

УДК 616.12-008.315:616.155.194

Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодефіцитом. Клініко-прогностичне значення корекції залізодефіциту

Іванов В. П., Колесник М. О., Колесник О. М., Іванова Є. І.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Резюме. Сьогодні велику увагу дослідників привертає проблема залізодефіциту, а також його поєднання з іншими частими захворюваннями людства. З цієї позиції доволі проблемним із практичної точки зору виглядає поєднання залізодефіциту та хронічної серцевої недостатності. У представленому огляді наведено літературні дані стосовно сучасного стану проблеми залізодефіциту, його епідеміологію, причини, зв'язок обміну заліза з іншими чинниками, розглянуто особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих із коморбідним залізодефіцитом. Наведено сучасні дані стосовно клініко-прогностичної ефективності феротерапії, еритропоетинів та їх комбінованого застосування у хворих із хронічною серцевою недостатністю та різними варіантами залізодефіциту. Показано, що, незважаючи на низку досліджень із вивчення ефективності феротерапії та еритропоетинів у хворих із хронічною серцевою недостатністю та різними варіантами залізодефіциту, дані літератури виглядають доволі суперечливими. Це зумовлює подальше широкомасштабне вивчення проблеми.

Ключові слова: залізодефіцит, залізодефіцитна анемія, хронічна серцева недостатність, препарати заліза, еритропоетин.

ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІ СТАНИ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПРИЧИНИ, ЗВ'ЯЗОК ОБМІНУ ЗАЛІЗА З ІНШИМИ ЧИННИКАМИ

В останнє десятиліття значну зацікавленість дослідників викликає проблема залізодефіцитного стану (ЗДС), яка є найпоширенішою патологією у світі, поступаючись лише респіраторним вірусним інфекціям. Залізодефіцитний стан розглядаються як універсальний «міждисциплінарний» клініко-лабораторний синдром, який призводить до порушення якості життя та працездатності, виникнення функціональних розладів у органах і системах і погіршення перебігу наявних хронічних захворювань [9, 28]. Нові досягнення в діагностиці та фармакотерапії не сприяють зниженню числа хворих на ЗДС, що змушує продовжувати наукові розробки щодо вирішення цієї проблеми [38].

Захворюваність на ЗДС на сьогодні носить характер «прихованої епідемії». Так, за даними ВООЗ, 3,6 млрд людей на планеті мають латентний ЗДС, а ще 1,8 млрд виявляють ознаки його крайнього прояву – залізодефіцитної анемії (ЗДА). За даними МОЗ України, поширеність і захворюваність на ЗДС становить 1 163,9 і 404,5 на 100 000 населення відповідно. Однак ця інформація стосується лише клінічно підтверджених випадків ЗДА [39], які у структурі всіх анемії складають близько 80 % [4]. За даними Демідової А. В. (2006) і Смірновної Л. А. (2004), частота виявлення латентного ЗДС у популяції коливається від 19,5 до 30,0 % [19, 36].

Як було встановлено, поширеність ЗДА серед жінок, котрі працюють на промисловому підприємстві, трудова діяльність яких не пов'язана з дією шкідливих факторів, склала 5,9 %, у той час як серед тих, які мали контакт із гемато-

Залізодефіцитний стан розглядаються як універсальний «міждисциплінарний» клініко-лабораторний синдром, який призводить до порушення якості життя та працездатності, виникнення функціональних розладів у органах і системах і погіршення перебігу наявних хронічних захворювань.

Залізо є одним із найважливіших елементів у організмі людини та є у складі багатьох субстратів і ферментів, що відповідають за транспорт кисню до клітин, функціонування дихального ланцюга мітохондрій, окислювально-відновні клітинні реакції, антиоксидантний захист, функціонування нервової та імунної систем, синтезу ДНК тощо.

тропними факторами (органічні розчинники), – 36,4 %. Поширеність ЗДА серед студентів-медиків склала 13,7 %, а серед осіб літнього віку – 20,2–35,8 % [30]. Ці показники свідчать про те, що в цілому в Україні рівень захворюваності на ЗДА, яка є кінцевою стадією ЗДС, є достатньо високим.

Водночас спонтанне (без гематотропної терапії) виліковування латентного ЗДС протягом двох років спостерігається в 13,4 % жінок, у 60,0 % ЗДС носить перманентний характер, а в 26,6 % трансформується в маніфестну форму – ЗДА. Це свідчить про те, що проблема ЗДС потребує ретельного медичного контролю [31, 34, 36]. Стосовно поширеності ЗДС в інших країнах, то вона значно відрізняється, що зумовлено насамперед різним ступенем економічного розвитку, етнічними традиціями, геохімічними особливостями місця проживання, системою охорони здоров'я. Проаналізувавши дані літератури за державами Заходу, вчені дійшли висновку, що серед осіб похилого віку, які не отримували медичної допомоги, ЗДА трапляється в 1,1–5,0 % чоловіків і в 1,5–16,0 % жінок. За даними досліджень, у яких не брали до уваги статевий розподіл, частота ЗДА складала 4,0–4,5 %. Як свідчать результати досліджень, проведених у США та Канаді, частина осіб похилого віку, в яких вміст гемоглобіну був менше нижньої межі норми, досить широко коливається в залежності від причетності до тієї чи іншої етнічної чи соціально-економічної групи. Натомість дещо частіше такі стани спостерігаються в осіб похилого віку з низькими фінансово-економічними доходами [19, 36].

Залізодефіцитний стан – це клініко-гематологічний симптомокомплекс, який зумовлений дефіцитом заліза в організмі та змінами параметрів його метаболізму. Відсутність відповідного лікування ЗДС, як правило, призводить до зменшення концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісних і якісних змін еритроцитів, клінічних проявів анемічної гіпоксії, сидеропенії та метаболічної інтоксикації [7].

Залізо є одним із найважливіших елементів у організмі людини та входить до складу багатьох субстратів і ферментів, що відповідають за транспорт кисню до клітин, функціонування дихального ланцюга мітохондрій, окислювально-відновні клітинні реакції, антиоксидантний захист, функціонування нервової та імунної систем, синтезу ДНК тощо [27, 38, 51, 86, 87]. Численними дослідженнями встановлено, що залізо є облігатним біоматеріалом, який відіграє суттєву роль у забезпеченні нормального функціонування клітин у всіх біологічних системах. Біологічна значущість заліза в організмі визначається його здатністю зворотно окислюватись і відновлюватись. Ця властивість забезпечує участь цього елемента в тканинному диханні, що є обов'язковою умовою існування будь-якої клітини на всіх етапах еволюції. Залізо як простетична група в комплексі з порфіринами входить до складу білків – хромопротеїнів, а у складі гема – до структури гемоглобіну та міоглобіну. У дослідженнях останніх років показано участь заліза в забезпеченні таких важливих процесів, як поділ клітин, клітинний і гуморальний імунітет, біосинтетичні процеси, метаболізм фізіологічно активних сполук. Залізо відіграє визначальну роль у енергетичному обміні; воно необхідне для нормального функціонування дофамінових рецепторів і нейронів мозку. Останнє в багатьох випадках проявляється аномалією поведінки людини та психічними порушеннями [14, 38]. Зазначені факти свідчать про глобальність негативних наслідків, до яких призводять порушення метаболізму заліза в людини.

З іншого боку, залізо є есенціальним елементом, який спричиняє токсичний вплив на організм за надлишкового накопичення. Так, надлишок вільного заліза призводить до локального ушкодження тканин за рахунок утворення вільних радикалів і активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо

для посилення процесів розмноження [9]. В організмі дорослої людини в середньому міститься 3–4 г заліза (близько 40 мг на 1 кг маси тіла в жінок і близько 50 мг – у чоловіків). Більша частина заліза (60 %, або більше 2 г) міститься у складі гемоглобіну, близько 9 % – у міоглобіні, 1 % – у складі гемових і негемових ферментів. У депо 25–30 % заліза зберігається у зв'язаному вигляді з білком феритином і гемосидерином [45].

У плазмі крові здорової людини міститься 4–7 мг заліза. Зменшення його вмісту спостерігається за наявності дефіциту заліза внаслідок різних патологічних станів. Натомість «нормальна» концентрація заліза у плазмі не виключає наявності латентного ЗДС [6, 31]. Крім того, на сьогодні встановлено тісний взаємозв'язок обміну заліза з метаболізмом інших мікроелементів, таких як цинк, мідь, марганець, кобальт, олово, селен, нікель, хром, молібден, йод, ванадій, фтор і кремній [24]. Тому цілком очевидно, що ЗДС слід розглядати не лише як проблему обміну заліза, а як полімікроелементоз [30].

Відповідно до запропонованої Бурлевим В. А. та співавторами (2006) класифікації виділяють три стадії ЗДС: 1) прелатентний ЗДС; 2) латентний ЗДС; 3) маніфестний ЗДС. Прелатентний ЗДС характеризується лише зниженням запасів заліза за збереження його витрат на еритропоез. Латентний ЗДС – повне виснаження запасів заліза в депо, початкові порушення еритропоезу без лабораторних ознак ЗДА. Маніфестний ЗДС, або ЗДА виникає під час зниження гемоглобінового фонду заліза та проявляється симптомами анемії та гіпосидерозу [38].

Виділяють такі форми ЗДА [19]:

- хронічна постгеморагічна ЗДА (мено-, метрорагії та інші кровотечі);
- аліментарна ЗДА;
- ЗДА за підвищеного споживання заліза: вагітність і лактація, період зростання та дозрівання організму;
- ЗДА за недостатнього вихідного рівня заліза;
- ЗДА за недостатності резорбції заліза: постгастрорезекційна й агастральна ЗДА, анентеральна й ентерогенна ЗДА;
- ЗДА за перерозподільного дефіциту заліза: інфекційні та запальні процеси, бластоматозні захворювання;
- ЗДА за порушення транспорту заліза (гіпо- й атрансферинемія).

Принципово будь-яке захворювання, яке супроводжується розвитком прихованих кровотеч, може бути причиною ЗДС. Навіть за незначної крововтрати (5–10 мл за добу, відповідно щомісячно – 200–250 мл, що складає 100–125 мг заліза) вже через 1–1,5 роки з'являються ознаки ЗДА [44]. Інфікування *H. pylori* сьогодні розглядається як незалежний чинник розвитку ЗДС, який виникає за рахунок утилізації заліза бактеріями та зменшення його всмоктування. Крім того, інфікування *H. pylori* є однією з основних причин розвитку рефрактерної до феротерапії анемії [40].

Основна кількість заліза, необхідного організму для процесів синтезу, надходить із макрофагів за його рециркуляції зі старіючих еритроцитів. При цьому безпосереднє надходження заліза через мембрану в плазму відбувається за допомогою феропортину [9].

У плазмі основну транспорту функцію заліза виконує трансферин, а основну функцію накопичення заліза – феритин. Крім того, в метаболізмі заліза бере участь лактоферин – залізов'язуючий білок нейтрофілів і епітеліальних секретів. Потреба організму в залізі для гемопоєзу, харчовий фактор і показник насичення залізом тканин є основними регуляторами виходу заліза з макрофагів і посилення чи пригнічення його абсорбції в кишечнику. Як встанов-

У плазмі крові здорової людини міститься 4–7 мг заліза. Зменшення його вмісту спостерігається за дефіцитом заліза внаслідок різних патологічних станів.

Принципово будь-яке захворювання, яке супроводжується розвитком прихованих кровотеч, може бути причиною залізодефіцитного стану. Навіть за незначної крововтрати (5–10 мл за добу, відповідно щомісячно – 200–250 мл, що складає 100–125 мг заліза) вже через 1–1,5 роки з'являються ознаки залізодефіцитної анемії.

Сьогодні велику увагу дослідників привертає поєднання хронічної серцевої недостатності з різними коморбідними станами, які значно ускладнюють її перебіг. З цієї позиції доволі проблемним виглядає поєднання хронічної серцевої недостатності з анеміями, поширеність яких серед цих пацієнтів, за різними даними, становить від 4 до 55 %.

