

Анемия у больных с сердечной недостаточностью

(обзор литературы)

Колосков А.В., Дубикайтис О.В.

СПб ГУЗ «Городская больница № 26»

196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д.2, т. (812) 415-18-72

avkoloskov@inbox.ru

Резюме: Анемия отмечается у многих больных, страдающих сердечной недостаточностью. Целью представленной работы является обзор научных публикаций, в которых анализируется взаимосвязь между анемией и сердечной недостаточностью, обсуждается их этиология, а также взаимосвязь данных явлений с патологией почек. У больных сердечной недостаточностью имеет место повышение концентрации таких воспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, TNF- α и интерферон. Воспалительные цитокины оказывают воздействие на различные точки эритропоэза, включая продукцию эритропоэтина и его стимулирующее действие на костный мозг. Распространенность анемии у пациентов с сердечной недостаточностью увеличивается при наличии сопутствующей патологии почек. Основным определением кардиоренального синдрома является острое нарушение функции почек у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Взаимодействие между сердцем и почками, является взаимно направленным, изменение одного из этих органов, сердца или почек, может привести к дисфункции другого органа. У больных с сердечной недостаточностью анемия является самостоятельным фактором риска развития летального исхода заболевания, увеличения частоты госпитализаций и тяжести течения заболевания и дублирует риск, связанный с другими факторами, такими как сахарный диабет, возраст, курение и низкая фракция выброса. В настоящее время нет достаточного количества научных данных, позволяющих рекомендовать эритропоэтин для рутинного использования с целью лечения анемии при сердечной недостаточности.

Ключевые слова: анемия, сердечная недостаточность, гемоглобин, эритропоэтин, кардиоренальный синдром

Anemia in heart failure

(review)

Koloskov A.V., Dubikaytis O.V.

City Hospital № 26, St.Petersburg

Abstract: Anemia is common in patients with chronic heart failure. The purpose of this article is to review the literature that examines the interrelationship of anemia and heart failure, analyzing its etiology and also the role of associated kidney disease. In patients with heart failure have the increased concentration of inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α and interferon. Inflammatory cytokines have an effect on the various points of erythropoiesis, including erythropoietin production and stimulate the bone marrow. The prevalence of anemia in patients with heart failure increases with the presence of concomitant renal disease. The main definition of the cardio-renal syndrome is acute renal failure in patients with decompensated heart failure. The interaction between the heart and kidneys, is one-directional, change one of these organs, the heart or kidneys, can lead to dysfunction of another organ. In patients with heart failure, anemia is an independent risk factor for fatal disease, increasing the frequency of hospitalizations and severity of disease and doubles the risk associated with other factors such as diabetes, age, smoking, and low ejection fraction. Currently, there is not enough scientific evidence to recommend routine use of erythropoietin for the treatment of anemia in heart failure.

Key words: anemia, heart failure, hemoglobin, erythropoietin, cardio-renal syndrome

Анемия (снижение концентрации гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови) по данным ВОЗ отмечается почти у 2 миллиардов жителей планеты, т. е. это одно из частых, если не самое частое патологическое состояние [1]. У больных сердечной недостаточностью (СН) анемия встречается с частотой от 4% до 55% в зависимости от изучаемой популяции. Вариабельность в определении частоты встречаемости анемии зависит от используемого определения анемии. Важность анемии как фактора риска прогрессирования СН была отмечена еще в 1987 году [2]. Клинически развитие анемии у больных сопровождается утяжелением симптомов СН, увеличением дозы диуретических препаратов, развитием рефрактерности к медикаментам, снижением показателя смешанной венозной сатурации кислорода, развитием сердечной кахексии, а

также приводит к повышению частоты первичной и повторной госпитализации [3]. В большинстве работ, посвященных анемическому синдрому у больных с СН, точкой отсчета для анемии используется показатель 120 г/л. Определение точки отсчета является принципиальной, поскольку при изменении показателя гемоглобина на 10 г/л или гематокрита на 1% происходят существенные изменения в показатель распространенности анемии. Так в одном из исследований, частота встречаемости анемии увеличилась на 33 % при принятии за точку отсчета показателя 130 г/л. ВОЗ рекомендует использовать для определения анемии снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л для регулярно менструирующих женщин и менее 130 г/л для мужчин и женщин в менопаузе. Эти критерии обычно используется исследователями и для определения анемии у пациентов с СН [4,5].

