

УДК: 616.155.194:616.12-008.46]:616-092-07

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2018.02.069>

АНЕМІЇ В РАКУРСІ ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ПАТОГЕНЕЗ І ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Іванов В.П., Колесник М.О., Колесник О.М., Іванова Є.І.

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Кафедра внутрішньої медицини №3 (зав. - проф. В.П. Іванов)*

Реферат

У праці представленні основні положення, щодо етіологічних чинників та патогенезу виникнення анемії у хворих хронічною серцевою недостатністю. Наведено літературні дані стосовно сучасного стану проблеми анемії залізодефіцитного генезу, її епідеміологія, зв'язок обміну заліза із різними чинниками, зосереджена увага на необхідності та водночас складності, і відповідно, особливості діагностики абсолютного та функціонального залізодефіциту при хронічній серцевій недостатності.

Мета. Проаналізувати сучасні погляди на етіопатогенез анемії залізодефіцитного генезу та їх вплив на перебіг хронічної серцевої недостатності та якість життя пацієнтів, а також узагальнити основні лабораторно-діагностичні критерії залізодефіцитної анемії та анемії хронічних хвороб у хворих з хронічною серцевою недостатністю за останніми дослідженнями та нормативами гематологічних показників.

Матеріал і методи. Проведено аналіз та узагальнення результатів сучасних наукових досліджень, присвячених вивченню анемії як нової терапевтичної мішені при хронічній серцевій недостатності. Відібрано 40 літературних джерел, які найбільш детально розкривають сучасні погляди на цю проблему.

Результати й обговорення. Хронічна серцева недостатність характеризується прогресуючими темпами зростання в популяції та залишається актуальною проблемою сьогодення. Велику увагу дослідників привертає саме поєднання хронічної серцевої недостатності з іншими коморбідними станами, що здатні значно ускладнювати її перебіг. Все більше з'являється джерел, що свідчать про високу поширеність анемії, як клініко-гематологічного симптомокомплексу серед хворих із серцево-судинними захворюваннями. Із цієї позиції доволі проблемним з практичної точки зору виглядає поєднання хронічної серцевої недостатності з анеміями. Роль анемії, як незалежного фактора ризику при хронічній серцевій недостатності вивчена у великій кількості досліджень. Доведено, що анемія має несприятливий вплив на клінічний прогноз пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, зниження функціональних можливостей і якості життя пацієнтів, збільшення кількості госпіталізацій, прогресуванням ремоделювання міокарда ЛШ та виникнення резистентності до стандартного лікування, збільшенням загальної і серцево-судинної смертності. Поширеність анемії серед хворих хронічною серцевою недостатністю, за різними даними, має досить великі розбіжності, що пояснюється раніше відсутнім єдиним підходом щодо діагностики анемії. Однак, за останніми дослідженнями, затвердженні чіткі діагностичні кри-

терії, які дають змогу диференціювати різні види анемічних синдромів залізодефіцитного генезу. Відповідно, точна оцінка генезу анемії необхідна для правильного підходу її корекції.

Висновки. Пацієнти із хронічною серцевою недостатністю у поєднанні із анемією складають особливу проблему для практичної охорони здоров'я. Доведений негативний вплив анемії на перебіг хронічної серцевої недостатності. Велике значення для ефективного лікування ХСН має корекція анемічного синдрому. Для цього доволі принциповим є визначення патофізіологічного варіанту анемії, що напряду обумовлює ефективність корекції. Серед різних варіантів анемії при хронічній серцевій недостатності найбільш частими є залізодефіцитна анемія і анемія хронічних хвороб або їх поєднання. Сьогодні визначені конкретні лабораторні критерії для диференціальної діагностики різних варіантів анемії у цієї категорії хворих.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, анемія хронічних хвороб, хронічна серцева недостатність

Abstract

ANEMIA FROM THE PERSPECTIVE OF THE PROBLEM OF CHRONIC HEART FAILURE: PATHOGENESIS AND LABORATORY DIAGNOSIS

IVANOV V.P., KOLESNYK M.O., KOLESNYK O.M., IVANOVA Ye.I.

The M.I. Pyrogov National Medical University in Vinnytsya

Analyzing the data of the contemporary world literature, this paper presents the main points regarding etiological factors and pathogenesis of the contraction of anemia in patients with chronic heart failure. The literature data on the present state of the problem of anemia of iron deficiency genesis, epidemiology and the relation of iron metabolism to various factors have been provided. The attention has been focused on the necessity and, at the same time, the complexity and the features of the diagnosis of absolute and functional iron deficiency in the event of chronic heart failure.