лено впродовж останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин [26, 38, 52, 71, 90]. Зв'язок між гепсидином і метаболізмом заліза вперше встановлено С. Pigeon і співавторами (2001) [91]. У подальших дослідженнях було доведено, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції та запалення може брати участь у патогенезі анемії за хронічних і запальних захворювань [65, 82, 83, 109]. Пізніше дослідники дійшли висновку, що гепсидин здійснює ефект блокування на транспортування заліза, включаючи різні типи клітин. З іншого боку, за анемічних і гіпоксичних станів спостерігається пригнічення синтезу гепсидину, що супроводжується збільшенням засвоєння заліза як з макрофагів, так і з кишечника. Паралельно відбувається індуковане гіпоксією збільшення рівня еритропоєтину й еритропоєтичної активності, що призводить до швидкої мобілізації заліза з ретикулоендотеліальних клітин і використання його для синтезу гемоглобіну [9, 38, 82]. Таким чином, гепсидин слід розглядати як ключовий залізорегуляторний гормон, медіатор анемії за хронічних і запальних захворювань і зв'язувальну ланку між станом природного імунітету та метаболізмом заліза. Отже, слід зробити припущення, що в майбутньому можливе застосування гепсидину та його антагоністів як засобів терапії за гемохроматозу й анемії, резистентних до дії еритропоєтину [9].

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНИМ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТОМ

Однією з пріоритетних проблем сучасної медицини є хронічна серцева недостатність (ХСН), яка характеризується широкою розповсюдженістю, вкрай несприятливим прогнозом і вагомими фінансовими витратами [9, 41]. За даними національних реєстрів і епідеміологічних досліджень різних європейських країн, показник поширеності ХСН серед дорослого населення коливається від 1,5 до 5,5 % і зростає пропорційно віку, а в осіб віком понад 70 років сягає 10–15 %. Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно половина цих пацієнтів помирає впродовж 4-х років, а серед хворих із III–IV функціональним класом (ФК) смертність протягом найближчого року сягає 50 %. До 40 % пацієнтів, які потрапили у стаціонар із приводу гострої декомпенсації ХСН, вмирають впродовж року, що певною мірою перевищує показники смертності навіть у пацієнтів із гострим коронарним синдромом [10]. Незважаючи на значні досягнення в лікуванні серцево-судинних захворювань, поширеність ХСН у загальній популяції неухильно зростає, та в найближчі 20–30 років слід очікувати її збільшення щонайменше на 40–60 %.

Сьогодні велику увагу дослідників привертає поєднання ХСН із різними коморбідними станами, які значно ускладнюють її перебіг. З цієї позиції доволі проблемним виглядає поєднання ХСН з анеміями, поширеність яких серед цих пацієнтів, за різними даними, становить від 4 до 55 % [2, 20, 35, 84, 106]. Такий великий розбіг показників пояснюється відсутністю єдиного підходу щодо діагностики анемії, гендерними відмінностями у віковому та статевому складі пацієнтів, наявністю супутньої патології, зокрема хронічної ниркової недостатності, артеріальної гіпертензії (АГ), і ступенем тяжкості серцевої недостатності [20, 69, 93].

Аналіз вивчення частоти ЗДА у хворих із ХСН показує, що її питома вага серед усіх варіантів анемії, які трапляються в цих пацієнтів, складає близько 20–30 % [20, 29, 42, 48]. За іншими даними, в 73 % хворих з анемією, яка розвинулася на тлі ХСН, діагностуються ознаки залізодефіциту (ЗД) [80]. У біль-

ше ніж половини пацієнтів з анемією на тлі ХСН діагностується функціональний ЗД, який розцінюється як результат порушень метаболізму заліза внаслідок високої імунізапальної активності [96]. Наявність у значної частини хворих із ХСН функціонального ЗД призводить до розвитку мікроцитозу (середній об'єм еритроциту (MCV) < 80 мкм) і гіпохромії (середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) < 27 пг), що вимагає проведення диференціальної діагностики з абсолютним ЗД і виключення «справжньої» ЗДА [3].

Загальновизнаним критерієм абсолютного ЗД вважається зменшення рівня феритину < 30 мкг/л [85]. Проте в умовах запалення вміст феритину як гострофазового білка підвищується, що знижує його інформативність як критерію абсолютного ЗД у хворих із хронічними захворюваннями. Так, Nanas J. N. і співавтори (2006) під час дослідження пунктів кісткового мозку в 37 хворих із ХСН ІV ФК за NYHA та низькою фракцією викиду (ФВ) виявили виснаження запасів заліза в 73 % випадків. Середній рівень феритину в цих хворих становив 75 мкг/л, а у хворих без ЗД – 211 мкг/л відповідно [80]. Відповідно до цього в більшості наукових досліджень у хворих з ХСН, зокрема FERRIC-HF і FAIR-HF [50, 85], для діагностики абсолютного ЗД використовувався рівень феритину < 100 мкг/л, у той час як для діагностики функціонального ЗД – у межах 100–300 мкг/л відповідно в поєднанні зі зниженням насичення трансферину залізом (НТЗ) < 20 % (так звані «прагматичні» критерії ЗД FERRIC-HF для хворих із ХСН).

За даними Казанцевої Т. А. (2010), поширеність анемії, діагностованої за критеріями ВООЗ, у пацієнтів із систолічною ХСН ІІ–ІV ФК за NYHA складала 28,5 %. У 46 % цих хворих виявлено ЗДА. Дослідником доведено, що поширеність анемії збільшується з підвищенням ФК ХСН (у 33 % пацієнтів з ІІІ–ІV і в 15 % – з ІІ ФК відповідно) та її тривалості, збільшенням величини індексу маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ). У свою чергу тяжкість анемії асоціювалась із тривалістю ХСН і рівнем натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [23]. Автором підкреслюється пряма залежність наявності анемії з підвищеним рівнем високочутливого С-реактивного протеїну, наявністю протеїнурії та більш низькими значеннями швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і холестерину. Отже, наведені дані переконують, що ЗД є достатньо частим коморбідним станом у хворих із ХСН, а наявність ЗДА в цих пацієнтів асоціюється з більш тяжкими нейрогуморальними розладами та більш тяжким перебігом ХСН.

Досить складним питанням є визначення характеру та патофізіології анемії на тлі маніфестованої ХСН. Так, прогресивне погіршення функції нирок у хворих із ХСН (кардіоренальний синдром) призводить до зниження рівня еритропоєтину, що пояснює частий зв'язок анемії, ХСН і хронічної хвороби нирок [88]. Слід також враховувати, що серед потенційних чинників анемії за ХСН мають значення абсолютний ЗД, дефіцит вітамінів, мальабсорбція, мікрокровотрата, гемодилуція, депресія кісткового мозку, стійкість до еритропоєтину, медикаментозно зумовлене зниження активності ангіотензинової системи, а також хронічний запальний процес. Анемія за ХСН може бути пов'язана з продукцією запальних цитокінів, що призводить до зниження синтезу еритропоєтину, розвитку резистентності кісткового мозку до стимуляції [37, 43, 52, 57, 82, 88].

Натомість як найчастіші патогенетичні варіанти анемії, які трапляються у хворих із ХСН, більшість дослідників виділяють: анемію за рахунок гемодилуції (псевдоанемія); анемію хронічних захворювань (АХЗ); анемію, пов'язану з ЗД або вітамінами; анемію, пов'язану з порушенням функції нирок і зниженням продукції еритропоєтину; анемію, пов'язану з дією лікарських препаратів [63].

Серед потенційних чинників анемії за хронічної серцевої недостатності мають значення абсолютний залізодефіцит, дефіцит вітамінів, мальабсорбція, мікрокровотрата, гемодилуція, депресія кісткового мозку, стійкість до еритропоєтину, медикаментозно зумовлене зниження активності ангіотензинової системи, а також хронічний запальний процес.

Причина псевдоанемії пов'язана з ефектом «розведення» та характерна для пацієнтів із підвищеним об'ємом циркулюючої крові [47]. Анемія, що виникає в пацієнтів із хронічними захворюваннями (до яких належить і ХСН), має імунологічний механізм, пов'язаний зі збільшенням рівня прозапальних цитокінів. Низка досліджень доводить безпосередній вплив прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкінів (IL-1 α , -1 β і -6; інтерферон- γ і фактор некрозу пухлини- α) на стан гемопоєзу у хворих із ХСН. Основний «анемічний» ефект прозапальних цитокінів реалізується через механізми пригнічення синтезу еритропоєтину та розвиток функціональної гіпоферемії. Крім того, прозапальні цитокіни збільшують експресію гепсидину, який синтезується гепатоцитами, макрофагами та відіграє ключову роль у регуляції балансу та транспорту заліза [54, 59, 61, 82, 99]. Не слід забувати й про той факт, що низка прозапальних цитокінів бере безпосередню участь у ініціації прогресування міокардіальної дисфункції та ХСН, а їх рівень тісно корелює з рівнем гемоглобіну крові [54].

У патогенезі розвитку анемії за ХСН не останню роль відіграє застосування різних фармацевтичних препаратів. Стосовно цього найбільш значимими є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), використання яких супроводжується утворенням тетрапептиду – ендogenousного інгібітора еритропоєза. Фармакологічне пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи призводить до зниження рівня гематокриту, що максимально проявляється не раніше 3-го місяця від початку прийому іАПФ. Після відміни препарату наведені зміни зберігаються впродовж 3–4 місяців [33]. Натомість у інших дослідженнях не встановлено статично значимого зв'язку між застосуванням іАПФ і розвитком анемії [74].

У багатьох проведених популяційних дослідженнях указано на підвищення ризику кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (в тому числі й недиагностованих) і виникнення анемії у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи на тлі антитромбоцитарної терапії [37, 57]. Під час прийому стандартних доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (75–100 мг) або антагоністів вітаміну К (непрямі антикоагулянти) ризик кровотеч збільшується в 1,8 рази, а за призначення клопідогрелю – у 1,1 рази. Застосування подвійної антитромбоцитарної терапії супроводжується більш високими показниками відносного ризику кровотеч. Так, поєднання АСК і дипіридамолу супроводжується підвищенням геморагічного ризику в 2,3 рази; АСК і непрямих антикоагулянтів – у 5,3 рази та АСК і клопідогрелю – у 7,4 рази [94, 103].

Анемія має суттєвий вплив на розвиток і прогресування ХСН [20, 32]. Роль анемії як незалежного фактора ризику за ХСН була вивчена в багатьох дослідженнях, і наявність ЗД (навіть латентного) розглядається як несприятливий прогностичний маркер, що дублює ризик, зумовлений іншими чинниками, такими як цукровий діабет, вік, паління та низька ФВ [50, 55]. Будучи незалежним фактором несприятливого прогнозу за ХСН, анемія збільшує загальну та серцеву смертність. При цьому доведено лінійний зв'язок між смертністю та рівнем гемоглобіну/гематокриту [56]. Так, за 33 місяці спостереження за хворими з ХСН загальна смертність склала 22, 27 і 34 % відповідно до рівнів гематокриту 40–44, 35–39 і < 35 % [18].

З іншого боку, сама анемія може бути причиною зниження якості життя та виживання пацієнтів, погіршення працездатності та переносимості фізичного навантаження, сексуальної та когнітивної функцій, збільшення ризику різних ускладнень, у тому числі й летальних, а також ускладнень медикаментозної терапії (у тому числі й базисної) [20, 25]. Натомість медикаментозна

корекція анемії сприяє суттєвому покращенню самопочуття пацієнтів та їх прогнозу [60, 69, 76].

Анемія значно погіршує перебіг ХСН і сприяє її прогресуванню за рахунок негативного впливу на функцію міокарда та нирок, периферичну мікроциркуляцію та нейрогуморальні системи [21]. Крім того, наявність анемії у хворих із ХСН призводить до суттєвого погіршення симптоматики, збільшення частоти використання діуретиків, розвитку медикаментозної рефрактерності до стандартної терапії ХСН і серцевої кахексії, збільшення частоти первинної та повторної госпіталізацій [48, 100].

Так, у ретроспективному дослідженні OPTIME продемонстровано збільшення ризику смерті та частоти повторних госпіталізацій (на 12 %) за рівня гемоглобіну < 120 г/л. При цьому більш тяжкий ФК серцевої недостатності за NYHA асоціювався з більш низьким рівнем гемоглобіну та більш високим рівнем креатиніну крові [64]. За результатами мета-аналізу (проаналізовано більше 150 тис. пацієнтів із ХСН) смертність у групі з анемією практично вдвічі перевищила смертність у хворих без анемії (46,8 проти 29,5 %, $p < 0,001$) незалежно від варіанту міокардальної дисфункції [69]. Результати мета-аналізу 20 клінічних досліджень (проаналізовано близько 97 699 осіб із ХСН) підтвердили достовірну асоціацію анемії з високим ризиком смертельних наслідків, більш тяжким ФК за NYHA і більш низькою ФВ ЛШ [49].

