

DOI: 10.26693/jmbs07.05.049

УДК 616.12-008.46-036.1:616.155.194:612.392.4]-036.22-092

Ханюков О. О., Пісоцька Л. А., Сапожниченко Л. В.

ПОШИРЕНІСТЬ І ПАТОГЕНЕЗ АНЕМІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Мета. Огляд літератури, що ілюструє сучасні дані про поширеність та патогенез анемії та дефіциту заліза у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Матеріали дослідження. У цій роботі представлений огляд літератури, присвяченої поширеності та патогенезу анемії та дефіциту заліза у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, виходячи з проведеного пошуку англomовних статей у базі PubMed за останні 20 років, за ключовими словами – анемія, дефіцит заліза, хронічна серцева недостатність, патогенез, поширеність.

Результати. Частота анемії у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю становить від 4% до 30-70% випадків за даними кількох досліджень. Така різноманітність даних пов'язана з різним ступенем тяжкості серцевої недостатності у різних дослідженнях, але вони одногласно підтверджують інформацію про значну поширеність цього стану в досліджуваній когорті населення. Дефіцит заліза є важливим коморбідним станом у хворих з серцевою недостатністю і спостерігається в середньому в 30-50% випадків, за деякими даними частота досягає максимально до 70-83%. Дефіцит заліза – це найчастіша причина анемії, але особливо цікаво, що приблизно 46% пацієнтів з дефіцитом заліза не мають анемії. Виділено такі 6 факторів, які можуть бути причиною анемії окремо або у комбінації у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю – дефіцит заліза, запалення, рівень еритропоетину, лікарські препарати, гемодилуція, медулярна дисфункція. Причини абсолютного дефіциту заліза – анорексія, кахексія, порушення всмоктування заліза внаслідок набряку кишечника та індукованого гепсидином пригнічення транспортерів заліза, таких як феропортин, функціонального – хронічний запальний стан, що призводить до збільшення рівня прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-18, фактор некрозу пухлини- α , які, у свою чергу, індукують синтез гепсидину та відповідно зниження експресії феропортину зі зменшенням переходу заліза у стан циркуляції та стимуляції секвестрації у макрофаги ретикулоендотеліальної системи.

Висновки. Найкраще розуміння патогенезу цих станів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю дозволить розробити нові методи лікування.

Ключові слова: анемія, дефіцит заліза, хронічна серцева недостатність, патогенез, поширеність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри «Клініко-функціональні та морфологічні зміни серцево-судинної системи у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність у поєднанні із супутньою патологією», № державної реєстрації 0120U102731.

Вступ. Анемія – це частий коморбідний стан у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), що має важливе значення в контексті менеджменту таких пацієнтів, оскільки пацієнти з ХСН та анемією мають знижену толерантність до фізичних навантажень, гіршу якість життя, збільшені показники серцево-судинних подій, госпіталізацій та летальних наслідків у порівнянні з пацієнтами з ХСН без анемії [1].

Мета дослідження. Провести огляд літератури, що ілюструє сучасні дані про поширеність та патогенез анемії та дефіциту заліза у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Результати дослідження та їх обговорення
Поширеність анемії та дефіциту заліза у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю

Частота анемії у пацієнтів із ХСН становить 30-70% випадків за даними кількох досліджень [2-9]. За іншими даними поширеність анемії серед пацієнтів дорівнює 22-37% [1]. Така різноманітність даних пов'язана з різним ступенем тяжкості серцевої недостатності (СН) у зазначених дослідженнях [10], але всі вони підтверджують інформацію про значну поширеність цього стану у досліджуваній когорті населення.

Етіологія анемії залежить від статі, віку та соціально-економічного статусу. У пацієнтів похилого віку 1/3 випадків анемії пов'язана з дефіцитом поживних речовин, у тому числі заліза, фолієвої кислоти та вітаміну В12, хоча останні дві причини анемії у пацієнтів з ХСН трапляються досить рідко, а саме – частота дефіциту вітаміну В12 становить 5-6 %, дефіцит фолієвої кислоти 4-8% [11, 12]. Анемія хронічних захворювань (АХЗ) становить ще 1/3 випадків анемії у пацієнтів із СН. Однак часто причина може бути так і не встановлена [13].

У дослідженні великої когорти пацієнтів із СН із зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) [14] продемонстровано, що на кожний грам гемоглобіну в середньому припадає зниження на 0,97 мл/хв/кг поглинання кисню при максимальному фізичному навантаженні, що уточнює негативний вплив анемії на функціональні можливості хворих із СН.

