

# Диагностика и лечение анемий в общей врачебной практике: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф.

Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия.

*Анемия — часто встречающийся синдром многих заболеваний, с которым сталкиваются в своей работе врачи первичного звена здравоохранения. Анемия получила широкое распространение (до 25% населения Земли), чем характеризуется актуальность данной проблемы. Причины анемии: острая и хроническая кровопотеря, нарушение всасывания железа и витаминов, гемолиз эритроцитов, угнетение костномозгового кроветворения, нарушение синтеза эритропоэтинов. Поскольку проявления анемического синдрома неспецифичны (слабость, одышка при физической нагрузке, головокружение, тахикардия), это зачастую трактуется врачами как проявление хронической сердечной недостаточности, особенно у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией, что приводит к поздней диагностике и неправильной тактике ведения больного.*

*В обзорной статье отражены основные причины развития дефицита железа в организме, особое внимание уделено дифференциальной диагностике анемий, особенностям течения анемий при коморбидных состояниях, а также методам коррекции железодефицитных состояний.*

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, гемоглобин, трансферрин, гепсидин, препараты железа, эритропоэтин.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Волчкова Наталья Сергеевна\***, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия. ORCID 0000-0002-6651-662X

**Субханкулова Саида Фаридовна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия. ORCID 0000-0002-6722-483X

## ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф. Диагностика и лечение анемий в общей врачебной практике: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10 (34): 44–53. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-44-53

**Конфликт интересов:** не заявлен.



Поступила: 24.02.2022

Принята: 04.05.2022

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +7 (917) 861-62-99. E-mail: natalyavolchkova@mail.ru

## Diagnosis and management of anemia in clinical practice and its association with cardiovascular pathology

Volchkova N. S., Subkhankulova S. F.

Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Kazan, Russia

### Abstract

*Anemia is a syndrome that can be presented in many medical conditions that primary healthcare professionals face during their practice. Anemia has become widespread (up to 25% of the world's population), which makes this health issue highly relevant. The causes of anemia may include: acute and chronic blood loss, impaired absorption of iron and vitamins, hemolysis, inhibition of bone marrow hematopoiesis, impaired erythropoietin synthesis. Since the manifestations of anemia are nonspecific (weakness, shortness of breath during exercise, dizziness, tachycardia), they can be interpreted as chronic heart, lung or kidney disease that can lead to late diagnosis and treatment of this pathology. General practitioners have to be aware of the etiology, pathogenesis, and clinical signs of anemia as well as actively apply laboratory and instrumental diagnostic tools, and have a good understanding of the mechanisms of action of anemia medications and consider its indications and contraindications when prescribing. The review focuses on the main causes of iron deficiency, differential diagnosis between anemias, treatment options for iron deficiency anemia.*

**Keywords:** iron deficiency anemia, anemia of chronic disease, hemoglobin, transferrin, hepcidin, iron preparations, erythropoietin.

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Natalya S. Volchkova**, M.D., Ph.D., docent of the Department of therapy, geriatric and family medicine of the Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Kazan, Russia.

**Saida F. Subkhankulova**, M.D., Ph.D., assistant professor of the Department of therapy, geriatric and family medicine of the Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Kazan, Russia.

### FOR CITATION

Volchkova N.S., Subkhankulova S.F. Diagnosis and management of anemia in clinical practice and its association with cardiovascular pathology. International Heart and Vascular Disease Journal. 2022. 10 (34): 44–53. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-44-53

**Conflict of interest:** none declared.

### Список сокращений

АХЗ — анемия хронических заболеваний  
В/в — внутривенное  
ДЖ — дефицит железа  
ЖДА — железodefицитная анемия  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИЛ-6 — интерлейкин-6  
НТЖ — насыщение трансферина железом

ОАК — общий анализ крови  
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки  
ОШ — отношение шансов  
СН — сердечная недостаточность  
ССС — сердечно-сосудистая система  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

**Анемия** — клиничко-лабораторный синдром, который характеризуется снижением количества эритроцитов или гемоглобина в единице объема крови, вследствие различных патологических (физиологических) процессов в организме [1].

Наиболее частые причины анемий в клинической практике:

— железodefицитная анемия (ЖДА) — 29%;  
— хронические заболевания — 27%;  
— острые кровотечения — 17,5%;  
— гемолиз — 17,5%.

Общепринятой классификации анемий нет, но рекомендовано распределение анемий по среднему объему эритроцитов (mean cell volume, MCV) на:

- микроцитарные (MCV < 80 фл) — гипохромная;
- нормоцитарные (MCV = 80–95 фл) — нормохромная;

По патофизиологическому признаку выделяют анемии:

- макроцитарные (MCV > 95 фл) — гиперхромная.
- По физиологическому признаку выделяют анемии:
- связанные с недостаточным синтезом эритроцитов и/или Hb;
  - связанные с повышенным распадом эритроцитов.

По степени снижения гемоглобина анемии делятся на:

- тяжелые (Hb < 70 г/л);
- средней тяжести (Hb 70–100 г/л);
- легкие (Hb > 100 г/л).