Результати дослідження Blum M. і співавторів (2001) (аналіз 91 316 хворих, госпіталізованих із приводу гострої декомпенсації ХСН) переконують, що супутня анемія може виступати як потужний предиктор повторної госпіталізації, перевищуючи внесок супутньої АГ і ІХС. Згідно з результатами дослідження IN-CHF ризик річної летальності у хворих із ХСН і анемією склав 59 %, у той час як за даними дослідження Val-HeFT – 26 % [20]. У дослідженні RENAISSANCE (пацієнти з ФВ < 30 % і ХСН II–IV ФК) продемонстровано, що підвищення гемоглобіну на 1 г/дл у порівнянні з вихідним рівнем зменшувало ризик смерті на 15,8 % ($p = 0,0009$), а ризик смерті або госпіталізації від серцевої недостатності – на 14,2 % ($p < 0,0001$) відповідно. Крім того, використання багатфакторного аналізу показало, що анемія є значущим незалежним предиктором госпіталізації та смерті від ХСН за будь-якої її тяжкості [73]. Навіть незначне зниження гемоглобіну асоціюється з прогресуючою дилатацією ЛШ, тому логічно думати, що анемія робить вагомий внесок у прогресування ремоделювання серця в пацієнтів із ХСН і негативно впливає на їх прогноз [22].

У відносно великому ($n = 546$) проспективному дослідженні Jankowska E. A. та співавторів (2010) продемонстровано, що у хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЗД (за «прагматичними» критеріями FERRIC-HF) був значущим незалежним предиктором сумарного ризику смерті або трансплантації серця впродовж 3-х років [72]. На відміну від цих даних, Parikh A. та співавтори (2011) не виявили істотного, незалежного від інших чинників зв'язку ЗД (за тими ж критеріями) з загальною та серцево-судинною смертністю в 574 амбулаторних хворих на ХСН. Відповідно до цього очевидно, що вплив ЗД на показники смертності за ХСН потребує подальших досліджень [89].

Несприятливий вплив анемії на прогноз пацієнтів із ХСН зумовлено прогресуючим ремоделюванням міокарда ЛШ в умовах нейрогуморальної активації, перевантаження об'ємом і хронічної гіпоксії. Зміни гемодинаміки, які відбуваються в пацієнтів із хронічною анемією та які описані в сучасній літературі, носять, як правило, різноплановий характер, що залежить від багатьох чинни-

Анемія значно погіршує перебіг хронічної серцевої недостатності та сприяє її прогресуванню за рахунок негативного впливу на функцію міокарда та нирок, периферичну мікроциркуляцію та нейрогуморальні системи.

Несприятливий вплив анемії на прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зумовлено прогресуванням ремоделювання міокарда ЛШ в умовах нейрогуморальної активації, перевантаження об'ємом і хронічної гіпоксії.

ків, насамперед – від тривалості анемії та вихідного стану серцево-судинної системи, на тлі якого дебютує анемічний синдром.

У деяких експериментальних дослідженнях продемонстровано роль ЗД у розвитку діастолічної та систолічної дисфункції, гіпертрофії, дилатації та фіброзу міокарда [72]. Анемія може призводити до появи ознак серцевої недостатності навіть у пацієнтів без патології серця. Так, зміни, які відбуваються у хворих з анемією, у 89 % випадків пов'язані з ураженням ЛШ і проявляються, у першу чергу, розвитком гіпертрофії та збільшенням його маси. При цьому вираженість цих змін зростає за мірою збільшення тяжкості анемії [12]. Результати дослідження Ринчак П. І. (2010) свідчать про те, що наявність анемії у хворих із III–IV ФК за NYHA асоціюється з більш важкими порушеннями кардіогемодинаміки та функціонального стану серцево-судинної системи, більш суттєвим погіршенням функціонального статусу та якості життя пацієнтів [33].

Основним фактором компенсації анемії є збільшення серцевого викиду, що супроводжується зниженням постнавантаження та збільшенням переднавантаження, позитивними хроно- та інотропним ефектами. Зниження постнавантаження пов'язане з вазодилатацією та зменшенням внутрішньосудинного опору [13]. Зростання переднавантаження призводить до збільшення наповнення ЛШ, кінцево-діастолічного й ударного об'єму, зумовлюючи роботу серця в гіпердинамічному режимі [13, 16, 22]. Підвищення інотропної функції серця забезпечується дією катехоламінових і некатехоламінових інотропних чинників. Посилення активності симпатичної нервової системи за анемії та гіпоксична стимуляція хеморецепторів призводять до збільшення частоти серцевих скорочень [13]. Так, дослідження впливу анемії на показники центральної гемодинаміки за ХСН показало, що в переважній більшості пацієнтів (91 %) на початковому етапі відбувається інотропна стимуляція міокарда з розвитком гіперкінетичного типу кровообігу. При цьому дослідниками виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,78$, $p < 0,05$) між величиною ФВ ЛШ і рівнем гемоглобіну. Отже, звертає увагу те, що важка анемія у хворих із ХСН на етапі компенсації кровообігу викликає своєрідну ендогенну інотропну стимуляцію ЛШ, що може призводити до прогресування СН і чинити негативний вплив на прогноз цих пацієнтів [20].

У свою чергу подальша компенсаторна перебування гемодинаміки призводить до підвищення об'єму крові в ЛШ, а зростаючий кінцево-діастолічний об'єм призводить до дилатації серця. Збільшення об'єму ЛШ і підвищення скорувальної напруги в його стінці можуть зумовити більш високу енергетичну вартість роботи дилатованого серця. При цьому споживання кисню міокардом збільшується, а ефективність роботи знижується. Як відомо, коронарний кровообіг за анемії посилений, проте його резерв обмежений унаслідок зниженої кисневої ємності крові [13, 16]. Пропульсивна здатність серця знижується внаслідок виснаження резервних можливостей міокарда, відповідно до цього прогресує тяжкість клінічної картини міокардіальної дисфункції внаслідок постійного перевантаження ЛШ. Розвиток компенсаторної олігоцитемічної гіперволемії за анемії є додатковим навантаженням для міокарда, що за послаблення скорувальної функції може викликати декомпенсацію кровообігу та призводити до прогресування ХСН [13, 16, 22].

Тривале збільшення серцевого викиду за анемії призводить до ремоделювання артерій еластичного типу, яке полягає в потовщенні стінки, збільшенні жорсткості та діаметра судин. Ці зміни сприяють прогресуванню гемодинамічних порушень, погіршенню умов роботи серця та прогресуванню атеросклерозу [13].

Основним фактором компенсації анемії є збільшення серцевого викиду, що супроводжується зниженням постнавантаження та збільшенням переднавантаження, позитивними хроно- та інотропним ефектами.

Поодинокі експериментальні дані демонструють, що тривала ЗДА призводить до зменшення вмісту заліза в міокарді та асоціюється з його дисфункцією та збільшенням площі інтерстиціального фіброзу [79]. Цей факт підтверджено в 25 хворих на ХСН ІV ФК за NYHA та низькою ФВ, яким було виконано трансплантацію серця [70]. Зниження вмісту заліза, яке супроводжувалося збільшенням експресії рецепторів до трансферину та рівня НТЗ у сироватці крові, було більш значним у разі анемії.

Проте, на думку Naito Y. та співавторів (2009), дисфункція міокарда у хворих із ХСН за дефіциту заліза в міокарді носить легкий характер [79]. Основну роль у погіршенні переносимості фізичного навантаження, ймовірно, відіграють порушення функції скелетних м'язів і «негемодинамічні» наслідки посилення нейрогуморальної активації, пов'язаної з потребою у збільшенні транспорту кисню до тканин в умовах ЗДА.

Основним клінічним проявом ЗДА є м'язова слабкість, яка не спостерігається за інших видів анемії. Її відносять до проявів тканинної сидеропенії. Атрофічні зміни виникають у слизових оболонках травного каналу, органів дихання, статевих органів. Ураження слизової оболонки травного каналу – типова ознака ЗДА. Атрофічний процес також захоплює слизову оболонку губ і порожнини рота. З'являються тріщини губ і зади в кутах рота (хейлоз), зміни зубної емалі. У 25 % випадків спостерігається глосит і зміни слизової порожнини рота. Під час огляду виявляються атрофічні зміни слизової оболонки язика, іноді тріщини на кінчику та по краях, у більш важких випадках – ділянки почервоніння неправильної форми («географічний язик») і афтозні зміни. Саме ураження шлунково-кишкового є пусковим механізмом розвитку порочного кола, що сприяє подальшому розвитку ЗДА та погіршенню стану цих хворих [17]. Таким чином, ЗДА у хворих із ХСН представляє собою важливу клінічну проблему, що потребує подальшого вивчення та уточнення патогенетичних механізмів, впливу на прогноз пацієнтів і розробки оптимальних способів фармакологічної корекції.

Основним клінічним проявом залізодефіцитної анемії є м'язова слабкість, яка не спостерігається за інших видів анемії.

Як правило, у реальній клінічній практиці лікування залізодефіциту проводять лише за наявності залізодефіцитної анемії, а цільовий рівень гемоглобіну у хворих із ХСН вважають > 120 г/л.

КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Нині досить гостро стоїть питання щодо значущості ЗДА як нової терапевтичної цілі для зменшення симптомів, якості життя та прогнозу хворих із ХСН. Слід сказати, що результати досліджень із використанням препаратів заліза (феротерапія) та засобів, що стимулюють еритропоез (еритропоетинів), є доволі неоднозначними [46].

Як правило, у реальній клінічній практиці лікування ЗДА проводять лише в разі наявності ЗДА, а цільовий рівень гемоглобіну у хворих із ХСН вважають > 120 г/л [14]. Однак сучасна фармакологічна стратегія лікування ЗДА у хворих із ХСН повинна враховувати в обов'язковому порядку й характер метаболічних порушень, які виникають одночасно з порушенням обміну заліза. Патогенетично обґрунтованим є призначення, крім препаратів заліза, засобів, що чинять антигіпоксичну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію та одночасно здійснюють регульовальний вплив на обмін фізіологічно активних сполук.

Під час лікування ЗДА перевагу надають високодозовим препаратам заліза з використанням добової дози двохвалентного заліза не менше 2 мг на кг ваги пацієнта, що в середньому становить 100–300 мг елементарного заліза. При цьому підбір препарату заліза проводиться емпірично, з урахуванням переносимості препарату, особливостей перебігу ЗДА та супутніх захворювань [14, 15].

Оптимальна тактика ведення хворих із залізо-дефіцитною анемією передбачає насичувальну та підтримувальну терапію.

Оптимальна тактика ведення хворих із ЗДА передбачає насичувальну та підтримувальну терапію. Тривалість насичуваної терапії залежить від темпів приросту показників гемоглобіну, складаючи в середньому 3–4 тижні. При цьому мінімально ефективна доза вільного заліза становить не менше 100 мг (оптимальна – 150–200 мг) на добу. Ефект застосування препаратів заліза слід вважати позитивним у разі підвищення концентрації гемоглобіну в середньому на 1 г/л за добу (або в межах 20 г/л кожні 3 тижні). Найбільш ранньою ознакою позитивного ефекту лікування є зростання кількості ретикулоцитів на 4–7 день від моменту призначення препарату [8].

Гемотрансфузії не є патогенетично обґрунтованим методом лікування ЗДА, їх використовують лише за життєвими показами. Препарати для парентерального застосування часто зумовлюють алергічні реакції (у тому числі й анафілактичний шок), флебіти, інфільтрати та абсцеси в місці введення, сидероз внутрішніх органів і в рідких випадках – саркоми м'яких тканин. Парентеральне введення препаратів заліза показано лише за наявності: порушення всмоктування заліза, гастректомії, ентеритів із синдромом мальабсорбції, резекції кишок, непереносимості та неефективності пероральних засобів, загострення пептичної виразки шлунка та 12-палої кишки.

У свою чергу застосування пероральних препаратів заліза досить часто ускладнюється диспепсичними розладами (дискомфорт, нудота, іноді блювання, діарея, закрепи), що обмежує їх використання, особливо в пацієнтів похилого та старечого віку з коморбідними шлунково-кишковими захворюваннями [36]. Натомість під час порівняння ефективності пероральних і парентеральних препаратів заліза на практиці показано дещо кращий клінічний ефект за меншої кількості побічних дій саме в останніх [105, 108]. Цей факт пояснюється тим, що внутрішньовенне введення заліза гарантовано забезпечує його швидку доставку в кістковий мозок.

