Отклонения показателей красной крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — эпидемиология, прогноз и подходы к лечению

Бугрова И. А., Калюта Т. Ю., Корсунова Е. Н., Шварц Ю. Г.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»

Минздрава России. Саратов, Россия

В обзоре освещена значимость анемического синдрома у пациентов кардиологического профиля, эти данные однозначно свидетельствуют о негативном влиянии анемии на качество жизни и прогноз пациентов. Приведены основные причины его развития, где на первый план выступают гемодилюция, влияние провоспалительных цитокинов и железодефицит. Освещается проблема коррекции анемии, проводится анализ крупных исследований по этой теме. Обсуждается U-образная зависимость между концентрацией гемоглобина и сердечно-сосудистой заболеваемостью, а также смертностью, которая отражает, что повышенные уровни гемоглобина и гематокрита ассоциированы с плохим прогнозом. Ограничена информация о распространенности и влиянии гемоконцентрации на прогноз у кардиальных больных, а имеющиеся данные носят

порой противоречивый характер. Делается заключение, что на данный момент вопрос о целевых уровнях гемоглобина и гематокрита при коррекции анемии у пациентов кардиологического профиля, а также о влиянии гемоконцентрации на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний остается открытым.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, анемия, гемоконцентрация.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(6): 62–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-62-67>

Поступила 28/04-2014

Принята к публикации 27/10-2014

Red blood values changes in cardiovascular patients — epidemiology, prognosis and treatment approaches

Bugrova I. A., Kalyuta T. Yu., Korsunova E. N., Shvartz Yu. G.

SBEI HPE «Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky» of the Ministry of Health. Saratov, Russia

The review highlights a significance of anemic syndrome in cardiovascular patients, which is certainly negatively related to life quality and prognosis of patients. The main causes for its development are discussed, of those the main are hemodilution, inflammatory cytokines, iron deficiency. Also anemia correction is discussed and the main trials of this field are mentioned. The U-shaped relation is discussed for hemoglobin concentration and cardiovascular morbidity and mortality which reflect that higher levels of hemoglobin and hematocrit are associated with poorer outcome. There is lack of information on the prevalence and influence of hemoconcentration on prognosis in cardiological patients,

as the data available is usually controversial. The conclusion is made that at the moment the problem of target hemoglobin and hematocrit levels definition for anemia treatment in cardiological patients, as also the data on the hemoconcentration influence of course and prognosis of cardiovascular diseases remains open.

Key words: ischemic heart disease, atrial fibrillation, anemia, hemoconcentration.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13(6): 62–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-62-67>

АХЗ — анемия хронических заболеваний, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ПЖ — препараты железа, РЭС — ретикулоэндотелиальная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит.

Введение

Несмотря на достижения в области диагностики и лечения кардиологических заболеваний, распространенность сердечно-сосудистой патологии в России неуклонно растет и в 2012г составила 26,6 случаев на 1 тыс. населения [1]. Стоит выделить ишемическую болезнь сердца (ИБС), как одну из наиболее значимых нозологий с точки зре-

ния влияния на длительность и качество жизни пациентов.

ИБС в России среди всего населения составляет 13,5±0,1%, среди мужчин — 14,3±0,3%, среди женщин — 13,0±0,2% и занимает лидирующие позиции не только в распространенности, но и в структуре смертности [1]. Частота ИБС возрастает с увеличением возраста, и в РФ составляет

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (909) 333-45-74

e-mail: iabugrova@gmail.com

[Бугрова И. А.* — врач-кардиолог, соискатель кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Калюта Т. Ю. — к. м. н., ассистент кафедры, Корсунова Е. Н. — к. м. н., ассистент кафедры, Шварц Ю. Г. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой].