З точки зору прогностичного значення база даних MAGGIC, яка включає 13295 пацієнтів з СН визначила анемію незалежним прогностичним предиктором як при СН зі зниженою ФВ ЛШ, так і при СН зі збереженою ФВ ЛШ [2]. Більше того, рівень гемоглобіну є одним з 6 незалежних предикторів як загальної, так і серцево-судинної смертності за шкалою МЕСКІ разом з піковим поглинанням кисню, співвідношенням хвилинної вентиляції до продукції вуглекислого газу, фракцією викиду, функцією нирок, рівнем натрію в плазмі крові [15].

Дефіцит заліза є важливим коморбідним станом у хворих із серцевою недостатністю та спостерігається в середньому у 30-50 % випадків [16, 17], за деякими даними частота досягає максимально до 70-83 % [16, 18-20]. Дефіцит заліза спостерігається приблизно у 50% хворих із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією лівого шлуночка та є важливим предиктором зниження толерантності до фізичних навантажень пацієнта, якості життя та збільшення смертності [21, 22].

Недостатній рівень заліза є найчастішою причиною анемії, але особливо цікаво, що приблизно 46% пацієнтів з дефіцитом заліза не мають анемії [22-25]. Фактори ризику дефіциту заліза у пацієнтів із ХСН – жіноча стать, вищий функціональний клас за класифікацією NYHA (New York Heart Association Functional Classification), рівень С-реактивного білка та показник натрійуретичного пептиду [1].

У дослідженні, яке включало 1506 пацієнтів із ХСН, частота дефіциту заліза та анемії корелювала з функціональним класом за NYHA, а не з величиною фракції викиду (ФВ) і була незалежним від анемії предиктором смертності [25].

Значна поширеність та вплив даних станів на прогноз, функціональні можливості пацієнтів, якість життя та смертність пацієнтів із ХСН зумовлюють особливу актуальність даних діагностики і лікування анемії та дефіциту заліза для лікарів-кардіологів.

Патогенез анемії та дефіциту заліза у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

Незважаючи на те, що анемія є поширеним станом серед пацієнтів із ХСН, зрозуміти її механізми часто не вдається. Встановлено такі 6 факторів, які можуть бути причиною анемії окремо або в комбінації – дефіцит заліза, запалення, рівень

еритропоетину, лікарські препарати, гемодилюція, медулярна дисфункція. Основними вважаються перші два [26]. Знання механізмів виникнення недостатності заліза необхідне для розробки та проведення терапії дефіциту.

Механізм, відповідальний за дефіцит заліза, включає такі компоненти [27]:

- аліментарний фактор;
- аномалії кишкової стінки;
- крововтрата внаслідок пошкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту при лікуванні антиагрегантами / антикоагулянтами або внаслідок супутніх захворювань;
- набряк кишкової стінки, який характерний для пізніх стадій хвороби серця.

Прозапальний статус, пов'язаний із хронічними захворюваннями, є одним із ключових елементів у розвитку анемії. Рівні фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 підвищені у пацієнтів із СН [28], саме ці маркери запалення зумовлюють зниження синтезу еритропоетину. Крім того, фактор некрозу пухлини- α та інтерлейкін-6 безпосередньо пригнічують диференціювання еритроїдних клітин-попередників у кістковому мозку. Інтерлейкін-6 стимулює синтез гепсидину, білка гострої фази, який у свою чергу пригнічує феропортин-1. Підвищення гепсидину призводить до зниження абсорбції заліза в шлунково-кишковому тракті і попереджає виділення заліза із запасів у макрофагах та гепатоцитах, що зумовлює як абсолютний залізодефіцит (внаслідок зниженої абсорбції), так і функціональний дефіцит (низька біодоступність заліза для кісток).

Еритропоетин – це фактор росту, який синтезується перитубулярними клітинами нирок, стимулом для його синтезування є тканинна гіпоксія, з чого слідує висновок, що у пацієнтів з СН, для яких характерна гіпоксія, підвищений рівень еритропоетину та відповідно має підтримуватись нормальний рівень гемоглобіну, але цей механізм не завжди спрацьовує. Це може пояснюватись резистентністю кісткового мозку до еритропоетину [30]. Важливу роль у зниженні чутливості відіграють недостатнє харчування та прозапальні цитокіни [31], а також модифікований синтез еритропоетину, існування якого доведено для більшості пацієнтів із СН та анемією хронічних захворювань [26].