В клинической практике удобно делить анемии на следующие группы для выбора оптимальной тактики лечения пациента:

- 1-я группа — «дефицитные» анемии, связанные с недостаточностью железа, (включая постгеморрагические) или витамина B12 (фолиевой кислоты);
- 2-я группа — анемии хронических заболеваний, которые сопровождают хронические инфекционные, воспалительные, аутоиммунные и онкологические заболевания;
- 3-я группа — «гематологические» анемии, связанные с недостаточностью костного мозга (гемобластозы, апластическая анемия), либо с усиленным распадом эритроцитов (гемолитическая анемия) [2].

### Железодефицитная анемия

ЖДА — заболевание, распространенное во всем мире. Оно занимает первое место по частоте встречаемости (90 % в детском возрасте и 80 % у взрослых от всех анемий). ЖДА — полиэтиологичное заболевание, его развитие связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией. Общеизвестно, что анемии, в том числе ЖДА, зависят от: социально-экономических условий проживания, питания, кровотечений различной локализации, поражения паразитарными заболеваниями и др. Экспертами Всемирной организации здравоохранения было установлено, что анемию часто можно наблюдать в развивающихся странах, и что наиболее подвержены ей маленькие дети и беременные женщины (табл. 1) [3].

### Обмен железа в организме

В организме взрослого человека содержится примерно 3–5 г связанного железа, 70 % которого

Таблица 1

#### Распространенность анемии в мире в зависимости от возраста, пола и социально-экономических условий

Группа населения	Распространенность анемии, %		
	Развитые страны	Развивающиеся страны	Весь мир
Дети в возрасте 0–4 лет	12	51	43
Дети в возрасте 5–12 лет	7	46	37
Мужчины	2	26	18
Беременные женщины	14	59	51
Все женщины	11	47	35

есть в гемоглобине. При повышенном расходе железа (вследствие кровопотерь или нарушенного всасывания) активизируется депо. В депонировании железа в организме основное значение имеет ферритин. Ферритин — белок с молекулярной массой 480 кДа, функция которого заключается в накоплении и хранении запасов железа. В физиологических условиях количество ферритина сопоставимо с количеством железа в организме (чем больше ферритина, тем больше железа). Главные депо железа: печень, селезенка, костный мозг. Всасывание железа происходит в верхних отделах тонкого кишечника, причем усваивается из пищи около 10–20 % железа. Усвоение железа возможно только в двухвалентном состоянии (Fe<sup>2+</sup>), поскольку трехвалентное железо (Fe<sup>3+</sup>) практически не всасывается [4].

Важную функцию в транспорте железа выполняют белки — трансферрин и трансферриновый рецептор. Трансферрин имеет молекулярную массу 80 кДа и служит для транспортировки железа в ткани (костный мозг, печень, селезенку). Он синтезируется в клетках печени в соответствии с количеством железа в организме (чем меньше железа, тем больше синтезируется трансферрина). Трансферрин транспортирует как железо, попавшее в организм с пищей, так и как железо, высвобожденное из депо (макрофагов). Однако оно не может быть транспортировано из комплекса трансферрин–железо прямо в клетку. Для этого нужен еще один белок — трансферриновый рецептор. Комплекс трансферрин–трансферриновый рецептор погружается в клетку, где из него высвобождается железо [5].

Из поступающего с пищей железа усваивается только 10–15 % (примерно 2,5 мг), при этом со стулом, мочой, эпидермисом кожи, волосами и ногтями выводится около 1 мг железа в сутки, а у молодых менструирующих женщин еще больше. Поэтому, чтобы восполнить суточные потери микроэлемента, количество поступающего железа должно быть в 5–10 раз выше.

Выделяют следующие стадии дефицита железа:

**I. Прелатентный дефицит** (дефицит депо железа);

**II. Латентный дефицит железа** (дефицит транспортного железа);

**III. Железодефицитная анемия.**

Повышенный расход железа сначала приводит к выведению его из депо, затем снижается уровень ферритина, при этом показатели сывороточного железа, трансферрина и гемоглобина крови остаются в пределах нормы, а клинических проявлений анемии у больного нет. Эта стадия называется прелатентным дефицитом железа.

При продолжающемся повышенном расходе железа и истощенных запасах депо снижается уровень сывороточного железа и насыщение трансферрина, показатели же гемоглобина и эритроцитов остаются в пределах нормы. Данная стадия свидетельствует о латентном дефиците железа.

Наконец, на этапе ЖДА, полное истощение запасов депо и транспортного железа приводит к снижению образования гемоглобина, и появляются клинические признаки ЖДА.

## Основные причины развития ЖДА

В соответствии с преобладающим механизмом развития железодефицита, выделяют анемии, связанные с кровопотерей, нарушением всасывания, повышенной потребностью в железе и особенностями питания [6].

### 1. Кровотечения:

а) маточные (миома матки, рак шейки матки, эндометриоз, дисфункциональные нарушения яичников и др.);

б) желудочно-кишечные (язвенная болезнь, геморрой, рак, язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулярная болезнь кишечника, НПВП-гастро- и энтеропатия, меккелев дивертикул);

в) легочные (рак, бронхоэктазы, изолированный легочный гемосидероз);

г) почечные (мочекаменная болезнь, гематурический нефрит, опухоли);

д) носовые.

### 2. Повышенный расход железа:

а) беременность, лактация;

б) период роста и полового созревания — в подростковом возрасте;

в) хронические инфекции, опухоли;

г) гельминтозы.

### 3. Нарушение всасывания железа:

а) резекция желудка;

б) энтерит, спру;

в) целиакия.

**4. Нарушение процесса транспорта железа в связи с дефицитом трансферрина при первичной патологии печени.**

### 5. Недостаточное поступление железа:

а) дети, находящиеся на искусственном вскармливании смесями с недостаточным содержанием железа;

б) вегетарианство, голод.

### 6. Ятрогенные причины:

а) донорство;

б) гемодиализ;

в) частое взятие крови на исследование.

Необходимо помнить, что причиной ЖДА может стать не одно, а два и более заболеваний.

В соответствии с лабораторными и клиническими проявлениями принято выделять следующие стадии ЖДА:

**1-я стадия** — уменьшение запасов железа в депо в связи превышением расходов железа над его поступлением, при этом всасывание железа в кишечнике увеличивается.

**2-я стадия** — выраженное истощение запасов в депо (сывороточное железо менее 10,7 мкмоль/л, насыщение трансферрина — ниже 17,8%) приводит к снижению эритропоэза.

Данные стадии соответствуют латентному дефициту железа. В диагнозе отражают лабораторные изменения (снижение сывороточного железа) и клинические сидеропенические симптомы.

**3-я стадия** — анемия легкой степени (компенсированная) — уровень гемоглобина 100–120 г/л.

**4-я стадия** — анемия средней тяжести (субкомпенсированная) — уровень гемоглобина менее 100 г/л.

**5-я стадия** — тяжелая анемия — уровень гемоглобина 60–80 г/л с развитием гипоксии тканей и сосудистыми нарушениями.

Диагноз ЖДА основывается на характерной клинике заболевания и наличии лабораторных доказательств абсолютного дефицита железа.

Основные клинические проявления ЖДА — сидеропенический и гипоксический синдромы [7]. Сидеропенические симптомы характерны только для ЖДА. Особенно выраженные изменения характерны для тканей с постоянной регенерацией: **кожа** бледнеет, становится сухой, покрывается трещинами. Появляется легкая иктеричность носогубного треугольника и пальцев рук, связанная с нарушением обмена каротина при дефиците железа. Могут развиваться «заеды» в углах рта — ангулярный стоматит.

**Ногти** становятся ложкообразными, вогнутыми, расслаивающимися («койлонихия»).

**Язык:** характерно развитие глоссита (покраснение и болезненность, а также атрофия сосочков).

**Волосы** седеют, выпадают, становятся ломкими и сухими.

**Мышечная слабость** развивается даже при незначительной физической нагрузке. Появляются дизурические явления — непроизвольное мочеиспускание — в результате слабости сфинктерного аппарата.

**Picachlorotica** — извращение вкуса и обоняния — у пациента появляется желание есть несъедобные вещи, такие как: мел, землю, песок, сырые крупы; вдыхать вещества с резким запахом: бензин, ацетон и др.

**Гипоксический синдром** характеризуется поражением сердечно-сосудистой системы (ССС), центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

#### **Симптомы поражения ССС:**

- ♦ тахикардия;
- ♦ гипотония;
- ♦ одышка;
- ♦ кардиалгия;
- ♦ пастозность нижних конечностей;
- ♦ усугубление приступов стенокардии и декомпенсации сердечной деятельности, особенно у пожилых пациентов.

При длительном течении ЖДА у пациентов нарастают явления миокардиодистрофии, появляется систолический шум на верхушке сердца и проекции легочной артерии [8, 9].

**Поражение нервной системы** проявляется головной болью, головокружением, снижением способности концентрироваться, быстрой утомляемостью при физической работе, снижением интеллектуальных способностей у детей.

**Изменения в ЖКТ**, связанные с нарушением тканевого дыхания вследствие дефицита железа, проявляются в виде гастрита, затрудненного глотания, отсутствии аппетита, ахлоргидрии, вздутии кишечника, диареи или запора. При этом снижение секреции и кислотообразования при хронических гастритах рассматривается как следствие, а не причина железодефицита и объясняется дисрегенераторными процессами в слизистой желудка. Предполагается, что дефицит железа в кишечной стенке может вызвать повышенную абсорбцию и накопление в организме токсических концентраций металлов-антагонистов железа, например, кадмия [10].

Несмотря на характерную клиническую картину ЖДА, решающее значение в диагностике ЖДА имеют лабораторные исследования [11].

## **Лабораторная диагностика ЖДА**

**1. Общий клинический анализ крови (ОАК).** ОАК проводится с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов и обязательным подсчетом среднего содержания и средней концентрации Hb в эритроцитах (MCH), гематокрита (Hct), уровня молодых эритроцитов (ретикулоцитов) в крови. Для ЖДА характерно снижение вышеперечисленных показателей, при морфологическом исследовании — гипохромия и микроцитоз эритроцитов.

**2. Биохимические показатели обмена железа** определяют уровень железа сыворотки крови, трансферрина, коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) — отношение сывороточного железа к уровню сывороточного трансферрина (норма — 17,8–43,3%), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), а также ферритина (норма — 11,0–306,8 нг/мл). Для ЖДА характерен низкий уровень ферритина сыворотки (снижение ниже 100 мкг/л или 100–299 мкг/л при НТЖ < 20%) — как показателя истощения депо железа, повышенные показатели ОЖСС (норма — 45,3–77,1 мкмоль/л) и трансферрина (норма — 2–3,6 г/л). Если показатели НТЖ > 20% и ферритин > 100 мкг/л даже при снижении уровня сывороточного железа ≤ 12 мкмоль/л у мужчин дефицита его нет.

3. При нарушенном всасывании железа в тонком кишечнике и развитии резистентной к лечению пероральными препаратами анемии необходимо исключить целиакию. Для этого определяют антитела к тканевой трансаминазе (анти-tTG) и к эндомизию (Anti-EMA). При выявлении лейкопении и тромбоцитопении в ОАК проводят костномозговую пункцию [12].

4. Для верификации диагноза, пациентам с ЖДА необходимо провести следующие инструментальные диагностические исследования:

— эндоскопические исследования (эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию, для исключения возможного источника кровопотери, либо нарушенного всасывания железа);

— ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и щитовидной железы;

— электрокардиографию (ЭКГ);

— эхокардиографию (Эхо-КГ);

— рентгенографию или компьютерную томографию органов грудной клетки.

Проведенные инструментальные исследования позволяют определить источник кровопотери в ЖКТ, однако следует помнить, что ЖДА может развиваться у пациентов с носовыми кровотечениями, гематурией (при мочекаменной болезни, раз-

личных нефритах и нефропатиях), при ятрогенных причинах (частый забор крови для исследований и кровопускания). Железодефицит может развиваться также при кровопотерях в замкнутой полости при травмах, опухолях и эндометриозе.

### Дифференциальная диагностика ЖДА

Дифференциальную диагностику ЖДА проводят с анемией при хронических воспалительных и опухолевых заболеваниях («анемия хронических заболеваний» и гипохромными анемиями, протекающими с перегрузкой железом:  $\alpha$ - и  $\beta$ -талассемии, порфирия).

Дифференциальная диагностика ЖДА и анемии хронических заболеваний (АХЗ) представлена в таблице 2.

Таблица 2

#### Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний (АХЗ)

Показатель	Норма	ЖДА	АХЗ
Сывороточное железо	10,7–32,2 мкмоль/л	↓	↓ N
ОЖСС	45,3–77,1 мкмоль/л	↑	N или ↓
НТЖ	17,8–43,3%	↓	N↓↑
Ферритин сыворотки	11,0–306,8 нг/мл	↓	N или ↑

**Примечание.** N — нормальное значение показателя; ↓ — снижение показателя; ↑ — повышение показателя.

### Лечение ЖДА

Основные подходы к терапии ЖДА, сформулированные Л.И. Идельсоном в 1981 году, остаются в силе и сегодня:

— компенсировать ЖДА только диетическим питанием невозможно;

— терапия первой линии — пероральные препараты железа, которые должны применяться в достаточных дозах (100–200 мг/сут) и длительно (не менее 3 мес);

— нормализация уровня Hb — не повод прекратить лечение, необходимо пополнить запасы железа в депо (определяют по уровню ферритина сыворотки крови);

— переливание крови при ЖДА можно проводить только по жизненным показаниям [13].

Применяются две группы препаратов: содержащие железо в двухвалентной форме (ионные, солевые) и трехвалентной форме (неионные) — на основе гидроксида полимальтозного комплекса (ГПК) и протеина сукцинилата [14]. Суточная доза железа должна составлять 100–200 мг. Степень абсорбции двухвалентных солей железа заметно выше, чем трехвалентных, поэтому они оказывают более быстрый эффект и скорее нормализуют уровень

Hb по сравнению с трехвалентными. Препараты с гидроксидполимальтозным комплексом (трехвалентное железо) имеют лучшую переносимость для ЖКТ, поэтому они предпочтительнее для лечения больных с гастроэнтерологической патологией и детей [15].

Парентеральные препараты железа назначают при непереносимости пероральных форм, необходимости быстрого восполнения запасов железа (тяжелая ЖДА, послеоперационный период), нарушении всасывания железа (например, при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника). Парентеральные формы препаратов железа предпочтительнее вводить внутривенно, так как внутримышечное введение менее эффективно и может осложниться развитием постинъекционных инфильтратов [16].

### Анемия хронических заболеваний (АХЗ)

АХЗ занимает второе место по распространенности после ЖДА и развивается при острых и хронических заболеваниях (особенно часто встречается в пожилом и старческом возрасте). Обычно это умеренная, нормохромная микроцитарная анемия с уровнем Hb 90–120 г/л и гематокритом 30–40%. При хроническом и длительном течении заболевания она становится гипохромной [17].

АХЗ развивается при многих заболеваниях и состояниях: инфекциях (бактериальных, вирусных, грибковых), аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системной склеродермии), гемобластозах и злокачественных новообразованиях, воспалительных заболеваниях кишечника, саркоидозе, хронической болезни почек, сахарном диабете). Основной механизм развития АХЗ — образование белка гепсидина, который вырабатывается гепатоцитами в условиях воспаления. Гепсидин блокирует абсорбцию железа в тонком кишечнике и повторную утилизацию его из депо, приводя к снижению концентрации железа в плазме крови. Помимо этого, фактором патогенеза АХЗ является снижение образования эритропоэтина в почках вследствие избытка провоспалительных цитокинов — интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкинов (ИЛ-1,6) [18, 19].

Дефицит железа (ДЖ) и анемия являются одними из наиболее часто наблюдаемых сопутствующих заболеваний при ХСН и оба они независимо связаны с ухудшением клинического состояния и исходов. Наличие этих сопутствующих заболеваний было связано не только с худшим прогнозом, но и с прогрессирующей тяжестью, связан-

ной с более высокими показателями смертности. Хотя ДЖ традиционно связывали с анемией, обычно называемой ЖДА, эти два состояния не обязательно сосуществуют. Фактически, ДЖ слабо связана с показателями эритроцитов при сердечной недостаточности (СН), что указывает на то, что ДЖ у этих пациентов следует наблюдать независимо от эритропоэтического статуса. Уровень железа, независимо от уровня гемоглобина, связан со снижением переносимости физических нагрузок, ухудшением качества жизни и повышенным риском смерти и (повторной) госпитализации [20]. Было показано, что внутривенная коррекция ДЖ улучшает качество жизни, физическую работоспособность и симптомы независимо от уровня гемоглобина. Эти наблюдения подчеркивают решающую роль железа помимо эритропоэза. Кроме того, несмотря на то, что недавнее исследование AFFIRM-AHF статистически не учитывало первичную конечную точку (то есть комбинированные повторные госпитализации или смертность от сердечно-сосудистых заболеваний), внутривенное (в/в) введение железа пациентам с острой СН значительно снижало частоту повторных госпитализаций [20]. В дополнение к его важной роли в транспорте и хранении кислорода в составе гемоглобина и миоглобина соответственно, железо имеет решающее значение для многих ферментов и белков, участвующих в процессах окислительного метаболизма (например, митохондриальная дыхательная цепь, окислительные ферменты и защита от окислительного стресса), микроРНК, биогенез, функция щитовидной железы, центральной нервной системы и иммунной системы [20]. Кроме того, железо имеет решающее значение для синтеза и деградации белков, липидов (например,  $\beta$ -окисление жирных кислот), углеводов, ДНК и РНК [20]. Следует отметить, что железо особенно важно для клеток с высокой потребностью в энергии (кардиомиоциты, гепатоциты, нейроны, почечные и скелетные клетки) или с высокой митогенной активностью (например, гемопоэтические и иммунные клетки). Хотя ферритин является одним из наиболее широко используемых биомаркеров для выявления ДЖ, на уровень ферритина в сыворотке могут сильно влиять несколько факторов, таких как: воспаление, инфекция и злокачественное новообразование, что делает его ложно повышенным при воспалительном состоянии, таком как СН, и, таким образом, не коррелирует с доступностью железа. В одном из исследований при сравнении пациентов с нормальным и низким уровнем ферри-

тина, при более низком уровне был более высокий риск СН [отношение рисков (ОР)=2,24, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–4,35;  $p=0,02$ ], как и у пациентов с высоким уровнем ферритина (HR=1,81, 95% ДИ 1,01–3,25;  $p=0,04$ ) после корректировки на потенциальные искажающие факторы. Примечательно, что низкие уровни ферритина оставались связанными с возникновением СН даже после исключения пациентов с анемией (ОР=2,28, 95% ДИ 1,11–4,68;  $p=0,03$ ) [21].

У пациентов с ХСН распространенность анемии нарастает по мере прогрессирования СН и достигает 80% при IV функциональном классе по NYHA. Анемия является дополнительным фактором риска смертности и осложнений течения заболевания (снижения толерантности к физической нагрузке и фракции выброса). Прогрессирование ХСН способствует и почечной дисфункции, приводя к активации ренин-ангиотензиновой системы, вазоконстрикции и снижению синтеза эритропоэтина. Своевременное лечение анемии способно предотвратить усугубление СН и почечной дисфункции (кардиоренального континуума), позволяя уменьшить частоту госпитализаций, снизить дозу мочегонных препаратов и улучшить качество жизни пациентов [22].

