

DOI 10.34883/Pl.2021.7.2.010
УДК 616.12-008.46-036.1:616.155.194:612.392.4]-036.22-092

Ханыюков А.А., Песоцкая Л.А., Сапожниченко Л.В., Пампуха А.А.
Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

Khanyukov A., Pesotskaya L., Sapozhnychenko L., Pampukha A.
Dnepr State Medical University, Dnepr, Ukraine

Распространенность и патогенез анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Prevalence and Pathogenesis of Anemia in Patients with Chronic Heart Failure

Резюме

Введение. Анемия часто является сопутствующим заболеванием при хронической сердечной недостаточности (ХСН), которое снижает толерантность к физической нагрузке, качество жизни и ухудшает прогноз у пациентов. Такое влияние обуславливает актуальность изучения распространенности и патогенеза анемии и железодефицитных состояний при ХСН.

Цель. Провести обзор литературы, иллюстрирующей современные данные о распространенности и патогенезе анемии и дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В данной работе представлен обзор литературы, посвященной распространенности и патогенезу анемии и дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, исходя из проведенного поиска англоязычных статей в базе PubMed за последние 20 лет по ключевым словам: анемия, дефицит железа, хроническая сердечная недостаточность, патогенез, распространенность.

Результаты. Частота анемии и дефицита железа у пациентов с ХСН в среднем составляет 30–70% и 30–50% соответственно. Были выделены 6 факторов, которые могут стать причиной анемии у пациентов с ХСН: дефицит железа, воспаление, уровень эритропоэтина, лекарственные препараты, гемодилюция, медуллярная дисфункция. Причины абсолютного дефицита железа – анорексия, кахексия, нарушение абсорбции железа, функционального – хроническое воспаление.

Выводы. Лучшее понимание патогенеза этих состояний у пациентов с ХСН позволит разработать новые методы лечения.

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, хроническая сердечная недостаточность, патогенез, распространенность.

Abstract

Intriduction. Anemia is often an associated disease in patients with chronic heart failure (CHF), which reduces exercise tolerance, quality of life, and worsens the prognosis in patients. This influence determines the relevance of knowledge of the prevalence and pathogenesis of these conditions in CHF.

Purpose. Review of literature illustrating the current data about the prevalence and pathogenesis of anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure.

Materials and methods. This work presents the review of literature about the prevalence and pathogenesis of anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure based on the search of English-language articles in the PubMed database for the last 20 years, by keywords – anemia, iron deficiency, chronic heart failure, pathogenesis, prevalence.

Results. The frequency of anemia and iron deficiency in patients with CHF is about 30–70% and 30–50%, respectively. Six factors can cause anemia in patients with CHF: iron deficiency, inflammation, erythropoietin levels, drugs, hemodilution, medullary dysfunction. The reasons for absolute iron deficiency are anorexia, cachexia, impaired absorption of iron, functional deficiency – chronic inflammation.

Conclusion. Better understanding of the pathogenesis of these conditions in patients with CHF will let to develop the new methods of treatment.

Keywords: anemia, iron deficiency, chronic heart failure, pathogenesis, prevalence.

■ ВВЕДЕНИЕ

Анемия – это частое коморбидное состояние у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что имеет важное значение в контексте менеджмента таких пациентов, так как пациенты с ХСН и анемией имеют сниженную толерантность к физическим нагрузкам, худшее качество жизни, увеличенные показатели сердечно-сосудистых событий, госпитализаций и летальных исходов по сравнению с пациентами с ХСН без анемии [1].

Частота анемии у пациентов с ХСН составляет 30–70% случаев, по данным нескольких исследований [2–9]. По другим данным, распространенность анемии среди пациентов равна 22–37% [1]. Такое разнообразие данных связано с разной степенью тяжести сердечной недостаточности (СН) в указанных исследованиях, но все они подтверждают информацию про значительную распространенность этого состояния в исследуемой когорте населения [10].

Этиология анемии зависит от пола, возраста и социально-экономического статуса. У пациентов пожилого возраста 1/3 случаев анемии связана с дефицитом питательных веществ, в том числе железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂, хотя последние две причины анемии у пациентов с ХСН встречаются довольно редко, а именно – частота дефицита витамина В₁₂ составляет 5–6%, дефицита фолиевой кислоты 4–8% [11, 12]. Анемия хронических заболеваний (АХЗ) составляет еще 1/3 случаев анемии у пациентов с СН. Однако часто причина может быть так и не установлена [13].

В исследовании большой когорты пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [14] продемонстрировано, что на каждый грамм гемоглобина в среднем приходится снижение на 0,97 мл/мин/кг поглощения кислорода при максимальной физической нагрузке, что уточняет негативное влияние анемии на функциональные возможности пациентов с СН.

С точки зрения прогностического значения база данных MAGGIC, которая включает 13 295 пациентов с СН, определила анемию независимым прогностическим предиктором как при СН со сниженной ФВ ЛЖ,

так и при СН с сохраненной ФВ ЛЖ [2]. Более того, уровень гемоглобина является одним из 6 независимых предикторов как общей, так и сердечно-сосудистой смертности по шкале MECKI вместе с пиковым поглощением кислорода, отношением минутной вентиляции к продукции углекислого газа, фракцией выброса, функцией почек, уровнем натрия в плазме крови [15].

Дефицит железа является важным коморбидным состоянием у пациентов с сердечной недостаточностью и наблюдается в среднем в 30–50% случаев [16, 17], по некоторым данным, частота достигает максимально 70–83% [16, 18–20]. Дефицит железа наблюдается приблизительно у 50% пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией левого желудочка и является важным предиктором снижения толерантности к физическим нагрузкам пациента, качества жизни и увеличения смертности [21, 22].

Недостаточный уровень железа является наиболее частой причиной анемии, но особенно интересно, что у приблизительно 46% пациентов с дефицитом железа нет анемии [22–25]. Факторы риска дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – женский пол, более высокий функциональный класс по классификации NYHA (New York Heart Association Functional Classification), уровень С-реактивного белка и показатель натрийуретического пептида [1].

В исследовании, которое включало 1506 пациентов с ХСН, частота дефицита железа и анемии коррелировала с функциональным классом по NYHA, а не с величиной фракции выброса (ФВ) и была независимым от анемии предиктором смертности [25].

Большая распространенность и значительное влияние данных состояний на прогноз, функциональные возможности пациентов, качество жизни и смертность пациентов с ХСН обуславливают особую актуальность данных про диагностику и лечение анемии и дефицита железа для врачей-кардиологов.

Патогенез анемии и дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Несмотря на то, что анемия является широко распространенным состоянием среди пациентов с ХСН, понять ее механизмы часто не удается. Установлены следующие 6 факторов, которые могут быть причиной анемии отдельно либо в комбинации – дефицит железа, воспаление, уровень эритропоэтина, лекарственные препараты, гемодилюция, медуллярная дисфункция. Основными считаются первые два [26]. Знание механизмов возникновения недостаточности железа необходимо для разработки и проведения терапии дефицита.

Механизм, который ответственен за дефицит железа, включает следующие компоненты [27]: алиментарный фактор; аномалии кишечной стенки; кровопотеря вследствие повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на фоне лечения антиагрегантами или антикоагулянтами или вследствие сопутствующих заболеваний; отек кишечной стенки, который характерен для поздних стадий болезни сердца.

Провоспалительный статус, связанный с хроническими заболеваниями, является одним из ключевых элементов в развитии анемии. Уровни фактора некроза опухоли-а, интерлейкина-1 и интерлейкина-6

повышены у пациентов с СН [28]. Именно эти маркеры воспаления обуславливают снижение синтеза эритропоэтина. Кроме того, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6 непосредственно подавляют дифференцировку эритроидных клеток-предшественников в костном мозге. Интерлейкин-6 стимулирует синтез гепсидина, белка острой фазы, который в свою очередь ингибирует ферропортин-1. Повышение гепсидина приводит к снижению абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте и предупреждает выделение железа из запасов в макрофагах и гепатоцитах, что обуславливает как абсолютный железодефицит (вследствие сниженной абсорбции), так и функциональный дефицит (низкая биодоступность железа для костного мозга) [29].

Эритропоэтин – это фактор роста, который синтезируется перитубулярными клетками почек, стимулом для его синтеза является тканевая гипоксия, из чего следует вывод, что у пациентов с СН, для которых характерна гипоксия, повышен уровень эритропоэтина и, соответственно, должен поддерживаться нормальный уровень гемоглобина, но этот механизм не всегда срабатывает. Это может объясняться резистентностью клеток костного мозга к эритропоэтину [30]. Важную роль в снижении чувствительности играют недостаточное питание и провоспалительные цитокины [31], а также модифицированный синтез эритропоэтина, существование которого доказано для большинства пациентов с СН и анемией хронических заболеваний [26].

Важным фактором риска развития анемии у пациентов с СН является использование ряда стандартных для лечения СН препаратов. Ангиотензин II стимулирует синтез эритропоэтина и, соответственно, эритропоэз и хотя эти эффекты являются полезными для предупреждения развития анемии, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является основным путем прогрессирования СН, что обуславливает необходимость ее угнетения в процессе лечения. В этом контексте использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецептора ангиотензина могут препятствовать синтезу эритропоэтина и чувствительности к нему клеток костного мозга. Еще один механизм – при использовании ИАПФ повышаются уровни N-ацетил-церил-аспартил-лизин-пролина, который является ингибитором эритропоэза [32]. Например, лечение эналаприлом было связано с повышением риска развития анемии на 56% через 1 год после лечения [2].

Также анемия связана с использованием бета-адреноблокаторов. Эритропоэтин-секретирующие клетки имеют активное влияние симпатической нервной системы, в то время как эритроидные клетки-предшественники имеют бета-1-адренорецепторы, бета-2-адренорецепторы и альфа-адренорецепторы. Блокирование бета-2-адренорецепторов снижает синтез эритропоэтина и пролиферацию эритроидных клеток. Так как карведилол блокирует все 3 типа рецепторов, это вызывает значительное снижение уровня гемоглобина, в то время как метопролол действует только на бета-1-адренорецептор и поэтому не вызывает анемию [33].

Данные, которые собраны отчетной системой про нежелательные эффекты Food and Drug Administration (FDA), показали, что терапия дигоксином также может вызывать анемию [34].

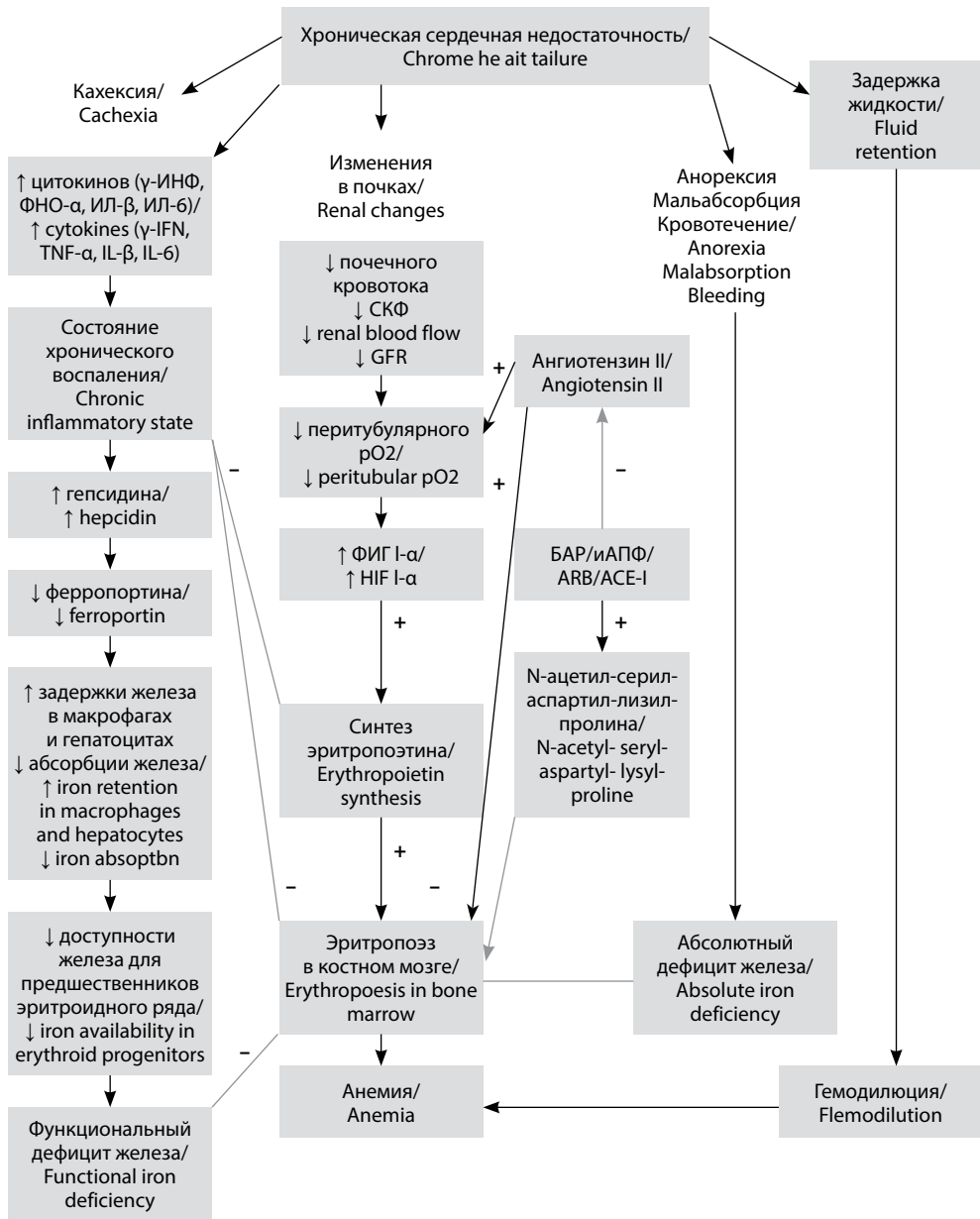


Рис. 1. Механизмы, вовлеченные в патогенез анемии при сердечной недостаточности [57]: ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин, ИНФ-интерферон, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, pO2 – парциальное давление кислорода, БАР – блокатор ангиотензиновых рецепторов, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ФИГ – фактор, индуцируемый гипоксией

Fig.1. Mechanisms involved into pathogenesis of anemia in heart failure [57]: TNF – tumor necrosis factor, IL – interleukin, INF – interferon, GFR – glomerular filtration rate, pO2 – partial pressure of oxygen, ARB – angiotensin receptor blocker, ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitor, HIF – hypoxia-induced factor

Анемия также может быть последствием высокого содержания плазмы, вследствие задержки воды и натрия. Исследование продемонстрировало, что у пациентов с СН, которые были кандидатами для трансплантации и были клинически зуволемичны, 46% случаев анемии были индуцированы гемодилюцией [35]. Механизмы анемии при ХСН структурированы и продемонстрированы на рис. 1.

Железо – это один из наиболее важных микронутриентов для физиологических функций клеток, который выполняет различные роли, в том числе и в энергетическом метаболизме, сигнальных функциях клеток, экспрессии генов, росте клеток и их дифференциации [36–38]. У здоровых людей общее количество железа в организме составляет 3000–4000 мг. Значительное количество железа депонируется в гепатоцитах (1000 мг) и в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы (600 мг). Однако большая часть железа составляет функциональный пул, который содержится в гемоглобине зрелых эритроцитов (1800 мг), клетках-предшественниках эритроидного ряда (300 мг), в миоглобине и различных ферментах (400 мг) [39]. Так как человек физиологически не может выводить избыток железа, система гомеостаза строго регулируется для поддержания оптимального баланса между адекватным усваиванием железа с пищей и потерей железа с целью избежания нагрузки железом, что может привести к возникновению токсических активных форм кислорода [40, 41].

При приеме с пищей 10 мг железа эффективно усваивается только 2 мг в желудочно-кишечном тракте. Пищевое железо восстанавливается до Fe^{2+} цитохромом в просвете двенадцатиперстной кишки и проксимальном отделе тощей кишки, а потом попадает в энтероцит благодаря транспортеру двухвалентного металла-1. После этого железо циркулирует с ферропортином, быстро окисляется до Fe^{3+} и связывается с трансферрином. Комплекс трансферрин-железо распознается клетками-мишенями, которые экспрессируют рецептор трансферрина-1. Такие клетки-мишени есть в печени, селезенке, костном мозге, где комплекс сохраняется в виде ферритина [42–44].

Внеклеточный гомеостаз железа в первую очередь регулируется пептидным гормоном гепсидином, который синтезируется гепатоцитами, тогда как внутриклеточный зависит от автономных механизмов [38, 45]. В ответ на перегрузку железом либо воспаление гепсидин действует путем связывания и разложения ферропортина, таким образом препятствует переходу железа к циркуляции и приводит к накоплению железа в энтероцитах и экскреции железа путем слущивания клеток кишечника, что вызывает местное воспаление и интерстициальный отек кишечника. Кроме того, так как ферропортин также присутствует в ретикулоэндотелиальной системе, гепсидин приводит к секвестрации железа и снижает его доступность. Важно уточнить, что уровни гепсидина снижаются при железодефицитных состояниях с целью способствования увеличению абсорбции железа через активность ферропортина [38, 45, 46]. Также у пациентов с ХСН происходит парадоксальное снижение уровня гепсидина в процессе прогрессирования СН, это связывают в основном с хронической гипоксией и наличием факторов, которые обуславливают реальный дефицит железа [47, 48]. Низкий уровень гепсидина связан с неблагоприятным прогнозом у пациентов с СН [48].

Патофизиология дефицита железа у пациентов с СН достаточно сложна и многофакторна. Причины дефицита железа и механизмы в общей популяции и специфичные для пациентов с СН представлены в таблице и на рис. 2.

Дефицит железа может быть абсолютным, когда снижается общее количество железа в организме, или функциональным, когда количество железа в норме, но его доступность для тканей снижена вследствие секвестрации его в депо (неравномерное распределение железа). Любое из этих состояний может возникать независимо или сосуществовать у отдельных пациентов. Причины абсолютного дефицита – анорексия, кахексия, нарушение всасывания железа вследствие отека кишечника и индуцированного гепсидином угнетения транспортеров железа,

Причины дефицита железа в общей популяции и у пациентов с сердечной недостаточностью [48]

Causes of iron deficiency in the general population and in patients with heart failure [48]

Общепринятые причины Traditional causes	Специфические причины при сердечной недостаточности Heart failure specific causes
Недостаточное питание и сниженное потребление железа с пищей (<10–15 мг/сутки) Poor nutritional status and reduced iron intake (<10–15 mg/day)	Повышенная активность симпатической нервной системы Overactivity of the sympathetic nervous system
Быстрый рост и повышенные потребности Rapid growth and increased demands	Системное воспаление и активация гепсидина Systemic inflammation and hepcidin upregulation
Мальабсорбция вследствие воспалительного заболевания кишечника (особенно проксимального отдела) Malabsorption due to inflammatory intestinal disease (especially proximal disease)	
Мальабсорбция вследствие хирургического лечения желудочно-кишечного тракта Malabsorption due to gastro-intestinal surgery	Отек слизистой оболочки кишечника вследствие недостаточности правого желудочка Intestinal wall mucosal edema due to the right ventricular dysfunction
Острое или хроническое системное воспаление Acute or chronic systemic inflammation	Застойные явления и гемодилюционная анемия (псевдоанемия) Congestive symptoms and hemodilutional anaemia (pseudo-anaemia)
Острые или хронические кровотечения Acute or chronic bleeding	
Потеря железа вследствие скрытой кровопотери Iron losses due to latent gastro-intestinal bleeding	
Использование препаратов, которые снижают абсорбцию железа или повышают потерю железа Reduced iron absorption or increased loss due to prescribed drugs	Побочные эффекты от препаратов, которые часто используются при СН: ингибиторы протонной помпы (длительная ахлоргидрия), антитромбоцитарные и антикоагулянты (повышенная потеря) Adverse events of commonly prescribed drugs in HF: proton pump inhibitors (prolonged achlorhydria), antiplatelet drugs and anticoagulants (increased losses)
Другие причины (гемосидеринурия, гемоглобинурия, легочный гемосидероз, варианты гена TMPRSS6) Other causes (haemosiderinuria, haemoglobinuria, pulmonary haemosiderosis, TMPRSS6 gene variants)	

Примечание: СН – сердечная недостаточность.

Note: HF – heart failure.

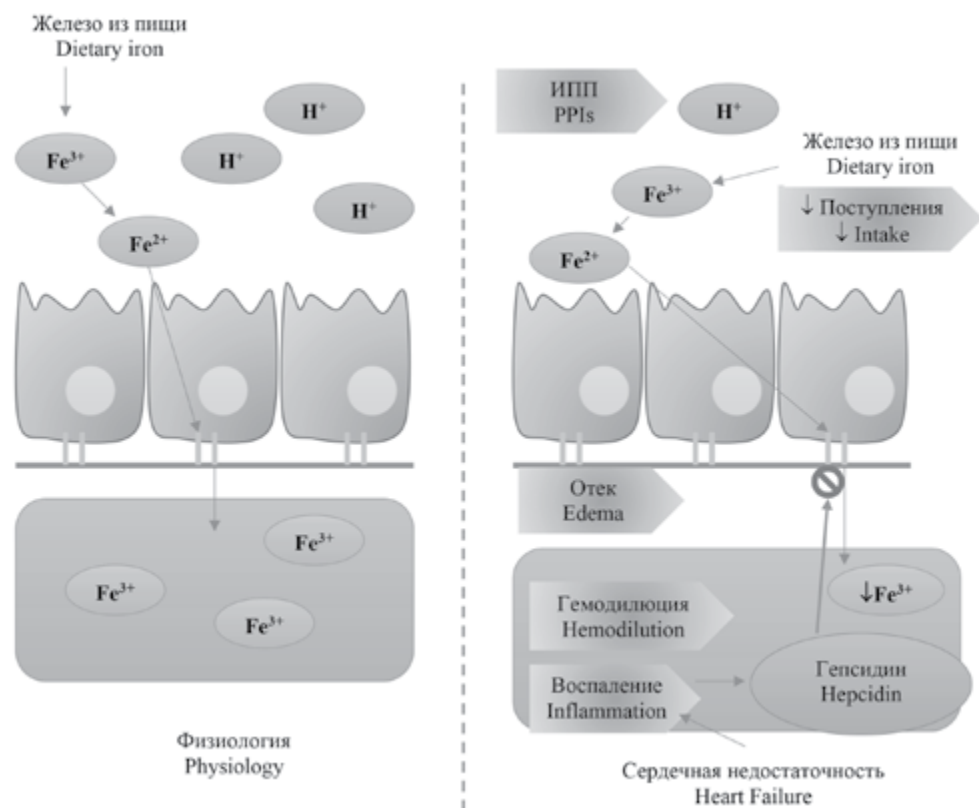


Рис. 2. Специфические механизмы дефицита железа в популяции пациентов с сердечной недостаточностью [61]

Fig. 2. Specific mechanisms of iron deficiency in the heart failure population [61]

|| – ферропортин, ⊗ – ингибирующее действие, ИПП – ингибиторы протонной помпы
 || – ferroportin, ⊗ – inhibition, PPIs – proton pump inhibitors

таких как ферропортин, также кроме возможных язвенных и злокачественных процессов в желудочно-кишечном тракте, которые приводят к дефициту железа, возможны и такие, как использование антитромбоцитарных и/или антикоагулянтных препаратов, что может приводить к потере крови [49, 50].

Функциональный дефицит железа ассоциируется с механизмами анемии хронического заболевания [49]. Хроническое воспалительное состояние, связанное с СН, приводит к увеличению уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-18, фактор некроза опухоли-α, которые в свою очередь индуцируют синтез гепсидина и, соответственно, снижение экспрессии ферропортина с уменьшением перехода железа в состоянии циркуляции и стимуляции секвестрации в макрофаги ретикулоэндотелиальной системы [38, 45, 46].

■ ВЫВОДЫ

1. Частота анемии у пациентов с ХСН составляет от 4% до 30–70% случаев, по данным нескольких исследований. Такое разнообразие данных связано с разной степенью тяжести СН в проведенных исследованиях, но все они единогласно подтверждают информацию о значительной распространенности этого состояния в исследуемой когорте населения.
2. Дефицит железа является важным коморбидным состоянием у пациентов с СН и наблюдается в среднем в 30–50% случаев, по некоторым данным, частота достигает максимально 70–83%. Дефицит железа – это наиболее частая причина анемии, но особо интересно, что у приблизительно 46% пациентов с дефицитом железа нет анемии.
3. Выделены следующие шесть факторов, которые могут быть причиной анемии отдельно либо в комбинации у пациентов с ХСН: дефицит железа, воспаление, уровень эритропоэтина, лекарственные препараты, гемодилюция, медуллярная дисфункция. Основными считаются первые два.
4. Причины абсолютного дефицита железа – анорексия, кахексия, нарушение всасывания железа вследствие отека кишечника и индуцированного гепсидином угнетения транспортеров железа, таких как ферропортин, функционального – хроническое воспалительное состояние, которое приводит к увеличению уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-18, фактор некроза опухоли-α, которые в свою очередь индуцируют синтез гепсидина и, соответственно, снижение экспрессии ферропортина с уменьшением перехода железа в состояние циркуляции и стимуляции секвестрации в макрофаги ретикулоэндотелиальной системы.

Вклад авторов / Authors' contribution

Концепция и дизайн статьи, редактирование – А.А. Ханюков, концепция и дизайн статьи, редактирование – Л.А. Песоцкая; дизайн статьи, написание текста, редактирование – Л.В. Сапожниченко; дизайн статьи, сбор материала, обработка, написание текста – А.А. Пампуха.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paolillo S, Scardovi A.B., Campodonico J. (2020) Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27 (2 suppl), pp. 27–34. doi: 10.1177/2047487320960288.
2. Berry C. (2015) QJM Advance Access published May 14, 2015 Prognostic significance of anaemia in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient data meta-analysis, 44.
3. Díez-López C. (2016) Hemoglobin Kinetics and Long-term Prognosis in Heart Failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 69 (9), pp. 820–826. doi: 10.1016/j.rec.2016.02.028.
4. Abebe T.B. (2017) Anemia in severe heart failure patients: Does it predict prognosis?. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17 (1), pp. 1–7. doi: 10.1186/s12872-017-0680-5.
5. Cattadori G. (2017) Heart failure and anemia: Effects on prognostic variables. *European Journal of Internal Medicine*, 37, pp. 56–63. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.011.
6. Kajimoto K. (2017) Gender Differences in Anemia and Survival in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology*, 120 (3), pp. 435–442. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.043.
7. Migone de Amicis M. (2017) Anemia is a mortality prognostic factor in patients initially hospitalized for acute heart failure. *Internal and Emergency Medicine*, 12 (6), pp. 749–756. doi: 10.1007/s11739-017-1637-5.
8. Tymińska A. (2017) Anemia at Hospital Admission and Its Relation to Outcomes in Patients With Heart Failure (from the Polish Cohort of 2 European Society of Cardiology Heart Failure Registries). *American Journal of Cardiology*, 119 (12), pp. 2021–2029. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.035.
9. Dvornik Š. (2018) Prognostic factors for in-hospital mortality of patients hospitalized for acutely decompensated heart failure. *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 73 (3), pp. 199–206. doi: 10.1080/17843286.2017.1410599.

10. Van Der Wal H.H. (2015) Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart*, 101 (4), pp. 302–310. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306022.
11. Witte K.K.A. (2004) Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *American Heart Journal*, 147 (5), pp. 924–930. doi: 10.1016/j.ahj.2003.11.007
12. Van Der Wal H.H. (2015) Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart*, 101 (4), pp. 302–310. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306022.
13. Malfatto G. (2019) Iron deficiency from the standpoint of cardiac rehabilitation: Novel therapeutic opportunities. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 89 (3), pp. 1–9. doi: 10.4081/monaldi.2019.11118.
14. Agostoni P. (2010) Relationship of resting hemoglobin concentration to peak oxygen uptake in heart failure patients. *American Journal of Hematology*, 85 (6), pp. 414–417. doi: 10.1002/ajh.21698.
15. Agostoni P. (2013) Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. *International Journal of Cardiology*, 167 (6), pp. 2710–2718. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.113.
16. Von Haehling S. (2015) Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 12 (11), pp. 659–669. doi: 10.1038/nrcardio.2015.109.
17. Van Veldhuisen D.J. (2017) Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*, 136 (15), pp. 1374–1383. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
18. Nanas J.N. (2006) Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 48 (12), pp. 2485–2489. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.034.
19. Rocha B.M.L., Cunha G.J.L., Menezes Falcão L.F. (2018) The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *Journal of the American College of Cardiology*, 71 (7), pp. 782–793. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.027.
20. Nikolou M. (2019) Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions. *European Journal of Internal Medicine*, 65, pp. 17–25. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.011.
21. Jonathan I.S., Jon H., Eric L.S. (2017) Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in US. *J Invest Dermatol*, 317 (19), pp. 1958–1966. doi: 10.1001/jama.2017.5427.Effect.
22. Gonzalez-Costello J. (2020) Use of intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real-world evidence. *European Journal of Internal Medicine*, 80, pp. 91–98. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.031.
23. McDonagh T. (2018) Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *European Journal of Heart Failure*, 20 (12), pp. 1664–1672. doi: 10.1002/ehf.1305.
24. Martin-Malo A. (2019) Differences between intravenous iron products: focus on treatment of iron deficiency in chronic heart failure patients. *ESC Heart Failure*, 6 (2), pp. 241–253. doi: 10.1002/ehf2.12400.
25. Zhang J. (2020) Efficacy and safety of iron therapy in patients with chronic heart failure and iron deficiency: A systematic review and meta-analysis based on 15 randomised controlled trials. *Postgraduate Medical Journal*, 96 (1142), pp. 766–776. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137342.
26. Sirbu O. (2018) Anemia in heart failure – from guidelines to controversies and challenges. *Anatolian Journal of Cardiology*, 20 (1), pp. 52–59. doi: 10.14744/AnatJCardiol.2018.08634.
27. Jankowska E.A. (2013) Iron deficiency and heart failure: Diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *European Heart Journal*, 34 (11), pp. 816–826. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224.
28. Gunawardena S., Dunlap M.E. (2012) Anemia and Iron deficiency in heart failure. *Current Heart Failure Reports*, 9 (4), pp. 319–327. doi: 10.1007/s11897-012-0112-x.
29. Silverberg D.S., Wexler D., Schwartz D. (2015) Is correction of iron deficiency a new addition to the treatment of the heart failure? *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (6), pp. 14056–14074. doi: 10.3390/ijms160614056.
30. Opasich C. (2005) Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*, 26 (21), pp. 2232–2237. doi: 10.1093/eurheartj/ehi388.
31. Kiligedik A., Dündar C., Tigen M.K. (2012) Kalp yetersizliğinde anemi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 12 (1), pp. 65–70. doi: 10.5152/akd.2012.011.
32. Vasu S., Kelly P., Lawson W.E. (2005) Anemia in heart failure - A concise review. *Clinical Cardiology*, 28 (10), pp. 454–458. doi: 10.1002/clc.4960281003.
33. Androne A.S. (2003) Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 107 (2), pp. 226–229. doi: 10.1161/01.CIR.0000052623.16194.80.
34. Drakos S.G. (2009) Anemia in chronic heart failure. *Congestive Heart Failure*, 15 (2), pp. 87–92. doi: 10.1111/j.1751-7133.2009.00049.x.
35. Anand I.S. (2008) Heart failure and anemia: Mechanisms and pathophysiology. *Heart Failure Reviews*, 13 (4), pp. 379–386. doi: 10.1007/s10741-008-9088-8.
36. Lill R. (2012) The role of mitochondria in cellular iron-sulfur protein biogenesis and iron metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research*, 1823 (9), pp. 1491–1508. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.05.009.
37. Koskenkorva-Frank T.S. (2013) The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, pp. 1174–1194. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.001.
38. Musallam K.M., Taher A.T. (2018) Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Current Medical Research and Opinion*, 34 (1), pp. 81–93. doi: 10.1080/03007995.2017.1394833.
39. Magri D. (2019) Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Failure Clinics*, 15 (3), pp. 359–369. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.005.
40. Hershko C. (2007) Mechanism of iron toxicity. *Food and Nutrition Bulletin*, 28 (4 suppl.), pp. 500–509. doi: 10.1177/156482650702845403.
41. Antunes S.A., Canziani M.E.F. (2016) Hepcidin: an important iron metabolism regulator in chronic kidney disease. *Jornal brasileiro de nefrologia : Orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 38 (3), pp. 351–355. doi: 10.5935/0101-2800.20160053.
42. Dunn L.L., Rahmanto Y.S., Richardson D.R. (2007) Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends in Cell Biology*, 17 (2), pp. 93–100. doi: 10.1016/j.tcb.2006.12.003.
43. De Domenico I., McVey Ward D., Kaplan J. (2008) Regulation of iron acquisition and storage: Consequences for iron-linked disorders. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9 (1), pp. 72–81. doi: 10.1038/nrm2295.
44. Gkouvatzos K., Papanikolaou G., Pantopoulos K. (2012) Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects*, 1820 (3), pp. 188–202. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.10.013.
45. Anand I.S., Gupta P. (2018) Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*, 138 (1), pp. 80–98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
46. Cohen-Solal A. (2014) Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 107 (10), pp. 563–571. doi: 10.1016/j.acvd.2014.07.049.
47. Mordi I.R., Tee A., Lang C.C. (2018) Iron Therapy in Heart Failure: Ready for Primetime? *Cardiac Failure Review*, 4 (1), p. 1. doi: 10.15420/cfr.2018;6:2.
48. Cunha G.J.L., Rocha B.M.L., Menezes Falcão L. (2018) Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *European Journal of Internal Medicine*, 52, pp. 1–7. doi: 10.1016/j.ejim.2018.04.013.
49. Alexandrakis M.G., Tsirikis G. (2012) Anemia in Heart Failure Patients. *ISRN Hematology*, pp. 1–9. doi: 10.5402/2012/246915.
50. Anand I. (2014) Iron deficiency in heart failure. *Cardiology (Switzerland)*, 128 (4), pp. 317–319. doi: 10.1159/000361040.

Подана/Submitted: 14.05.2021
 Принята/Accepted: 31.05.2021
 Контакты/Contacts: s.lyuda@i.ua