Aim. To analyze the contemporary views on the etiopathogenesis of anemia of iron deficiency genesis and their impact on the course of chronic heart failure and the quality of patients' life, as well as to generalize the main laboratory and diagnostic criteria of iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases in patients with chronic heart failure according to the most recent studies and standards of hematological indicators.

Material and Methods. The analysis and generalization of

the results of current research devoted to the study of anemia as a new therapeutic target in the event of chronic heart failure, have been carried out. Forty literary primary sources, revealing contemporary views on this problem in more detail, have been selected.

Results and Discussion. *Chronic heart failure is characterized by a progressive growth rate in the population and remains an urgent problem of our time. The combination of chronic heart failure with other comorbid states, which can significantly complicate its course, attracts great attention of the researchers. More and more sources appear indicating the high incidence of anemia as of a clinical and hematological syndrome among patients with cardiovascular diseases. From this perspective, the combination of chronic heart failure with anemia appears to be quite problematic from the practical point of view. The role of anemia as of an independent risk factor in the event of chronic heart failure has been studied in a large number of studies. It has been proven that anemia has an adverse impact on the clinical prognosis of patients with chronic heart failure, decreases functional ability and quality of patients' life, increases the number of hospital admissions, the progression of remodeling of left ventricle myocardium and the emergence of resistance to standard treatment, and increases general and cardiovascular mortality. The prevalence of anemias among patients with chronic heart failure, according to various data, has sufficiently large discrepancies, which are explained by previously unavailable single approach to the diagnosis of anemia. However, according to recent studies, precise diagnostic criteria, offering an opportunity to differentiate different types of anemic syndromes of iron deficiency genesis, have been approved. Correspondingly, an accurate assessment of the genesis of anemia is required for choosing the right approach to its correction.*

Conclusions. *Patients with chronic heart failure and anemia present a particular problem for practical healthcare. An adverse impact of anemia on the course of chronic heart failure has been proven. The correction of anemic syndrome is of great importance for effective treatment of chronic heart failure. For this purpose, it is essential to define the pathophysiological variant of anemia, which directly determines the effectiveness of the correction. Among various variants of anemia in the event of chronic heart failure, the most frequent ones are iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases or their combination. Nowadays, specific laboratory criteria for differential diagnosis of various variants of anemia in this category of patients have been defined.*

Key words: *iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, chronic heart failure*

Вступ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією із пріоритетних проблем сучасної медицини, яка характеризується широкою розповсюдженістю, вкрай несприятливим прогнозом і вагомими фінансовими витратами [1, 16].

Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчать результати останнього європейського клінічного дослідження ESC-HF Pilot Study, за результатами якого частота летальних випадків від усіх причин протягом року у госпіталізованих і стабільних амбулаторних хворих з ХСН становить 17 і 7% відповідно, а частота госпіталізацій - 44 і 32% відповідно [38].

Зважаючи на значні досягнення в лікуванні серцево-судинних захворювань, за останнє десятиліття значно збільшилась тривалість життя пацієнтів з ХСН, і відповідно, зросла її поширеність в загальній популяції. У зв'язку з цим сьогодні велику увагу дослідників привертає поєднання ХСН з різними коморбідними станами, які значно ускладнюють її перебіг. Із цієї позиції доволі проблемним виглядає поєднання ХСН з анеміями. Слід зазначити, що проблема анемії при ХСН є багатофакторною, вимагає розробки та проведення унікальних діагностичних і лікувальних заходів, тим більше, що доведений виражений позитивний клінічний ефект успішної корекції анемії в цієї категорії хворих [31].

Поширеність анемії серед хворих на ХСН, за різними даними, становить від 4 до 61% [2, 16, 17]. Така велика варіабельність показників пояснюється відсутністю єдиного підходу щодо діагностики анемії, гендерними відмінностями у віковому і статевому складі пацієнтів, наявністю супровідної патології, зокрема хронічної ниркової недостатності, АГ і ступенем тяжкості серцевої недостатності [16, 17, 20]. Поширеність анемії збільшується із зростанням функціонального класу (ФК) ХСН: від 8% до 33% при III і від 19% до 68% при III-IV ФК. У хворих із термінальною ХСН (IV ФК) частота виявлення анемії може досягати 80% [31].