Важливим фактором ризику розвитку анемії у пацієнтів із СН є використання низки стандартних для лікування СН препаратів. Ангіотензин II стимулює синтез еритропоетину і відповідно еритропоез, і хоча ці ефекти є корисними для попередження розвитку анемії, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є основним шляхом прогресування СН, що зумовлює необхідність її пригнічення в процесі лікування. У цьому контексті

використання інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокаторів рецептора ангіотензину можуть перешкоджати синтезу еритропоетину та чутливості до нього кісткового мозку. Ще один механізм – при використанні ІАПФ підвищуються рівні N-ацетил-церил-аспартил-лізин-проліну, який є інгібітором еритропоезу [32]. Наприклад, лікування еналаприлом було пов'язане з підвищенням ризику розвитку анемії на 56% через 1 рік після лікування [2].

Також анемія пов'язана з використанням бета-адреноблокаторів. Еритропоетин-секретуючі клітини мають активний вплив симпатичної нервової системи, в той час як еритроїдні клітини-попередники мають бета-1-адренорецептори, бета-2-адренорецептори та альфа-адренорецептори. Блокування бета-2-адренорецепторів знижує синтез еритропоетину та проліферацію еритроїдних клітин. Оскільки карведілол блокує всі 3 типи рецепторів, це спричиняє значне зниження рівня гемоглобіну, в той час як метопролол діє тільки на бета-1-адренорецептор і тому не викликає анемії [33].

Дані, зібрані звітною системою про небажані ефекти Food and Drug Administration (FDA), показали, що терапія дигоксином також може викликати анемію [34]. Анемія також може бути наслідком високого вмісту плазми внаслідок затримки води та натрію. Дослідження продемонструвало, що у пацієнтів із СН, які були кандидатами для трансплантації та були клінічно еуволемічні, 46 % анемії були індуковані гемоділюцією [35]. Механізми анемії при ХСН структуровані та продемонстровані на **рисунку 1**.

Залізо – це один із найбільш важливих мікронутрієнтів для фізіологічних функцій клітин, який виконує різні ролі, в тому числі і в енергетичному метаболізмі, сигнальних функціях клітин, експресії генів, зростанні клітин та їх диференціації [36–38]. У здорових людей загальна кількість заліза в організмі становить 3000–4000 мг. Значна кількість заліза депонується в гепатоцитах (1000 мг) та в макрофагах ретикулоендотеліальної системи (600 мг). Однак, велика частина заліза становить функціональний пул, що міститься в гемоглобіні зрілих еритроцитів (1800 мг), клітинах-попередниках еритроїдного ряду (300 мг), в міоглобіні та різних

ферментах (400 мг) [39]. Оскільки людина фізіологічно не може виводити надлишок заліза, система гомеостазу суворо регулюється для підтримки оптимального балансу між адекватним засвоєнням заліза з їжею та втратою заліза з метою запобігання навантаження залізом, що може призвести до виникнення токсичних активних форм кисню [40, 41].

При прийомі з їжею 10 мг заліза ефективно засвоюється лише 2 мг у шлунково-кишковому тракті. Харчове залізо відновлюється до Fe^{2+} + цитохромом дванадцятипалої кишки у просвіті дванадцятипалої кишки та проксимальному відділі порожньої кишки, а потім потрапляє в ентероцит завдяки транспортеру двовалентного металу-1. Після цього залізо циркулює з феропортином, швидко окислюється до Fe^{3+} та зв'язується з трансферинном. Комплекс трансферин-залізо розпізнається