На сегодняшний день имеется недостаток проверенных данных о последовательности событий приводящих к анемии у больных СН. Важной причиной дефицита таких знаний является нехватка информации, полученной в экспериментальных моделях СН. Было предпринято несколько попыток создать патогенетическую классификацию анемии при СН. По мнению ряда исследователей, большинство случаев анемии укладывается в патогенетическую модель, описанную для анемии хронических воспалительных заболеваний (58%) и реже – железодефицитной анемии (21%), нехватке нутритивных факторов (8%) и других причин, включая хронические кровопотери у пациентов, получающих дезагрегантную и антикоагулянтную терапию (13%) [6].

Не вызывает сомнения, что механизмы развития анемии у больных СН можно считать многофакторными. Характерным для больных СН является увеличение объема циркулирующей плазмы, таким образом, у этих пациентов анемия может быть следствием, скорее, имеющейся гемодилуции, чем следствием уменьшения массы эритроцитов [7]. Было установлено, что «чистая» анемия (как следствие снижение массы эритроцитов) была отмечена у 54% больных СН и в 46% причиной анемии являлась гемодилуция. Интересно, что обе эти ситуации являются признаками неблагоприятного прогноза у больных СН, при этом худшие показатели выживаемость были отмечены у больных с гемодилуцией [8]. Другой механизм развития анемии при СН близок к механизму развития анемии при хронических воспалительных заболеваниях. Известно, что при СН имеет место повышение концентрации таких воспалительных цитокинов, как интерлейкин (ИЛ) -1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, TNF- α и интерферон. Высокий уровень TNF- α обнаружен в циркуляции и миокарде больных с хронической СН по сравнению с контрольной группой. TNF- α причастен к ряду патофизиологических процессов и

считается, что он играет важную роль в прогрессировании хронической СН. Больные с симптомами СН 4 функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации 1964 года (NYHA), такими как сердечная кахексия и выраженным отечным синдромом, имеют высокий уровень ТНФ- α . Показано, что чем выше уровень ТНФ- α у больных с застойной СН, тем ниже уровень гемоглобина. Воспалительные цитокины являются причиной анемии в экспериментальных моделях *in vitro*. [6,9,10]. Цитокин - обусловленный ответ включает также повышение уровня гепсидина - пептида, синтезируемого в печени, играющего ключевую роль в метаболизме железа. В настоящее время гепсидин считается гомеостатическим регулятором интерстициальной абсорбции железа, его рециркуляции в макрофагах и мобилизации из депо в печени. Синтез гепсидина значительно увеличивается при воспалительных процессах под воздействием цитокинов, подобным ИЛ-6, особенно в присутствии с-реактивного белка и амилоидного белка [11,12].

В патогенезе анемии при СН играют роль фармацевтические препараты. Наиболее значимыми, в связи с их широким применением, являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Одним из механизмов развития анемии при приеме иАПФ, является образование тетрапептида - эндогенного ингибитора эритропоэза, угнетающего пролиферацию эритроидных предшественников в костном мозге [13]. Другие исследователи выявили снижение уровня циркулирующего ЭПО у пациентов, принимающих иАПФ [14,15]. Фармакологическое угнетение системы ренин-ангиотензин-альдостерона приводит к снижению уровня гематокрита, которое незначительно у пациентов с сохранной функцией почек, но более выражено у больных с ХПП. Снижение гематокрита достигает максимума через 3 месяца приема иАПФ, но этот уровень, как правило, остается стабильным в долгосрочной перспективе. Прекращение приема препаратов приводит к нормализации уровня гематокрита в течение 3-4 месяцев. С другой стороны, в одном из исследований, включающем 337 больных, госпитализированных в стационар с СН, не было выявлено статистически значимой связи между применением иАПФ и развитием анемии [9,16,17].

