

С.П. СидорукХусейн Ал-Али,
Госпиталь, Аль-Ахса,
Саудовская Аравия**Е.Б. Петрова**УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь**Н.П. Митьковская**УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Анемия

при сердечно-сосудистых заболеваниях

УДК:616.1-06:616.155.194

Ключевые слова: анемия, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, дефицит железа, карбоксимальтоза.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Сидорук С.П., Петрова Е.Б., Митьковская Н.П. Анемия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2017, Т. 1, №1, С. 38–45.

Анемия часто встречается у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы: может наблюдаться у трети пациентов с застойной сердечной недостаточностью и у 10–20% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Причины анемии при болезнях сердца многофакторны и могут включать хроническое воспаление, абсолютный или функциональный дефицит железа, недостаточную выработку и активность эритропоэтина, гемоделицию, нарушения функции почек. Гемодинамические и негемодинамические изменения вследствие анемии при наличии сопутствующих хронических болезней сердца вносят вклад в увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений. Анемия является независимым

фактором риска неблагоприятного исхода при сердечно-сосудистых заболеваниях и, вероятно, является как медиатором, так и маркером неблагоприятного прогноза. Лечение анемии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может включать эритропоэтины, переливание крови и прием препаратов железа.

Дефицит железа стал новой терапевтической мишенью. Внутривенное назначение карбоксимальтозы железа – приоритетное направление, призванное повысить качество лечения пациентов с симптоматической систолической сердечной недостаточностью при наличии железодефицитного состояния с анемией или без для уменьшения симптомов сердечной недостаточности, улучшения переносимости физической нагрузки и качества жизни.

S.P. SidarukHussain Al Ali Hospital,
Al-Ahsa, Saudi Arabia**E.B. Petrova**Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus**N.P. Mitkovskaya**Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Anemia

in Cardiovascular Diseases

Key words: anemia, cardiovascular disease, ischemic heart disease, arterial hypertension, iron deficiency, ferric carboxymaltose.

FOR REFERENCES. Sidaruk S.P., Petrova, E.B., Mitkovskaya, N.P. Anemia in Cardiovascular Diseases. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2017, vol. 1, no. 1, pp. 32–45.

Anemia is common in patients with heart disease and occurs in one third of patients with congestive heart failure and 10% to 20% of patients with coronary heart disease. The cause of anemia in heart disease is multifactorial and may

include chronic inflammation, absolute and functional iron deficiency, impaired production and activity of erythropoietin, hemodilution, renal dysfunction. Hemodynamic and non-hemodynamic changes in anemia in the presence of chronic heart disease contribute to a high

incidence of cardiovascular complications. Anemia is an independent risk factor for cardiovascular disease outcomes and probably acts as a mediator and a marker of a poor prognosis. The treatment for anemia in patients with heart disease includes erythropoiesis-stimulating agents, red blood cell transfusion and iron replacement.

Iron deficiency became a new therapeutic target and intravenous ferric carboxymaltose should be considered in a symptomatic patient with systolic heart failure and iron deficiency in order to alleviate heart failure symptoms and improve exercise capacity and quality of life.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире. Многие пациенты с сердечно-сосудистой патологией страдают анемией в результате острых или хронических сопутствующих состояний. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения термин «анемия» раскрывается как состояние, при котором наблюдается согласно гендерной принадлежности снижение концентрации гемоглобина в крови: у женщин – менее 120 г/л и менее 130 г/л у мужчин. Анемия является важной проблемой практического здравоохранения, так как влияет на качество жизни, смертность и является частой причиной обращения к врачу.

Во всем мире анемией страдают 1,62 миллиарда людей, что составляет 24,8% от общего населения планеты. Наиболее часто анемии подвержены дети дошкольного возраста (47%), а реже всего – мужчины (12,7%). В половине случаев причиной анемии является дефицит железа [1]. Недостаток железа не только нарушает образование эритроцитов, но и ухудшает клеточные функции, связанные с мышечным метаболизмом, влияет на функцию митохондрий, нейротрансмиттеров, синтез ДНК и иммунную систему [2]. Частота анемии увеличивается с возрастом, что делает ее частым спутником сердечно-сосудистых катастроф. Анализ литературных источников продемонстрировал, что анемия является независимым предиктором кардиоваскулярных заболеваний и неблагоприятных исходов [3].

Влияние анемии на сердечно-сосудистую систему

Для оценки патологического влияния снижения концентрации уровня гемоглобина в крови на кардиоваскулярные риски

необходимо рассмотреть физиологическую реакцию организма на анемию. Основными факторами, ответственными за газообмен, выступают: интенсивность кровотока и его распределение, потребление кислорода клетками, оксигенация крови. Гипоксия при анемии компенсируется каскадом гемодинамических и гемодинамически не ассоциированных механизмов, таких как активация продукции эритропоэтина, повышение тканевой утилизации кислорода. Реализация основных гемодинамических факторов достигается путем повышения контрактильной способности миокарда, уменьшения постнагрузки, увеличения преднагрузки, реализацией положительного ино- и хронотропных эффектов. Повышение продукции оксида азота, индуцированная гипоксией вазодилатация и снижение вязкости крови являются причиной уменьшения сосудистого сопротивления и приводят к снижению постнагрузки. Хроническая анемия стимулирует ангиогенез и образование новых мелких сосудов. Развитие коллатералей и микроциркуляторного русла способствует снижению постнагрузки. Повышение венозного возврата (преднагрузки) и кровенаполнения левого желудочка способствуют увеличению конечного диастолического объема и фракции выброса левого желудочка. При кратковременной анемии эти изменения обратимы, при хронизации процесса – приводят к ремоделированию с формированием эссенциальной гипертрофии миокарда левого желудочка, как и при других формах объёмных перегрузок.

Увеличение сердечного выброса в свою очередь способствует развитию артериального ремоделирования центральных сосудов эластического типа, таких как аорта и общие сонные артерии, за счёт увеличения просвета и компенсаторного утолщения комплекса интима-медии. Как следствие – повышение систолического давления и инерции, большая масса крови попадает в дилатированную

артериальную систему. Активация симпатической нервной системы усиливает контрактильность левого желудочка и увеличивает частоту сердечных сокращений. В присутствии хронических заболеваний сердца эти дополнительные эффекты, опосредованные анемией, способствуют увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений [4].

Анемия при артериальной гипертензии

Нормохромная анемия – нередкая находка у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), и чаще встречается при неконтролируемой гипертензии. Низкий уровень гемоглобина ассоциируется с плохим контролем артериального давления и является индикатором повышенного сердечно-сосудистого риска [5]. Согласно литературным данным, пациенты, страдающие АГ с сопутствующей анемией, имеют более высокие значения среднесуточного, ночного и недостаточное снижение ночного систолического артериального давления по сравнению с теми, у которых наблюдался нормальный уровень гемоглобина. У пациентов с анемией также прослеживается тенденция к увеличению среднесуточных значений диастолического артериального давления [6]. У пациентов с изолированной систолической гипертензией и гипертрофией левого желудочка с сопутствующим снижением уровня гемоглобина наблюдается увеличение сердечно-сосудистой смертности и частоты развития острых нарушений мозгового кровообращения [7].

Изменение электрокардиограммы при анемии

Электрокардиографические реполяризационные изменения (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, удлинение интервала QT) часто встречаются у пациентов с анемией как в покое, так и при нагрузке [8]. Было обнаружено, что уровень гемоглобина сильно коррелирует с изменениями на электрокардиограмме [9].

Удлинение интервала QT является предиктором желудочковой аритмии и внезапной смерти. Гипоксия и нарушение доставки кислорода у пациентов с анемией может быть причиной нарушения реполяризации

миокарда. Согласно проведенным исследованиям, анемия, макроцитоз и анизоцитоз коррелируют с удлинением интервала QT у пациентов с артериальной гипертензией и могут учитываться в оценке риска внезапной смерти [10]. Низкий уровень железа в остальном у практически здоровых детей отрицательно коррелирует с интервалами QT и QTc и может указывать на дополнительный риск развития аритмии [11].

Mehta и соавт. продемонстрировал значимую и воспроизводимую депрессию сегмента ST у пациентов с железо-дефицитной анемией во время нагрузочных тестов. Эти электрофизиологические изменения исчезли после лечения препаратами железа ещё до нормализации уровня гемоглобина, что может объясняться эффектом железа на тканевом уровне [12].

Анемия при ишемической болезни сердца

Ишемия миокарда определяется степенью выраженности несоответствия потребности кардиомиоцитов в кислороде и возможностями его доставки. Определяющими факторами, влияющими на заинтересованность миокарда в кислороде, являются: частота сердечных сокращений, контрактильность миокарда и напряжение стенки сердца. Факторами, определяющими доставку кислорода к сердцу, являются содержание кислорода в крови и интенсивность коронарного кровотока. Увеличение доставки кислорода к миокарду в ответ на увеличение потребления происходит путем уменьшения сопротивления коронарного русла. Экстракция кислорода кардиомиоцитами даже в покое составляет около 90% [13]. У пациентов без коронарной патологии даже значительное снижение содержания кислорода в коронарном кровотоке может компенсироваться за счёт периферической вазодилатации. При коронарном стенозе этот механизм имеет ограниченные возможности. Согласно данным литературы, у животных с анемией при остром инфаркте миокарда увеличивалась зона инфарктирования, снижалась насосная функция сердца и выживаемость. Переливание крови животным с анемией до уровня гемоглобина 100 г/л уменьшало зону инфаркта и улучшало контрактильную возможность миокарда. Вместе с тем, переливание крови до уровня

гемоглобина 120 г/л было связано с увеличением зоны инфаркта [14].

Sabatine et al. обнаружил U-образную зависимость клинических событий при остром коронарном синдроме к 30-му дню: у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST наблюдалось увеличение смертности при уровне гемоглобина ниже 140 г/л и выше 170 г/л, в то время как у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST смертность, размер инфаркта и ишемии увеличивались при уровне гемоглобина менее 110 г/л и более 160 г/л [15].

Анемия является весомым фактором риска при ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты с ишемической болезнью сердца и сопутствующей анемией имеют более выраженную степень коронарной патологии. Согласно ряду публикаций, у пациентов с ИБС и анемией уровень гемоглобина, сывороточного железа и общая железосвязывающая способность крови отрицательно коррелируют с тяжестью коронарной патологии [16]. У пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей анемией наблюдается увеличение смертности по сравнению с категорией лиц с изолированной ИБС, а анемия выступает независимым предиктором возникновения острого ишемического повреждения миокарда [17].

Исследование Ferreira и соавт. выявило, что уровень гемоглобина менее 108 г/л являлся одним из наиболее сильных независимых предикторов смертности к концу первого года при остром коронарном синдроме. Он предложил включить уровень гемоглобина в оценку риска пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом, так как это является доступным параметром и систематически оценивается при госпитализации [18].

В исследовании Cadilac анемия часто встречалась у пациентов, направленных на первичную ангиопластику по поводу острого инфаркта миокарда. Была продемонстрирована сильная корреляционная связь между снижением уровня гемоглобина и развитием неблагоприятных исходов, увеличением смертности. Сделан вывод, что анемия выступала независимым предиктором госпитальной и общей смертности к концу первого года постинфарктного периода [19]. Тяжелая анемия может приводить к дисбалансу между доставкой и потреблением

кислорода в миокарде даже при отсутствии гемодинамически значимого коронарного стенозирования. Bailey с соавт. описал пример развития острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациента с тяжелой анемией в отсутствии ангиографически значимого коронарного стеноза, тромбоза или спазма [20].

Таким образом, причины неблагоприятных исходов у пациентов с анемией и коронарной патологией многочисленны. Уменьшение кислородной емкости крови, а также активация симпатической нервной системы могут повышать потребность миокарда в кислороде и усугублять ишемию.