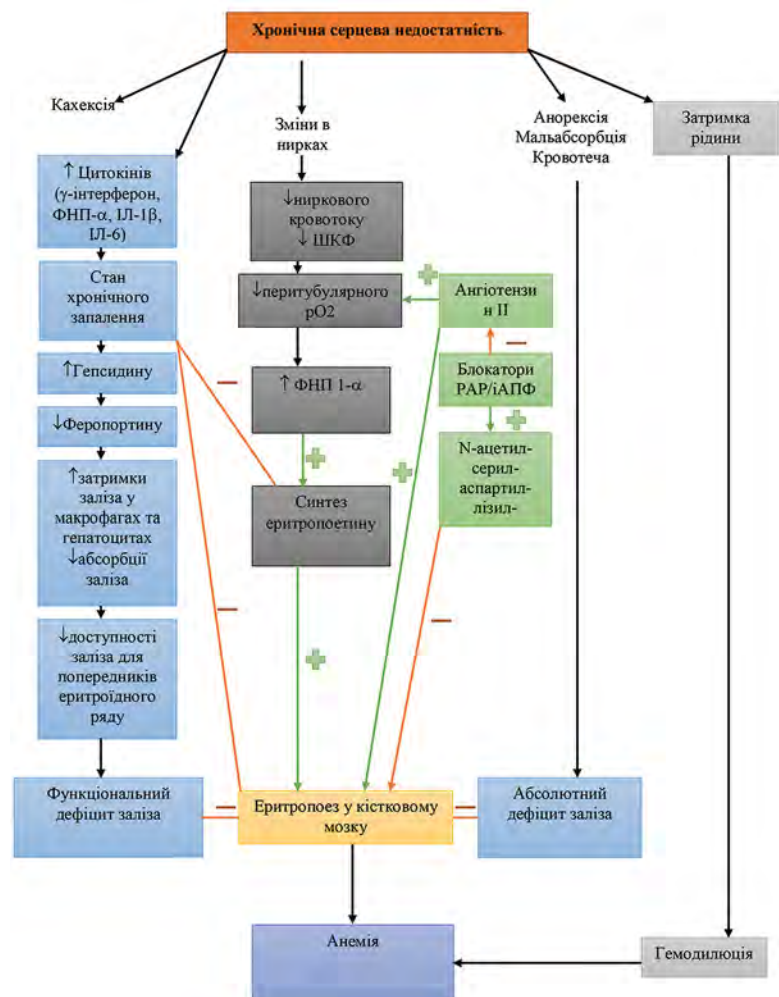


Рис. 1 – Механізми, залучені до патогенезу анемії при серцевій недостатності [57]

Примітки: ФНП – фактор некрозу пухлини, ІЛ – інтерлейкін, ІНФ – інтерферон, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, pO_2 – парціальний тиск кисню, БАР – блокатор ангіотензинових рецепторів, ІАПФ – інгібітор ангіотензин перетворюючого ферменту, ФІГ – фактор, що індукується гіпоксією

клітинами-мішенями, які експресують рецептор трансферину-1. Такі клітини-мішені є у печінці, селезінці, кістковому мозку, де комплекс зберігається у вигляді феритину [42-44].

Позаклітинний гомеостаз заліза насамперед регулюється пептидним гормоном гепсидином, який синтезується гепатоцитами, тоді як внутрішньоклітинний залежить від автономних механізмів [38, 45]. У відповідь на перевантаження залізом або запалення, гепсидин діє шляхом зв'язування та розкладання феропортину, таким чином перешкоджає переходу заліза до циркуляції та призводить до накопичення заліза в еритроцитах та екскреції заліза шляхом злучування клітин кишечника, що викликає місцеве запалення та інтерстиціальний набряк кишечника. Крім того, оскільки феропортин також присутній у ретикулоендотеліальній системі, гепсидин призводить до секвестрації заліза та знижує його доступність. Важливо уточнити, що рівні гепсидину знижуються при залізодефіцитних станах з метою збільшення абсорбції заліза через активність феропортину [38, 45, 46]. Також у пацієнтів з ХСН відбувається парадоксальне зниження рівня гепсидинів у процесі прогресування СН, це пов'язують здебільшого з хронічною гіпоксією та наявністю факторів, що зумовлюють реальний дефіцит заліза [47, 48]. Низький рівень гепсидину пов'язаний з несприятливим прогнозом у пацієнтів із СН [48].

Патофізіологія дефіциту заліза у пацієнтів із СН досить складна та багатофакторна. Причини дефіциту заліза та механізми у загальній популяції та специфічні для пацієнтів із СН у таблиці 1 та рисунку 2.

Дефіцит заліза може бути абсолютним, коли знижується загальна кількість заліза в організмі або функціональним, коли кількість заліза в нормі, але його доступність для тканин знижена внаслідок секвестрації його в депо (нерівномірний розподіл заліза). Будь-який із цих станів може виникати незалежно або співіснувати в окремих пацієнтів. Причини абсолютного дефіциту – анорексія, кахексія, порушення всмоктування заліза внаслідок

Таблиця 1 – Причини дефіциту заліза у загальній популяції та у пацієнтів із серцевою недостатністю [48]