>50% среди населения >70 лет. Как известно, пожилой возраст характеризуется полиморбидностью, а многие сопутствующие состояния изменяют клиническую картину, течение и прогноз ИБС [2]. Состояния, которые могут усугубить имеющуюся ишемию миокарда принято делить на кардиальные и внекардиальные. Из внекардиальных можно выделить те, которые достоверно увеличивают смертность, и ведут к значительному росту числа госпитализаций кардиальных пациентов. К данной категории относятся сахарный диабет, хронические заболевания почек и анемия [3]. При этом целесообразно выделить патологические изменения со стороны красной крови, как представителей группы внесердечных факторов, усиливающих ишемию миокарда в связи с тем, что основным поставщиком кислорода клеткам являются эритроциты. Нарушение их качественных и количественных характеристик не могут не отразиться на течении ИБС [2], т.к. от структурной организации мембран красных кровяных клеток во многом зависит их агрегационная активность и деформируемость, являющиеся важнейшими компонентами в микроциркуляции [4]. Исследования, проведенные на популяционном уровне и у больных ИБС, подтверждают наличие U-образной зависимости между уровнем гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht) и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, т.е. низкий уровень Hb и Ht наряду с высоким уровнем этих показателей ассоциирован с плохим прогнозом. В частности, отмечено увеличение смертности от всех причин, а также заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с повышенным уровнем Ht [5]. Аналогичные выводы были сделаны и в другом популяционном, крупном исследовании ANCHOR (**Anemia in Chronic Heart failure: Outcomes and Resource Utilization**), с участием 59 772 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), где было показано, что высокие (≥ 17 г/дл) уровни Hb связаны с повышенным риском смертельного исхода, также как и у пациентов с уровнем Hb от 11 до 11,9 г/дл, в сравнении с больными с уровнем Hb от 13,0 до 13,9 г/дл [5, 6]. При снижении показателей Ht риск развития кардиоваскулярной патологии зависел от пола. У мужчин снижение Ht не сопровождалось увеличением риска, у женщин риск развития ССЗ возрастал [5, 6]. В исследовании PRAISE (**Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation**) при снижении Ht на 1% (в пределах от 25 до 37%) риск смертельного исхода у пациентов с тяжелой ХСН (III-IV функциональных классов (ФК), фракция выброса (ФВ) <30%) достоверно увеличился на 11% [7]. В исследовании RENAISSANCE (**Randomised Etanercept North American Strategy to Study ANtagonism of Cytocokine**) (пациенты с ФВ <30% и ХСН II-IV ФК, 12% боль-

ных с анемией) каждое повышение на 1 г/дл Hb в сравнении с исходным уровнем уменьшало риск смерти на 15,8% ($p=0,0009$), а риск смерти или госпитализации от СН — на 14,2% ($p<0,0001$); при многофакторном анализе анемия была значимым независимым предиктором госпитализации и смерти от ХСН при любой ее тяжести [8]. По данным исследования ARIC (**Atherosclerosis Risk in Communities**) отмечено, что пациенты с анемией имеют риск развития ССЗ в 1,5 раза выше, чем пациенты без таковой [9], также отмечено увеличение смертности у пациентов с анемией [10]. Факт увеличения общей и сердечно-сосудистой смертности при наличии анемии у больных кардиологического профиля, в частности при ХСН, либо с острым коронарным синдромом подтвержден в большом количестве исследований [11-15]. При остром ИМ анемия сочетается с повышенным риском развития постинфарктной стенокардии, рецидивированием ИМ, неблагоприятным течением кардиогенного шока и развитием более тяжелых проявлений СН после ИМ [2, 11, 16]. По данным ряда отечественных авторов, ИМ у больных с синдромом анемии чаще приобретает рецидивирующий характер [17]. Частота рецидивирования ИМ у больных без анемии составила в работах разных отечественных авторов от 3,8% до 5-10% от общего числа обследованных [17]. При этом процент больных среди лиц с ИМ, протекавшем на фоне анемического синдрома, был достоверно выше, и составил 12% [17]. Распространенность анемии среди пациентов с ССЗ относительно хорошо изучена: среди пациентов с ИБС составляет от 10% до 30% [18], а на примере ХСН — варьирует в широком диапазоне от 4% до 61% (в среднем 18%) в зависимости от тяжести основного заболевания и применяемых критериев анемии [18].