Великий науковий і практичний інтерес до проблеми анемії при ХСН пов'язаний із тим, що наявність навіть легкої анемії у цих пацієнтів асоціюється із суттєвим погіршенням прогнозу, функціональної здатності й якості життя пацієнтів [37]. Так, в огляді 34 досліджень, термін спостережень, яких коливався від 6 місяців до 5 років, загальна смертність хворих на ХСН із анемією, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), складала 46,8%, тоді як при відсутності анемії - 29,5% ($p < 0,001$) [30, 33]. При цьому, зменшення гематокриту на 1% збільшує

ризик смерті на 11% [30].

Анемія значно погіршує перебіг ХСН та сприяє її прогресуванню за рахунок негативного впливу на функцію міокарду і нирок, периферичну мікроциркуляцію і нейрогуморальні системи [15]. Окрім цього, наявність анемії у хворих із ХСН призводить до суттєвого погіршення симптоматики, збільшення частоти використання діуретиків, розвитку резистентності до стандартної медикаментної терапії та її ускладнень, виникненню серцевої кахексії, збільшенню частоти первинної й повторної госпіталізації [16, 17, 20].

Наявність анемії, з одного боку, призводить до розвитку системної гіпоксії та стійкої ішемії міокарда, з іншого, до значущих гемодинамічних змін, які зумовлюють розвиток гіпертрофії міокарда, дилатації камер серця і відносної клапанної недостатності [34]. Натомість, ефективна медикаментна корекція анемії сприяє суттєвому покращенню самопочуття пацієнтів із ХСН та їх прогнозу [30, 33].

Згідно рекомендацій ВООЗ, критеріями анемії є зниження концентрації гемоглобіну (Hb) у крові нижче 13 г/дл (130 г/л) у чоловіків та 12 г/дл (120 г/л) у жінок. Досить складним питанням є визначення механізму розвитку анемії на тлі маніфестованої ХСН. Так, прогресивне погіршення функції нирок у хворих із ХСН (кардіоренальний синдром) призводить до зниження рівня еритропоєтину, що пояснює частий зв'язок анемії, ХСН і хронічної хвороби нирок [27]. Слід також враховувати, що серед потенційних чинників анемії при ХСН мають значення абсолютний залізодефіцит (ЗД), дефіцит вітамінів, мальабсорбція, мікрокровотрата, гемодилуція, депресія кісткового мозку, стійкість до еритропоєтину, медикаментно обумовлене зниження активності ангіотензинової системи, а також хронічний запальний процес. Таким чином, у хворих із ХСН можливо виділити наступні провідні механізми виникнення анемії:

- гемодилуція;
- наявність системного запалення та хронічного захворювання;
- дефіцит заліза та вітамінів;
- порушення функції нирок;
- дія лікарських засобів.

Можливі механізми зниження рівня Hb

при ХСН можуть поєднуватися у одного і того ж пацієнта, що в цілому дозволяє говорити про багатофакторний генез анемії. Тому, вивчення основних патофізіологічних механізмів виникнення анемії в кожному конкретному випадку буде сприяти реалізації ефективної медикаментної корекції у хворих із ХСН.

Найбільш частими формами анемії у пацієнтів із ХСН є ЗДА і АХЗ. ЗДА є найпоширенішою формою анемії у популяції, проте у пацієнтів із ХСН трапляється приблизно у 21% випадків [4]. АХЗ у цієї категорії хворих реєструється значно частіше - майже в 60% пацієнтів [37]. Не дивлячись на те, що ЗДА і АХЗ у хворих із ХСН розглядаються як спільна коморбідна проблема, вони мають різні патофізіологічні механізми, а, відповідно, і різні підходи до лікування. Саме через це при не уточненому генезі анемії її медикаментна корекція досить часто є не ефективною.

Розвиток ЗДА безпосередньо пов'язаний із абсолютним дефіцитом заліза в організмі. Останнє є одним з найважливіших елементів в організмі людини та входить до складу багатьох субстратів і ферментів, що відповідають за транспорт кисню до клітин, функціонування дихального ланцюга мітохондрій і окислювально-відновних клітинних реакцій, антиоксидантний захист, функціонування нервової та імунної систем, синтез ДНК тощо [23, 35]. Дослідження останніх років показали участь заліза у забезпеченні таких важливих процесів, як поділ клітин, клітинний та гуморальний імунітет, біосинтетичні процеси, метаболізм фізіологічно активних сполук. Залізо відіграє визначальну роль в енергетичному обміні; воно необхідне для нормальному функціонування дофамінових рецепторів і нейронів мозку. Останнє в багатьох випадках виявляється аномалією поведінки людини і психічними порушеннями [35]. Зазначені факти свідчать про глобальність негативних наслідків, до яких призводять порушення метаболізму заліза у людини.