### Диагностика анемии хронических заболеваний

Диагноз АХЗ констатируют при наличии у больного хронического заболевания, чаще всего сердечно-сосудистого, аутоиммунного, инфекционного или онкологического генеза [23]. Подозрение на АХЗ вызывает анемия длительная, рефрактерная к лечению пероральными препаратами железа. Дифференциальную диагностику АХЗ проводят, прежде всего, с ЖДА, ориентируясь на уровень сывороточного ферритина, то есть депо железа. При ЖДА уровень ферритина снижен, а при АХЗ он остается в пределах нормы или даже повышен, так как ферритин является белком острой фазы воспаления. Уровень же трансферрина (белка-переносчика железа) в сыворотке крови значительно повышен у пациентов с ЖДА, и, наоборот, снижен у больных АХЗ.

Поскольку клинические проявления анемического синдрома неспецифичны (слабость, одышка при физической нагрузке, головокружение, тахикардия), это требует дополнительного обследования пациента для исключения либо подтверждения сердечно-сосудистой патологии. Помимо тщательного сбора анамнеза и объективного осмотра, необходимо провести лабораторно-инструмен-

тальное обследование пациента (ЭКГ, Холтер-ЭКГ, ЭХО-КС, СМАД и др.)

## Лечение АХЗ

Главный принцип терапии АХЗ — лечение приведшего к ней основного заболевания [24]. Доказано, что АХЗ является фактором, ухудшающим течение многих хронических заболеваний (аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника, сердечно-сосудистых патологий, сахарного диабета и др.) и служит предиктором высокой смертности при данных состояниях. Установлено, что у больных с тяжелой АХЗ вероятность летального исхода в 2 раза выше, чем при анемии легкой степени. Компенсация анемии способна положительно повлиять на течение заболеваний.

Существует 3 основных направления в лечении АХЗ [25]:

- переливание компонентов крови;
- назначение препаратов железа;
- применение стимуляторов эритропоэза.

**Переливание компонентов крови** — широко распространенное терапевтическое вмешательство, дающее быстрый эффект. Гемотрансфузия абсолютно показана пациентам с жизнеугрожающей анемией (Hb < 65 г/л). Она также может применяться у больных с выраженным (Hb < 80 г/л) или осложненным кровотечением АХЗ. Однако следует помнить, что переливания крови и ее компонентов дают кратковременный эффект, в связи с разрушением эритроцитов в кровеносном русле пациента, и могут приводить к возможным осложнениям со стороны иммунной системы вплоть до анафилактического шока. Кроме того, нельзя гарантировать абсолютную защиту пациента от возможного заражения гемотрансмиссивными инфекциями (ВИЧ, вирусные гепатиты и др.). Повторные гемотрансфузии могут привести к подавлению выработки эндогенного эритропоэтина и угнетению эритропоэза.

## Назначение препаратов железа

Лечение АХЗ с помощью пероральных препаратов железа считается малоэффективным, поскольку вырабатываемый гепатоцитами гепсидин, нарушает всасывание железа в кишечнике. Только при АХЗ с сопутствующим дефицитом железа возможен положительный эффект от пероральных препаратов [25].

Учитывая патогенез АХЗ, более целесообразно применение внутривенных препаратов железа, но и в этом случае не всегда удается достигнуть желаемого результата, так как при АХЗ снижается выработка эритропоэтина. Поэтому наиболее эффективной схемой лечения АХЗ является комби-

нированное использование эритропоэтина и внутривенных препаратов железа. Современные парентеральные препараты железа позволяют за 1–2 инфузии добиться необходимого результата и долгое время поддерживать уровень гемоглобина. В одном из исследований, среди пациентов, получавших в/в карбоксимальтозат железа, 50 % сообщили о значительном или умеренном улучшении по сравнению с 28 % пациентов, получавших плацебо, (ОШ улучшения 2,51; 3,61). Среди пациентов, получавших 200 мг карбоксимальтозата железа, 47 % имели функциональный класс I или II по NYHA на 24-й неделе по сравнению с 30 % пациентов, получавших плацебо (ОШ улучшения на один класс 2,40; 95 % ДИ от 1,55 до 3,71). Результаты были одинаковыми у пациентов с анемией и у пациентов без анемии. Значительные улучшения были отмечены при применении карбоксимальтозата железа по тесту 6-минутной ходьбы и при оценке качества жизни. Показатели смертности, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений были одинаковыми в двух исследуемых группах [24]. В другом исследовании, опубликованном в 2022 году из 375 пациентов с сохраненной и умеренно сниженной ФВ 42 (11 %) умерли в течение среднего периода наблюдения за 1,4 года. Анемия (ОР 2,77; 95 % ДИ 1,47–5,23;  $p < 0,01$ ) была одним из самых сильных предикторов смертности, что также было подтверждено многомерным анализом (ОШ 2,33; 95 % ДИ 1,21–4,52;  $p = 0,01$ ), несмотря на проводимую терапию [26].

## Применение препаратов эритропоэтина

Препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина были внедрены в клиническую практику в 80-е годы XX века и применяются для замены эндогенного эритропоэтина, который вырабатывается в недостаточной степени у людей с АХЗ. Патогенетический эффект эритропоэтина заключается в стимуляции роста и дифференцировки эритроидных предшественников в костном мозге, а также противодействию антипролиферативному влиянию цитокинов [27].