Негативная роль анемии при ИБС и ХСН во многом связана с рядом факторов. При анемии основной фактор компенсации — увеличение сердечного выброса, что сопровождается снижением постнагрузки, увеличением преднагрузки, позитивными хроно- и инотропными эффектами. Компенсаторная перестройка гемодинамики в свою очередь ведет к повышению объема крови в левом желудочке (ЛЖ), а возросший конечный диастолический объем приводят к дилатации сердца. Увеличение радиуса ЛЖ и повышение сократительного напряжения в его стенке могут обусловить более высокую энергетическую стоимость работы дилатированного ЛЖ [19]. При этом потребление кислорода миокардом будет увеличено, а эффективность работы снижена. Пропульсивная способность сердца снижается вследствие истощения резервных возможностей миокарда, соответственно ей прогрессирует тяжесть клинической картины СН, развивается смешанная СН в результате миокардиодис-

строфии и перегрузки ЛЖ [19]. Таким образом, развитие компенсаторной олигоцитемической гиперволемии при анемии является дополнительной нагрузкой для миокарда, и при резком ослаблении сократительной функции его может вызвать декомпенсацию кровообращения [19]. В этом контексте необходимо отметить, что наиболее значимые особенности эхокардиографических параметров ЛЖ, связанные с анемией, были установлены при сочетании ИБС и ХСН III ФК. У больных с анемией, в отличие от пациентов без таковой, выраженная СН не ассоциировалась с увеличением конечного диастолического размера ЛЖ и значительным снижением ФВ, т.е. доминировала диастолическая дисфункция [19].

Длительное увеличение сердечного выброса при анемии приводит к ремоделированию артерий эластического типа [19]. Эти изменения способствуют прогрессированию гемодинамических нарушений, ухудшению условий работы сердца и прогрессированию атеросклероза [19].

Основные причины развития анемического синдрома

Причинами анемии у пациента кардиологического профиля могут быть все факторы, характерные для общей популяции. Однако если рассматривать группу больных с прогрессирующими ССЗ и в первую очередь с ХСН, можно выделить следующие состояния:

- Анемия за счет гемодилюции (псевдоанемия). Эта причина анемии связана с избыточной задержкой жидкости, что приводит к “разведению” крови и характерна для пациентов с повышенным объемом плазмы: ХСН, хроническая почечная недостаточность (ХПН), беременность. У пациентов с систолической ХСН псевдоанемия встречается чаще (в 41% случаев), с диастолической дисфункцией этот вид анемии фиксируется почти в 3 раза реже (12%) [20].

- Анемия за счет недостатка железа/витаминов. При ХСН подвергаются изменениям практически все органы и ткани, в т.ч. желудочно-кишечный тракт.

При изучении биоптатов тонкой кишки обнаружены следующие изменения:

- значительное увеличение количества коллагена в слизистом слое по сравнению с контролем в виду повышенной секреции альдостерона, что в свою очередь ведет к активации фибробластов и синтезу коллагена,

- увеличение расстояния от энтероцитов до капилляров из-за периваскулярных отложений коллагена,

- выраженная атрофия ворсинок возникает по причине избыточной продукции лейкотриена II, что ведет к вазоспазму в стенке кишки и локальной гипоксии [21]. Все это значительно ухудшает всасы-

вание основных веществ, в т.ч. витаминов и микроэлементов, участвующих в кроветворении.

Распространенность железодефицитного состояния при ХСН во многом зависит от критериев определения [22]. В среднем, можно говорить о высоком распространении у больных ХСН как абсолютного (определяемого как уровень ферритина <100 мг/л и процента сатурации трансферина $<20\%$), так и функционального дефицита железа (определяемого как уровень ферритина >100 мг/л и процента сатурации трансферина $<20\%$) [23]. В среднем процент пациентов с ХСН с диагностированным железодефицитом варьирует в пределах 35–40% [24].

- Хроническая болезнь почек (ХБП). ХБП сопровождается сниженной продукцией эритропоэтина в почках. А при ХСН за счет снижения сердечного выброса будет страдать почечный кровоток, приводя к гипоксии и повреждению почечной ткани [25]. Такое сочетание анемии, ХБП и ХСН предложили называть кардиоренальным анемическим синдромом, каждое из трех составляющих которого ухудшает течение остальных двух.

- Действие лекарств.