У больных с тяжелой СН часто снижен аппетит и, поэтому, присутствуют признаки недостаточного питания, такие как снижение веса и гипоальбуминемия [18]. Дефицит железа, характерный для больных с СН, может быть следствием недостаточного питания. Аспирин, часто назначаемый пациентам с СН, может служить причиной потери крови через кишечник. Также, эти пациенты часто страдают протеинурией, которая является

причиной потери значительного количества эритропоэтина, железа и трансферрина с мочей, что вносит вклад в развитие анемии [19,20].

Почечная гипоксия является мощным стимулом для секреции эритропоэтина. Эритропоэтин представляет собой гликопротеин, который в послеутробной жизни синтезируется исключительно перитубулярными фибробластами коры почек [21]. Ген эритропоэтина принадлежит к набору гипоксия чувствительных генов, которые проявляют повышенную экспрессию, когда в клетках уменьшается парциальное давление кислорода (pO_2) [22]. Гипоксия может приводить к стократному увеличению выработки эритропоэтина. В эксперименте увеличение интенсивности гипоксии сопровождается экспоненциальным ростом количества фибробластов, экспрессирующих ген эритропоэтина. Физиологическая цепочка процессов причастных к стимулированию производства эритропоэтина основывается на 2 транскрипционных факторах, которые могут активироваться при гипоксии - факторы, стимулируемые гипоксией 1 и 2 [23,24]. Хотя пациенты с СН могут периодически переживать периоды гипоксии, но эти состояния обычно транзиторны; краткая гипоксия не является достаточным стимулом для устойчивой выработки эритропоэтина [22]. Наличие повышенного уровня эритропоэтина у больных СН может восприниматься как косвенный признак увеличения продукции факторов, стимулируемых гипоксией, но, пока, этому нет строгих научных доказательств [9]. Поток крови в почках составляет примерно 20% от сердечного выброса. В мозговом веществе почек pO_2 является постоянным и составляет до 10 мм Hg, в то время как в корковом слое этот показатель более переменный и может приближаться к пороговому значению для стимуляции факторов, индуцируемых гипоксией (30 мм Hg). Изменение этой концентрации определяет индукцию гена эритропоэтина [25]. Таким образом, предполагается, что у больных с более тяжелой СН (функциональный класс 3-4 NYHA) вследствие уменьшения потока крови через почки будет снижаться напряжения кислорода, что может являться основным пусковым механизмом для синтеза эритропоэтина [26]. При СН низкий почечный кровоток стимулирует производство ренина и он, в свою очередь – ангиотензина II. Высокий уровень ангиотензина II приводит к повышению реабсорбции натрия и, таким образом к повышению потребления АТФ и кислорода и, в конечном итоге, увеличивает выработку эритропоэтина [27]. Диуретики, действующие на петлю Генле, дистальные каналцы и собирательные трубочки не влияют на выработку эритропоэтина. Наоборот, диуретики, действующие на проксимальные каналцы, значительно снижают выработку эритропоэтина в ответ на нормобарическую гипоксию и функциональную анемию [9].

Установлено, что уровень эритропоэтина в плазме увеличивается по мере ухудшения функционального класса СН, точное значение этого факта не понятно, возможно, как уже отмечалось выше, это является физиологическим ответом на развитие анемии при СН [28]. Было также отмечено, что концентрация эритропоэтина у пациентов с СН не коррелирует с уровнем гемоглобина [29]. Такое отсутствие корреляционной связи между степенью анемии и уровнем эритропоэтина, как это было обнаружено у больных СН, имеет место и у пациентов на разных стадиях хронической патологии почек. Высказано предположение, что воспалительные цитокины, циркулирующие в кровотоке у больных СН, оказывают воздействие на различные точки эритропоэза, включая продукцию эритропоэтина и его стимулирующее действие на костный мозг, а также вмешиваются в нормальную работу системы обратной связи, что приводит к обратному соотношению между уровнем гемоглобина и уровнем эритропоэтина [10].

Результаты большинства исследований показывают, что распространенность анемии у пациентов с СН увеличивается при наличии сопутствующей патологии почек. Основным определением кардиоренального синдрома (КРС) является острое нарушение функции почек у больных с декомпенсированной СН. При этом многие исследователи полагают, что это данное определение является неоднозначным и отсутствие единого понимания приводит к путанице. Подчеркивается, что взаимодействие между сердцем и почками, является взаимно направленным, изменение одного из этих органов, сердца или почек, может привести к дисфункции другого органа. Основываясь на данном представлении, предложена классификация КРС, учитывающая то, какой из органов был первоначально поражен, и патофизиологические взаимосвязи. Таким образом, КРС был разделен на 5 типов. КРС 1 типа: характерно первичное быстрое нарушение функции сердца, приводящее к острому поражению почек. Считается самым распространенным вариантом КРС и характеризуется плохим прогнозом. КРС 2 типа: характеризуется хроническим нарушением функции сердца (хроническая застойная СН) приводящей к развитию и прогрессированию патологии почек. КРС 3 типа: характеризуется первичным и резким нарушением функции почек (например, острая ишемия почки, острый гломерулонефрит). КРС 4 типа: характеризуется наличием первичной хронической патологии почек (например, хронический гломерулонефрит), на фоне которой развивается СН. КРС 5 типа: характеризуется наличием комбинированной кардиальной и ренальной дисфункции вследствие острого или хронического системного заболевания [30,31].

Важность взаимосвязи между нарушением функции почек, сердца и анемией было отмечено в исследовании, включающем около 1 миллиона взрослых пациентов, что

составляло 5% от общего количества пациентов, обращающихся за медицинской помощью в США. Группой авторов было предложено новое понимание механизмов взаимодействия между застойной СН, хронической почечной недостаточностью и анемией, которые образуют порочный круг, называемый синдромом кардиоренальной анемии [32]. Представление о синдроме кардиоренальной анемии основывается на предположении о том, что хроническая СН и почечная недостаточность оказывают реципрокное негативное влияние и, что анемия является усугубляющим фактором в развитии СН и почечной недостаточности. Степень взаимодействия между этими тремя составляющими такова, что анемия может рассматриваться как маркер наличия хронической патологии почек у больных СН. Взаимодействие этих трех условий образует порочный круг, вызывая ухудшение сердечной и почечной функции и увеличивая выраженность анемии. Тем не менее, у исследователей остаются сомнения, маркером чего является анемия в первую очередь, патологии почек или тяжелой СН или же это сам по себе маркер сердечно - сосудистого заболевания [32,33].

У больных с СН анемия является самостоятельным фактором риска развития летального исхода заболевания, увеличения частоты госпитализаций и тяжести течения заболевания и дублирует риск, связанный с другими факторами, такими как сахарный диабет, возраст, курение и низкая фракция выброса. При СН имеет место линейная взаимосвязь между смертностью и уровнем гемоглобина/гематокрита [9]. Ряд авторов описывает устойчивую связь возрастания риска смерти или значимого события, включая госпитализацию, при снижении гематокрита на каждый 1% [34]. Другие исследователи отмечают, что повышение уровня гемоглобина на 10 г/л снижают риск смерти в течение 1 года на 40 % и риска госпитализации на 21 % [35]. Хотя, как уже отмечалось выше, у больных СН уровень гемоглобина не имеет четкой корреляции с уровнем эритропоэтина, было установлено, что повышение уровня эритропоэтина связано с увеличением риска развития осложнений. Стойкое сохранение концентрации эритропоэтина на высоком уровне, являются маркером повышенной летальности. Это может свидетельствовать о том, что пациенты с СН, имеющие повышенный уровень эритропоэтина находятся в худшей клинической ситуации и имеют более продвинутую стадию заболевания [29].

Эти наблюдения представляются серьезным аргументом для лечения анемии у больных СН. Однако нет данных, позволяющих определить оптимальный уровень гемоглобина для достижения максимальной пользы с наименьшими осложнениями. Уровень гемоглобина, являющейся оптимальным для здоровых людей, может быть пагубным при СН. Необходимо также принять во внимание тот факт, что быстрый рост