Загальноприйняті причини	Специфічні причини при серцевій недостатності
Недостатнє харчування та знижене споживання заліза з їжею (<10-15 мг/добу)	Підвищена активність симпатичної нервової системи
Швидкий ріст та підвищені потреби	Системне запалення та активація гепсидину
Мальабсорбція внаслідок запального захворювання кишечника (особливо проксимального відділу)	
Мальабсорбція внаслідок хірургічного лікування шлунково-кишкового тракту	Набряк слизової оболонки кишечника внаслідок недостатності правого шлуночка
Гостре або хронічне системне запалення	Застійні явища та гемодилуційна анемія (псевдоанемія)
Гострі чи хронічні кровотечі	
Втрата заліза внаслідок прихованої крововтрати	
Використання препаратів, які знижують абсорбцію заліза або підвищують втрату заліза	
Інші причини (гемосидеринурія, гемоглобінурія, легеневий гемосидероз, варіанти гена TMPRSS6)	Побічні ефекти від препаратів, які часто використовуються при СН: інгібітори протонної помпи (тривала ахлоргідрія), антитромбоцитарні та антикоагулянти (підвищена втрата)

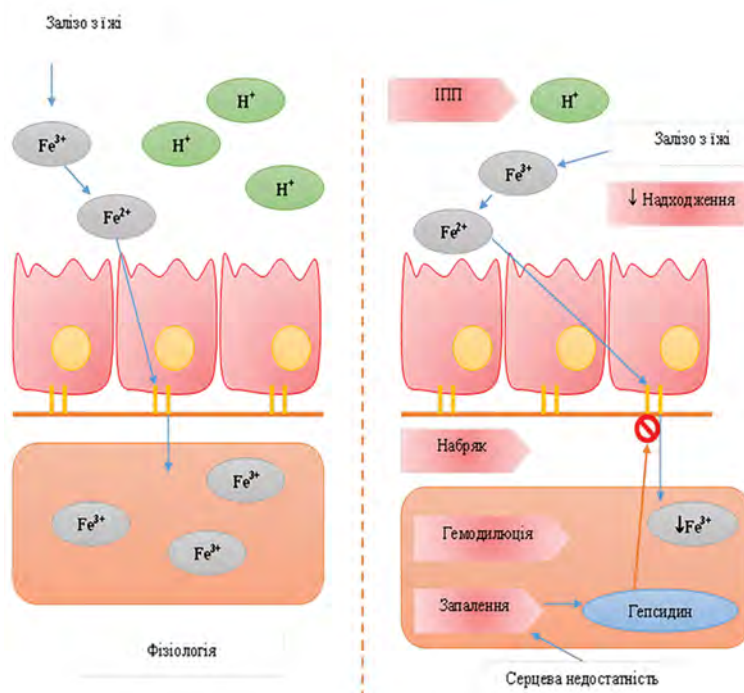


Рис. 2 – Специфічні механізми дефіциту заліза у популяції пацієнтів із серцевою недостатністю [61]

Примітки: || – феропортин, ⊘ – інгібуюча дія, ІПП – інгібітори протонної помпи

набряку кишечника та індукованого гепсидином пригнічення транспортерів заліза, таких як феро-портин, також, крім можливих виразкових і зло-якісних процесів у шлунково-кишковому тракті, які призводять до дефіциту заліза, можливі і такі, як використання антитромбоцитарних і /або анти-коагулянтних препаратів, що може призводити до втрати крові [49, 50].

Функціональний дефіцит заліза асоційований із механізмами анемії хронічного захворювання [49]. Хронічний запальний стан, пов'язаний з СН, призводить до збільшення рівня прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1, інтерлектин-6, інтерлейкін-18, фактор некрозу пухлини- α , які, у свою чергу, індукують синтез гепсидину та відповідно зниження експресії феропортину зі зменшенням переходу заліза в стан циркуляції та стимуляції секвестрації в макрофаги ретикулоендотеліальної системи [38, 45, 46].

Висновки

1. Частота анемії у пацієнтів із ХСН становить від 4% до 30-70% випадків за даними кількох досліджень. Така різноманітність даних пов'язана з різним ступенем тяжкості СН у різних дослідженнях, але вони одногласно підтверджують інформацію про значну поширеність цього стану в досліджуваній когорті населення;
2. Дефіцит заліза є важливим коморбідним станом у хворих з СН і спостерігається в середньому в 30-50% випадків, за деякими даними частота досягає максимально

до 70-83%. Дефіцит заліза – це найчастіша причина анемії, але особливо цікаво, що приблизно 46% пацієнтів з дефіцитом заліза не мають анемії;