Применительно к кардиологической практике можно выделить несколько основных лекарственных воздействий, которые могут провоцировать возникновение и поддержание анемии:

- Непосредственное подавление костного мозга (вплоть до апластической анемии) могут вызывать следующие лекарственные препараты: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), цитостатики, мерказолил, метамизол (анальгин).

- Невозможность восстановления присутствующего в пище трехвалентного железа до двухвалентного (всасывающегося во много раз быстрее, нежели трехвалентное) в связи с относительной гипоацидностью (обусловленной сопутствующим применением антисекреторных или антацидных препаратов).

- Ингибция ангиотензин-превращающего фермента и антагонизм к рецепторам ангиотензина. В виду того, что ангиотензин-II является мощным стимулятором синтеза эритропоэтина и эритропоэза, снижение его продукции и эффектов на фоне приема этих препаратов приводит к уменьшению продукции эритропоэтина и чувствительности к нему костного мозга [26, 27]. Причем снижение уровня Hb наблюдается уже в течение первого года лечения [28].

- Повреждение слизистой желудка. Длительный прием аспирина и других НПВС может привести к гастропатиям, которые в свою очередь затрудняют всасываемость железа и витаминов, в частности витамина B12.

- Развитие метгемоглобинемии. Нитраты способны вызывать и привести к снижению кисло-

родной емкости крови, однако этот эффект наблюдается в основном при использовании очень высоких доз [29, 30].

— Анемия хронических заболеваний (АХЗ).

Анемия, возникающая у пациентов с инфекцией, воспалением, неоплазиями, ХПН и продолжающаяся >1-2 мес., обозначается как АХЗ — “анемия воспаления”, “цитокинопосредованная анемия”. Характерной чертой этого типа анемии является сочетание пониженного уровня железа сыворотки с достаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС) [31].

Считается, что в основе АХЗ лежит иммунопосредованный механизм: цитокины и клетки РЭС вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов [32]. В частности интерлейкин-6 (ИЛ-6) стимулирует выработку гепсидина, что в свою очередь ведет к снижению выработки и активности ферропортина — белка, способствующего высвобождению железа из макрофагов и гепатоцитов, что приводит к снижению уровня сывороточного железа. Тем самым формируется функциональный дефицит железа [33]. При ХСН в крови пациентов определяется повышение уровня многих показателей, в частности фактора некроза опухоли и ИЛ-6, под воздействием которых отмечаются вышеописанные изменения. В случае наличия ХСН данный вид анемии является самым распространенным, и отмечается у 58% пациентов [30].

Таким образом, наличие анемии является фактором, увеличивающим заболеваемость и смертность пациентов с ССЗ, ухудшает качество их жизни, повышает частоту госпитализаций. Однако, обоснованность назначения терапии при анемическом синдроме у пациентов кардиологического профиля, учитывая данные литературы, достойна обсуждения, т.к. ни в одном клиническом испытании коррекция анемии не привела к снижению рисков кардиоваскулярных событий.

Основные направления коррекции анемии у кардиальных пациентов

Определение типа этиопатогенетических факторов анемического синдрома пациентов лежит в основе выбора метода его коррекции. Однако следует учесть, что причинами анемического синдрома у пациентов с ХСН чаще является их комбинация [34].

В настоящее время основными направлениями в лечении анемии являются применение эритропоэтина и препаратов железа (ПЖ) (при железодефиците). При сравнении применения пероральных и внутривенных форм ПЖ оказалось, что при отдельном применении, а также в сочетании с эритропоэтином пероральных форм у больных с ХСН

не удается достичь того положительного эффекта, получаемого при внутривенном введении, вероятно, за счет блокирования всасывания железа гепсидином [34]. Следует подчеркнуть, что лечение внутривенными ПЖ имеет риск развития бактериемии [35]. Кроме того, применение ПЖ в условиях иммунной активации, способствует высокой токсичности гидроксильных радикалов, которые могут вызвать повреждение тканей, эндотелиальную дисфункцию и увеличить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [35].