Анемия при сердечной недостаточности

Анемия – частое сопутствующее патологическое состояние при сердечной недостаточности (СН). У пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей анемией прослеживается следующая тенденция: у них более выражены симптомы левожелудочковой недостаточности, выше частота госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), среди них чаще встречаются женщины, пациенты представлены старшей возрастной группой, у них чаще диагностируется сахарный диабет, сопутствующая почечная недостаточность и артериальная гипертензия [21]. Анемия – мощный предиктор повторных госпитализаций и низкой выживаемости при хронической сердечной недостаточности [22]. Частота встречаемости анемии возрастает при увеличении степени тяжести сердечной недостаточности и может достигать 79.1% у пациентов с IV функциональным классом СН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца [23].

Этиология анемии при сердечной недостаточности является многофакторной, и множество механизмов ответственно за это состояние. Увеличение системного воспаления, нейрогуморальная активация, нарушение питания, дисфункция почек, снижение ответа костного мозга на запрос и эффект приема ряда лекарственных средств вносят вклад в ее развитие. Увеличение циркулирующих провоспалительных цитокинов при СН вызывает нарушение мобилизации железа, недостаточную продукцию эритропоэтина

в ответ на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижение почечного кровотока, снижение функции костного мозга. Использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента может дополнительно уменьшать секрецию эритропоэтина. Нарушение питания вследствие отсутствия аппетита, желудочно-кишечная мальабсорбция, прием аспирина могут усугублять железодефицитную анемию. Гемоделиция также вносит дополнительный вклад в становление анемии [24].

Дефицит железа

Дефицит железа (ДЖ) – наиболее частая причина анемии у пациентов с сердечной недостаточностью [25,26]. Дефицит железа может наблюдаться и при нормальном уровне гемоглобина, а железодефицитное состояние без анемии выявляется у 46% пациентов со стабильной сердечной недостаточностью [27]. ДЖ может быть представлен в абсолютной и функциональной формах. При абсолютном дефиците железа наступает истощение его запасов в организме, а железодефицитная анемия может рассматриваться как конечная стадия этого истощения. Функциональный дефицит железа связан с неадекватным его высвобождением из депо в ответ на потребности костного мозга и встречается при многих острых и хронических воспалительных состояниях. Дефицит железа ассоциируется с прогрессированием симптомов сердечной недостаточности, снижением качества жизни, увеличением смертности и госпитализаций [28–30].

Активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, хроническое воспаление, абсолютный и функциональный дефицит железа, нарушение образования и активности эритропоэтина, гемоделиция, почечная дисфункция ухудшают прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью. Вероятно, анемия является как медиатором, так и маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью.

Лечение анемии у пациентов с заболеваниями сердца

Лечение анемии при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца

может включать прием эритропоэтинов, при наличии железодефицитных состояний с анемией или без нее – терапию препаратами железа, при тяжелом течении – переливание эритроцитарной массы.

Шестнадцать рандомизированных контролируемых исследований оценивало эффект эритропоэтинов у пациентов с сердечной недостаточностью. Большинство этих исследований включало пациентов с систолической сердечной недостаточностью. Полученные данные с умеренной степенью доказательности продемонстрировали отсутствие улучшения качества жизни и переносимости физических нагрузок при лечении эритропоэтинами. В то же время данные с высокой степенью доказательности продемонстрировали отсутствие снижения смертности при лечении эритропоэтинами. Среди серьезных побочных эффектов, связанных с их применением, выделили развитие сосудистых тромбозов [31].

Несмотря на то, что анемия часто встречается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, лечение эритропоэтинами не уменьшало смертность, риск кардиоваскулярных событий или частоту госпитализаций [31]. Американский Колледж Врачей не рекомендует использование эритропоэтинов у пациентов с сердечной недостаточностью или коронарной болезнью сердца при незначительной или умеренной степени тяжести анемии [31].

Переливание крови было предложено для коррекции тяжелой анемии у пациентов с коронарной болезнью сердца, но результаты ее эффективности противоречивы. Большинство данных получено при использовании либеральных или рестриктивных протоколов гемотрансфузий. Либеральный подход к переливанию крови был определен как гемотрансфузия при уровне гемоглобина менее 90 г/л. Рестриктивная трансфузионная стратегия – трансфузия с уровнем гемоглобина менее 70 г/л. Метаанализ 10 исследований, включавший 203,665 пациентов с острым коронарным синдромом, выявил, что либеральная гемотрансфузия ассоциировалась с увеличением общей смертности по сравнению с рестриктивной гемотрансфузией или ведением пациентов без нее [32]. Но стоит отметить, что гемотрансфузия ассоциировалась со значимым увеличением риска смерти

к 30-му дню только при показателе гематокрита более 25% [32].

На сегодняшний день нет единого мнения в отношении либеральной и рестриктивной гемотрансфузионной тактики у пациентов с ИБС. Ряд исследований с низкой степенью доказательности показывают, что ограниченная трансфузия не оказывает эффект на смертность у пациентов с коронарной патологией сердца по сравнению с либеральной трансфузией. Ряд исследований, основанных на клиническом наблюдении пациентов, выдвинули утверждение: гемотрансфузия не имеет практической пользы и может нанести вред пациентам с сердечно-сосудистой патологией при уровне гемоглобина более 100 г/л [31]. Пилотное исследование, включавшее 110 пациентов с острым коронарным синдромом или стабильной стенокардией, которые подвергались коронарным вмешательствам, продемонстрировало, что гемоглобин менее 100г/л коррелировал с тенденцией к увеличению больших коронарных событий, включая смерть от сердечно-сосудистых причин у пациентов с либеральной по сравнению с рестриктивной стратегией гемотрансфузий [33].

Из-за противоречивых результатов исследований и недостатка полноценных рандомизированных контролируемых исследований рестриктивная гемотрансфузия может иметь место в условиях острого коронарного синдрома и у госпитализированных пациентов с коронарной болезнью сердца [31, 34].

Положительные эффекты лечения внутривенными препаратами железа при дефиците железа с анемией или без у пациентов с сердечной недостаточностью

Железо является жизненно необходимым элементом для организации целого ряда жизненно важных функций в организме. Оно служит переносчиком кислорода к клеткам, является частью важных ферментных систем в различных тканях. Железосодержащие ферменты выполняют функцию по переносу электронов внутри клетки, а их функция в окислительном метаболизме – перенос энергии внутри митохондрии. Другой ключевой функцией железосодержащих ферментов (например, цитохром P450) является синтез стероидных гормонов и желчных кислот;

обезвреживание токсинов в печени; контроль эффекта нейротрансмиттеров, таких как допамин, и серотониновых систем головного мозга [35].

Несколько исследований были адресованы лечению пациентов с заболеваниями сердца внутривенными препаратами железа. Данные Fair-HF исследования, которое включало пациентов с анемией и без, продемонстрировали: только 27,6% пациентов, получавших препарат карбоксимальтозы железа внутривенно, имели кардиоваскулярные события по сравнению с 50,2% пациентов, получавших плацебо ($p = 0.01$). Внутривенное назначение карбоксимальтозы железа увеличивало переносимость и продолжительность физических нагрузок у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью и хроническим заболеванием почек (ХБП), не выше 3 стадии ХБП. У большинства пациентов, включенных в исследование, уровень ферритина был менее 100 мг/л [36]. Это исследование показало, что назначение 200 мг препарата карбоксимальтозы железа внутривенно увеличивало дистанцию теста 6-минутной ходьбы (317 м против 277 м) по сравнению с внутривенным назначением физиологического раствора [36]. Данное исследование с умеренной степенью доказанности продемонстрировало, что внутривенный препарат железа улучшал качество жизни у пациентов с анемией или дефицитом железа со стабильным течением ХСН и хроническим заболеванием почек не выше 3 стадии. Fair-HF исследование показало, что лечение внутривенным препаратом железа улучшало функциональный класс сердечной недостаточности и показатели качества жизни независимо от того, присутствовали у пациента лабораторные признаки анемии или нет [36]. Это исследование также продемонстрировало отсутствие статистически значимой разницы в частоте существенных побочных эффектов между пациентами, принимавшими внутривенно карбоксимальтозу железа, и контрольной группой [36].

Целью CONFIRM-HF исследования было изучение долгосрочного эффекта от лечения препаратом карбоксимальтозой железа у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью и дефицитом железа. В исследование было включено 304 пациента со стабильной сердечной недостаточностью класса II или III согласно Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), с фракцией

выброса левого желудочка $\leq 45\%$, повышенным уровнем натрийуретических пептидов (мозговой натрийуретический пептид > 100 пг/мл и/или N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида > 400 пг/мл), наличием дефицита железа (уровень сывороточного ферритина < 100 нг/мл, или от 100 до 300 нг/мл, если сатурация трансферрина $< 20\%$) и гемоглобином до 15 г/дл.

В результате исследования было выявлено, что лечение стабильных симптоматических пациентов с сердечной недостаточностью и дефицитом железа внутривенным препаратом карбоксимальтозой железа приводит к устойчивому улучшению их функционального состояния согласно тесту 6-минутной ходьбы; улучшению качества жизни; значительному уменьшению риска госпитализаций вследствие прогрессирования сердечной недостаточности. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение одного года. Вышеперечисленные положительные эффекты были отмечены во всех подгруппах, включая пациентов с анемией или без нее [37].

Результаты CONFIRM-HF исследования по сравнению с Fair-HF имели более объективные первичную и конечную точки, показали более продолжительный положительный эффект от лечения карбоксимальтозой железа с хорошим профилем безопасности и продемонстрировали значительное снижение риска госпитализации вследствие ухудшения сердечной недостаточности [37].

Метаанализ всех рандомизированных контролируемых исследований, изучавших эффект лечения внутривенными препаратами железа у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и дефицитом железа, показал, что ее применение у данной категории пациентов уменьшает риск комбинированных конечных точек: общей смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций, сердечно-сосудистой смертности

и госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности, и риск госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. Не было выявлено значимого эффекта на общую и на смертность от сердечно-сосудистых причин. Вместе с тем внутривенная терапия препаратами железа приводила к улучшению переносимости физических нагрузок, уменьшению симптомов сердечной недостаточности и улучшению качества жизни пациентов [38].

Внутривенное назначение препарата карбоксимальтозы железа должно рассматриваться в качестве лечения у симптомных пациентов с систолической сердечной недостаточностью и дефицитом железа для уменьшения клинических проявлений, повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения качества жизни [39].

Заключение

Лечение анемии у пациентов с заболеваниями сердца может существенно отличаться от лечения анемии в общей популяции. Однако понимание доказательной базы и использование клинического суждения крайне необходимы для лечения данной категории лиц. Анемия коррелирует с ухудшением прогнозов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и становится новой терапевтической мишенью для данной категории пациентов. Вопрос, является ли анемия причиной или маркером неблагоприятных исходов и отражает лишь тяжесть сердечно-сосудистого заболевания, остается актуальным по сей день. ■

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, способного повлиять на результаты исследования или их трактовку.

REFERENCES

- de Benoist B. et al., eds. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005*. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008.
- von Drygalski A., Adamson J. W. Ironing out fatigue. *Blood*, 2011, vol. 118, pp. 3191–3192.
- Sarnak M. J., Tighiouart H., Manjunath G., MacLeod B., Griffith J., Salem D., Levey A. S. Anemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2002, vol. 40, no. 1, pp. 27–33.
- Metivier F., Marchais S. J., Guerin A. P., Pannier B., London G. M. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, vol. 15, no. 3, pp. 14–18.
- Paul B., Wilfred N. C., Woodman R., Depasquale C. Prevalence and correlates of anaemia in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, vol. 35, no. 12, pp. 1461–1464.
- Marketou M., Patrianakos A., Parthenakis F. Systemic blood pressure profile in hypertensive patients with low hemoglobin concentrations. *Int J Cardiol*, 2010, vol. 142, no. 1, pp. 95–96.
- Marianne L. Smebye Emil K. Iversen A. H. Effect of Hemoglobin Levels on Cardiovascular Outcomes in Patients With Isolated Systolic Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy (from the LIFE Study). *Am J Cardiol*, 2007, Sep 1, vol. 100, no. 5, pp. 747–752.
- Stanojević M., Stankov S. Electrocardiographic changes in patients with chronic anemia. *Srp Arh Celok Lek*, 1998, Nov–Dec. 126, no. 11–12, pp. 461–466.
- Gv S., Pk S., Herur A., Chinagudi S., Patil S. S., Ankad R. B., Badami S. V. Correlation Between Haemoglobin Level and Electrocardiographic (ECG) Findings in Anaemia: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res*, 2014, vol. 8, no.:4, doi: 10.7860/JCDR/2014/8966.4202.

10. Mozos I., Serban C., Mihaescu R. Anemia and the QT interval in hypertensive patients. *Int J Collabor Res Int Med Public Health*, 2012, vol. 4, no 12, pp. 2084–2091.
11. Karadeniz C., Özdemir R., Demiroğlu M., Katipoğlu N., Yozgat Y., Meşe T., Ünal N. Low Iron Stores in Otherwise Healthy Children Affect Electrocardiographic Markers of Important Cardiac events. *Pediatr Cardiol*, 2017, vol. 38, no. 5, pp. 909–914.
12. Mehta B. C., Panjwani D. D., Jhala D. A. Electrophysiologic abnormalities of heart in iron deficiency anemia. Effect of iron therapy. *Acta Haematol*, 1983, vol. 70, no. 3, pp. 189–193.
13. Hoffman J. I. Determinants and prediction of transmural myocardial perfusion. *Circulation*, 1978, vol. 58, pp. 381–339.
14. Hu H., Xenocostas A., Chin-Yee L., Lu X., Feng Q., Effects of anemia and blood transfusion in acute myocardial infarction in rats. *Transfusion*, 2010, vol. 50, no. 1, pp. 243–251.
15. Sabatine M. S., Morrow D. A., Giugliano R. P., Burton P. B., Murphy S. A., McCabe C.H., Gibson C.M., Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2005, vol. 111, pp. 2042–2049.
16. Zeidman A., Fradin Z., Blecher A., Oster H. S., Avrahami Y., Mittelman M., Anemia as a risk factor for ischemic heart disease. *Circulation*, 2004, vol. 6, no. 1, pp. 16–18.
17. Mahmoodi M. R., Kimiagar S. M., Abadi A. R. Is anemia an independent predictor of occurrence of acute coronary syndrome? Results from the modares heart study. *Am Heart Hosp J*, 2007, vol. 5, no. 2, pp. 73–79.
18. Ferreira M., António N., Gonçalves F., Hemoglobina: um mero valor analítico ou um poderoso preditor de risco em doentes com síndromes coronárias agudas? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2012, vol. 31, pp. 121–130.
19. Nikolsky E., Aymong E. D., Halkin A., Grines C. L., Cox D. A., Garcia E., Mehran R., Tchong J. E., Griffin J. J., Guagliumi G., Stuckey T., Turco M., Cohen D. A., Negoita M., Lansky A. J., Stone G. W. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Analysis from the controlled abxiximab and device investigation to lower late angioplasty complications (cadillac) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004, Aug 4, vol. 44, no. 3, pp. 547–553.
20. Bailey D., Aude Y. W., Gordon P., Burr D. ST-segment elevation myocardial infarction, severe anemia and nonobstructive coronary disease: case report and brief comment. *Corn Med*, 2003, vol. 67, no. 1, pp. 3–5.
21. Ezekowitz J. A., McAlister F.A., Armstrong P. W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: Insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*, 2003, vol. 107, pp. 223–225.
22. Mozaffarian D., Nye R., Levy W. C. Anemia predicts mortality in severe heart failure: The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol*, 2003, vol. 41, pp. 1933–1939.
23. Silverberg D. S., Wexler D., Blum M., Keren G., Sheps D., Leibovitch E., Brosh D., Laniado S., Schwartz D., Yachnin T., Shapira I., Gavish D., Baruch R., Koifman B., Kaplan C., Steinbruch S., Iaina A. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*, 2000, vol. 35, no. 7, pp. 1737–1744.
24. Tang Y. D., Katz S. D. Anemia in chronic heart failure: Prevalence, etiology, clinical correlates and treatment options. *Circulation*, 2006, vol. 113, pp. 2454–2461.
25. 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. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006, vol. 48, pp. 2485–2489.
26. Jankowska E. A., von Haehling S., Anker S. D., Macdougall I. C., Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*, 2013, vol. 34, pp. 816–829.
27. Klip I. T., Comin-Colet J., Voors A. A., Ponikowski P., Enjuanes C., Banasiak W., Lok D. J., Rosentryt P., Torrens A., Polonski L., van Veldhuisen D. J., van der Meer P., Jankowska E. A. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013, vol. 165, pp. 575–582.e3.
28. Jankowska E. A., Rosentryt 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. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, pp. 1872–1880.
29. Jankowska E. A., Rosentryt P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B., Borodulin-Nadzieja L., von Haehling S., Doehner W., Banasiak W., Polonski L., Filippatos G., Anker S. D., Ponikowski P. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*, 2011, vol. 17, pp. 899–906.
30. Enjuanes C., Klip I. T., Bruguera J., Cladellas M., Ponikowski P., Banasiak W., van Veldhuisen D. J., van der Meer P., Jankowska E. A., Comin-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol*, 2014, vol. 174, pp. 268–275. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169.
31. Qaseem A., Humphrey L. L., Fitterman N., Starkey M., Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of Anemia in Patients With Heart Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2013, vol. 159, no. 11, pp. 770–779.
32. Chatterjee S., Wetterslev J., Sharma A., Lichstein E., Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med*, 2013, vol. 173, pp. 132–139.
33. Carson J. L., Brooks M. M., Abbott J. D., Chaitman B., Kelsey S. F., Trulzi D. J., Srinivas V., Menegus M. A., Marroquin O. C., Rao S. V., Noveck H., Passano E., Hardison R. M., Smitherman T., Vagoanescu T., Wimmer N. J., Williams D. O. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J*, 2013, vol. 165, no. 6, pp. 964–971.
34. Roffi M., Patron C. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, pp. 267–315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
35. Gupta C. P. Role of Iron (Fe) in Body. *J Appl Chem (IOSR-JAC)*, 2014, vol. 7, no. 11, pp. 38–46.
36. Anker S. D., Comin C. J., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H., Lüscher T. F., Bart B., Banasiak W., Niegowska J., Kirwan B. A., Mori C., von Eisenhart R. B., Pocock S. J., Poole-Wilson P. A., Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 2009, vol. 361, no. 25, pp. 2436–2448.
37. Ponikowski P., van Veldhuisen D. J., Comin-Colet J., Ertl G., Komajda M., Mareev V., McDonagh T., Parkhomenko A., Tavazzi L., Levesque V., Mori C., Roubert B., Filippatos G., Ruschitzka F., Anker S. D. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*, 2015, vol. 36, no. 11, pp. 657–658.
38. Jankowska E. A., Tkaczyszyn M., Suchocki T., Drozd M., von Haehling S., Doehner W., Banasiak W., Filippatos G., Anker S. D., Ponikowski P. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*, 2016, vol. 18, no. 7, pp. 786–795. doi:10.1002/ehfj.473
39. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G., Coats A. J., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016, vol. 69, no. 12, p. 1167. doi: 10.1016/j.rec.2016.11.005.

Поступила 11.09.2017