В організмі дорослої людини в середньому міститься 3-4 г заліза (близько 40 мг на 1 кг маси тіла у жінок та близько 50 мг - у чоловіків). Більша частина заліза (60%, або більше 2 г) міститься у складі гемоглобіну, близько 9% - у міоглобіні, 1% - у складі гемових та негемових фер-

ментів. 25-30% заліза зберігається у депо у зв'язаному вигляді з білком феритином та гемосидерином. Транспорт заліза в організмі здійснюється за допомогою специфічного білку трансферину. На рівні організму основним регулятором обміну заліза є гепсидин. Останній утворюється в печінці, а свою дію реалізує у 12-типалій кишці, де знижує всмоктування заліза. Так, при дефіциті заліза рівень гепсидину зменшується, а всмоктування в кишечнику - збільшується.

У процесі обміну заліза виділяють етапи всмоктування, транспорту, використання та виділення. Залізо до організму надходить у складі харчових продуктів у двох формах: гемове Fe^{2+} - здатне легко всмоктуватися, джерелом якого є продукти тваринного походження та негемове Fe^{3+} - самостійно не всмоктується, вимагає перетворення в Fe^{2+} , джерелом є рослинні продукти.

Метаболізм заліза досить економний, є закритим циклом, в якому максимально використовується залізо, що вже знаходиться в обороті. Основою цього циклу є залізо з "загиблих" еритроцитів. Таким чином, за день рециркулює близько 20 мг заліза, що у 10 разів більше того заліза, яке всмоктується.

Розвиток ЗДА при ХСН може бути пов'язано із порушенням кишкової абсорбції заліза і рецидивуючими мікрокровотратами. До можливих причин порушення всмоктування заліза у пацієнтів із ХСН відносять структурні зміни стінок кишечника, зниження кровоплину в органах черевної порожнини, анорексію і недостатнє харчування. Окрім цього, інфікування *H. pylori* сьогодні розглядається як незалежний чинник розвитку ЗДА, який виникає за рахунок конкурентної утилізації заліза бактеріями і зменшення його всмоктування. Окрім цього, інфікування *H. pylori* є однією із основних причин розвитку рефрактерної до феротерапії анемії [18].

Мікрокровотрати, роль яких у пацієнтів із ХСН, можливо, недооцінюється, можуть бути пов'язані із регулярним прийомом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та антикоагулянтів [37]. Низка проведених популярних досліджень вказують на підвищення ризику кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, та, відповідно, виникнення анемії, у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи на тлі антитромбоцитної терапії [10, 32]. При прийомі

стандартних доз АСК (75-100 мг) або непрямих антикоагулянтів (антагоністів вітаміну К) ризик кровотеч збільшується в 1,8, водночас, як при застосуванні клопідогрелю - у 1,1 рази. Застосування подвійної антитромбоцитної терапії супроводжується більш високими показниками відносного ризику кровотеч. Так, поєднання АСК і дипіридамолу супроводжується підвищенням геморагічного ризику у 2,3 рази; АСК і непрямих антикоагулянтів - у 5,3 рази, а АСК і клопідогрелю - у 7,4 рази [29, 36]. Навіть при незначній крововтраті (5-10 мл за добу, відповідно, щомісячно - 200-250 мл, що становить 100-125 мг заліза) вже через 1-1,5 року з'являються ознаки ЗДА [28]. Наслідком дефіциту заліза є, перш за все, пригнічення синтезу гемоглобіну і порушення транспортної функції еритроцитів, пригнічення тканинного дихання й утворення енергії, інактивація антиоксидантної системи. Окрім цього, порушення синтезу гему на тлі дефіциту заліза призводить до зменшення синтезу міоглобіну і, відповідно, до погіршення пристосування клітин до гіпоксії.

АХЗ у хворих із ХСН - вторинна анемія, яка може розвиватись при різних хворобах, зокрема хронічних інфекціях, запальних процесах і злоякісних пухлинах [8, 13, 39]. АХЗ має імунологічний механізм, пов'язаний із збільшенням рівня цілої низки прозапальних цитокінів, що, безпосередньо, призводить до гальмування еритропоезу, зниження продукції еритропоєтину, індукції розладів метаболізму заліза, скорочення часу життя еритроцитів [12]. Відомо, що у здорових людей період життя еритроцитів становить 120-140 діб. Натомість, у хворих із АХЗ тривалість життя останніх скорочується до 60-90 діб [21, 39].

Низка досліджень доводить безпосередній вплив прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкінів ($IL-1\alpha$, -1β та -6 ; $INF-\gamma$ і фактор некрозу пухлини - α) на стан гемопоєзу в хворих із ХСН [25]. Основний "анемічний" ефект прозапальних цитокінів реалізується через механізми розвитку функціональної гіпоферемії. $IL-1\beta$ посередньо збільшує синтез феритину без одночасного підвищення експресії рецептора до трансферину, що зумовлює недостатній транспорт заліза до клітин, у результаті чого знижується синтез гемоглобіну. Окрім цього, прозапальні цитокіни

IL-1 α , -1 β та -6 збільшують експресію гепсидину, який синтезується гепатоцитами, макрофагами та відіграє ключову роль у регуляції балансу і транспорту заліза [7, 12, 14]. Не слід забувати і того факту, що низка прозапальних цитокінів приймає безпосередню участь в ініціації прогресування міокардіальної дисфункції і ХСН, а їх рівень тісно корелює із рівнем гемоглобіну крові [7, 39].

IL-6 є основним індуктором синтезу гепсидину в печінці через сигнальну мережу із залученням транскрипційного фактору signal transducer and activator of transcription-3 [6, 25, 39]. INF- γ підвищує експресію транспортного білка - двовалентного металотранспортера (divalent Metal Transporter-1), внаслідок чого зростає поглинання заліза макрофагами [7]. INF- γ знижує експресію феропортину, який є експортером заліза з макрофагів. У таких умовах залізо затримується у макрофагах і стає недоступним для еритропоєзу.

У патогенезі АХЗ важливе значення відіграє також зниження продукції еритропоєтину [9, 24, 39]. IL-1 β та -1 α , TNF- α інгібують продукцію еритропоєтину, що зумовлює зменшення числа еритроїдних попередників у кістковому мозку [19]. Окрім цього, розвивається резистентність еритроїдних попередників до еритропоєтину, зумовлена виділенням із клітин факторів, що знижують відповідь на ендogenous і екзогенний еритропоєтин [39]. Цитокіни, зокрема INF- γ , TNF- α , IL-1, можуть безпосередньо гальмувати еритропоєз [11]. Внаслідок їх дії знижується експресія рецепторів для еритропоєтину та фактора росту стовбурових клітин. Все це веде до гальмування продукції еритроїдних попередників [21, 39].

Для надання адекватного лікування хворого із ХСН і анемією, необхідне проведення диференційної діагностики із виявленням її форми, насамперед, ЗДА чи АХЗ? Основними показниками лабораторної діагностики є загальний аналіз крові із визначенням кількості ретикулоцитів, визначення заліза у сироватці крові, загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС), насичення трансферину залізом (НТЗ), вміст трансферину, феритину в сироватці крові.

ЗДА характеризується розвитком мікроцитозу (середній об'єм еритроциту <80 мкм³) і

гіпохромії (зниженням кольорового показника, середній вміст гемоглобіну в еритроциті <27 пг) [26]. Вміст ретикулоцитів знаходиться в межах норми (4-12‰) або незначно підвищений (13-20‰). У дослідженні сироватки крові визначається зниження сироваткового заліза <12 мкмоль/л, підвищення ЗЗЗС (норма 30-80 мкмоль/л) та підвищення концентрації розчинних рецепторів до трансферину (sTFR).

У діагностиці абсолютного залізодефіциту як загальноновизнаного критерію розглядається зменшення рівня феритину <30 мкг/л. Проте, в умовах запалення вміст феритину як гострофазового білка підвищується, що знижує його інформативність як основного критерію ЗДА. Так, J.N. Nanas і співавт. (2006) при дослідженні пунктів кісткового мозку в 37 хворих із ХСН ІV ФК за NYHA і низькою ФВ виявили виснаження запасів заліза у 73% випадків. Середній рівень феритину в цих хворих становив 75 мкг/л, а у хворих без ЗДА - 211 мкг/л, відповідно. Виходячи із цього в більшій кількості наукових досліджень у хворих із ХСН, зокрема FERRIC-HF і FAIR-HF, для діагностики ЗДА використовувався рівень феритину <100 мкг/л у поєднанні зі зниженням НТЗ <20% (норма >30%), водночас, як для діагностики АХЗ - феритин у межах 100-300 мкг/л у поєднанні із зниженням НТЗ <20%, відповідно [3, 5, 37].

У свою чергу АХЗ носить характер нормохромної і нормоцитарної анемії. Натомість у 1/5-1/3 пацієнтів із ХСН АХЗ може носити мікроцитарний характер. Для цього варіанту анемії характерним є зменшення вмісту заліза в крові і зниження НТЗ і ЗЗЗС, нормальний або підвищений рівень феритину. На користь АХЗ можуть також свідчити підвищені рівні циркулюючих біомаркерів запалення (С-реактивний протеїн, запальні цитокіни) і гепсидину в сполученні з неадекватною продукцією ендogenous еритропоєтину [31, 37]. Проте, як зазначалось вище, анемія при ХСН може мати змішаний характер, тому не виключене поєднання АХЗ із ЗДА.

У якості узагальнення ми наводимо основні лабораторно-діагностичні критерії для різних варіантів анемії у хворих з ХСН, використані як "прагматичні критерії" у дослідженні FERRIC-HF (Weiss G., Goodnough L. T., 2005; D.O. Okonko та співавт., 2011; Cullis J.O., 2011)

Таблиця 1

Диференційна діагностика ЗДА та АХЗ

Показники	Норма	АХЗ	ЗДА	Комбінація ЗДА/АХЗ
Рівень гемоглобіну	чоловіки – не менше 130 г/л жінки – не менше 120 г/л	знижений	знижений	знижений
Концентрація заліза в сироватці крові	чоловіки – 13-30 мкмоль/л жінки – 12-25 мкмоль/л	знижена	знижена	знижена
Концентрація трансферину	170-370 мг/дл	знижений або норма	підвищений	знижений
Насичення трансферину залізом	20-50%	знижений <20%	знижений <20%	знижений <20%
Загальна залізов'язуюча здатність сироватки	30-85 мкмоль/л	знижена (≤65 мкмоль/л)	підвищений (>65 мкмоль/л)	знижена або норма (≥45 мкмоль/л)
Концентрація феритину	чоловіки – 15-150 мкг/л жінки – 12-150 мкг/л	норма або підвищена 100-300 мкг/л >300 мкг/л	знижена <100 мкг/л	підвищена або норма
Розчинні рецептори до трансферину	0,3-6,9 мг/л	норма	підвищений (понад 7 мг/л)	норма або підвищений (понад 7 мг/л)
Відношення концентрації sTFR до логарифму концентрації феритину	1-2	<1 (низьке)	>2 (високе)	>2 (високе)
Рівень гепсидину	60-80 пг/мл	підвищений	знижений	знижена або норма

та сучасні нормативи загальноновизнаних гематологічних показників (табл. 1).

У табл. 2 наведено критерії тяжкості анемії за ВООЗ (2011).

Таким чином, пацієнти із ХСН у поєднанні із анемією складають особливу проблему для практичної охорони здоров'я. Доведений негативний вплив анемії на перебіг ХСН, що характеризується, насамперед, суттєвим погіршенням симптоматики і зниженням толерантності до фізичного навантаження, погіршенням показників якості життя і збільшенням кількості госпіталізації, прогресуванням ремоделювання міокарда ЛШ і розвитком резистентності до стандартної терапії ХСН, збільшенням загальної й серцево-судинної смертності. Велике значення для ефективного лікування ХСН має корекція анемічного синдрому. Для цього доволі принциповим є визначення патофізіологічного варіанту анемії, що напряду обумовлює ефективність корекції. Серед різних варіантів анемії при ХСН найбільш частими є залізодефіцитна анемія і анемія хронічного захворювання або їх поєднання. Сьогодні визначені конкретні лабораторні

критерії для диференційної діагностики різних варіантів анемії у цієї категорії хворих.

Література

- Ageev F.T., Belenkov Y.V., Fomin I.V. et al. Prevalence of chronic cardiac failure in the European part of the Russian Federation - data the ERA - HSN. Serdechnaya nedostatochnost 2006; 3: 112-115. Russian (Ageev Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и соавт. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Сердечная недостаточность 2006; 7: 112-115.)
- Amosova Ye.N., Sidorova L.L., Tsaralunga V.N. Functional state of cardiovascular system in patients with chronic heart failure of coronary genesis and concomitant iron deficiency anemia. Serce i sudyny 2011; 3: 71-80. Ukrainian (Амосова Е.Н., Сидорова Л.Л., Царалунга В.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией. Серце і судини 2011; 3: 71-80.)
- Amosova Ye.N., Tsaralunga V.N. Assessment of severity and clinical significance of iron deficiency in patients with chronic heart failure and left ventricular ejection fraction more than 40% with probable unreasonable iron deficiency anemia and without anemia. Serce i sudyny 2015; 4: 47-56. Ukrainian (Амосова К.М., Царалунга В.М. Оцінка вираженості та клінічна значущість залізодефіциту у хворих із хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка більше 40% з імовірною безпричинною залізодефіцитною анемією та без анемії. Серце і судини 2015; 4: 47-56.)
- Anand I.S. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. J Am Coll Cardiol 2008, 52 (7), 501-511.
- Anker S.D. Rationale and design of Finject Assessment in

Таблиця 2

Загальноприйняті критерії тяжкості анемії (ВООЗ, 2011)

	Легкий	Середній	Тяжкий
Жінки	110-119 г/л	80-109 г/л	< 80
Чоловіки	110-129 г/л	80-109 г/л	<80

- patients with chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anemia. *Eur J Heart Fail* 2009, 11 (11), 1084-1091.
6. Boiko T.Y., Yehorova S.Yu., Paranko H.S. et al. Ferrokinetic Parameters and Regulation of Iron Metabolism in Patients with Chronic Inflammatory Bowel Diseases. *Hastroenterologia* 2014; 4: 110-116. Ukrainian (Бойко Т.Й., Єгорова С.Ю., Паранько Г.С. та співавт. Показники ферокінетики та регуляція метаболізму заліза у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника. *Гастроентерологія*. 2014; 4: 110-116.)
7. Brasse-Lagnel C., Karim Z., Letteron P., Bekri S., Bado A., Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology* 2011, 140 (4), 1261-1271.
8. Cartwright G.E. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol.* 1966, 3 (4), 351-375.
9. Cazzola M., Ponchio L., de Benedetti F, Ravelli A, Rosti V, Beguin Y, Invernizzi R, Barosi G, Martini A. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood.* 1996, 87 (11), 4824-4830.
10. Chan F.K.L., Ching J.V.L., Hung L.C.T. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005, 352, 238-244.
11. Chasis J.A., Mohandas N. Erythroblastic islands: niches for erythropoiesis. *Blood.* 2008, 112 (30), 470-478.
12. Cullis J.O. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol* 2011, 154 (3), 289-300.
13. Dallman P.R., Yip R., Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr* 1984, 39 (3), 437-445.
14. Demirag M.D., Haznedaroglu S., Sancak B., Konca C., Gulbahar O., Ozturk M.A., Goker B. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2009, 48 (6), 421-426.
15. Dyadyk A.I. Congestive heart failure in modern clinical practice / A.I. Dyadyk, A.E. Bagriy. - Donetsk.: KP "Region", 2005. - 549 p. Russian (Дядык А.И. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. - Донецк.: Регион, 2005. - 549 с.)
16. Dziak G.V. Anaemia it is a comorbid state / G.V. Dziak, T. O. Pertseva, V. A. Potabashnii et al. - Donetsk.: IMApress, 2013. - 268 p. Ukrainian (Дзяк Г. В. Анемія - коморбідний стан / Г.В. Дзяк, Т.О. Перцева, В.А. Потабашній [та ін.]. - Донецьк.: ІМА-прес, 2013. - 268 с.)
17. Ebner N., von Haehling S. Iron Deficiency in Heart Failure: A Practical Guide. *Nutrients* 2013, 5 (9), 3730-3739.
18. Fasteenko G.D. Iron deficiency anemia in the gastrointestinal tract pathology: a note for the physician and gastroenterologist. *Zdorovia Ukrainy XXI storichchia* 2007; 4: 60-61. Russian (Фадееенко Г.Д. Железодефицитная анемия при патологии желудочно-кишечного тракта: на заметку терапевту и гастроэнтерологу. *Здоровья Украины. XXI сторіччя* 2007; 4: 60-61.)
19. Faquin W.C., Schneider T.J., Goldberg M.A. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992, 79 (8), 1987-1994.
20. Ivanov V.P., Kolesnik M.O., Kolesnik O.M. et al. Course peculiarities of chronic heart failure with comorbid iron deficiency, clinical-prognostic significance of iron deficiency correction. *Kardiologyia: ot nauky k praktyke* 2015; 3 (16): 61-85. Ukrainian (В.П. Іванов, М.О. Колесник, О.М. Колесник та співавт. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодефіцитом, клініко-прогностичне значення корекції залізодефіциту. *Кардіологія: от науки к практике* 2015; 3 (16): 61-85.)
21. Khrutskaya M.S. Clinical pathogenic aspects of anemia syndrome in patients with chronic heart failure. *Medytsynskyi zhurnal* 2014; 3: 134-138. Russian (Хруцкая М.С. Клинико-патогенетические аспекты анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский журнал* 2014; 3: 134-138.)
22. Knyazkova I.I. Current approaches to diagnosis of anemia. *Liky Ukrainy*, 2010; 7: 52-56. Ukrainian (Князькова І.І. Сучасні підходи до діагностики анемії. *Ліки України* 2010; 7: 52-56.)
23. Malkoch A.V., Anastasevich L.A., Filatova N.N. Iron deficiency and iron deficiency anemia among women of childbearing age. *Reproduktivnaya endokrinologiya* 2013; 5: 22-27. Russian (Малкоч А.В., Анастасевич Л.А., Филатова Н.Н. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста. *Репродуктивная эндокринология* 2013; 5: 22-27.)
24. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S, Abeloff M.D, Spivak J.L. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990, 322 (24), 1689-1692.
25. Nemeth E., Tuttle M. S., Powelson J., Vaughn M. B., Donovan A., Ward D. M., Ganz T., Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004, 306 (5704), 2090-2093.
26. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T., Mandal A.K., Slater R.M., Roughton M., Foldes G., Thum T., Majda J., Banasiak W., Missouris C.G., Poole-Wilson P.A., Anker S.D., Ponikowski P. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51 (2), 103-112.
27. Palazzuoli A., Gallotta M., Iovine F., Nuti R., Silverberg D. S. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *Int J Clin Pract* 2008, 62 (2), 281-286.
28. Scherbinina S.P., Romanova E.A., Levina A.A. et al. Diagnostic value of a complex study of iron metabolism in clinical practice. *Hematology and Transfusiology* 2005; 5: 23-28. Russian (Щербинина С. П., Романова Е. А., Левина А. А. и соавт. Диагностическое значение ком-

- плексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике. Гематология и Трансфузиология. 2005; 5: 23-28.)
29. Siller-Matula J. M., Huber K., Christ G., Schr?r K., Kubica J., Herkner H., Jilma B. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011, 92 (2), 98-105.
 30. Silverberg D.S., Wexler D., Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *Int J Mol Sci* 2015, 16 (6), 14056-14074.
 31. Stuklov N.I. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5): 651-660. Russian (Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(5): 651-660.)
 32. Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Uchitel I.A. Bleeding in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy. *CardioSomatika* 2011; 3: 29-35. Russian (Сумароков А.Б. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. *КардиоСоматика*. 2011; 3: 29-35.)
 33. Tee Joo Yeo, Poh Shuan Daniel Yeo, Raymond Ching-Chiew Wong. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2014, 16, 1125-1132.
 34. Tereshchenko S.N., Atroshchenko E.S., Uskach T.M. et al. Anemia as complication of chronic heart failure: prevalence, treatment, prognosis. *Ter Arkh.* 2008; 9: 90-95. Russian (Терещенко С.Н., Атрощенко Е.С., Усач Т.М. и соавт. Анемия, как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространенность, прогноз и лечение. *Терапевтический Архив*. 2008; 9: 90-95.)
 35. Tikhomirov, A.L., Sarsania, S.I., Nochevkin, E.V. Some aspects of diagnostics and treatment of iron deficiency states in practice at the present stage. *Difficult Patient* 2011; 11: 26-38. Russian (Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В., Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе. *Трудный пациент* 2011; 11: 26-38.)
 36. Usman M.H., Notaro I., Nagarakanty D.J., Brahin E., Dessain S., Gracely E., Ezekowitz M.D. Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: enhanced efficacy or double trouble? *Am J Cardiol* 2009, 103 (8), 1107-1112.
 37. Voronkov L.G. Anemia in a patient with CHF: how to evaluate and how to treat? *Sertseva nedostatnist* 2015; 2: 5-14. Ukrainian (Воронков Л.Г. Анемия у пациента с ХСН: как оценивать и как лечить? *Серцева недостатність* 2015; 2: 5-14.)
 38. Voronkov L.G., Amosova K.M., Dziak G.V. et al. Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology of the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2017) (Special Issue). *Heart Failure and Comorbidities* 2017; 1 (Annex 1): 67 p. Ukrainian (Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та співавт. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) (Спеціальний випуск). *Серцева недостатність та коморбідні стани* 2017; 1 (додаток 1): 67 с.)
 39. Vygovska Ya.I. Anemia of chronic diseases: pathogenesis, diagnosis, treatment (lecture). *Ukr Med Chasopys* 2012; 6 (92):76-79. Ukrainian (Виговська Я.І. Анемія хронічних хвороб: патогенез, діагностика, лікування (лекція). *Український медичний часопис* 2012; 6 (92):76-79.