Рекомендуются подкожные инъекции эритропоэтина в дозировке 150 МЕ/кг 3 раза в неделю с последующим увеличением до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю у пациентов, не ответившим на стандартную дозировку. Оптимальным считается применение 10000 МЕ 3 раза в неделю, что позволяет контролировать возможные побочные эффекты от терапии и своевременно отменить ее (при развитии артериальной гипертензии и тромбообразования). В настоящее время широко применяется режим



подкожного введения эритропоэтина в дозе 40000 МЕ в неделю. Воспаление является важным компонентом СН с повышенным уровнем С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- $\alpha$ . ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  ингибируют выработку почечного эритропоэтина в почках путем активации GATA-связывающего белка 2 и ядерного фактора-kB, что может объяснить притупленный ответ эритропоэтина при СН [26].

## Заключение

Таким образом, анемии различного генеза часто встречаются в общей врачебной практике и значительно снижают не только качество жизни и физическую активность пациентов, но и осложняют течение сопутствующих заболеваний. Принципиально важным для тактики ведения пациента является установление характера анемии, для чего врачу необходимо правильно трактовать данные лабораторных ис-

следований. Первостепенные меры должны быть направлены на устранение этиологического фактора, вызывающего анемию различной степени тяжести. Оптимальным подходом принято считать применение пероральных препаратов железа у пациентов с легкой и умеренной ЖДА, а у больных с тяжелой анемией — комбинацию внутривенного железа и препаратов эритропоэтина. В результате адекватного лечения анемии улучшается состояние пациентов с сердечно-сосудистой патологией (уменьшается декомпенсация СН: одышка, отеки, тахикардия). Повышается толерантность к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы, улучшается самооценка общего состояния здоровья (качества жизни), замедляется прогрессирование ХСН, снижается функциональный класс по NYHA.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего освещения в статье.

## Литература / References

1. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Iron deficiency anemia». 2021. 24 p. Russian (Клинические рекомендации МЗРФ «Железодифицитная анемия». 2021. 24 с.).
2. Rumyantsev A. G. Pediatric hematology. Clinical recommendations; ed. by A. G. Rumyantsev, A. A. Maschan, E. V. Zhukovskaya. M.: GEOTAR-Media, 2015. 656 p. Russian (Румянцев А. Г. Детская гематология. Клинические рекомендации; под ред. А. Г. Румянцева, А. А. Масчан, Е. В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.).
3. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in children: A manual for doctors; Ed. acad. RAS, prof. A. G. Rumyantseva, prof. I. N. Zakharova. M.: KONTIPRINTLLC, 2015. 76 p. Russian (Диагностика и лечение железодифицитной анемии у детей: Пособие для врачей; Под ред. акад. РАН, проф. А. Г. Румянцева, проф. И. Н. Захаровой. М.: ООО «КОНТИ ПРИНТ», 2015. 76 с.).
4. Lukina E. A., Dezhenkova A. V. Iron metabolism in normal and pathological conditions. Clinical oncohematology. 2015. 4: 355–361. Russian (Лукина Е. А., Деженкова А. В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Клиническая онкогематология. 2015. 4: 355–361).
5. Internal diseases. Vol. 2; ed. by V. S. Moiseev, A. I. Martynov, N. A. Mukhina. M.: GEOTAR-Media, 2018. 896 p. Russian (Внутренние болезни. Т. 2; под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 896 с.).
6. Okorokov A. N. Diagnostics of diseases of internal organs. Vol. 5. M.: Medical literature, 2019. P. 661–663. Russian (Окороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 5. М.: Медицинская литература, 2019. С. 661–663).
7. Tarasova I. S., Chernov V. M., Lavrukhin D. B., Rumyantsev A. G. Assessment of sensitivity and specificity of symptoms of anemia and sideropenia. Hematology and transfusiology. 2011. 56 (5): 6–13. Russian (Тарасова И. С., Чернов В. М., Лаврухин Д. Б., Румянцев А. Г. Оценка чувствительности и специфичности симптомов анемии и сидеропении. Гематология и трансфузиология. 2011. 56 (5): 6–13).
8. Larina V. N., Bart B. Ya. Clinical manifestations of anemic syndrome and its significance in the treatment of chronic heart failure in elderly patients. Therapeutich Archive. 2014. 3: 53–58. Russian (Ларина В. Н., Барт Б. Я. Клинические проявления анемического синдрома и его значение в течении хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. Терапевтический архив. 2014. 3: 53–58).
9. Vatutin N. T., Taradin G. G., Kanisheva I. V., et al. Anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure. Cardiology. 2019; 59 (4S): 4–20. Russian (Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Канишева И. В. Анемия и железодифицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019; 59 (4S): 4–20. <https://doi.org/10.18087/cardio.2638>)
10. Stein J., Connor S., Virgin G., Ong D., Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. World J Gastroenterol. 2016. 22 (35): 7908–7912. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7908
11. Pogorelov V. M., Kozinets G. I., Kovaleva L. G. Laboratory and clinical diagnosis of anemia. M.: Medical Information Agency, 2004. 172 p. Russian (Погорелов В. М., Козинец Г. И., Ковалева Л. Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2004. 172 с.).

12. Serov I.S., Blokhina I.I., Shagina V.N. Modern laboratory diagnostics of iron deficiency anemia. *Young scientist*. 2019;30 (268): 47–49. Russian (Серов И. С., Блохина И. И., Шагина В. Н. Современная лабораторная диагностика железодефицитной анемии. *Молодой ученый*. 2019;30 (268): 47–49).
13. Hematology. National Guidelines; edited by Prof. Rukavitsyn O. A. M.: GEOTAR-Media, 2019. P. 133–158). Russian (Гематология. Национальное руководство; под ред. проф. Рукавицына О.А.М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 133–158).
14. Dvoretzky L., Ivleva O. Key issues of iron deficiency anemia treatment. *Doctor*, 2017. 2:68–73. Russian (Дворецкий Л., Ивлева О. Ключевые вопросы лечения железодефицитной анемии. *Врач*, 2017. 2: 68–73).
15. Zaplatnikov A. L., Osmanov I. M., Efimov M. S., Dementiev A. A. Diagnostics and principles of treatment of deficiency anemia in children (in tables and diagrams) of breast cancer. *RMZ. Medical review*. 2019;3:2–5. Russian (Заплатников А.Л., Османов И.М., Ефимов М.С., Дементьев А.А. Диагностика и принципы лечения дефицитных анемий у детей (в таблицах и схемах). *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3:2–5).
16. Rukavitsyn O. A., Khoroshilov S. E., Zenina M. N. Anemia. A brief guide for practitioners of all specialties. M.: GEOTAR-Media, 2019. 176p. Russian (Рукавицын О.А., Хорошилов С.Е., Зенина М.Н. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 176 с.)
17. Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases. M.: GEOTAR-Media, 2020. 147 p. Russian (Сахин В. Т., Крюков Е. В., Рукавицын О. А. Анемия хронических заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 147 с.).
18. Pavlova V.Yu., Smolkov M.A. Anemia of chronic disease. *Lechaschy Vrach*. 2021; 3 (24): 51–55. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.010. Russian (Павлова В.Ю., Смолков М.А. Анемия хронических заболеваний. *Лечащий врач*. 2021. 3 (24): 51–55).
19. Pasricha S.R., McHugh K., Drakesmith H. Regulation of hepcidin by erythropoiesis: the story so far. *Annual Review of Nutrition*. 2016.36:417–434. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050731>
20. Alnuwaysir, R.I.S.; Hoes, M.F.; van Veldhuisen, D.J.; van der Meer, P.; Grote Beverborg, N. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med*. 2022;11 (1): 125. doi: 10.3390/jcm11010125
21. Silvestre O.M., Gonçalves A., Nadruz W.Jr, Claggett B., Couper D., Eckfeldt J.H., Pankow J.S., Anker S., Solomon S.D. Ferritin levels and risk of heart failure—the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19 (3): 340–347. doi: 10.1002/ejhf.701
22. Larina V.N. Anemia in the practice of a general practitioner: a new look at an old problem. *RMJ*. № 12 dated 12/25/2019. P. 44–50. Russian (Ларина В.Н. Анемия в практике врача-терапевта: новый взгляд на старую проблему. *PMЖ*. 2019;12: 44–50).
23. Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases: some aspects of pathogenesis and ways of correction. *Oncohematology*. 2016. 11 (1): 37–46. Russian (Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология*. 2016. 11 (1): 37–46). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46>
24. Goodnough L.T., Comin-Colet J., Lean-Noval S., et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *American Journal of Hematology*. 2017. 92 (1): 88–93. doi:10.1002/ajh.24595
25. Vertkin A. L., Khovasova N. O., Laryushkina E. D., Shamaeva K. I. A patient with anemia at an out patient appointment. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014. 13 (3): 67–782. Russian (Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д., Шамаева К.И. Пациент с анемией на амбулаторном приеме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. 13 (3): 67–782).
26. Anita Pintér, Anett Behon, Boglárka Veres, Eperke Dóra Merkel, Walter Richard Schwertner, Luca Katalin Kuthi, Richard Masszi, Bálint Károly Lakatos, Attila Kovács, Dávid Becker, Béla Merkely and Annamária Kosztin. The Prognostic Value of Anemia in Patients with Preserved, Mildly Reduced and Recovered Ejection Fraction Diagnostics (Basel). 2022; 12 (2): 517. doi: 10.3390/diagnostics12020517
27. Bogdanov A. N., Shcherbak C. G., Pavlovich D. Anemia in old age and senility. *Bulletin of the I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University*. 2018. 10 (2): 19–26. Russian (Богданов А. Н., Щербак С. Г., Павлович Д. Анемии в пожилом и старческом возрасте. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018. 10 (2): 19–26). <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810219-26>