Так, оцінка ефективності феротерапії з застосуванням парентеральних препаратів заліза впродовж 2–3 тижнів із наступним використанням пероральних форм на тлі стандартної терапії ХСН (іАПФ, бета-адреноблокатори, діуретики, дігосин) у 72 хворих із супутнім ЗД свідчила про підвищення рівнів сироваткового заліза та гемоглобіну на 98,5 і 16,5 % відповідно ($p < 0,05$). Крім того, спостерігалось поліпшення показників центральної гемодинаміки (збільшення ФВ на 37,6 % і ударного об'єму – на 52,2 % відповідно, $p < 0,05$) і зростання толерантності до фізичного навантаження на пробі з 6-хвилинним ходінням на 49,1 % ($p < 0,05$). При цьому поліпшення показників насосної функції серця сприяло переходу ХСН на більш низький рівень ФК за NYHA лише в 10 % обстежених хворих [20].

Результати інших досліджень демонструють переконливий клінічний ефект застосування парентеральних препаратів заліза в пацієнтів із ХСН і супутньою ЗДА, що, крім достовірного збільшення рівня гемоглобіну, характеризувалося суттєвим зростанням ФВ ЛШ і функціонального стану нирок, підвищенням якості життя пацієнтів, зниженням ФК ХСН, плазмового рівня натрійуретичних пептидів і С-реактивного білка, зменшенням частоти госпіталізацій у зв'язку з епізодами гострої декомпенсації ХСН [53, 101, 104].

Першу спробу корекції ЗД (середній рівень гемоглобіну – 112 г/л, НТЗ < 20 % і феритин < 100 мкг/л) у хворих із ХСН II–III ФК і ФВ < 40 % шляхом внутрішньовенного введення сахарози заліза (200 мг/добу впродовж 17 днів) зробили Bolger A. P. і співавтори (2006) у рамках невеликого ($n = 16$) відкритого неконтрольованого дослідження. Використання внутрішньовенного шляху введення

препарату заліза було зумовлене ймовірним порушенням його всмоктування в кишечнику внаслідок гіперпродукції гепсидину в умовах хронічного запалення. При цьому застосування препаратів заліза супроводжувалося вірогідним поліпшенням якості життя, збільшенням дистанції 6-хвилинного ходіння та зменшенням середнього ФК за NYHA [53]. Аналогічні результати отримано й у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Tobill J. E. та співавторів (2007) за участі 40 хворих із ХСН і ЗД (феритин < 100 мкг/л, НТЗ < 20 %) і парентеральним застосуванням сахарози заліза [101].

Позитивні результати використання парентеральних форм заліза доведено в пацієнтів із ХСН і супутнім латентним ЗД і нормальним рівнем гемоглобіну. Так, багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження FERRIC-HF поставило більш амбітну мету – оцінити ефективність 4-місячного внутрішньовенного введення сахарози заліза 35 хворим, рівень феритину яких сягав < 100 мкг/л або був у межах 100–300 мкг/л відповідно в поєднанні зі зниженим НТЗ < 20 %. Пацієнтів було розподілено на 2 групи: 1) рівень гемоглобіну < 12,5 г/дл (група з анемією); 2) рівень гемоглобіну від 12,5 до 14,5 г/дл (група без анемії). На тілі лікування в усіх пацієнтів оцінювали толерантність до фізичного навантаження та максимальне споживання кисню за даними спіроелоергометрії (первинна кінцева точка). Позитивний результат лікування, який характеризувався зростанням толерантності до фізичного навантаження, поліпшенням функціонального стану пацієнтів, було зареєстровано в усіх 35 хворих через 4,5 місяці. Крім того, у цих пацієнтів (як у групі хворих з анемією, так і без неї) за відсутності суттєвого збільшення рівня гемоглобіну зареєстровано суттєве підвищення ФК ХСН і споживання кисню [5, 85].

У багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні FAIR-HF (n = 459) оцінювали клінічну ефективність внутрішньовенної терапії препаратом заліза (карбоксимальтоза заліза в дозі 200 мг/тиждень) у хворих із ХСН II–III ФК і зниженою ФВ і супутнім ЗД (критерії FERRIC-HF) [67]. Медикаментозну корекцію ЗД проводили за формулою Ganzoni для розрахунку кумулятивного дефіциту заліза, де кумулятивний дефіцит заліза (мг) = цільовий рівень гемоглобіну (г/дл) – фактичний рівень гемоглобіну (г/дл) $2,4 + 500$ мг. При цьому цільовий рівень гемоглобіну в людини з масою тіла понад 35 кг становить 15 г/дл, а константа 500 мг у формулі відповідає середній величині задепонованого заліза. Після усунення ЗД феротерапію не відміняли, а переходили на підтримувальну дозу 200 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні (максимально до 6-ти місяців). Лабораторний контроль пацієнтів містив також визначення показників обміну заліза (кожні 2 місяця), у разі рівня феритину > 800 мкг/л або > 500 мкг/л у поєднанні з НТЗ > 50 % або гемоглобіном > 160 г/л для уникнення ризику розвитку гемосидерозу введення карбоксимальтози заліза припиняли. За зниження рівня феритину < 400 мкг/л, НТЗ < 45 % і Hb < 160 г/л у динаміці прийом карбоксимальтози заліза відновлювали. Як засвідчили результати проведеного дослідження, через 6 місяців терапії в загальній групі хворих рівень гемоглобіну збільшився від 119 до 130 г/л, НТЗ – від 18 до 29 % і феритину – від 52 до 312 мкг/л відповідно [67]. Такі зміни супроводжувалися вірогідним поліпшенням показників якості життя та зменшенням ФК за NYHA (первинна точка), збільшенням дистанції на пробі з 6-хвилинним ходінням незалежно від рівня гемоглобіну, зменшенням частоти випадків смерті від ХСН і госпіталізації з приводу серцево-судинних причин. Натомість найбільш переконливі дані саме відносно поліпшення прогнозу пацієнтів зареєстровано в групі з ЗДА [68].

Аналіз профілю фармакологічної безпечності та переносимості парентеральних форм заліза, проведений у більшості досліджень, свідчить про високу переносимість сахарози та карбоксимальтози заліза у хворих на ХСН і ЗД. Частота серйозних побічних ефектів, зокрема реакцій гіперчутливості, активізації інфекції, тромбозів, підвищення артеріального тиску, не відрізнялася від такої у групі плацебо. Досить значна увага лікарів сьогодні приділяється новій генерації препаратів заліза, таким як карбоксимальтозатний комплекс, що характеризується більш зручним режимом введення (1 раз на тиждень) і кращим профілем безпеки відносно інших препаратів заліза. Ця форма заліза пройшла апробацію в нещодавно закінченому дослідженні FAIR-HF у пацієнтів із ХСН і ЗД.

Позитивні результати лікування були отримані й у інших дослідженнях, де оцінювали ефекти еритропоєтину як у якості монотерапії, так і в поєднанні з парентеральними препаратами заліза у хворих із ХСН і ЗД [97]. Крім того, дослідниками показано позитивний вплив цієї терапії на показники внутрішньосерцевої та центральної гемодинаміки, структурно-функціональний стан ЛШ, ФК і перебіг ХСН (спостерігали значне зниження дози сечогінних препаратів), якість життя пацієнтів, активність ендотеліальних прогеніторних клітин, зниження рівнів В-типу натрійуретичного пептиду та покращення функції нирок [62, 97]. Позитивний ефект еритропоєтину у хворих із ХСН зумовлено протидією антипроліферативному ефекту цитокінів і стимуляцією захоплення та синтезу гема клітинами-попередниками еритропоєзу [78].

Сьогодні еритропоєтин і його похідні розглядають як основні препарати для корекції тяжкої анемії за ХСН. Однак широке застосування цих засобів, крім порівняно високої вартості, стримує низка суперечливих даних, які отримано в деяких дослідженнях. Так, у невеликих (по 16–27 хворих) одноцентрових неконтрольованих дослідженнях показано достовірне зменшення ФК ХСН, підвищення якості життя, толерантності до фізичного навантаження та ФВ ЛШ у процесі лікування епоєтином альфа та дарпоєтином хворих на ХСН II–IV ФК за NYHA з ФВ < 40 % і рівнем гемоглобіну від 90 до 125 г/л [11, 75]. Натомість подальші рандомізовані подвійні сліпі дослідження з плацебоконтролем (з кількістю учасників від 41 до 319) за зареєстрованого достовірного збільшення рівня гемоглобіну не підтвердили позитивних суттєвих впливів на перебіг ХСН [102, 92, 66]. Відсутність позитивного впливу, на думку дослідників, може пояснюватись деякими несприятливими гемодинамічними ефектами, які супроводжуються підвищенням рівня гемоглобіну, а саме збільшенням в'язкості крові та загального периферичного опору судин. Крім того, слід враховувати здатність препаратів еритропоєтину пригнічувати фібриноліз [107].

Остаточну відповідь на питання про доцільність використання еритропоєтину (дарпоєтину) для поліпшення якості життя хворих на ХСН і анемію дало велике (n = 2278) подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження REDHF [77]. У дослідження ввійшли хворі зі зниженою ФВ, рівнем гемоглобіну 90–120 г/л і НТЗ < 15 %. Ефективна корекція анемії не тільки не вплинула на сумарний ризик смерті та госпіталізації через ХСН (первинна точка), а й асоціювалася з істотним підвищенням частоти тромбоемболічних подій, переважно тромбоемболії легеневої артерії. Ці дані відповідають таким у хворих з АХЗ за хронічних захворювань нирок, яких лікували препаратами еритропоєтину [102]. Крім того, у більш ранньому дослідженні CHOIR 1 432 рандомізованих пацієнтів (гемоглобін $10,1 \pm 0,9$ г/дл) на тлі застосування епоєтину та досягнення гемоглобіну 13,5 і 11,3 г/дл спостерігали підвищення відносного ризику смерті на

34 % ($p = 0,03$), інфаркту міокарда, госпіталізації з приводу СН та інсульту саме в пацієнтів із більшим рівнем гемоглобіну [98]. Таким чином, рекомендації організації NKF KDOQI 2007 року наголошують на використанні еритропоетинів для досягнення цільового рівня гемоглобіну тільки в діапазоні від 11,0 до 12,0 г/дл [81].

Досить цікаві дані наведено в результатах аналізу Silverberg D. S. і співавторів (2001), до якого увійшло 32 пацієнти з ХСН III–IV ФК, ФВ ЛШ < 40 % і рівнем гемоглобіну від 10,0 до 11,5 г/дл. Отримані дані свідчили, що через 8 місяців комбінованої терапії (епоетин у комбінації з парентеральним залізом) спостерігалось зменшення ФК ХСН за NYHA з $3,8 \pm 0,4$ до $2,2 \pm 0,7$ ($p < 0,0001$) і значне покращення ФВ ЛШ у порівнянні з плацебо [95]. Слід зауважити, що дані досліджень стосовно ефективності комбінованої терапії (еритропоетини та залізо) у хворих із ХСН доволі обмежені, оскільки наявність маніфестованої міокардіальної дисфункції слугувала критерієм виключення в більшості трайлів, які вивчали ефективність цієї комбінації [58, 107]. Натомість відповідно до рекомендацій NKF KDOQI 2007 використання еритропоетинів у комбінації з препаратами заліза слід розглядати в пацієнтів із ЗДА за наявності ХСН і супутньої хронічної хвороби нирок [81].

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Незважаючи на наявність багатьох досліджень із вивчення ефективності феротерапії у хворих із ХСН і ЗД, дані літератури виглядають доволі суперечливими. Особливу проблему для науковців і практиків складають пацієнти з латентним ЗД. Саме відносно цих пацієнтів залишаються невизначеними терміни початку та тривалості феротерапії та цільові рівні показників обміну заліза. Крім того, не достатньо вивченим є питання про те, чи може корекція ЗД надати довгостроковий ефект, впливати на процеси ремоделювання міокарда, функціональний стан і прогноз хворих із ХСН. Остаточно не з'ясовано питання доцільності використання еритропоетинів та їх комбінацій із препаратами заліза за ХСН із різними формами ЗД. З огляду на нещодавні докази причетності еритропоетинів до більш високої смертності та істотного ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень украй важливо було б продовжувати подальше вивчення цієї проблеми в багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Course peculiarities of chronic heart failure with comorbid iron deficiency. Clinical-prognostic significance of iron deficiency correction

Ivanov V. P., Kolesnik M. O., Kolesnik O. M., Ivanov Ye. I.

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Summary. Iron deficiency anemia is a frequent comorbidity of heart failure and is associated with poor outcomes. Anemia in patients with heart failure is a multifactorial and multidimensional problem. Iron deficiency anemia has been associated with older age, diabetes mellitus, chronic renal dysfunction, more advanced heart failure symptoms, lower peak exercise capacity, and worse health related quality of life metrics. Iron deficiency has also been shown to be a powerful predictor of rehospitalization rates and survival in chronic heart failure.