Ряд исследований лечения эритропоэтином и нормализация уровня Hb у больных с анемией показали свою эффективность в предотвращении развития необратимых изменений сердечной мышцы, улучшении переносимости физической нагрузки, качества жизни и профилактики формирования фатальной ХСН при раннем вмешательстве [19]. По данным [19], в этом случае терапия эритропоэтином приводила к улучшению ряда параметров гемодинамики (данные ультразвукового исследования сердца). С повышением уровня Hb в ряде работ отмечалось уменьшение степени гипертрофии ЛЖ [19, 36]. По данным [37], у пациентов с застойной ХСН и легкой анемией, терапия эритропоэтином и ПЖ в среднем в течение 11 мес., с достижением нормального уровня Hb (≥ 120 г/л) на фоне неизменной терапии ХСН, приводила к увеличению ФВ, улучшению ФК по NYHA (New York Heart Association), снижению скорости прогрессирования ХПН, уменьшению потребности в диуретиках и снижению частоты госпитализаций. Что же касается гемотрансфузии пациентам с анемией, то ее применение у пациентов ≥ 65 лет с острым ИМ при уровне Ht $< 33\%$ дает снижение 30-суточной летальности у этих пациентов, при этом гемотрансфузии были особенно эффективны у пациентов с Ht от 5% до 24% [38]. Однако при ретроспективном исследовании, с использованием результатов исследований GUSTO IIb (Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes), PURSUIT (The Platelet Glicoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) и PARAGON В было показано, что трансфузии по поводу анемии при острых коронарных синдромах ассоциируются с достоверно большей 30-суточной летальностью (8,00% vs 3,08%; $p < 0,001$), увеличивая риск смерти в 3,94 раза в группе с Ht $> 25\%$ по сравнению с группой, которой не проводились трансфузии [39]. В другом исследовании трансфузии пациентам с уровнем Hb < 120 г/л (уровнем Ht $< 36\%$) ассоциировались со снижением риска сердечно-сосудистой смерти в первые 30 сут. с момента развития острого ИМ с подъемом сегмента ST, однако трансфузии ассоциировались с повышением риска рецидивирующей ишемии [40].

При этом целевые уровни Hb и Ht на данный момент определены недостаточно четко, и имеющиеся в этой области результаты порой носят противоречивый характер. Есть сведения о снижении смертности у пациентов с тяжелой ХСН при увеличении уровня Ht. В частности, при разделении пациентов на группы с уровнем Ht <35%, 35-40% и >40% уровень смертности составил 34%, 27% и 22%, соответственно. Коррекция анемии эритропоэтином и ПЖ, с достижением нормального уровня Hb (≥ 120 г/л), приводит к улучшению кардиальных и почечных функций у больных с сочетанием ХСН и ХПН, к улучшению качества жизни, сопровождается увеличением толерантности к нагрузке и улучшением насосной функции сердца, уменьшению потребности в диуретиках и снижению частоты госпитализаций [37, 41, 42]. В частности, в исследовании FAIR-HF (Ferinject Assessment in patients with IRon deficiency and Chronic Heart Failure) самооценка общего состояния здоровья улучшилась в значительной или умеренной степени у 50% пациентов в группе Феринжекта и всего у 27% пациентов в группе плацебо. В исследовании RED HF (Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure Trial), были зарегистрированы тромбоэмболические неблагоприятные события у 153 пациентов (13,5%) в группе дарбэпоэтина альфа и у 114 больных (10,0%) в группе плацебо ($p=0,01$). Больше пациентов имело как фатальные, так и несмертельные инсульты в группе дарбэпоэтина альфа, чем в группе плацебо. Хотя разница не была значимой [35].

Это наблюдение должно вызывать озабоченность по поводу безопасности лечения препаратами эритропоэтина.

Отдельные негативные последствия лечения анемии при ССЗ возможно связаны отсутствием знаний об оптимальном уровне Hb для данной категории больных.

