 104. – P. 1035-1040.

336. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial / H. Ehrenreich, M. Hasselblatt, C. Dembowski [et al.] // *Mol Med.* – 2002. – Vol. 8, № 8. – P. 495–505.

337. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke / H. Ehrenreich, K. Weissenborn, H. Prange [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 12. – P. 647-656.

338. Low-dose erythropoietin improves cardiac function in experimental heart failure without increasing haematocrit / E. Lipsic, B.D. Westenbrink, P. van der Meer [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 22-29.

339. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties / C. Moon, M. Krawczyk, D. Paik [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 316, № 3. – P. 999-1005.

340. Erythropoietin receptor signaling mitigates renal dysfunction-associated heart failure by mechanisms unrelated to relief of anemia / A. Ogino, G. Takemura, M. Kawasaki [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56, № 23. – P. 1949-1958.

341. The safety and tolerability of darbepoetin alfa in patients with anaemia and symptomatic heart failure / M. Klapholz, W.T. Abraham, J.K. Ghali [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11, № 11. – P. 1071-1077.

342. Kazory A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure / A. Kazory, E.A. Ross // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. - № 53. – P. 639-647.

343. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis / A. Phrommintikul, S.J. Haas, M. Elsie [et al.] // Lancet. – 2007. – № 369. – P. 381-388.

344. Мазур Л.И. Уровень сывороточного эритропоэтина на ранних стадиях хронической болезни почек / Л.И. Мазур, Г.А. Маковецкая, Е.А. Балашов // Успехи современного естествознания. – 2009. - № 11. – P.85-86.

*Наукове видання*

*Кравчун Павло Григорович*

*Котелюх Наталія Геннадіївна*

# **СИНДРОМ КАРДІОРЕНАЛЬНОЇ АНЕМІЇ**

Монографія

Підп. до друку 12.12.2017. Формат 60х84/16.  
Гарнітура Таймс. Друк офсетний. Обсяг: ум.-друк. арк 5,85;  
обл.-вид. арк 7,25. Наклад 50 прим. Замовлення № 13/12/17.

---

Видавець: ФОП Мезіна В.В.  
Свідоцтво серії ДК №5365 від 21.06.2017 р.  
м. Харків, вул. Жон Мироносиць, 6/8  
тел. +38(057)714-06-74, +38(050)976-32-87, +38(098)837-75-53  
book@vdele.in.ua