Currently, treatment of iron deficiency anemia of heart failure lacks clear targets and specific therapy is not defined. From this position, from the practical point of view, the combination of iron deficiency and chronic heart failure looks enough problematic. In the presented literature review it has been given literature data concerning a current condition of the iron deficiency problem, its epidemiology, reasons, iron exchange connection with other factors, were examined chronic heart failure course peculiarities among patients with comorbid iron deficiency. Current facts were given concerning clinical-prognostic effectiveness of ferrotherapy, erythropoietins and their combined use in patients with chronic heart failure and different forms of iron deficiency. It has been shown, that, despite the whole line of researches about the analysis of ferrotherapy and erythropoietins effectiveness among patients with chronic heart failure and different forms of iron deficiency, the literature data looks to some extent contradictory. The last causes further wide-ranging research of this problem.

Keywords: iron deficiency, iron deficiency anemia, chronic heart failure, iron supplements, erythropoietin.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агєєв Ф. Т. Національні рекомендації ВНТК з діагностики та лікування ХСН (третій перегляд) / Ф. Т. Агєєв, Г. П. Арутюнов, М. Г. Глезер [та ін.] // Серцева недостатність. – 2010. – № 1. – С. 52–78.
2. Амосова Е. Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией / Е. Н. Амосова, А. Л. Сидорова, В. Н. Царалунга // Серце і судини. – 2011. – № 3. – С. 71–80.
3. Амосова К. М. Залізодефіцит як нова терапевтична мета у хворих із хронічною серцевою недостатністю [Електронний ресурс] / К. М. Амосова, В. М. Царалунга // Серце і судини. – 2013. – № 4. – С. 19–26. – URL: <http://www.uf.ua/upload/iblock/266/266a792f3eccb3edac950b7531ff00a3.pdf>.
4. Андреичев Н. А. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия / Н. А. Андреичев, Л. В. Балева // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – № 3. – С. 60–65.
5. Базилевич А. Я. Огляд новин Конгресу Європейського товариства кардіологів (2014) / А. Я. Базилевич // Ліки України. – 2014. – № 7 (8). – С. 34–41.
6. Балабина Н. М. Факторы риска развития и неблагоприятного прогноза железодефицитных состояний [Электронный ресурс] / Н. М. Балабина. – 2005. – 48 с. – URL: <http://medical-diss.com/docreader/7476/a?#?page=1>.
7. Буданов П. В. Железодефицитная анемия у беременных / П. В. Буданов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 1. – С. 92–95.
8. Верткин А. Л. Лечение железодефицитной анемии и сидеропении комбинированными ферропрепаратами, содержащими фолиевую кислоту и цианокобаламин / А. Л. Верткин, О. В. Годулян, В. В. Городецкий // Фарматека. – 2005. – № 6. – С. 59–64.
9. Видиборець С. В. Механізми формування залізодефіцитних станів і сучасні підходи до призначення оральних засобів заліза / С. В. Видиборець // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 3. – С. 62–69.
10. Воронков Л. Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій [та ін.]. – Київ : [б. в.], 2012. – 52 с.
11. 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.
12. Гончарова Е. В. Структурно-функциональные показатели миокарда у больных хронической железодефицитной анемией / Е. В. Гончарова, А. В. Говорин, А. Г. Кузьмин [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 5. – С. 46–50.
13. Горенбаум В. С. Основные механизмы компенсации сердечной недостаточности при анемической миокардиодистрофии / В. С. Горенбаум, Т. В. Атаджанов // Здоровоохранение Таджикистана. – 1991. – № 4. – С. 20–23.
14. Городецкий В. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика / В. В. Городецкий, О. В. Годулян. – М. : Медпрактика-М, 2005. – 28 с.
15. Горохова С. Г. Лечение железодефицитных состояний. Все ли решено? / С. Г. Горохова // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С. 1006–1009.
16. Гороховская Г. Н. Состояние сердечно-сосудистой системы при железодефицитных анемиях / Г. Н. Гороховская, О. П. Пономаренко, Е. С. Парфенова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 1998. – № 2. – С. 34–37.

17. Дворецкий Л. И. Стратегия и тактика ведения больных железодефицитной анемией / Л. И. Дворецкий, Р. М. Заспа, Р. М. Вокалюк // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 7. – С. 445–451.
18. Дворецкий Л. И. Эндогенная инотропная стимуляция миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией / Л. И. Дворецкий, В. В. Желнов, Н. В. Дятлов // Российские медицинские вести. – 2012. – № 17 (2). – С. 40–48.
19. Демидова А. В. Анемии / А. В. Демидова. – М.: МЕДпресс информ, 2005. – 64 с.
20. Дзяк Г. В. Анемія – коморбідний стан / Г. В. Дзяк, Т. О. Перцева, В. А. Потабашній [та ін.]. – Донецьк: ІМА-прес, 2013. – 268 с.
21. Дядык А. И. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике / А. И. Дядык, А. Э. Багрий. – Донецк: Регион, 2005. – 549 с.
22. Зайчик А. Ш. Механизмы развития болезней и синдромов / А. Ш. Зайчик, А. П. Чурилов // Патофизиологические основы гематологии и онкологии. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. – С. 507.
23. Казанцева Т. А. Анемия при сердечной недостаточности: влияние на кардиоренальный статус, ее коррекция препаратами железа и кардиотропными средствами [Электронный ресурс] / Т. А. Казанцева. – 2010. – 20 с. – URL: <http://medical-diss.com/docreader/32929/a#?page=1>.
24. Клочкова-Абельянец С. А. Особенности иммунного статуса при хроническом дефиците железа / С. А. Клочкова-Абельянец // Актуальные проблемы фармакологии: материалы конференции. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2004. – С. 72–74.
25. Князькова І. І. Сучасні підходи до діагностики анемії / І. І. Князькова // Ліки України. – 2010. – № 7. – С. 52–56.
26. Левина А. А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А. А. Левина, Т. В. Казюкова, Н. В. Цветаева [и др.] // Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 67–74.
27. Малоч А. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста / А. В. Малоч, Л. А. Анастасевич, Н. Н. Филатова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5. – С. 22–27.
28. Мнушко З. Н. Сегментація потенційних споживачів лікарських препаратів заліза на підставі даних про поширеність залізодефіцитної анемії / З. Н. Мнушко, А. А. Вальдовський // Запорозький медичний журнал. – 2013. – № 4. – С. 21–24.
29. Напалков Д. Ф. Особенности обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д. Ф. Напалков, Ф. С. Панферов, Е. Н. Головенко [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 6. – С. 65–68.
30. Ожегов Е. А. Сравнительная эффективность двух терапевтических планов лечения железодефицитной анемии у детей и подростков / Е. А. Ожегов, И. С. Тарасова, А. М. Ожегов // Вопр. гематол., онкол. и иммунопатол. в педиатрии. – 2005. – № 4. – С. 21–23.
31. Погорелов В. М. Лабораторно-клиническая диагностика анемий / В. М. Погорелов, Г. И. Козинец, Л. Г. Ковалева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 173 с.
32. Преображенский Д. В. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: распространенность и клиническое значение / Д. В. Преображенский, П. А. Воробьев, Н. И. Некрасова [и др.] // Клиническая геронтология. – 2005. – № 10. – С. 40–43.
33. Ринчак П. І. Еритропоетин, метаболізм заліза та цитокіни при анемії у хворих з хронічною серцевою недостатністю [Електронний ресурс] / П. І. Ринчак. – URL: <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/986/1/Автореферат Ринчак.pdf>.
34. Румянцев А. Г. Железодефицитные состояния у подростков: частотные характеристики, клинические проявления и возможные причины / А. Г. Румянцев, В. М. Чернов, Н. С. Сметанина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2006. – № 3. – С. 32–37.
35. Сидоренко Б. А. Частота обнаружения анемии и ее причины у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, Н. И. Некрасова [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 10. – С. 68–68.
36. Смирнова Л. А. Железодефицитная анемия в практике терапевта / Л. А. Смирнова // Медицина. – 2004. – № 1. – С. 29–31.
37. Сумароков А. Б. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами / А. Б. Сумароков, Л. И. Бурячковская, И. А. Учитель // CardioСоматика. – 2011. – № 3. – С. 29–35.

38. Тихомиров А. Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе [Электронный ресурс] / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания, Е. В. Ночевкин // Трудный пациент. – 2011. – № 11. – С. 26–38. – URL: <http://t-pacient.ru/PDF/tp11-11.pdf>.
39. Третяк Н. М. Гематология / Н. М. Третяк. – Київ : Зовнішня торгівля, 2005. – 240 с.
40. Фадеенко Г. Д. Железодефицитная анемия при патологии желудочно-кишечного тракта: на заметку терапевту и гастроэнтерологу / Г. Д. Фадеенко // Здоров'я України. XXI сторіччя. – 2007. – № 4. – С. 60–61.
41. Фомин И. В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 3. – С. 112–115.
42. Царалунга В. Н. Клинико-эпидемиологический анализ распространенности и причин развития анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью / В. Н. Царалунга, Э. Л. Виноградова, Т. С. Заражевская // Лікарська справа. – 2008. – № 7–8. – С. 22–30.
43. Шилов А. М. Ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечные кровотечения и железодефицитная анемия: принципы диагностики и лечения / А. М. Шилов, А. О. Осия // Лечащий врач. – 2012. – № 5. – С. 71–75.
44. Щербинина С. П. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике / С. П. Щербинина, Е. А. Романова, А. А. Левина // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 5. – С. 23–28.
45. Энциклопедия железа [Электронный ресурс]. – [М.] : Vifor International, 2008.
46. Этингер О. А. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: роль дефицита железа и его коррекция / О. А. Этингер, О. В. Усова, Г. Е. Гендлин [и др.] // Consilium Medicum (Кардиология). – 2011. – № 5. – С. 121–127.
47. Abramov D., Cohen R. S., Katz S. D., Mancini D., Maurer M. S. (2008) Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. The American Journal of Cardiology, vol. 102, no. 8, pp. 1069–1072.
48. Anand I. S. (2008) Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. Journal of the American College of Cardiology, vol. 52, no. 7, pp. 501–511.
49. Anand I. S., McMurray J. J., Whitmore J., Warren M., Pham A., McCamish M. A., Burton P. B. (2004) Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. Circulation, vol. 110, no. 2, pp. 149–154.
50. Anker S. D. (2009) Rationale and design of finject assessment in patients with chronic heart failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anemia. European Journal of Heart Failure, vol. 11, no. 11, pp. 1084–1091.
51. Arredondo M., Nunez M. T. (2005) Iron and copper metabolism. Molecular Aspects of Medicine, vol. 26, no. 4–5, pp. 313–327.
52. Atanasiu V., Manolescu B., Stoian I. (2007) Hcpidin – central regulator of iron metabolism. European Journal of Haematology, vol. 78, no. 1, pp. 1–10.
53. Bolger A. P., Bertlett F. R., Penston H. S., O'Leary J., Pollock N., Kaprielian R., Chapman C. M. (2006) Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology, vol. 48, no. 6, pp. 1225–1227.
54. Brasse-Lagnel C., Karim Z., Letteron P., Bekri S., Bado A., Beaumont C. (2011) Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. Gastroenterology, vol. 140, no. 4, pp. 1261–1271.
55. Brownlie T. 4th, Utermohlen V., Hinton P. S., Haas J. D. (2004) Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. American Journal of Clinical Nutrition, vol. 79, pp. 437–443.
56. Caramelo C., Just S., Gil P. (2007) Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae. Revista Española de Cardiología, vol. 60, pp. 848–860.
57. Chan F. K. L., Ching J. V. L., Hung L. C. T. (2005) Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. New England Journal of Medicine, vol. 352, pp. 238–244.
58. Comín-Colet J., Ruiz S., Cladellas M., Rizzo M., Torres A., Bruguera J. A. (2009) A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. Journal of Cardiac Failure, vol. 15, no. 9, pp. 727–735.

59. Cullis J. O. (2011) Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *British Journal of Hematology*, vol. 154, no. 3, pp. 289–300.
60. de Silva R., Rigby A. S., Witte K. K., Nikitin N. P., Tin L., Goode K., Bhandari S., Clark A. L., Cleland J. G. (2006) Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *American Heart Journal*, vol. 98, no. 3, pp. 391–398.
61. Demirag M. D., Haznedaroglu S., Sancak B., Konca C., Gulbahar O., Ozturk M. A., Goker B. (2009) Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Internal Medicine*, vol. 48, no. 6, pp. 421–426.
62. Drakos S. G., Anastasiou-Nana M. I., Malliaras K. G., Nanas J. N. (2009) Anemia in chronic heart failure. *Congestive Heart Fail*, vol. 15, pp. 87–92.
63. Dunlay S. D., Weston S. A., Redfield M. M., Killian J. M., Roger V. L. (2008) Anemia and heart failure: a community study. *American Journal of Medicine*, vol. 121, no. 8, pp. 726–732.
64. Felker G. M., Shaw W. G., O'Connor C. M. (2006) Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *American Heart Journal*, vol. 151, no. 2, pp. 457–462.
65. Fleming R. E., Sly W. S. (2001) Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, no. 15, pp. 8160–8162.
66. Ghali J. K., Anand I. S., Abraham W. T., Fonarow G. C., Greenberg B., Krum H., Massie B. M., Wasserman S. M., Trotman M. L., Sun Y., Knusel B., Armstrong P. (2008) Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*, vol. 117, no. 4, pp. 526–535.
67. Gonzalez-Costello J., Comin-Colet J. (2010) Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *European Journal of Heart Failure*, vol. 12, no. 11, pp. 1159–1162.
68. Goodnough L. T., Nemeth E., Ganz T. (2010) Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*, vol. 116, no. 23, pp. 4754–4761.
69. Groenveld H. F., Januzzi J. L., Damman K., van Wijngaarden J., Hillege H. L., van Veldhuisen D. J., van der Meer P. (2008) Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and metaanalysis. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 52, no. 10, pp. 818–827.
70. Hulsmann M., Quittan M., Berger R., Crevenna R., Springer C., Nuhr M., Mörtl D., Moser P., Pacher R. (2004) Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure*, vol. 6, pp. 101–107.
71. Hunter H. N., Fulton D. B., Ganz T., Vogel H. J. (2002) The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 40, pp. 37597–37603.
72. Jankowska E. A., Rozentny P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B., Borodulin-Nadzieja L., Banasiak W., Polonski L., Filippatos G., McMurray J. J., Anker S. D., Ponikowski P. (2010) Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*, vol. 31, no. 15, pp. 1872–1880.
73. Kaldara-Papatheodorou E. E., Terrovitis J. V., Nanas J. N. (2010) Anemia in heart failure: should we supplement iron in patients with chronic heart failure? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, vol. 120, no. 9, pp. 354–360.
74. Lupón J., Urrutia A., González B., Herreros J., Altimir S., Coll R., Prats M., Rey-Joly C., Valle V. (2005) Prognostic significance of hemoglobin levels in patients with heart failure. *Revista Española de Cardiología*, vol. 58, no. 1, pp. 48–53.
75. Mancini D. M., Katz S. D., Lang C., LaManca J., Hudaihed A., Androne A. S. (2005) Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*, vol. 107, no. 2, pp. 294–299.
76. McClellan W., Aronoff S. L., Bolton W. K., Hood S., Lorber D. L., Tang K. L., Tse T. F., Wasserman B., Leiserowitz M. (2004) The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Current Medical Research and Opinion*, vol. 20, no. 9, pp. 1501–1510.
77. McMurray J. J., Anand I. S., Diaz R., Maggioni A. P., O'Connor C., Pfeffer M. A., Polu K. R., Solomon S. D., Sun Y., Swedberg K., Tendera M., van Veldhuisen D. J., Wasserman S. M., Young J. B. (2009) Design of the reduction of events with darbepoetin alfa in heart failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *European Journal of Heart Failure*, vol. 11, no. 8, pp. 795–801.
78. Means R. T., Krantz S. B. (1991) Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood*, vol. 78, no. 10, pp. 2564–2567.

-
79. Naito Y., Tsujino T., Matsumoto M., Sakoda T., Ohyanagi M., Masuyama T. (2009) Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, vol. 296, no. 3, pp. 585–593.
80. Nanas J. N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., Leonti A., Tsolakis E., Drakos S. G., Tsagalou E. P., Maroulidis G. D., Alexopoulos G. P., Kanakakis J. E., Anastasiou-Nana M. I. (2006) Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 12, pp. 2485–2489.
81. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2007) KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Available at: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_commentaries (accessed 22 January 2015).
82. Nemeth E., Tuttle M. S., Powelson J., Vaughn M. B., Donovan A., Ward D. M., Ganz T., Kaplan J. (2004) Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, vol. 306, no. 5704, pp. 2090–2093.
83. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L., Danan J. L., Bigard X., Devaux I., Beaumont C., Kahn A., Vaulont S. (2002) The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 110, no. 7, pp. 1037–1044.
84. O'Connor C., Stogh W., Gheorghiadu M., Adams K. F. (2005) *Managing acute decompensated heart failure*. Abingdon: Taylor & Francis, 589 p.
85. Okonko D. O., Grzeslo A., Witkowski T., Mandal A. K., Slater R. M., Roughton M., Folds G., Thum T., Majda J., Banasiak W., Missouri C. G., Poole-Wilson P. A., Anker S. D., Ponikowski P. (2008) Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51, no. 2, pp. 103–112.
86. Ordway A. G., Garry D. J. (2004) Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *The Journal of Experimental Biology*, vol. 207, pp. 3441–3446.
87. Ortiz E., Pasquini J. M., Thompson K., Felt B., Butkus G., Beard J., Connor J. R. (2004) Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *Journal Neuroscience Research*, vol. 77, no. 5, pp. 681–689.
88. Palazzuoli A., Gallotta M., Iovine F., Nuti R., Silverberg D. S. (2008) Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *The International Journal Clinical Practice*, vol. 62, no. 2, pp. 281–286.
89. Parikh A., Natarajan S., Lipsitz S. R., Katz S. D. (2011) Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circulation Heart Failure*, vol. 4, no. 5, pp. 559–606.
90. Park C. H., Valore E. V., Waring A. J., Ganz T. (2011) Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 11, pp. 7806–7810.
91. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P., Lortal O. (2001) A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 11, pp. 7811–7819.
92. Ponikowski P., Anker S. D., Szachniewicz J., Okonko D., Ledwidge M., Zymlinski R., Ryan E., Wasserman S. M., Baker N., Rosser D., Rosen S. D., Poole-Wilson P. A., Banasiak W., Coats A. J., McDonald K. (2007) Effect of darbepoetin alpha on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, no. 7, pp. 753–762.
93. Scrutinio D., Passantino A., Santoro D., Catanzaro R. (2011) The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *European Journal of Heart Failure*, vol. 13, no. 1, pp. 61–67.
94. Siller-Matula J. M., Huber K., Christ G., Schrör K., Kubica J., Herkner H., Jilka B. (2011) Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, vol. 92, no. 2, pp. 98–105.
95. Silverberg D. S., Wexler D., Sheps D., Blum M., Keren G., Baruch R., Schwartz D., Yachnin T., Steinbruch S., Shapira I., Laniado S., Iaina A. (2001) The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 37, no. 7, pp. 1775–1780.
96. Silverberg D., Iaina A., Wexler D., Schwartz D. (2011) Iron repletion in heart failure patients. *Hypertension*, vol. 57, pp. 381–382.

97. Silverberg D., Wexler D., Palazzuoli A., Iaina A., Schwartz D. (2009) The anemia of heart failure. *Acta Haematologica*, vol. 122, no. 2–3, pp. 109–119.
98. Singh A. K., Szczech L., Tang K. L., Barnhart H., Sapp S., Wolfson M., Reddan D. (2006) Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, vol. 355, pp. 2085–2098.
99. Skikne B. S. (2008) Serum transferrin receptor. *American Journal of Hematology*, vol. 83, no. 11, pp. 872–875.
100. Tang Y., Katz S. D. (2006) Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*, no. 113, pp. 2454–2461.
101. Toblli J. E., Lombrana A., Duarte P., Gennaro F. (2007) Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 50, no. 17, pp. 1657–1665.
102. U. S. Food and Drug Administration (2007) Information for Healthcare Professionals. Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) [Aranesp (darbepoetin), Epogen (epoetin alfa), and Procrit (epoetin alfa)]. Available at: <http://www.fda.gov/sci-hub.org/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.htm>.
103. Usman M. H., Notaro I., Nagarakanty D. J., Brahni E., Dessain S., Gracely E., Ezekowitz M. D. (2009) Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: enhanced efficacy or double trouble? *The American Journal of Cardiology*, vol. 103, no. 8, pp. 1107–1112.
104. Usmanov R. I., Zueva E. B., Silverberg D. S., Shaked M. (2008) Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *Journal of Nephrology*, vol. 21, no. 2, pp. 236–242.
105. Van Wyck D. B., Roppolo M., Martinez C. O., Mazey R. M., McMurray S. (2005) A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney International*, vol. 68, pp. 2846–2856.
106. Vertovec B., Radovancevic R., Delgado R. M., Radovancevic B., Bracey A. W., Gregoric I. D., Frazier O. H. (2009) Significance of anemia in patients with advanced heart failure receiving long-term mechanical circulatory support. *European Journal of Heart Failure*, vol. 11, no. 10, pp. 1000–1004.
107. Von Haehling S., Jankowska E. A., Ponikowski P., Anker S. D. (2011) Anemia in heart failure: an overview of current concepts. *Future Cardiology*, vol. 7, no. 1, pp. 119–129.
108. Wali A., Mushtaq A. (2002) Comparative study on efficacy, safety and compliance of intravenous iron sucrose and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anemia of pregnancy. *Journal of Pakistan Medical Association*, vol. 52, no. 9, pp. 392–395.
109. Weinstein D. A., Roy C. N., Fleming M. D., Loda M. F., Wolfsdorf J. I., Andrews N. C. (2002) Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*, vol. 100, no. 10, pp. 3776–3781.

REFERENCES

1. Aghjejev F. T., Arutjunov Gh. P., Ghlezer M. Gh., Marjejev V. Ju. (2010) Nacionaljni rekomendacii VNTK diaghnostyky ta likuvannja KhSN [The national recommendations of all-russian scientific-technical conference of diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Serceva nedostatnistj*, vol. 1, pp. 52–78. (in Ukr.)
2. Amosova Ye. N., Sidorova L. L., Tsaralunga V. N. (2011) Funktsionalnoe sostojanie serdechno-sosudistoy sistemy u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu koronarnogo geneza s soputstvuyushchey zhelezodefitsitnoy anemiej [Functional state of cardiovascular system in patients with chronic heart failure of coronary genesis and concomitant iron deficiency anemia]. *Serce i sudyny*, vol. 3, pp. 71–80. (in Russ.)
3. Amosova K. M., Tsaralunga V. M. (2013) Zalizodefitsyt yak nova terapevtychna meta u khvorykh iz khronichnoi sertsevoi nedostatnistiu [Iron deficiency as a new therapeutic purpose in patients with chronic heart failure]. *Sertse i cudyny*, vol. 4, pp. 19–26. Available at: <http://www.uf.ua/upload/iblock/266/266a792f3eccb3edac950b7531ff00a3.pdf> (accessed 8 January 2015). (in Ukr.)
4. Andreichev N. A., Baleeva L. V. (2009) Zhelezodefitsitnye sostoyaniya i zhelezodefitsitnaya anemiya [Iron deficiency and iron deficiency anemia]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*, vol. 3, pp. 60–56. (in Russ.)
5. Bazylevych A. Ja. (2014) Oghljad novyn Konghresu Jevropejskoghov tovarystva kardiologhiv (2014) [The news review of the European society of cardiology congress (2014)]. *Liky Ukrainy*, vol. 7, no. 8, pp. 34–41. (in Ukr.)

-
6. Balabina N. M. (2005) Faktory riska razvitiya i neblagopriyatnogo prognoza zhelezodefitsitnykh sostoyaniy [Risk factors for poor prognosis and iron deficiency]. *Meditsinskie dissertatsii*, p. 48. Available at: <http://medical-diss.com/docreader/7476/a?#?page=1> (accessed 16 January 2015). (in Russ.)
7. Budanov P. V. (2006) Zhelezodefitsitnaya anemiya u beremennykh [Iron deficiency anemia in pregnancy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, vol. 1, pp. 92–95. (in Russ.)
8. Vertkin A. L., Godulyan O. V., Gorodetskiy V. V. (2005) Lechenie zhelezodefitsitnoy anemii i sideropenii kombinirovannymi ferropreparatami, soderzhashchimi folievuyu kislotu i tsianokobalamin [Treatment of iron deficiency anemia and sideropenia with the help of complex ferric medicine, which contain folic acid and cyanocobalamin]. *Farmateka*, vol. 6, pp. 59–64. (in Russ.)
9. Vydyborec S. V. (2013) Mekhanizmy formuvannya zalizodefitsitnykh staniv i suchasni pidkhody do pryznachennja oralnykh zasobiv zaliza [Mechanisms of formation of iron deficiency and modern approaches to the purpose of oral iron tools]. *Reproduktivnaya endokrynologiya*, vol. 3, pp. 62–69. (in Ukr.)
10. Voronkov L. H., Amosova K. M., Bahrii A. E., Dziak H. V., Diadyk O. I., Zharinov O. Y., Kovalenko V. M., Korkushko O. V., Nesukai O. H., Rudyk Yu. S., Parkhomenko O. M. (2012) *Rekomendatsii z diahnostyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti* [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. Kyiv, p. 52. (in Ukr.)
11. Voronkov L. H. (2005) Khronichna sertseva nedostatnist u khvorykh pokhyloho viku: osoblyvosti patohenezu, diahnostyky ta farmakoterapii [Clinical and epidemiological analysis of the prevalence and causes of anemia in patients with chronic heart failure]. *Sertse i sudyny*, vol. 2, pp. 89–96. (in Ukr.)
12. Goncharova Ye. V., Govorin A. V., Kuzmin A. G., Barkan V. S., Filev A. P. (2008) Strukturno-funktsionalnye pokazateli miokarda u bolnykh khronicheskoy zhelezodefitsitnoy anemiiy [Structural-functional parameters of the myocardium in patients with chronic iron deficiency anemia]. *Kardiologiya*, vol. 5, pp. 46–50. (in Russ.)
13. Gorenbaum B. C., Atadzhanyan T. V. (1991) Osnovnye mekhanizmy kompensatsii serdechnoy nedostatochnosti pri anemicheskoy miokardiodistrofii [Basic mechanisms of heart failure compensation with anemic cardiomyopathy]. *Zdravookhraneniye Tadzhikistana*, vol. 4, pp. 20–23. (in Russ.)
14. Gorodetskiy V. V., Godulyan O. V. (2005) *Zhelezodefitsitnye sostoyaniya i zhelezodefitsitnaya anemiya: lechenie i diagnostika* [Treatments and diagnosis for iron deficiency and iron deficiency anemia]. Moscow: Medpraktika-M, 28 p. (in Russ.)
15. Gorokhova S. G. (2004) Lechenie zhelezodefitsitnykh sostoyaniy. Vse li resheno? [Treatment of iron deficiency. Is every thing settled?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, vol. 7, pp. 1006–1009. (in Russ.)
16. Gorokhovskaya G. N., Ponomarenko O. P., Parfenova Ye. S. (1998) Sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy pri zhelezodefitsitnykh anemiyakh [The condition of the cardiovascular system with iron deficiency anemia]. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*, vol. 2, pp. 34–37. (in Russ.)
17. Dvoretzkiy L. I., Zaspas R. M., Vokalyuk R. M. (2008) Strategiya i taktika vedeniya bolnykh zhelezodefitsitnoy anemiiy [Treatment strategies and tactics for patients with iron-deficiency anemia]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, vol. 7, pp. 445–451. (in Russ.)
18. Dvoretzkiy L. I., Zhelnov V. V., Dyatlov N. V. (2012) Endogennaya inotropnaya stimulyatsiya miokarda u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu i anemiiy [Endogenous inotropic stimulation of the myocardium in patients with chronic heart failure and anemia]. *Rossiyskiy meditsinskiy vestnik*, vol. 17, no. 2, pp. 40–48. (in Russ.)
19. Demidova A. V. (2006) *Anemii* [Anaemias]. Moscow: MEDpress-inform, 64 p. (in Russ.)
20. Dzjak Gh. V., Pertseva T. O., Potabashnii V. A., Kuzmina A. P. (2013) *Anemiya – komorbidnyy stan* [Anaemia it is a comorbid state]. Donetsk: IMA-pres, 268 p. (in Ukr.)
21. Dyadyk A. I., Bagriy A. E. (2005) *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost v sovremennoy klinicheskoy praktike* [Congestive heart failure in modern clinical practice]. Donetsk: Region, 549 p. (in Ukr.)
22. Zaychik A. Sh., Churilov L. P. (2005) *Mekhanizmy razvitiya bolezney i sindromov* [Mechanisms of disease and syndromes]. Saint Petersburg: ELBI-SPb, p. 507. (in Russ.)
23. Kazantseva T. A. (2010) Anemiya pri serdechnoy nedostatochnosti: vliyanie na kardiorenalnyy status, ee korektsiya preparatami zheleza i kardiotropnymi sredstvami [Anemia in heart failure: influence on cardiorenal status, its correction with ferrum and cardiotropic drugs]. *Meditsinskie dissertatsii*, p. 20. Available at: <http://medical-diss.com/docreader/32929/a?#?page=1> (accessed 16 January 2015). (in Russ.)
24. Klochkova-Abelyants S. A. (2004) Osobennosti immunnogo statusa pri khronicheskom defitsite zheleza [Features of the immune status in chronic iron deficiency]. *Proceedings of the Aktualnye problemy farmakologii* (Russia, Tomsk, 2004).

Tomsk: Izd-vo Tomskogo universiteta, pp. 72–74. (in Russ.)

25. Knjazikova I. I. (2010) Suchasni pidkhody do diagnosyky anemij [Current approaches to diagnosis of anemia]. *Liky Ukrainy*, vol. 7, pp. 52–56. (in Ukr.)

26. Levina A. A., Kazyukova T. V., Tsvetaeva N. V., Sergeeva A. I., Mamukova Yu. I., Romanova Ye. A., Tsybul'skaya M. M. (2008) Gepsidin kak regul'yator gomeostaza zheleza [Hepcidin as a regulator of iron homeostasis]. *Pediatrica*, vol. 1, pp. 67–74. (in Russ.)

27. Malkoch A. V., Anastasevich L. A., Filatova N. N. (2013) Zhelezodefitsitnye sostoyaniya i zhelezodefitsitnaya anemiya u zhenshchin detorodnogo vozrasta [Iron deficiency and iron deficiency anemia among women of child bearing age]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*, vol. 5, pp. 22–27. (in Russ.)

28. Mnushko Z. N., Val'dovskiy A. A. (2013) Seghmentaciya potencijnykh spozhyvachiv likarskykh preparativ zaliza na pidstavi danykh pro poshyrenist' zalizodeficytnoji anemiji [Segmentation of the potential consumers of ferric medicines based on data of iron deficiency anemia prevalence]. *Zaporozhskiy medycynskiy zhurnal*, vol. 4, pp. 21–24. (in Ukr.)

29. Napalkov D. F., Panferov F. S., Golovenko Ye. N., Sulimov V. A., Levina A. A., Mamukova Yu. I. (2009) Osobennosti obmena zheleza u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu [Features of iron metabolism in patients with chronic heart failure]. *Serdechnaya nedostatochnost*, vol. 6, pp. 65–68. (in Russ.)

30. Ozhegov Ye. A., Tarasova I. S., Ozhegov A. M. (2005) Sravnitel'naya effektivnost' dvukh terapevticheskikh planov lecheniya zhelezodefitsitnoy anemii u detey i podrostkov [Comparative efficiency of two therapeutical treatment plans for the treatment of iron deficiency anemia among children and adolescents]. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii*, vol. 4, pp. 1–23. (in Russ.)

31. Pogorelov V. M. (2004) *Laboratorno-klinicheskaya diagnostika anemiy* [Laboratory and clinical diagnosis of anemias]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 173 p. (in Russ.)

32. Preobrazhenskiy D. V., Vorobev P. A., Nekrasova N. I. (2005) Anemiya u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu: rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie [Anemia in patients with chronic heart failure: clinical significance and prevalence]. *Klinicheskaya gerontologiya*, vol. 10, pp. 40–43. (in Russ.)

33. Rynchak P. I. (2010) Erythropoetyn, metabolizm zaliza ta tsytokiny pry anemii u khvorykh z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu [Erythropoietin, iron metabolism and cytokines in cases of anemia in patients with chronic heart failure]. *Kharkiv National Medical University Repository*, p. 21. Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/986/1/Автореферат Ринчак.pdf>. (accessed 8 January 2015). (in Ukr.)

34. Rumyantsev A. G., Chernov V. M., Smetanina N. S., Tarasova I. S., Gracheva L. A., Chechel'nitskaya S. M., Kazanets Ye. G., Karamyan N. A., Kovrigina Ye. S., Kuznetsova Yu. V., Krasilnikova M. V., Ayvazova D. Kh., Mazova A. V. (2006) Zhelezodefitsitnye sostoyaniya u podrostkov: chastotnye kharakteristiki, klinicheskie proyavleniya i vozmozhnye prichiny [Iron deficiency among adolescents: frequency characteristics, clinical presentations and possible causes]. *Gematologiya i transfuziologiya*, vol. 3, pp. 32–37. (in Russ.)

35. Sidorenko B. A., Preobrazhenskiy D. V., Nekrasova N. I., Tarykina Ye. V., Yermakova T. A., Vyshinskaya I. D. (2007) Chastota obnaruzheniya anemii i ee prichiny u gositalizirovannykh bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu [Frequency of detection of anemia and its causes among hospitalized patients with chronic heart failure]. *Kardiologiya*, vol. 10, pp. 68–68. (in Russ.)

36. Smirnova L. A. (2004) Zhelezodefitsitnaya anemiya v praktike terapevta [Iron deficiency anemia in the practice of the therapist]. *Meditsina*, vol. 1, pp. 29–31. (in Russ.)

37. Sumarov A. B., Buryachkovskaya L. I., Uchitel I. A. (2011) Krovotecheniya u bolnykh s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa pri provedenii terapii antiagregantami [Bleeding in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy]. *CardioSomatika*, vol. 3, pp. 29–35. (in Russ.)

38. Tikhomirov A. L., Sarsaniya S. I., Nochevkin Ye. V. (2011) Nekotorye aspekty diagnostiki i lecheniya zhelezodefitsitnykh sostoyaniy v prakticheskoy deyatel'nosti na sovremennom etape [Some aspects of diagnosis and treatment of iron deficiency in practice at the present stage]. *Trudnyy patsient*, vol. 11, no. 9, pp. 26–38. Available at: <http://t-pacient.ru/PDF/tp11-11.pdf> (accessed 8 January 2015). (in Russ.)

39. Tretiak N. M. (2005) *Hematologiya* [Hematology]. Kyiv: Zovnishnia torhivlia, 240 p. (in Ukr.)

40. Fadeenko G. D. (2007) Zhelezodefitsitnaya anemiya pri patologii zheludочно-kishechnogo trakta: na zametku terapevtu i gastroenterologu [Iron deficiency anemia in the gastrointestinal tract pathology: a note for the physician and gastroenterologist]. *Zdorovia Ukrainy. XXI storichchia*, vol. 4, pp. 60–61. (in Russ.)

-
41. Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T. (2006) Rasprostranennost khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Yevropeyskoy chasti Rossiyskoy Federatsii [The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation]. *Serdechnaya nedostatochnost*, vol. 3, pp. 112–115. (in Russ.)
42. Tsaralunga V. N., Vinogradova E. L., Zarazhevskaya T. S. (2008) Kliniko-epidemiologicheskii analiz rasprostranennosti i prichin razvitiya anemii u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu [Clinico-epidemiological analysis of the prevalence and causes of anemia in patients with chronic heart failure]. *Likarska sprava*, vol. 7–8, pp. 22–30. (in Russ.)
43. Shilov A. M., Osiya A. O. (2012) Ishemicheskaya bolezn serdtsa, zheludochno-kishechnye krvotecheniya i zhelezo-defitsitnaya anemiya: printsipy diagnostiki i lecheniya [Ischemic heart disease, gastrointestinal bleeding and iron deficiency anemia: principles of diagnosis and treatment]. *Lechashchiy vrach*, vol. 5, pp. 71–75. (in Russ.)
44. Shcherbinina S. P., Romanova Ye. A., Levina A. A. (2005) Diagnosticheskoe znachenie kompleksnogo issledovaniya pokazateley metabolizma zheleza v klinicheskoy praktike [Diagnostic value of a comprehensive study of indicators of iron metabolism in clinical practice]. *Gematologiya i transfuziologiya*, vol. 5, pp. 23–28. (in Russ.)
45. Vifor International (2008) *Entsiklopediya zheleza* [Iron Encyclopedia]. Moscow (published on CD-ROM). (in Russ.)
46. Etinger O. A., Usova O. V., Gendlin G. Ye., Storozhakov G. I. (2011) Anemiya u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu: rol defitsita zheleza i ego korrektsiya [Anemia in patients with chronic heart failure: the role of iron deficiency and its correction]. *Consilium Medicum (Kardiologiya)*, vol. 5, pp. 121–127. (in Russ.)
47. Abramov D., Cohen R. S., Katz S. D., Mancini D., Maurer M. S. (2008) Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *The American Journal of Cardiology*, vol. 102, no. 8, pp. 1069–1072.
48. Anand I. S. (2008) Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 52, no. 7, pp. 501–511.
49. Anand I. S., McMurray J. J., Whitmore J., Warren M., Pham A., McCamish M. A., Burton P. B. (2004) Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*, vol. 110, no. 2, pp. 149–154.
50. Anker S. D. (2009) Rationale and design of finject assessment in patients with chronic heart failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anemia. *European Journal of Heart Failure*, vol. 11, no. 11, pp. 1084–1091.
51. Arredondo M., Nunez M. T. (2005) Iron and copper metabolism. *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 26, no. 4–5, pp. 313–327.
52. Atanasiu V., Manolescu B., Stoian I. (2007) Hcpidin – central regulator of iron metabolism. *European Journal of Haematology*, vol. 78, no. 1, pp. 1–10.
53. Bolger A. P., Bertlett F. R., Penston H. S., O'Leary J., Pollock N., Kaprielian R., Chapman C. M. (2006) Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 6, pp. 1225–1227.
54. Brasse-Lagnel C., Karim Z., Letteron P., Bekri S., Bado A., Beaumont C. (2011) Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology*, vol. 140, no. 4, pp. 1261–1271.
55. Brownlie T. 4th, Utermohlen V., Hinton P. S., Haas J. D. (2004) Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 79, pp. 437–443.
56. Caramelo C., Just S., Gil P. (2007) Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae. *Revista Española de Cardiología*, vol. 60, pp. 848–860.
57. Chan F. K. L., Ching J. V. L., Hung L. C. T. (2005) Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *New England Journal of Medicine*, vol. 352, pp. 238–244.
58. Comín-Colet J., Ruiz S., Cladellas M., Rizzo M., Torres A., Bruguera J. A. (2009) A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *Journal of Cardiac Failure*, vol. 15, no. 9, pp. 727–735.
59. Cullis J. O. (2011) Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *British Journal of Hematology*, vol. 154, no. 3, pp. 289–300.
60. de Silva R., Rigby A. S., Witte K. K., Nikitin N. P., Tin L., Goode K., Bhandari S., Clark A. L., Cleland J. G. (2006) Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *American Heart Journal*, vol. 98, no. 3, pp. 391–398.

61. Demirag M. D., Haznedaroglu S., Sancak B., Konca C., Gulbahar O., Ozturk M. A., Goker B. (2009) Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Internal Medicine*, vol. 48, no. 6, pp. 421–426.
62. Drakos S. G., Anastasiou-Nana M. I., Malliaras K. G., Nanas J. N. (2009) Anemia in chronic heart failure. *Congestive Heart Fail*, vol. 15, pp. 87–92.
63. Dunlay S. D., Weston S. A., Redfield M. M., Killian J. M., Roger V. L. (2008) Anemia and heart failure: a community study. *American Journal of Medicine*, vol. 121, no. 8, pp. 726–732.
64. Felker G. M., Shaw W. G., O'Connor C. M. (2006) Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *American Heart Journal*, vol. 151, no. 2, pp. 457–462.
65. Fleming R. E., Sly W. S. (2001) Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, no. 15, pp. 8160–8162.
66. Ghali J. K., Anand I. S., Abraham W. T., Fonarow G. C., Greenberg B., Krum H., Massie B. M., Wasserman S. M., Trotman M. L., Sun Y., Knusel B., Armstrong P. (2008) Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*, vol. 117, no. 4, pp. 526–535.
67. Gonzalez-Costello J., Comin-Colet J. (2010) Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *European Journal of Heart Failure*, vol. 12, no. 11, pp. 1159–1162.
68. Goodnough L. T., Nemeth E., Ganz T. (2010) Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*, vol. 116, no. 23, pp. 4754–4761.
69. Groeneweld H. F., Januzzi J. L., Damman K., van Wijngaarden J., Hillege H. L., van Veldhuisen D. J., van der Meer P. (2008) Anemia and mortality in heartfailure patients a systematic review and metaanalysis. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 52, no. 10, pp. 818–827.
70. Hulsmann M., Quittan M., Berger R., Crevenna R., Springer C., Nuhr M., Mörtl D., Moser P., Pacher R. (2004) Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure*, vol. 6, pp. 101–107.
71. Hunter H. N., Fulton D. B., Ganz T., Vogel H. J. (2002) The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 40, pp. 37597–37603.
72. Jankowska E. A., Rozentny P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B., Borodulin-Nadzieja L., Banasiak W., Polonski L., Filippatos G., McMurray J. J., Anker S. D., Ponikowski P. (2010) Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*, vol. 31, no. 15, pp. 1872–1880.
73. Kaldara-Papatheodorou E. E., Terrovitis J. V., Nanas J. N. (2010) Anemia in heartfailure: should we supplement iron in patients with chronic heart failure? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, vol. 120, no. 9, pp. 354–360.
74. Lupón J., Urrutia A., González B., Herreros J., Altimir S., Coll R., Prats M., Rey-Joly C., Valle V. (2005) Prognostic significance of hemoglobin levels in patients with heart failure. *Revista Española de Cardiología*, vol. 58, no. 1, pp. 48–53.
75. Mancini D. M., Katz S. D., Lang C., LaManca J., Hudaihed A., Androne A. S. (2005) Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*, vol. 107, no. 2, pp. 294–299.
76. McClellan W., Aronoff S. L., Bolton W. K., Hood S., Lorber D. L., Tang K. L., Tse T. F., Wasserman B., Leiserowitz M. (2004) The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Current Medical Research and Opinion*, vol. 20, no. 9, pp. 1501–1510.
77. McMurray J. J., Anand I. S., Diaz R., Maggioni A. P., O'Connor C., Pfeffer M. A., Polu K. R., Solomon S. D., Sun Y., Swedberg K., Tendera M., van Veldhuisen D. J., Wasserman S. M., Young J. B. (2009) Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *European Journal of Heart Failure*, vol. 11, no. 8, pp. 795–801.
78. Means R. T., Krantz S. B. (1991) Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood*, vol. 78, no. 10, pp. 2564–2567.
79. Naito Y., Tsujino T., Matsumoto M., Sakoda T., Ohyanagi M., Masuyama T. (2009) Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, vol. 296, no. 3, pp. 585–593.
80. Nanas J. N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., Leonti A., Tsolakis E., Drakos S. G., Tsalgou E. P., Maroulidis G. D., Alexopoulos G. P., Kanakakis J. E., Anastasiou-Nana M. I. (2006) Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 12, pp. 2485–2489.

-
81. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2007) *KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target*. Available at: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_commentaries (accessed 22 January 2015).
82. Nemeth E., Tuttle M. S., Powelson J., Vaughn M. B., Donovan A., Ward D. M., Ganz T., Kaplan J. (2004) Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, vol. 306, no. 5704, pp. 2090–2093.
83. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L., Danan J. L., Bigard X., Devaux I., Beaumont C., Kahn A., Vaulont S. (2002) The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 110, no. 7, pp. 1037–1044.
84. O'Connor C., Stogh W., Gheorghiade M., Adams K. F. (2005) *Managing acute decompensated heart failure*. Abingdon: Taylor & Francis, 589 p.
85. Okonko D. O., Grzeslo A., Witkowski T., Mandal A. K., Slater R. M., Roughton M., Folds G., Thum T., Majda J., Banasiak W., Missouris C. G., Poole-Wilson P. A., Anker S. D., Ponikowski P. (2008) Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51, no. 2, pp. 103–112.
86. Ordway A. G., Garry D. J. (2004) Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *The Journal of Experimental Biology*, vol. 207, pp. 3441–3446.
87. Ortiz E., Pasquini J. M., Thompson K., Felt B., Butkus G., Beard J., Connor J. R. (2004) Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *Journal Neuroscience Research*, vol. 77, no. 5, pp. 681–689.
88. Palazzuoli A., Gallotta M., Iovine F., Nuti R., Silverberg D. S. (2008) Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *The International Journal Clinical Practice*, vol. 62, no. 2, pp. 281–286.
89. Parikh A., Natarajan S., Lipsitz S. R., Katz S. D. (2011) Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circulation Heart Failure*, vol. 4, no. 5, pp. 559–606.
90. Park C. H., Valore E. V., Waring A. J., Ganz T. (2011) Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 11, pp. 7806–7810.
91. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P., Loréal O. (2001) A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 11, pp. 7811–7819.
92. Ponikowski P., Anker S. D., Szachniewicz J., Okonko D., Ledwidge M., Zymlinski R., Ryan E., Wasserman S. M., Baker N., Rosser D., Rosen S. D., Poole-Wilson P. A., Banasiak W., Coats A. J., McDonald K. (2007) Effect of darbepoetin alpha on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, no. 7, pp. 753–762.
93. Scrutinio D., Passantino A., Santoro D., Catanzaro R. (2011) The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *European Journal of Heart Failure*, vol. 13, no. 1, pp. 61–67.
94. Siller-Matula J. M., Huber K., Christ G., Schrör K., Kubica J., Herkner H., Jilma B. (2011) Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, vol. 92, no. 2, pp. 98–105.
95. Silverberg D. S., Wexler D., Sheps D., Blum M., Keren G., Baruch R., Schwartz D., Yachnin T., Steinbruch S., Shapira I., Laniado S., Iaina A. (2001) The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 37, no. 7, pp. 1775–1780.
96. Silverberg D., Iaina A., Wexler D., Schwartz D. (2011) Iron repletion in heart failure patients. *Hypertension*, vol. 57, pp. 381–382.
97. Silverberg D., Wexler D., Palazzuoli A., Iaina A., Schwartz D. (2009) The anemia of heart failure. *Acta Haematologica*, vol. 122, no. 2–3, pp. 109–119.
98. Singh A. K., Szczech L., Tang K. L., Barnhart H., Sapp S., Wolfson M., Reddan D. (2006) Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, vol. 355, pp. 2085–2098.
99. Skikne B. S. (2008) Serum transferrin receptor. *American Journal of Hematology*, vol. 83, no. 11, pp. 872–875.

100. Tang Y., Katz S. D. (2006) Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*, no. 113, pp. 2454–2461.
101. Toblli J. E., Lombrana A., Duarte P., Gennaro F. (2007) Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 50, no. 17, pp. 1657–1665.
102. U. S. Food and Drug Administration (2007) *Information for Healthcare Professionals. Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) [Aranesp (darbepoetin), Epogen (epoetin alfa), and Procrit (epoetin alfa)]*. Available at: <http://www.fda.gov/sci-hub.org/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.htm>.
103. Usman M. H., Notaro I., Nagarakanty D. J., Brahni E., Dessain S., Gracely E., Ezekowitz M. D. (2009) Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: enhanced efficacy or double trouble? *The American Journal of Cardiology*, vol. 103, no. 8, pp. 1107–1112.
104. Usmanov R. I., Zueva E. B., Silverberg D. S., Shaked M. (2008) Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *Journal of Nephrology*, vol. 21, no. 2, pp. 236–242.
105. Van Wyck D. B., Roppolo M., Martinez C. O., Mazey R. M., McMurray S. (2005) A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney International*, vol. 68, pp. 2846–2856.
106. Vertovec B., Radovancevic R., Delgado R. M., Radovancevic B., Bracey A. W., Gregoric I. D., Frazier O. H. (2009) Significance of anemia in patients with advanced heart failure receiving long-term mechanical circulatory support. *European Journal of Heart Failure*, vol. 11, no. 10, pp. 1000–1004.
107. Von Haehling S., Jankowska E. A., Ponikowski P., Anker S. D. (2011) Anemia in heart failure: an overview of current concepts. *Future Cardiology*, vol. 7, no. 1, pp. 119–129.
108. Wali A., Mushtaq A. (2002) Comparative study on efficacy, safety and compliance of intravenous iron sucrose and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anemia of pregnancy. *Journal of Pakistan Medical Association*, vol. 52, no. 9, pp. 392–395.
109. Weinstein D. A., Roy C. N., Fleming M. D., Loda M. F., Wolfsdorf J. I., Andrews N. C. (2002) Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*, vol. 100, no. 10, pp. 3776–3781.

Рецензент: Кузьміна Н. В., д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Стаття надійшла в редакцію 24.03.2015 р.