3. Виділено такі 6 факторів, які можуть бути причиною анемії окремо або у комбінації у пацієнтів з ХСН – дефіцит заліза, запалення, рівень еритропоетину, лікарські препарати, гемодилуція, медулярна дисфункція. Основними вважаються перші два;
4. Причини абсолютного дефіциту заліза – анорексія, кахексія, порушення всмоктування заліза внаслідок набряку кишечника та індукованого гепсидином пригнічення транспортерів заліза, таких як феро-портин, функціонального – хронічний запальний стан, що призводить до збільшення рівня прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-18, фактор некрозу пухлини- α , які, у свою чергу, індукують синтез гепсидину та відповідно зниження експресії феропортину зі зменшенням переходу заліза у стан циркуляції та стимуляції секвестрації у макрофаги ретикулоендотеліальної системи.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях планується продовжити вивчення патогенетичних механізмів розвитку залізодефіцитних станів та анемії з метою розробки і впровадження у практику нових діагностичних методів та оптимізація схем медикаментозної терапії пацієнтів даної категорії.

References

1. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Dec;27(2_suppl):27-34. PMID: 33238738. PMCID: PMC7691628. doi: 10.1177/2047487320960288
2. Berry C, Poppe KK, Gamble GD, Earle NJ, Ezekowitz JA, Squire IB, McMurray JJV, et al. Prognostic significance of anaemia in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient data meta-analysis. *QJM.* 2016 Jun;109(6):377-382. PMID: 25979270 . doi: 10.1093/qjmed/hcv087
3. Díez-López C, Lupón J, de Antonio M, Zamora E, Domingo M, Santesmases J, et al. Hemoglobin Kinetics and Long-term Prognosis in Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Sep;69(9):820-6. PMID: 27318441. doi: 10.1016/j.rec.2016.02.028
4. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Tefera YG, Abegaz TM. Anemia in severe heart failure patients: Does it predict prognosis? *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Sep 16;17(1):248. PMID: 28915848. PMCID: PMC5603085. doi: 10.1186/s12872-017-0680-5
5. Cattadori G, Agostoni P, Corrà U, Sinagra G, Veglia F, Salvioni E, et al. Heart failure and anemia: Effects on prognostic variables. *Eur J Intern Med.* 2017 Jan;37:56-63. PMID: 27692931. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.011
6. Kajimoto K, Minami Y, Sato N, Otsubo S, Kasanuki H; Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry. Gender Differences in Anemia and Survival in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2017 Aug 1;120(3):435-442. PMID: 28583679. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.043
7. Migone de Amicis M, Chivite D, Corbella X, Cappellini MD, Formiga F. Anemia is a mortality prognostic factor in patients initially hospitalized for acute heart failure. *Intern Emerg Med.* 2017 Sep;12(6):749-756. PMID: 28233161. doi: 10.1007/s11739-017-1637-5

8. Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Ozierański K, Peller M, Balsam P, Marchel M, et al. 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). *Am J Cardiol.* 2017 Jun 15;119(12):2021-2029. PMID: 28434647. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.035
9. Dvornik Š, Zaninović Jurjević T, Jurjević N, Lekić A, Zaputović L. Prognostic factors for in-hospital mortality of patients hospitalized for acutely decompensated heart failure. *Acta Clin Belg.* 2018 Jun;73(3):199-206. PMID: 29207933. doi: 10.1080/17843286.2017.1410599
10. van der Wal HH, Comin-Colet J, Klip IT, Enjuanes C, Grote Beverborg N, Voors AA, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart.* 2015 Feb;101(4):302-10. PMID: 25324534. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306022
11. Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland JG, Clark AL. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J.* 2004 May;147(5):924-30. PMID: 15131553. doi: 10.1016/j.ahj.2003.11.007
12. van der Wal HH, Comin-Colet J, Klip IT, Enjuanes C, Grote Beverborg N, Voors AA, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart.* 2015 Feb;101(4):302-10. PMID: 25324534. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306022
13. Malfatto G, Frisinghelli A, Ambrosetti M, La Rovere MT, Motta I, Passaretti B, et al. Iron deficiency from the standpoint of cardiac rehabilitation: Novel therapeutic opportunities. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019 Sep 20;89(3). PMID: 31850693. doi: 10.4081/monaldi.2019.1118
14. Agostoni P, Salvioni E, Debenedetti C, Vignati C, Cattadori G, Contini M, et al. Relationship of resting hemoglobin concentration to peak oxygen uptake in heart failure patients. *Am J Hematol.* 2010 Jun;85(6):414-7. PMID: 20513118. doi: 10.1002/ajh.21698
15. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 10;167(6):2710-8. PMID: 22795401. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.113
16. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Nov;12(11):659-69. PMID: 26194551. doi: 10.1038/nrcardio.2015.109
17. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation.* 2017 Oct 10;136(15):1374-1383. PMID: 28701470. PMID: PMC5642327. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497
18. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 19;48(12):2485-9. PMID: 17174186. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.034
19. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Feb 20;71(7):782-793. PMID: 29447741. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.027
20. Nikolaou M, Chrysohoou C, Georgilas TA, Giamouzis G, Giannakoulas G, Karavidas A, et al. Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions. *Eur J Intern Med.* 2019 Jul;65:17-25. PMID: 31109847. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.011
21. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol.* 2013 Jul;133(7):1752-9. PMID: 23334343. doi: 10.1038/jid.2013.19
22. Gonzalez-Costello J, Cainzos-Achirica M, Lupón J, Farré N, Moliner-Borja P, Enjuanes C, et al. Use of intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real-world evidence. *Eur J Intern Med.* 2020 Oct;80:91-98. PMID: 32439287. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.031
23. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2018 Dec;20(12):1664-1672. PMID: 30311713. PMID: PMC6607482. doi: 10.1002/ejhf.1305
24. Martin-Malo A, Borchard G, Flühmann B, Mori C, Silverberg D, Jankowska EA. Differences between intravenous iron products: focus on treatment of iron deficiency in chronic heart failure patients *ESC Heart Fail.* 2019 Apr;6(2):241-253. PMID: 30694615. PMID: PMC6437426. doi: 10.1002/ehf2.12400
25. Zhang J, Hu S, Jiang Y, Zhou Y. 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. *Postgrad Med J.* 2020 Dec;96(1142):766-776. PMID: 32843482. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137342
26. Sîrbu O, Floria M, Dascalita P, Stoica A, Adascalitei P, Sorodoc V, et al. Anemia in heart failure- from guidelines to controversies and challenges. *Anatol J Cardiol.* 2018 Jul;20(1):52-59. PMID: 29952364. PMID: PMC6237795. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634

27. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: Diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):816-29. PMID: 23100285. PMCID: PMC3596759. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224
28. Gunawardena S, Dunlap ME. Anemia and Iron deficiency in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2012 Dec;9(4):319-27. PMID: 22940847. doi: 10.1007/s11897-012-0112-x
29. Silverberg DS, 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. PMID: 26096008. PMCID: PMC4490538. doi: 10.3390/ijms160614056
30. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2232-7. PMID: 15987710. doi: 10.1093/eurheartj/ehi388
31. Kiliçgedik A, Dündar C, Tigen MK. Kalp yetersizliğinde anemi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2012;12(1):65-70. PMID: 22214745. doi: 10.5152/akd.2012.011
32. Vasu S, Kelly P, Lawson WE. Anemia in heart failure - A concise review. *Clin Cardiol*. 2005;28(10):454-458. PMID: 16274092. PMCID: PMC6653873. doi: 10.1002/clc.4960281003
33. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):226-9. PMID: 12538419. doi: 10.1161/01.CIR.0000052623.16194.80
34. Drakos SG, Anastasiou-Nana MI, Malliaras KG, Nanas JN. Anemia in chronic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2009 Mar-Apr;15(2):87-92. PMID: 19379455. doi: 10.1111/j.1751-7133.2009.00049.x
35. Anand IS. Heart failure and anemia: Mechanisms and pathophysiology. *Heart Fail Rev*. 2008 Dec;13(4):379-86. PMID: 18236152. doi: 10.1007/s10741-008-9088-8
36. Lill R, Hoffmann B, Molik S, Pierik AJ, Rietzschel N, Stehling O, et al. The role of mitochondria in cellular iron-sulfur protein biogenesis and iron metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1823(9):1491-508. PMID: 22609301. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.05.009
37. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. 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 Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:1174-1194. PMID: 24036104. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.001
38. Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Curr Med Res Opin*. 2018;34(1):81-93. PMID: 29050512. doi: 10.1080/03007995.2017.1394833
39. Magri D, De Martino F, Moscucci F, Agostoni P, Sciomer S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Fail Clin*. 2019 Jul;15(3):359-369. PMID: 31079694. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.005
40. Hershko C. Mechanism of iron toxicity. *Food Nutr Bull*. 2007;28(4):500-509. PMID: 18297888. doi: 10.1177/15648265070284s403
41. Antunes SA, Canziani MEF. Heparin: an important iron metabolism regulator in chronic kidney disease. *J Brasil Nefrol*. 2016;38(3):351-355. doi: 10.5935/0101-2800.20160053
42. Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol*. 2007;17(2):93-100. PMID: 17194590. doi: 10.1016/j.tcb.2006.12.003
43. De Domenico I, McVey Ward D, Kaplan J. Regulation of iron acquisition and storage: Consequences for iron-linked disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(1):72-81. PMID: 17987043. doi: 10.1038/nrm2295
44. Gkouvatzos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta - General Subjects*. 2012;1820(3):188-202. PMID: 22085723. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.10.013
45. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80-98. PMID: 29967232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
46. Cohen-Solal A, Leclercq C, Mebazaa A, De Groote P, Damy T, Isnard R, et al. 'Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(10):563-571. PMID: 25239645. doi: 10.1016/j.acvd.2014.07.049
47. Mordi IR, Tee A, Lang CC. Iron Therapy in Heart Failure: Ready for Primetime? *Cardiac Failure Rev*. 2018;4(1):1. doi: 10.15420/cfr.2018:6:2
48. Cunha GJL, Rocha BML, ezezes Falcão L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *Eur J Int Med*. 2018;52:1-7. PMID: 29680173. doi: 10.1016/j.ejim.2018.04.013
49. Alexandrakis MG, Tsirakis G. Anemia in Heart Failure Patients. *ISRN Hematol*. 2012;2012:1-9. PMID: 22536520. PMCID: PMC3319993. doi: 10.5402/2012/246915
50. Anand I. Iron deficiency in heart failure. *Cardiol (Switzerland)*. 2014;128(4):317-319. PMID: 24923867. doi: 10.1159/000361040