Гемоконцентрация

Следует отметить, что в исследованиях CARDIA (Dutch Nutrition Surveillance System) и Dutch Nutrition Surveillance System установлено, что у лиц с повышенным уровнем Hb частота распространения факторов риска сердечно-сосудистых осложнений выше, по сравнению с лицами, имеющими нормальные показатели красной крови. По некоторым данным наличие абсолютного эритроцитоза способствует росту числа тромботических сосудистых осложнений [43], что не подтверждается в других исследованиях [44]. О влиянии эритроцитоза на плазменный гемостаз в доступной литературе имеются данные, полученные при проведении исследования на животных, где отмечается, что эритроцитоз не приводит к тромбоэмболическим осложнениям во всех исследованных органах в любом возрасте. Также выявлено, что увеличение эритроцитов ингибирует образование тромбов, и продлевает время формирования сгустка, скорее всего, из-за механического вмешательства красных кровяных клеток с формированием сгустков тромбоцитов. Животные с эритроцитозом показали увеличение уровня окиси азота в крови, которые могут препятствовать сужению сосудов и активации тромбоцитов. Активность плазменной коагуляции у данных животных была значительно ниже, чем у контрольных [44].

Исследований по эффективности коррекции гемоконцентрации при ССЗ пока не проводилось. Вероятно, это связано с отсутствием полного понимания значимости этого феномена.

Таким образом, на данный момент вопрос о целевых уровнях Hb и Ht при коррекции анемии у пациентов кардиологического профиля, а так же о влиянии гемоконцентрации на течение и прогноз ССЗ остается открытым. Наименее изученна проблема гемоконцентрации при патологии сердца и сосудов. Поиск “золотой середины” для этих важнейших показателей гомеостаза должен быть продолжен.

Литература

- Official statistics. Rosstat. <http://www.gsk.ru/> Russian (Официальная статистическая информация. Росстат. <http://www.gsk.ru/>).
- Shvarc JuG, Kaljuta TJu, Karimov RN, et al. Determination of the value of anemia in the prediction of relapse of acute myocardial infarction. Russian Cardiology Journal 2006; 1: 58-62. Russian (Шварц Ю.Г., Калюта Т.Ю., Каримов Р.Н. и др. Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал 2006; 1: 58-62).
- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Failure 2014; 16: 103-11.
- Shilov AM, Avshalumov ASh, Sinicina EN, et al. Changes in blood rheology in patients with metabolic syndrome. Russian Medical J 2008; 4: 2000-4. Russian (Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Синицина Е.Н. др. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом. Русский медицинский журнал 2008; 4: 2000-4).
- Dunlay SHM, Weston SA, Redfield MM. Anemia and heart failure: a community study. Am J Med 2008; 121: 726-32.
- Panniyammakal Jeemon. Studies of mortality risk predictors in hypertensive patients. Glasgow Theses Service <http://theses.gla.ac.uk/theses@gla.ac.uk> (2013).
- Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Correcting Anemia in Heart Failure: The Efficacy and Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents. J Cardiac Fail 2010; 16: 649-58.
- Kaldara-Papatheodorou EE, Terrovitis JV, Nanas JN. Anemia in heart failure: should we supplement iron in patients with chronic heart failure? Pol Arch Med Wewn 2010; 120(9): 354-60.
- Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. Blood 2006; 107: 3841-6.
- Kaljuta TJu, Suvorova SA, Shvarc JuG. Anemic syndrome in patients with chronic heart failure and coronary heart disease. Saratov J Medical Scientific 2011; 7: 831-7. Russian (Калюта Т.Ю., Суворова С.А., Шварц Ю.Г. Анемический синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. Саратовский научно-медицинский ж 2011; 7(4): 831-7).
- Uskach TM, Kochetov AG, Tereshchenko SN. Clinical and statistical analysis of the prevalence of anemia in patients with chronic heart failure. Cardiology 2011; 1: 11-7. Russian (Ускач Т.М., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Клинико-статистический анализ распространенности анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2011; 1: 11-7).

12. Zeidman A, Fradin Z, Blecher A, et al. Anemia as a Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *IMAJ* 2004; 6: 16-8.
13. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, et al. Anemia and heart failure: a community study. *Am J Med* 2008; 121:726.
14. 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: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006; 113: 2713.
15. Jerlih AD, Gracianskij NA. Features and treatment outcomes in patients with acute coronary syndrome and anemia. Record register results. *Russ J Cardiol* 2012; 5 (97): 12-6. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией. Результаты регистра Рекорд. Российский кардиологический журнал 2012; 5 (97): 12-6).
16. Meneveau N, Schiele F, Seronde MF, et al. Anemia for Risk Assessment of Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2009; 103: 442-7.
17. Jerlih AD, Gracianskij NA. Features and treatment outcomes in patient with acute coronary syndrome and anemia. *Russ J Cardiol* 2012; 5 (97): 12-6. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Особенности лечения и исходы больных с острым коронарным синдромом и анемией. Российский кардиологический журнал 2012; 5 (97): 12-6).
18. Tang Y-D, Katz SD. Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology Clinical Correlates, and Treatment Options. *Circulation* 2006; 113: 2454-61.
19. Zajchik ASH, Churilov LP. Mechanisms of disease and syndromes. SPb.: Elsbi-SPb. 2002; 507 p. Russian (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Механизмы развития болезней и синдромов. СПб.: ЭЛСБИ-СПб 2002; 507 с).
20. Abramov D, Cohen RS, Katz SD, et al. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1069-72.
21. Arutjunov GP, Kostiukevich OI. Nutrition in patients with chronic heart failure. *International J Medical* 2006; 4: 48-53. Russian (Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И. Питание больных хронической сердечной недостаточностью. *Международный Медицинский Ж* 2006; 4: 48-53).
22. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, et al. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 727-36.
23. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 682-93.
24. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31: 1872-80.
25. Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, et al. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1137-42.
26. Avasare RS, Appel GB, Bomback AS. Aldosterone blockade as an alternative renin-angiotensin-aldosterone system blocking agent in cases of treatment associated anemia. *Clin Nephrol* 2014; 81(5): 350-4.
27. Ajmal A, Gessert ChE, Johnson BP, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on hemoglobin levels. *BMC Research Notes* 2013; 6: 443.
28. Leshem-Rubinow E, Steinvil A, Zeltser D, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy Initiation With a Reduction in Hemoglobin Levels in Patients Without Renal Failure. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(12): 1189-95.
29. Nee R, Fitzgerald M. Two cases of methaemoglobinaemia secondary to amyl nitrate use. *Ir Med J* 2014; 107(2): 48, 50.
30. Kopylov FJu, Shhekochihin DJu. Anemia in cardiology practice. The difficult patient 2011; 4: 56-66. Russian (Копылов Ф.Ю., Шехочихин Д.Ю. Анемии в кардиологической практике. *Трудный пациент*. 2011; 4: 56-66).
31. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New Eng J Med* 2005; 352(10): 1011-23.
32. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM. Anemia and heart failure: a community study. *Am J Med* 2008; 121:726-32.
33. Silverberg DS, Wexler D, Palazzuoli A, et al. The Anemia of Heart Failure. *Acta Haematol* 2009; 122: 109-19.
34. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. The FAIR-HF Trial Investigators. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med* 2009 (17); 361(25): 2436-48.
35. Robles NR, Macias JuF, Herrera Ju. Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) for congestive heart failure: The red and the black. *Eur J Internal Med* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.12.011>
36. Anand IS. Anemia and chronic heart failure: implications and treatment options. *JACC* 2008; 52: 501-11.
37. Jettinger OA, Usova OV, Gendlin GE, et al. Anemia in patients with chronic heart failure: the role of iron deficiency and its correction. *Cons Med* 2011; 13(5): 121-7. Russian (Этингер О.А., Усова О.В., Гендлин Г.Е., и др. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: роль дефицита железа и его коррекция. *Consilium Medicum (Кардиология)* 2011; 13(5): 121-7).
38. Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, et al. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2014; 311(8):836-43.
39. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of Blood Transfusion and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2004; 292 (13): 1555-62.
40. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042-2049.
41. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, et al. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006; 151(2): 457-62.
42. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, et al. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: 585-93.
43. Lidija Ristic, Milan Rancic, Milan Radovic, et al. Pulmonary embolism in chronic hypoxemic patients with and without secondary polycythemia — analysis of risk factors in prospectiveclinical study. *Med Glas (Zenica)* 2013; 10(2): 258-65.
44. Shibata J, Hasegawa J, Siemens HJ, et al. Hemostasis and coagulation at a hematocrit level of functional consequences of erythrocytosis. *Blood* 2003; 101: 4416-22.