

АНЕМИЯ КАК ПРЕДИКТОР ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Кушназаров Рустам Сафарович

*врач-кардиолог центр РСНПМЦ Кардиологии Самаркандского
регионального филиала, Узбекистан, г. Самарканд;*

Рахматуллаев Акмал Акбарович

*врач-кардиолог центр РСНПМЦ Кардиологии Самаркандского
регионального филиала, Узбекистан, г. Самарканд;*

Рузиева Амира Асроровна

*врач-кардиолог центр РСНПМЦ Кардиологии Самаркандского
регионального филиала, Узбекистан, г. Самарканд*

Аннотация. Несмотря на развитие медицины, во всем мире отмечается непрерывный рост пациентов с (ХСН). Высокая заболеваемость и летальный исход от ХСН, не устранено по сей день, хотя существуют бесчисленное количество медикаментозных средств; руководств и рекомендаций по оптимальному использованию модернизаций, основанных на принципах доказательной медицины [1]. Индустриально развитые страны имеют свои статистические данные по распространенности ХСН 0,34-2,43 % в общей популяции, среди возрастной категории старше 65 лет частота ХСН превышает 3,6-13,8 %. Западноевропейские страны и США по частоте распространенности ХСН популяция представляет 0,14-0,57 % показатель, последний ежегодно удваивается [2]. Исследовательские данные ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике) указывают на частоту ХСН с I-IV функциональными классами (ФК) по классификации Ньюйоркской ассоциации сердца (НУНА) в России 10,83 % у женщин и 6,46 % у мужчин (в среднем 8,94 %) [3].

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия хронической болезни/заболеваний, хроническая болезнь почек, железodefицитная анемия, эритропоэтин.

Annotatsiya. Tibbiyotning rivojlanishiga qaramay, butun dunyoda surunkali yurak yetishmovchiligiga chalingan bemorlarning doimiy o'sishi kuzatilmoqda. surunkali yurak yetishmovchiligidan yuqori kasallanish va o'lim, bugungi kungacha bartaraf etilmagan, garchi son-sanoqsiz dori-darmonlar mavjud; dalillarga asoslangan tibbiyot tamoyillariga asoslangan modernizatsiyadan optimal foydalanish bo'yicha ko'rsatmalar va tavsiyalar [1]. Sanoat rivojlangan mamlakatlar umumiy populyatsiyada 0,34-2,43% surunkali yurak yetishmovchiligi tarqalishi bo'yicha o'z statistik ma'lumotlariga ega, 65 yoshdan oshgan yosh toifasida surunkali yurak yetishmovchiligi chastotasi 3,6-13,8% dan oshadi. G'arbiy Evropa mamlakatlari va AQShda surunkali yurak yetishmovchiligi

tarqalishi bo'yicha aholi 0,14-0,57% ni tashkil qiladi, ikkinchisi har yili ikki baravar ko'payadi [2]. Tadqiqot ma'lumotlari EXOKG (haqiqiy amaliyotda surunkali yurak yetishmovchiligiga chalingan bemorlarini epidemiologik tekshirish) Rossiyada Nyu-York yurak assotsiatsiyasi (NYHA) tasnifiga ko'ra I-IV funktsional sinflar (FS) bilan surunkali yurak yetishmovchiligiga chalingan chastotasini ko'rsatadi. ayollarda 10,83% va erkaklarda 6,46% (o'rtacha 8,94 %) [3].

Kalit so'zlar: surunkali yurak etishmovchiligi, surunkali kasalliklar anemiyasi, surunkali buyrak kasalligi, temir tanqisligi anemiyasi, eritropoetin.

Annotation. Despite the development of medicine, there is a continuous increase in patients with (CHF) all over the world. High morbidity and mortality from CHF have not been eliminated to this day, although there are countless medications; guidelines and recommendations for the optimal use of upgrades based on the principles of evidence-based medicine [1]. Industrialized countries have their own statistics on the prevalence of CHF 0.34-2.43% in the general population, among the age group over 65 years, the frequency of CHF exceeds 3.6-13.8%. Western European countries and the United States in terms of the frequency of CHF prevalence, the population represents 0.14-0.57%, the latter doubles annually [2]. Research data from EPOCH-CHF (Epidemiological Examination of patients with CHF in real practice) indicate the frequency of CHF with functional classes I-IV (FC) according to the classification of the New York Heart Association (NYHA) in Russia is 10.83% in women and 6.46% in men (average 8.94%) [3].

Keywords: chronic heart failure, anemia of chronic disease/diseases, chronic kidney disease, iron deficiency anemia, erythropoietin.

Актуальность. В современном мире, развитие медицины требует использования новых терминов, в целях обозначения и показания сути всего происходящего патофизиологического цепного каскада. В связи с чем, предиктором хронической сердечной недостаточности (ХСН) определена анемия. В последних научных трудах данная анемия несёт название анемии хронической болезни/заболеваний (АХБ или АХЗ). Последняя в свою очередь влияет на течение и прогноз, как основной патологии, так и осложнений, в частности ХСН. Существуют огромные количества звеньев, влияющих на анемию при ХСН. Но ведущим звеном всё-таки являются абсолютная или относительная эритропоэтиновая недостаточность, которые обусловлены: влиянием провоспалительных цитокинов, эндотелиальной и почечной дисфункцией. Проведены множество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) доказавших, что при корректровке даже анемии умеренной степени при ХСН улучшается прогноз. Т.е. повышается толерантность к нагрузкам (физическим, эмоциональным); снижается функциональный класс ХСН по NYHA, улучшается качество жизни, структурные и функциональные показатели (качественные и количественные) сердца; уменьшается потребность в диуретических препаратах; и числу госпитализаций. Но ни одно исследование не указывает

на характер и действие коррективы анемии на следующие показатели: долгосрочная выживаемость пациентов; уровень гемоглобина.

Эпидемиологические особенности анемии при ХСН. Полиморбидность или мультиморбидность, обусловленные сочетанием патологий с АХЗ, способствуют прогрессированию и осложнению течения ХСН. Именно поэтому своевременно выявляя и вырабатывая терапевтические принципы анемии, сможем решить проблемы считающиеся на нынешний момент актуальными.

РКИ значения распространенности анемии колеблется в связи с разнообразием ее диагностических критериев и разнородности охваченных популяций [3-4,8]. Соответственно распространенность варьируется от 3,97 % до 60,86 %-ых случаях [7]. Воспользовавшись рекомендациями ВОЗ при диагностике анемии — сниженный уровень гемоглобина (Hb) < 13 г/дл у мужчин; и < 12 г/дл у женщин был взят за основу [6,8]. В связи с этим диагностировали анемию у 48,97 % пациентов с тяжелой степенью ХСН [9,12]. Данные ANCHOR (Anemia in Chronic Heart Failure Outcomes and Resource Utilization), указывают на распространение анемии при ХСН в 41,89 % случаях [7,10]. В то время как ни впервые выявленная АХЗ установлена у 9,64 % в данных исследований SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) [11]; у 16,91 % пациентов в Val-HeFT (Vasodilator-Heart Failure) [12] и у 14,28 % пациентов в COMET (CarvedilolOrMetoprolol European Trial) [13]. Схожие статистические данные по распространенности анемии установлены в исследованиях авторов, учитывая сохраненную и сниженную функцию ЛЖ [11-14,17]. По данным которых, определены группы риска по развитию АХЗ. Частота встречаемости АХЗ учащается у женщин, имеющих сочетание мультиморбидных состояний: хроническая болезнь почек (ХБП) и сахарный диабет (СД) [5,7]. Именно у них распространяется анемия в 30,6-61,8 %, у амбулаторных пациентов в отсутствие мультиморбидности анемия распространена у пациентов в 4,7-22,8 % [3,7]. У пациентов с АХЗ имеется намного тяжелый ФК ХСН по NYHA; высокий уровень креатинина (Кр), и наоборот низкий индекс массы тела (ИМТ). Также у этих пациентов отмечается плохая переносимость физических нагрузок (ФН); низкое качество жизни (КЖ); большая потребность в диуретиках (Д); повышенное содержание провоспалительных цитокинов; С-реактивного белка (СРБ) [15,19-22,27].

Влияние анемии на прогноз у пациентов с ХСН. Данные различных исследований азывают на то, что концентрация Hb и гематокритный показатель (Ht) — это предикторы выживаемости пациентов с ХСН [5,8,11,12,20]. АХЗ повышая риск смертности и повторных госпитализаций при острой СН (ОСН) и ХСН в присутствии с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [4-8]; а также повышается риск летального исхода с 19,67 % до 49,95 %. При систолической дисфункции ЛЖ также обнаруживается прямая связь [10,12,15]. В данных кривых зависимостью смертности от

концентрации Hb, не показывает четкую линейную зависимость. Но риск летального исхода значительно повышается при наиболее низких значениях Hb [12,16,21]. Исследования Val-HeFT установили одинаковое соотношение риска в двух верхних квартилях с Hb $13,75 \div 14,76$ г/дл и $> 14,74$ г/дл, тогда, как повышенный риск летального исхода отмечали в квартилях $< 39,89-49,87$ г/л) приводит к развитию застойной СН [28,30]. К негемодинамическим механизмам относят: стимуляцию эритропоэза; увеличенное высвобождение кислорода из оксигемоглобина. Возникающая вследствие АХЗ, почечная гипоксия приводит, к повышению продукции эритропоэтина (ЭПО) клетками юкстагломерулярного аппарата, которое в последствии стимулирует костный мозг [22,30]; далее реакция на гипоксию напрямую стимулирует кровяные стволовые клетки [27,33]. Вследствие анемии увеличивается концентрация 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, при котором повышается отдача кислорода тканям (сдвиг кривой вправо, диссоциируется оксигемоглобином), это отчасти компенсируется снижением кислородной кровяной емкости. Синтезируется ЭПО перитубулярными фибробластами, которые располагаются в корковых и мозговых слоях почек [31,36]. Низкое парциальное давление кислорода приводит к стимуляции выработки фактора, индуцирующего гипоксию-1 перитубулярных фибробластов, вызывающие транскрипцию ЭПО гена. Почки очень чувствительны к гипоксии, которая снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). При ХСН, снижается почечный кровоток [34] и часто наблюдается дисфункция почек [7,28]. Хотя структурные изменения почек, которые могли бы привести к снижению продукции ЭПО, развиваются не так часто.

Таким образом, уменьшая почечный кровоток можно добиться: стимулировать тубулоинтерстициальные клетки и гиперпродукцию ЭПО. Действительно, данные ряда авторов указывают на повышение уровня ЭПО и тяжести СН соответственно [32,36]. Далее по порочному кругу длительность стимуляции тубулоинтерстициальных клеток приводит к истощению, и приводит к снижению выработки ЭПО. АХЗ при ХСН выступает как следствие относительной резистентности к ЭПО (уровень ЭПО бывает двояким: нормальным или повышенным) в условиях недостаточности кислорода (гипоксии) и экспрессионного повышения цитокинов.

Предикторы анемии при ХСН. Одной из ведущих причин возникновения анемии при ХСН, совместно с нейрогормональными факторами и провоспалительными цитокинами, которые приводят к развитию АХЗ; как следствие дефицита железа (ДЖ), сниженной продукции ЭПО и подавленной функции костного мозга, гипототичен тот факт, что определенный вклад в развитие последнего вносит почечная дисфункция. Исследование пациентов с анемией в 20,97 % случаях составили лица с ДЖ, в 7,96 % — с дефицитом различных гемопоэтических факторов (витамин В12 и фолиевая кислота включительно), в 12,93 % — иные выявленные причины

анемии (ХПН также входит к ним), в 57,91 % случаях у пациентов не выявлены специфические причины анемии. И последние обозначены как АХЗ [27,39]. Необходимо подчеркнуть тот факт, что у пациентов с ХСН абсолютный или относительный ДЖ сопутствует как при наличии ХПН, так и без нее. Хотя сниженная функция почек, ассоциируется с развитым дефицитом ЭПО, обнаруживающийся при ХБП.

Существуют важные причины развития анемии у пациентов с ХСН:

–Активирование ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). При ХСН снижение порциального давления кислорода (PO₂); замедление почечного кровотока; повышенный ангиотензина II (АТ II); и усиленная реабсорбция натрия в почечных канальцах проксимального порядка, который напрямую связан с активацией РААС, стимулирующий продукцию ЭПО. Ответной реакцией на вазодилатацию периферическую и сниженное АД, развившийся из-за гипоксии тканевой, происходит повышение тонуса симпатической нервной системы компенсаторно, и происходит ухудшение почечного кровотока [29,40]. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов АТ II (АРА), представляют собой золотой стандарт в лечении ХСН, приводят к снижению секреции ЭПО [17,40-41] также обладают способностью увеличить степень естественного гемопоэтического ингибитора AsSDKP [38,41]. В связи с вышеперечисленным при использовании ИАПФ, необходим ЭПО при более высоких дозах.

–Провоспалительные цитокины, а именно фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), экспрессия всех цитокинов увеличивается при ХСН и ХБП, способствуют снижению эритропоза и резистентности к ЭПО [39,41]. ФНО α , интерлейкин 6 (ИЛ-6), и в том числе провоспалительные цитокины [19,40], СРБ в количественном соотношении увеличивается при ХСН [24,35], ингибируя продукцию ЭПО- уменьшает уровень Hb соответственно [18,23]. Все эти провоспалительные цитокины ингибируют пролиферацию клеток, являющихся предшественниками ряда эритроидов [36,41]. ИЛ-6 считается стимулятором продуцирующей острофазовый белок гепсидина в печени. Гепсидин блокирует всасывание железа в тонкой кишке, и в тоже время транспортировка железа в макрофагах, энтероцитах. [21,45]. Произведена демонстрация тесной взаимосвязи ФНО α и уровня Hb у больных с ХСН, этим подтверждается значительная ассоциация анемии у лиц с ХСН с иммуно-воспалительной степенью [21,37]. Таким образом, при АХЗ изменение воспалительного статуса считается влиятельным компонентом [39,40].

– Дефицит железа или железodefицитное состояние [5,18]

– Гемодилуция - причина уменьшения Hb у пациентов 49,98 % случаев с выраженной сниженной сократительной способностью сердца [21,35]. Истинная анемия продиагностирована всего у 50% больных, у других имели место гемодилуцию, которые доказаны посредством меченного I³¹ альбумина. И гемодилуция, и истинная анемия ассоциируются плохим

прогнозом, однако гемодиллюция ухудшает показатель выживаемости [21,27,38].

–Мальабсорбция — при данном процессе нарушается всасывание через слизистую оболочку кишечника на фоне хронической гипоксии. Всего у незначительного количества больных ХСН, встречается дефицит уровня В12 и фолиевой кислоты, напрямую связанные с мальабсорбцией [37-39].

– Дисфункция почек с развитой протеинурией.

–Применение медикаментов, входящих в стандартную терапию пациентов с ХСН, включающие в себя : ИАПФ, АРА и ацетилсалициловой кислотой (АСК).

–Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет (СД).

При проведении анализа исследований NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) установил риск развития АХЗ у больных с СД и ХПН в 2 раза больше по сравнению с больными на идентичной стадии ХПН без СД [34,41]. Распространение ДЖ при ХСН в исследованиях различных авторов варьируется от 4,97 % до 20,66 %, которое связано, скорее всего, с использованием критериев диагностики и недостаточности обследований с целью уточнения характеристик анемии (т.е., определяется сатурация трансферрина, растворяющих рецепторы трансферрина или ферритина) [9,14,39,41]. Выявили у 42,90 % пациентов с ДЖ (уровень сывороточного железа < 7,95 ммоль/л или ферритином < 29,95 мг/л), АХЗ продиагностирована всего у 6,3 % пациентов [23,34]. Обратно пропорционально к этому, железа с низким содержанием в костном мозге продиагностировали у 72,85 % с нормальными значениями сывороточного железа, ферритина и ЭПО. Но в данном случае средний объем эритроцита находится на уровне нормальных нижних границах нормы, т. е. микроцитарная анемия не диагностировалась ни у одного больного. Последнее обуславливается выходом железа из костного мозга в иные депо ретикулоэндотелиальной системы(РЭС), здесь железо недоступно для эритропоэза при нормальных или повышенных показателях сывороточного железа и ферритина, и является это характерным для АХЗ [29,33]. Исследованы 148 пациентов со стабильным течением ХСН, анемию выявили у 42,67 % [5,19], но при всём этом ДЖ отмечался у 4,97 % пациентов; у 24,58 % имеется анемия вследствие ХПН, 4,97 % — В12 и фолиевоедефицитная анемия, 5,95 % — β-талассемия, у 59,47 % обозначены как АХЗ, которая обусловлена активированием провоспалительных цитокинов, снижением продукции ЭПО, и/или погрешностями в использовании железа, хотя его содержание достаточно в ретикуло-эндотелиальной системе [21,33]. Таким образом, АХЗ является самой частой формой анемии при ХСН.

КРАС. Анемия представляют собой частое коморбидное состояние у пациентов с ХСН и ХПН. Известно, что анемия любой этиологии ,вызывает застойную ХСН ,ассоциирующийся со сниженной сократительной способностью ЛЖ и почечной функцией. Данный процесс позволяет

объединять сочетание анемии, ХСН и ХПН КРАС - термином, привлекающий внимание медицинских сообществ и организаций. Публикации клинических и экспериментальных данных подтвердили тесную связь между анемией, ХПН и застойной СН. В данной ситуации усугубляют течение друг друга, создаёт таким образом “порочный круг” заболевания прогрессирует. В опубликованных исследованиях среди 12065 пациентов, госпитализированных в Канаде за период с 1993 по 2001 года, декомпенсированной ХСН, у 16,97 % выявили анемию; среди больных с АХЗ преобладали пациенты с ХБП [28,39]. Проведено исследование, которое изучало больных, находящихся на гемодиализе, снижение уровня Hb на 1 г/дл привело к повышенному риску дилатации ЛЖ на 41,95 %, развития СН — на 17,85 % и смертности — на 13,85 % [38,41]. Мультивариантный анализ показал, что уменьшенный уровень Hb на 1 г/дл у больных с трансплантированной почкой увеличил риск возникновения застойной СН на 23,87 % [34].

Лечение анемии. Уменьшить риск сердечнососудистых осложнений (ССО) и летальность возможно после коррекции АХЗ. Однако современный стандарт терапии пациентов с ХСН не рекомендует терапию АХЗ, т.е. рекомендации по корректировке анемии при СН. Своё подтверждение, значительного улучшения КЖ пациентов с ХСН при приёме ими препаратов ЭПО, нашли в многочисленных исследованиях: замедляется прогрессирование дисфункции почек [24,39], ассоциирование с СН и даже улучшается почечная функция и сердечная деятельность – незначительно повышенной фракцией выброса (ФВ), уменьшением ГЛЖ, и частотой приступов стенокардии; вопросы по безопасности терапии АХЗ остались нерешенными. В нынешнее время доступен метод терапии АХЗ. Переливание крови, как метод коррекции Hb, представляющий исторический интерес, используют в постгеморрагических состояниях, хотя это сопрягается с повышенным риском и указывает временный эффект, в результате чего это не рекомендуется как эффективное пролонгированное лечение [38,40]. Часто используемые классы препаратов, использующиеся в настоящее время при терапии анемии, считаются- препараты железа: per os и внутривенные (в/в); препараты ЭПО, в том числе и их комбинирование. Значение в КРАС синдрома впервые оценено и подтверждено в рандомизированных исследованиях [40,41], чем ниже уровень показателей Hb, тем выше показатель Кр. Необходимо отметить эффект от эпоэтином альфа и в/в препарата железа, значительно улучшающий ФВ ЛЖ, ФК по NYHA, функциональную способность организма и состояния почек, снижает потребность в витамине Д и числа госпитализаций -повторных, которые связаны с декомпенсацией ХСН.

Заключение. Анемия являясь частой сопутствующей патологией у пациентов с ХСН, ассоциируется с худшим долгосрочным прогнозом. При том, что причина анемии при ХСН не ясна до конца, несомненно роль в ее

развитии принадлежит почечной дисфункции, нейрогормональным сдвигам и экспрессии провоспалительных цитокинов. Определенное количество больших исследований провели лечение анемии рекомбинантным ЭПО, совместно с в/в введением железа препарата у больных с ХСН. Полученные результаты были благоприятными. Несмотря на это всё равно уровень Hb, требующая корректировку анемии и его целевые значения; не приносящие вред больным с ХСН, требуют дальнейших исследований. Актуальность проблемы, касательно безопасности, обуславливается ростом количества пациентов с ХСН, показателями высокой частоты, ассоциирующаяся с данной патологией дисфункция почек и повышенным риском ССО при терапии АХЗ: препаратами ЭПО данного контингента пациентов, а также прогрессирующий онкопроцесс у пациентов, получающих химиотерапию. Европейские рекомендации в терапии анемии при ХСН, установили важность коррекции ее при ХСН. Также среди потенциально необходимых методов рассматривают и терапию препаратами ЭПО, совместно с препаратами железа [12,41].

Список литературы

1. McMurray JJ, Stewart J. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602.
2. Rickenbacher P. Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. *Swiss Med Forum* 2001; 1/2: 4-9.
3. Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Савелов Н. А и др. Хроническая сердечная недостаточность: структурные и микробиологические изменения в толстой кишке. *Тер архив* 2007; 2: 31-7.
4. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004; 10: S1-4.
5. Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005;
6. (Suppl 3): S13-21. 6. Tang Y-D, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on clinical outcomes. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 387-92.
7. Tang Y-D, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiologie, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113: 2454-61.
8. Dallman PR. *Iron Nutrition in Health and Disease*. Eastleigh, UK: John Libbey & Co., 1996.
9. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 625-8.
10. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure. *Circulation* 2006; 113: 2713-23.
11. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of

-
- incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *JACC* 2005; 45: 391-9.
12. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005; 112: 1121-7.
 13. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006; 27: 1440-6.
 14. Nair D, Shlipak MG, Angeja B, et al. Association of anemia with diastolic dysfunction among patients with coronary artery disease in the Heart and Soul Study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 332-6.
 15. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006; 151: 457-62.
 16. Berry C, Norrie J, Hogg K, et al. The prevalence, nature, and importance of hematologic abnormalities in heart failure. *Am Heart J* 2006; 151: 1313-21.
 17. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006; 113: 986-94.
 18. Anand IS, Rector T, Deswal A, et al. Relationship between proinflammatory cytokines and anemia in heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27 (Suppl 1): 485.
 19. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 2232-7.
 20. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110: 149-54.
 21. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *JACC* 2001; 38: 955-62.
 22. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, 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. *JACC* 2002; 39: 1780-6.
 23. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized doubleblind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008; 117: 526-35.
 24. Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1021-8.
 25. Datta BN, Silver MD. Cardiomegaly in chronic anemia in rats and man experimental study including ultrastructural, histometric, and stereologic observations. *Lab Invest* 1975; 32: 503-14.
 26. Olivetti G, Quaini F, Lagrasta C et al. Myocyte cellular hypertrophy and hyperplasia contribute to
-

- ventricular wall remodeling in anemia- induced cardiac hypertrophy in rats. *Am J Pathol* 1992; 141: 227-39.
25. Levin A. The treatment of anemia in chronic kidney disease understandings in 2006. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 267-71.
 26. Collins AJ. The hemoglobin link to adverse outcomes. *Adv Stud Med* 2003; 3: S194-7.
 27. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl.1): S17-31.
 28. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol. Dial Transplant* 2000; 15(Suppl. 3): 14-8.
 29. Физиология человека. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. В 3 томах. М.: Мир 1996; 2: 313 с. 32. Takenaga K, Fukuma N, Seino Y, Takano T. A 69-year-old woman with congestive heart failure caused by myocardial ischemia and severe anemia. *J Cardiology* 2000; 36(3): 197-9.
 30. Davie NJ, Crossno JT, Frid MG, et al. Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: potential contribution of circulating progenitor cells (R1). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiology* 2003; [E pub a head of print].
 31. Bauer C, Kurtz A. Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Annu Rev Physiol* 1989; 51: 845-56.
 32. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, et al. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989; 80: 299-305.
 33. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1928-36.
 34. 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; 74: 468-73. 38. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *JACC* 2004; 44: 63-7.
 35. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
 36. Mrug M, Stopka T, Julian BA, et al. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997; 100: 2310-4.