уровень гематокрита или его увеличение сверх обычного уровня ухудшает прогноз. Имеющиеся исследования указывают на то, что уровень гематокрита 35-36 % и уровень гемоглобина 120 г/л – безопасны [9,10,36]. Коррекция анемии, как это было показано в некоторых исследованиях, снижает функциональный класс СН, увеличивает фракцию выброса левого желудочка, уменьшает гипертрофию левого желудочка и улучшает ответ на прием диуретиков. Кроме того, в ряде исследований было установлено, что лечение анемии уменьшает частоту повторных госпитализаций [36-38]. Подходы к лечению основываются на использовании эритропоэз - стимулирующих агентов и парентеральных препаратов железа. К сожалению, большинство выполненных исследований являются небольшими по количеству включенных пациентов, не рандомизированными или слепыми, что уменьшает их валидность. При исследовании 37 больных с хронической СН авторы пришли к выводу, что в исследуемой группе пациентов наиболее частой причиной анемии являлся дефицит железа (73%) и перед применением каких – либо других терапевтических методов, у больных хронической СН необходимо тщательно оценивать и корректировать запас железа в организме [39]. Некоторые авторы считают абсолютно необходимым при назначении эритропоэтина использовать и препараты железа для предотвращения развития дефицита железа вследствие усиления гемопоэза. При этом высказывается мнение, что взаимодополняющие эффекты комбинации препаратов железа и эритропоэтина не могут быть достигнуты при использовании пероральных форм препаратов железа. [9,36,40].

С другой стороны, результаты некоторых исследований показывают, что дефицит железа, по крайней мере, у ряда больных, является значимым патогенетическим фактором в развитии анемии. В этих случаях адьювантное лечение препаратами эритропоэтина не требуется, достаточно только терапии препаратами железа [41,42]. Возможно дефицит железа, абсолютный или относительный, может стать более значимым в генезе развития анемии вследствие ряда дополнительных факторов, таких как потеря крови при проведении антикоагулянтной и/или дезагрегантной терапии, а также аспирин – обусловленного гастрита [43]. Кроме того, при СН может иметь место недостаточное питание и нутриционный дефицит факторов – витамина В12, фолиевой кислоты и железа, что приводит к анемии. Данные о превалировании дефицита витаминов у больных СН отсутствуют, но существующие данные позволяют предположить, что роль этих элементов в контексте развития анемии у больных с СН незначительна [9].

Существующие препараты эритропоэтина могут вводиться подкожно или внутривенно. Продолжительность действия эритропоэтина менее недели, что меньше чем

у более современного препарата - дарбэпоэтина, которое длится от 15 до 30 дней, хотя их терапевтические эффекты являются эквивалентными. Выполнено исследования по оценке пользы от коррекции анемии с использованием комбинированной терапии: внутривенное введение железа и подкожное введение эритропоэтина. Больные с СН (3-4 функциональный класс NYHA) с уровнем гемоглобина от 100 до 115 г/л были рандомизированы по случайному признаку в 2 группы. В первую (контрольную) группу было включено 16 больных, которым не проводилось лечение анемии. Во вторую группу было включено также 16 больных, которые получали терапию до достижения уровня гемоглобина 125 г/л. Было отмечено, что при коррекции уровня анемии у больных улучшился ответ на прием диуретических препаратов и требуемая доза петлевых диуретиков уменьшилась, снизилась частота госпитализаций, улучшились показатели фракции сердечного выброса, креатинина и ферритина. Хотя при использовании эритропоэтина было отмечено повышение уровня артериального давления, это не влияло, по крайней мере, видимым образом, на результаты лечения [36].

В другом исследовании были проанализированы результаты лечения 126 больных СН (3-4 функциональный класс NYHA) с уровнем гемоглобина менее 115 г/л, получавших комбинированную терапию эритропоэтином и препаратами железа. Авторы отметили заметное улучшение функционального класса СН, увеличение фракции выброса левого желудочка, уменьшение одышки и усталости, измеряемых по визуальной аналоговой шкале, а так же количества госпитализаций после коррекции анемии. При этом влияние эритропоэтина на артериальную гипертензию было незначительным [44].

У больных со средней и тяжелой СН получающих терапию эритропоэтином, отмечено улучшение сократительной способности миокарда, а также увеличение доставки кислорода к тканям и уменьшение окислительного стресса. У больных с хронической СН описана значимая взаимосвязь между уровнем гемоглобина менее 130 г/л и сократительной способностью; что интересно, эта связь отсутствует при гемоглобине более 130 г/л [9].

Потенциальный благоприятный эффект действия эритропоэтина при СН включает в себя уменьшение апоптоза кардиомиоцитов, сердечного фиброза и секреции воспалительных медиаторов, положительный антиоксидантный эффект и усиление неоангиогенеза. Последний эффект был продемонстрирован на модели инфаркта миокарда у мышей [45]. Особенно интересно, что ЭПО усиливает неоангиогенез

мобилизуя эндотелиальные клетки – предшественницы из костного мозга. Эритропоэтин также оказывает цитопротективный эффект на кардиальный эндотелий [46].

В настоящее время нет достаточного количества научных данных, позволяющих рекомендовать эритропоэтин для рутинного использования с целью лечения анемии при СН. Обсуждается возможность применения для уменьшения симптомов СН, возникающих при снижении гемоглобина менее чем 90 г/л и после коррекции известных факторов (дефицита железа, витамина В12, фолиевой кислоты), трансфузии эритроцитной массы и/или эритропоэтина [47]. В рутинной практике, ответ на этот вопрос основывается главным образом на экспертном мнении и большинство кардиологов пропагандирует использование трансфузий для поддержания уровня гематокрита $\geq 30\%$. Ряд авторов придерживается этих рекомендаций отмечая, что у пожилые пациенты с острым инфарктом миокарда, при наличии гематокрита менее 30% имели лучшие показатели 30-дневной выживаемости, если им выполнялись трансфузии [48]. С другой стороны, трансфузии эритроцитной массы пациентам с острым коронарным синдромом ассоциируются с более высокой летальностью, и эта связь сохраняется после выполнения коррекции с учетом других возможных факторов, как это было показано по результатам ретроспективного когортного анализа проспективно собранных данных [49].

Таким образом, анемия при СН является деструктивным фактором, сопряженным с утяжелением течения заболевания и повышенной летальностью. Многочисленные исследования продемонстрировали необходимость решать данную проблему. Хотя анемия является рациональной терапевтической мишенью для улучшения результатов лечения, до сих пор не существует убедительных данных по эффективности и долгосрочной безопасности использования эритропоэз – стимулирующих препаратов. Дальнейшие исследования должны оценить взаимосвязь анемии и СН, оценить потенциальную пользу от коррекции анемии, определить оптимальный порог, на котором должна начинаться терапия и целевой уровень, который будет безопасным и желательным [50].

Литература.

1. Чернов В.М. Анемия - скрытая эпидемия. - М.: МегаПро., 2004. - 76 с.
2. Kannel W.B. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights // Eur. Heart. J. – 1987. – Vol. 8. - Supp 1. - P. F23–26.

3. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? // *J. Nephrol.* – 2004. – Vol.17. – P. 749–761.
4. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics // *J. Card. Fail.* – 2004. - Vol.10. – P. S1-4.
5. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group: World Health Organization; 1968.
6. Weiss G., Goodnough LT. Anemia of chronic disease // *N. Engl. J. Med.* – 2005. - Vol. 352. - P. 1011-1023.
7. Volpe M, Tritto C, Testa U. et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol.74. - P. 468–473.
8. Androne A.S., Katz S.D., Lund L. et al. Haemodilution is common in patients with advanced heart failure // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 226–229.
9. Caramelo C., Just S., Gil P. Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2007. - Vol. 60. - P. 848-860.
10. Sandhu A., Soman S., Hudson M., Besarab A. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know? // *Vasc. Health. Risk. Manag.* – 2010. - Vol. 6. – P. 237-252.
11. Atanasiu V., Manolescu B., Stoian I. Heparin: central regulator of iron metabolism // *Eur. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 78. – P. 1-10.
12. Ganz T. Heparin: a peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 306. – P. 183-198.
13. Le Meur Y., Lorgeot V., Comte L. et al. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38. – P. 510–517.
14. Volpe M., Tritto C., Testa U. et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles // *Am. J. Cardiol.* - 1994. – Vol. 74. – P. 468-73.
15. Jensen J.D., Eiskjaer H., Bagger J.P., Pedersen E.B. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma rennin // *J. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 233. – P. 125-130.
16. Marathias K.P., Agroyannis B., Mavromoustakos T. et al. Hematocrit-lowering effect following inactivation of rennin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 4. – P. 483-486.

17. Lupon J., Urrutia A., González B. et al. Prognostic significance of hemoglobin levels in patients with heart failure // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 48-53.
18. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. – Vol. 39. – P.1780–1786
19. Vaziri N.D. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1-8
20. Tong E.M., Nissenson A.R. Erythropoietin and anemia // *Semin. Nephrol.* – 2001. – Vol. 21. – P.190–203.
21. Fisher J.W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update // *Exp. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 228. – P. 1-14.
22. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin // *Intern. Med.* – 2004. – Vol. 43. – P. 649-659.
23. Caramelo C., Pena Deudero J.J., Castilla A. et al. Response to hypoxia. A systemic mechanism based on the control of gene expression // *Medicina (Buenos Aires).* – 2006. – Vol. 66. – P. 155-164.
24. Nangaku M., Eckardt K.U. Pathogenesis of renal anemia // *Sem. Nephrol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 261-268.
25. Eckardt K.U., Rosenberger C., Jürgensen J.S., Wiesener M.S. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease // *Blood Purif.* – 2003. – Vol. 21. - P. 253-257.
26. Chatterjee B., Nydegger U.E., Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2000. – Vol. 2. – P. 393-398.
27. Diskin C.J. Erythropoietin, haemoglobin, heart failure, and mortality // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2695–2696.
28. Felker G.M., Kirkwood F.A., Gattis W.A., Christopher M.O. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 959-966.
29. Belonje A., Voors A., van der Meer P. et al. Veldhuisen endogenous erythropoietin and outcome in heart failure // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. - P. 245-251.
30. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1527–1539.
31. Ronco C., House A.A., Haapio M. Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 310–311.

32. Efstratiadis G., Konstantinou D., Chytas I., Vergoulas G. Cardio-renal anemia syndrome // Hippokratia. – 2008. – Vol. 12. – P. 11-16.
33. Gil P., Justo S., Castilla M.A. et al. Cardio-renal insufficiency: the search for management strategies // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2005. – Vol. 14. – P. 442-447.
34. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. et al. Anemia Is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 1780–1786.
35. Kosiborod M., Curtis J.P., Wang Y. et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the national heart care project // Arch. Intern. Med. - 2005. – Vol. 165. – P. 2237-2244.
36. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The Use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1737-1744.
37. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., et al. Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure // Kidney Blood Press. Res. – 2005. – Vol. 28. – P. 41–47.
38. Zilberman M., Silverberg D.S., Bits I., et al. Improvement of anemia with erythropoietin and intravenous iron reduces sleep-related breathing disorders and improves daytime sleepiness in anemic patients with congestive heart failure // Am. Heart. J. – 2007. – Vol. 154. – P. 870–876.
39. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 2485–2489.
40. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., Iaina A. The cardio-renal-anemia syndrome. Correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations // Clin. Nephrol. – 2003. – Vol. 60. - Suppl. 1S. – P. 93-102.
41. Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S. et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1225-1227.
42. Beck-da-Silva L., Rohde L.E., Pereira-Barretto A.C. et al. Rationale and design of the IRONHF study: a randomized trial to assess the effects of iron supplementation in heart failure patients with anemia // J. Card. Fail. – 2007. – Vol. 13. – P. 14-17.
43. Okonko B.S., Anker S.D. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms // J. Cardiac Failure. – 2004. – Vol. 10. – Suppl. – P.5-9.

44. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., et al. Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases // *Perit. Dial. Int.* – 2001. – Vol. 21. – Suppl. 3. – P. S236–240.
45. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 125–133.
46. van der Meer P., Voors A.A., Lipsic E. et al. Erythropoietin in cardiovascular diseases // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 285-291.
47. Arnold J.M., Howlett J.G., Dorian P. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers // *Can. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 21–45.
48. Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 409–417.
49. Rao S.V., Jollis J.G., Harrington R.A. et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 1555–1562.
50. [Agarwal A.K.](#), [Katz S.D.](#) Future directions in management of anemia in heart failure // [Heart Fail. Clin.](#) – 2010. – Vol. 6. – P. 385-395.