UDC 616.12-008.46-036.1:616.155.194:612.392.4]-036.22-092

Prevalence and Pathogenesis of Anemia in Chronic Heart Failure**Khanyukov O. O., Pesotskaya L. A., Sapozhnychenko L. V.**

Abstract. Anemia is often associated disease in patients with chronic heart failure, which reduces exercise tolerance, quality of life and worsens the prognosis in the patients. The recommendations of the leading associations of cardiology include the correction of iron deficiency and anemia in the context of the treatment of patients with chronic heart failure. Such influence and modern recommendations determine the relevance of knowledge of the prevalence and pathogenesis of anemia and iron-deficiency conditions in chronic heart failure.

The purpose of the study was to review the literature illustrating current data about prevalence and pathogenesis of anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure.

Materials and methods. This work presents review of literature about prevalence and pathogenesis of anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure, based on a 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 and discussion. The frequency of anemia that patients with chronic heart failure ranges have are from 4% to 30-70% of cases, according to several studies. Such a variety of data is associated with different degrees of severity of heart failure in different studies, but they unanimously confirm the information about the significant prevalence of this condition in the studied population cohort. Iron deficiency is an important comorbid condition that patients with heart failure have and is observed in an average of 30-50% of cases, according to some data, the frequency reaches a maximum of 70-83%. Iron deficiency is the most common cause of anemia, but it is particularly interesting that approximately 46% of patients with iron deficiency do not have anemia. The following 6 factors that can be the cause of anemia individually or in combination that patients with chronic heart failure have, have been identified: iron deficiency, inflammation, erythropoietin level, medications, hemodilution, medullary dysfunction. The causes of absolute iron deficiency are anorexia, cachexia, malabsorption of iron due to intestinal edema and hepcidin-induced suppression of iron transporters, such as ferroportin, functional – chronic inflammatory state, which leads to an increase in the level of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1, interleukin-6, interleukin-18, tumor necrosis factor- α , which, in turn, induces the synthesis of hepcidin and, accordingly, decreases the expression of ferroportin with a decrease in the transition of iron into the state of circulation and stimulation of sequestration in macrophages of the reticuloendothelial system.

Conclusion. Better understanding of the pathogenesis of these conditions that patients with chronic heart failure have, will allow the development of new methods of treatment.

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

ORCID and contributionship:Olexiy O. Khanyukov : 0000-0003-4146-0110 ^{E,F}Lyudmila A. Pesotskaia : 0000-0002-0784-1465 ^{D,F}Lyudmila V. Sapozhnychenko : 0000-0002-6472-2235 ^{A,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Lyudmila V. Sapozhnychenko**

Dnipro State Medical University,

Department of internal medicine No 3

V.Vernadskogo str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

tel.: +380675657226, e-mail: s.lyuda@i.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування