



УДК: 616.155.194:616.132.2-07

Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г., Пирназаров М.М., Якуббеков Н.Т., Хасанов М.С.,  
Юлдашев Н.П., Ганиев А.А., Бобожонова Н.Ж.

## АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК ФАКТОР РИСКА У БОЛЬНЫХ СО СТВОЛОВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Республиканский специализированный центр кардиологии,  
г. Ташкент, Узбекистан

Abdullaeva S.Ya., Nikishin A.G., Pirnazarov M.M., Yakubbecov N.T., Khasanov M.S.,  
Yuldashev N.P., Ganiev A.A., Bobojonova N.J.

### *ANEMIA OF CHRONIC DISEASE AS A RISK FACTOR IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND LESION OF THE LEFT MAIN CORONARY ARTERY*

*Republican Specialized Center of Cardiology,  
Tashkent, Uzbekistan*

#### РЕЗЮМЕ

**Цель:** в статье авторы проводят оценку анемии как предиктора неблагоприятного исхода у больных с поражением ствола левой коронарной артерии.

**Материал и методы.** В исследование включено 112 больных обоего пола с поражением ствола ЛКА в сочетании с поражением одной коронарной артерии по данным коронароангиографического исследования, находившихся на стационарном лечении в РСЦК в 2015-2016 гг.

**Результаты.** Авторами установлено, что в большинстве случаев анемия у больных ИБС не является железодефицитной и, следовательно, введение железа бесполезно. Помимо этого анемия является самостоятельным предиктором неблагоприятных исходов у больных ИБС с поражением ствола левой коронарной артерии. В сложных группах больных необходимы коррекция и контроль уровня гемоглобина с целью предупреждения как снижения, так и повышения его уровня выше рекомендованных значений.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, ствол левой коронарной артерии, анемия, предикторы неблагоприятных исходов

#### SUMMARY

**Aim:** The authors assess anemia as a predictor of poor outcome in patients with lesions of the left main coronary artery.

**Material and methods.** The study included 112 patients of both sexes with a lesions of the left main coronary artery, in combination with the defeat another one coronary artery, according coronary angiography, were hospitalized in RSCC in the 2015-2016 years.

**Result.** The authors found that in most cases, anemia in patients with coronary heart disease is not of iron and therefore iron administration is useless. In addition, anemia is an independent predictor of adverse outcomes in patients with coronary artery disease with lesions of the left main coronary artery. In the complex groups of patients needed correction and monitoring of hemoglobin levels, in order to prevent a decrease and increase it above the recommended values.

**Key words:** coronary heart disease, left main coronary artery, anemia, predictors of adverse outcomes

## Сведения об авторах:

<b>Никишин Алексей Геннадиевич</b>	Д.м.н., старший научный сотрудник, руководитель лаборатории острого инфаркта миокарда РСЦК, тел.: +998712373416; The candidate of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, the head of the laboratory of the acute myocardial infarction.
<b>Пирназаров Махмуджон Махкамovich</b>	К.м.н., старший научный сотрудник лаборатории острого инфаркта миокарда РСЦК, тел.: +998712373416; The candidate of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, the laboratory of the acute myocardial infarction.
<b>Якуббеков Надыр Тахирович</b>	Младший научный сотрудник лаборатории острого инфаркта миокарда РСЦК, тел.: +998712373416; The candidate of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, the laboratory of the acute myocardial infarction.
<b>Хасанов Максуд Саидрахимович</b>	Младший научный сотрудник лаборатории острого инфаркта миокарда РСЦК, тел.: +998712373416; The candidate of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, the laboratory of the acute myocardial infarction.
<b>Юлдашев Наби Примович</b>	Младший научный сотрудник лаборатории острого инфаркта миокарда РСЦК, тел.: +998712373416; The candidate of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, the laboratory of the acute myocardial infarction, RSCC.
<b>Ганиев Алиер Авазович</b>	Младший научный сотрудник лаборатории острого инфаркта миокарда РСЦК, тел.: +998712373416; The candidate of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, the laboratory of the acute myocardial infarction.
<b>Бобожонова Нигина Жуманиязовна</b>	Клинический ординатор АО «РСЦК», тел.: +998712373416; Clinical intern AO «RSCC»
<b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Абдуллаева Саодат Яшиновна</b>	Младший научный сотрудник лаборатории острого инфаркта миокарда РСЦК, тел.: +998712373416, e-mail: saodat.abdullaeva@gmail.com, 100052, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Осиё, 4; The candidate of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, the laboratory of the acute myocardial infarction, 100052, Republic of Uzbekistan, City of Tashkent, Osiyo St., 4,

✉ saodat.abdullaeva@gmail.com

✉ saodat.abdullaeva@gmail.com

**Для цитирования:** Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г., Пирназаров М.М. и соавт. Анемия хронических заболеваний как фактор риска у больных со стенокардией и поражением коронарного русла. Евразийский кардиологический журнал. 2017 Май 25; 2: 14-19.

**For citation:** : Abdullaeva S.Ya., Nikishin A.G., Pirnazarov M.M. et al. Anemia of chronic disease as a risk factor in patients with coronary artery disease and lesion of the left main coronary artery. Eurasian heart journal. 2017 May 25; 2: 14-19 [in Russian]

## ВВЕДЕНИЕ

Анемический синдром – нередкое явление среди коронарных больных [1]. Установлено существенное значение анемии как фактора риска неблагоприятного прогноза при различных формах ишемической болезни сердца (ИБС), в частности при остром коронарном синдроме и сердечной недостаточности [1, 2].

При остром инфаркте миокарда анемия сочетается с повышенным риском развития постинфарктной стенокардии, рецидивированием инфаркта миокарда, неблагоприятным течением кардиогенного шока и развитием более тяжелых проявлений сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [3]. Кроме того, анемический синдром считается одним

из экстракардиальных механизмов, способствующих проявлению ишемической болезни сердца, в связи с чем считается целесообразным учитывать данный фактор у больных с нестабильной стенокардией [4].

Однако следует отметить, что анемия у стационарных больных с ишемической болезнью сердца недостаточно отражена как проблема. Данные о причинах развития анемического синдрома у коронарных больных немногочисленны и противоречивы [5]. В связи с этим мы хотели бы оценить влияние анемии на прогноз у больных с поражением ствола левой коронарной артерии

**Цель:** оценить анемию как предиктор неблагоприятного исхода у больных с поражением ствола левой коронарной артерии

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдение 112 больных с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в сочетании с одной-двумя коронарными артериями меньшего калибра по данным коронарографического исследования, находившихся на стационарном лечении в РСЦК в 2015-2016 гг.

По данным 12 месячного наблюдения в зависимости от исходов больные были разбиты на 2 группы: благоприятного (n=70) и неблагоприятного (n=42) исхода через год от начала исследования. Понятие «неблагоприятный исход» включало в себя развитие одного из следующих событий: летальный исход, повторный ИМ (нефатальный), прогрессирование коронарной недостаточности, развитие и прогрессирование сердечной недостаточности (СН), по данным ШОКС в модификации В. Мареева [6], повторные госпитализации. В обеих группах изучались показатели липидного спектра, в частности уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеиды высокой, низкой и очень низкой плотности, а также коэффициент атерогенности, некоторые показатели биохимии: аланин- и аспартатаминотрансферазы, билирубин, мочевины, креатинин. Скорость клубочковой фильтрации подсчитывалась по формуле Кокрофта-Гауфта. Также рассматривались уровни гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, ПТИ, МНО и фибриноген.

Статистическая обработка данных выполнялась с применением специализированной программы Statistica 6.0, а также MS Excel 2007. В связи с тем, что полученные данные относились к разряду непараметрических, для подсчета достоверности результатов были использована четырехпольная таблица и критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По нашим данным, обе группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям. Не отмечалось достоверных различий в отношении пола и возраста. В обеих группах наблюдалось подавляющее большинство лиц мужского пола: 85% к 15% и 91,7% к 8,3% с  $P=0,00001$ . Средний возраст пациентов составил  $56,7 \pm 4,62$  лет в первой и  $66,4 \pm 3,82$  во второй группе ( $p=0,1$ ).

Гипертоническая болезнь примерно в равном объеме присутствовала в обеих группах (95% в группе с благоприятными и 100% в группе с неблагоприятными исходами,  $p=0,1$ ). Сахарный диабет незначимо преобладал в группе с неблагоприятными исходами: 50% к 40%,  $p=0,44$ . ЖЭ высоких градаций регистрировалась в 10% в группе с благоприятными и 16,7% в группе с неблагоприятными исходами,  $p=0,43$ , язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии (у различных пациентов) наблюдались у 15% пациентов благоприятной и у 83% неблагоприятной группы ( $p=0,35$ ). В группе больных с неблагоприятными исходами в пять раз больше больных с анемией 25% к 5%,  $p=0,002$ . Встречаемость ХОБЛ в обеих группах была примерно одинакова (20% и 16,7%,  $p=0,66$ ).

Изначально в группе неблагоприятных исходов преобладали пациенты с анемией. При этом средний уровень гемоглобина в этой группе составил 114,4 г/л, тогда как в группе с благоприятными исходами он достигал 131,8 г/л.  $P=0,0001$ .

Подобная ситуация сохранялась до конца 1-го года наблюдения включительно, что отражено на графике 1.

**График 1. Сравнительная динамика уровня гемоглобина в группах**



\* Различия достоверны при  $p \leq 0,05$

Необходимо отметить прямую и сильную корреляцию уровня гемоглобина и количества эритроцитов в группах. Особенно это заметно в группе неблагоприятных исходов, в которой преобладает частота анемий (таблица 1).

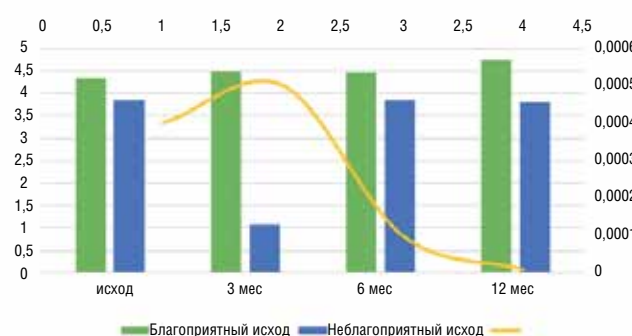
**Таблица 1. Корреляция между уровнем гемоглобина и количеством эритроцитов в группах**

		Благоприятные исходы	Кoeff-фициент корреляции		Неблагоприятные исходы
Исход	Гемоглобин г/л	131,8±13,1	0,78	0,81	114,4±12,1
	Эритроциты 1012/л	4,34±0,39			3,84±0,53
3 мес.	Гемоглобин г/л	132,7±10,74	0,94	0,90	115,88±10,9
	Эритроциты 1012/л	4,48±0,33			4,07±0,31
6 мес.	Гемоглобин г/л	137,3±4,4	0,73	0,60	113,7±10,3
	Эритроциты 1012/л	4,46±0,18			3,85±0,28
1 год	Гемоглобин г/л	145,6±15,48	0,90	0,91	116,3±12,9
	Эритроциты 1012/л	4,74±0,34			3,78±0,36

\* коэффициент корреляции, близкий к 1, считается сильной прямой корреляцией

График 2 отражает низкий уровень эритроцитов в группе с неблагоприятными исходами. Обращает на себя внимание значительная и достоверная разница показателей на протяжении всего времени наблюдения.

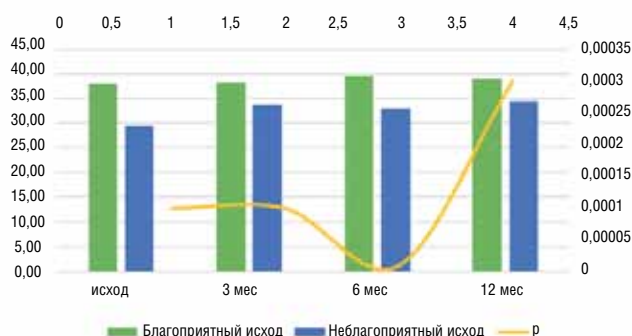
**График 2. Сравнительная динамика уровня эритроцитов в группах**



\* Различия достоверны при  $p \leq 0,05$

Снижение гематокрита в группе неблагоприятных исходов значимо и достоверно как исходно, так и в динамике (график 3). Существенные различия сохраняются вплоть до 12-го месяца наблюдения.

**График 3. Сравнительная динамика уровня гематокрита в группах**

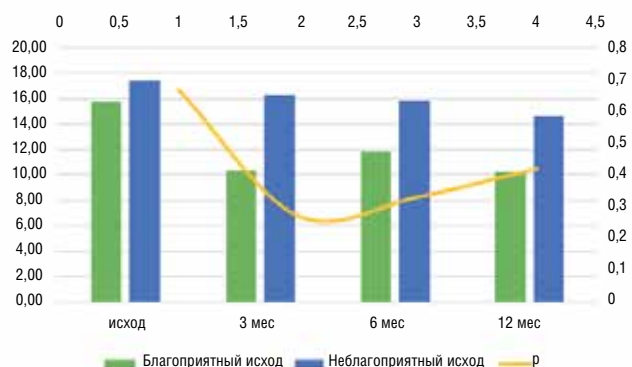


\* Различия достоверны при  $p \leq 0,05$

Постоянная и сильная корреляция снижения уровня гемоглобина и количества эритроцитов вкупе с некоторыми другими показателями указывает на вид анемии.

В обеих группах не было зафиксировано значимого снижения среднего объема эритроцита (MCV,  $N=82,0-95,0$  ф/л):  $86,8 \pm 2,36$  ф/л в группе с благоприятными исходами,  $83,2 \pm 2,64$  ф/л в группе с неблагоприятными исходами,  $p=0,82$ , и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH, аналог цветового показателя,  $N=27,0-32,0$  п/г):  $30,04 \pm 0,46$  п/г в группе с благоприятными исходами,  $29,5 \pm 1,32$  п/г в группе с неблагоприятными исходами,  $p=0,72$ , а также роста анизоцитоза эритроцитов (RDW-CV,  $N=11,5-14,5$  %):  $13,44 \pm 0,58$  % в группе с благоприятными исходами,  $14,7 \pm 1,8$  % в группе с неблагоприятными исходами,  $p=0,48$ , что позволяет исключить железодефицитную анемию. Также необходимо отметить повышенный уровень СОЭ в обеих группах. В динамике в группе неблагоприятных исходов уровень СОЭ несомненно выше, при этом превышает верхнюю границу нормы. С учетом несомненного превалирования мужчин в группах, за нормальные показатели принимались таковые для мужчин (график 4).

**График 4. Сравнительная динамика СОЭ в группах**



\* Различия достоверны при  $p \leq 0,05$

Учитывая всё вышеперечисленное, можно с уверенностью сказать, что в данной группе больных наблюдается именно анемия хронических заболеваний (АХЗ). Характерной чертой этого типа анемии является сочетание пониженного уровня железа сыворотки с достаточными его запасами в ретику-

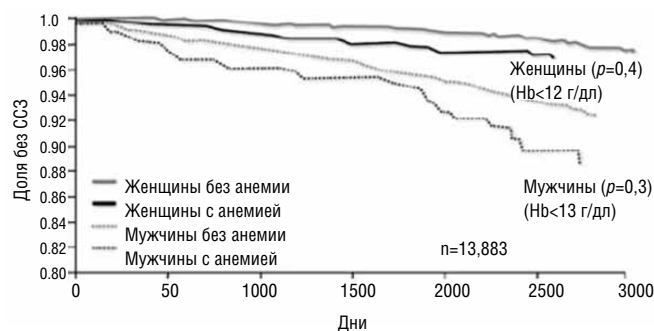
лоэндотелиальной системе (РЭС) [7]. В случае наличия ХСН данный вид анемии является самым распространенным и отмечается у 58% пациентов [8]. Стоит отметить, что в изучаемых группах ХСН наблюдалась у подавляющего большинства пациентов: 93,5% в группе с благоприятными и в 100% случаев в группе с неблагоприятными исходами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие анемии у пациентов само по себе ассоциировано с пожилым возрастом, нарушением функции почек, сахарным диабетом, тяжелой сердечной недостаточностью, снижением переносимости физических нагрузок и низкими показателями качества жизни [9]. Помимо этого, необходимо отметить, что снижение уровня гемоглобина уменьшает коронарный резерв, что в совокупности с сужением или закупоркой одной или нескольких коронарных артерий может привести к фатальным последствиям [10]. В этой связи наибольшую ценность представляют исследования, выполненные на больших выборках, позволяющие при анализе провести коррекцию на другие факторы риска.

Из исследований, проведенных на популяционном уровне, по данному вопросу можно выделить ARIC-study (Atherosclerosis Risk in Communities), в котором проводилось наблюдение более 6 лет за почти 14 000 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11]. При оценке анемии как фактора риска ССЗ оказалось, что пациенты со сниженным уровнем гемоглобина имели риск развития указанных заболеваний почти в 1,5 раза выше вне зависимости от всех остальных факторов риска ССЗ (график 5).

**График 5. Кривые Каплана-Мейера для ССЗ у мужчин и женщин, стратифицированных по наличию или отсутствию анемии [11]**



Анализ других работ по оценке популяционного риска анемии дал противоречивые результаты. Исследователи пришли к выводу о необходимости дополнительных изысканий для определенных рекомендаций в этой области [12].

Наши данные убедительно демонстрируют отрицательное влияние как исходной, так и сохраняющейся в динамике анемии на течение ИБС в группе больных с поражением ствола левой коронарной артерии. Не исключено, что сниженный уровень гемоглобина поддерживался лекарственными средствами, входящими в стандарт терапии подобных пациентов: ацетилсалициловая кислота и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [13]. Кроме того, необходимо помнить, что нитраты способны вызывать метгемоглобинемию и привести к снижению кислородной емкости крови, правда этот эффект наблюдается в основном при использовании очень высоких доз [14]. Сходная картина также может наблюдаться при хронических заболеваниях почек (ХБП) и при кровопо-



терях на фоне приема антиагрегантов, однако в изучаемых группах зарегистрирован лишь 1 пациент с ХБП (в группе с благоприятными исходами), случаев кровотечения по тем или иным причинам за время наблюдения зафиксировано не было. Что касается связи анемии и хронической сердечной недостаточности, хотелось бы подчеркнуть, что по тяжести и встречаемости ХСН обе группы значимо не различались: 93,5% и 100%,  $p=0,92$ , общая частота ХСН 55% и 78,5%,  $p=0,1$  – частота встречаемости ХСН II (А и Б), в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом соответственно.

Однако, несомненно, основную роль в патогенезе анемии в этой группе больных играет именно воспаление. Ранее мы уже писали о повышении уровня маркеров воспаления в качестве предиктора неблагоприятных исходов в сложных группах больных [15]. Теперь хотелось бы добавить к этому, что воспаление приводит к неблагоприятным исходам также и опосредованно: цитокины и клетки РЭС вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов [16]. При обосновании лечения анемии хронических заболеваний (АХЗ) исходят из того, что анемия сама по себе приводит к гипоксии тканей, формированию анемического сердца; ее развитие при различных заболеваниях связано с ухудшением прогноза. Выраженная АХЗ требует коррекции, особенно у пациентов с наличием дополнительных факторов риска (ИБС, заболевания легких, хронические заболевания почек) [17].

В связи с этим необходима как коррекция исходной анемии, так и наблюдение с последующим предупреждением развития анемии в дальнейшем. Однако прежде чем назначать препараты железа, необходимо определить сывороточный уровень ферритина. При этом у пациентов с АХЗ он повышен, при сопутствующем дефиците железа он снижается, но никогда не бывает таким низким, как при ЖДА. Распознать дефицит железа, сочетающегося с АХЗ у 27% пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, довольно трудно. Дефицитом железа у таких больных можно считать уровень ферритина в сыворотке крови  $<30$  мкг/л, об отсутствии дефицита свидетельствует его уровень  $>200$  мкг/л [18]. Разграничение АХЗ и ЖДА имеет важное практическое значение: некорректная трактовка пациента с АХЗ как имеющего дефицит железа влечет за собой неэффективную терапию железом с риском развития осложнений (перегрузки железом, особенно при внутривенном введении). К сожалению, у изученных нами пациентов отсутствуют вышеуказанные анализы в связи с тем, что выявление анемии явилось «побочным эффектом» общего исследования течения заболевания у пациентов со стеновым и многососудистым поражением. Поэтому данный вопрос требует дальнейшего подробного изучения.

Также следует обратить внимание, что данные, полученные в онкологических исследованиях, свидетельствуют о повышенной частоте сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов (в основном за счет тромботических осложнений) при превышении уровня гемоглобина более 120 г/л [19]. С другой стороны, у пациентов с ХСН и ХПН не выявлено дополнительного преимущества повышения уровня гемоглобина выше 110-120 г/л, более того отмечено повышенное количество неблагоприятных исходов при повышении уровня гемоглобина выше 130 г/л, так называемая U-образная зависимость уровня гемоглобина и смертности [20]. В настоящий момент при отсутствии официальных рекомендаций по целевому уровню гемоглобина при ИБС и ХСН большинство исследователей

сходятся на значении 120 г/л [21], что опять возвращает нас к необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

## ВЫВОДЫ

- Анемия, в частности анемия хронических заболеваний, является самостоятельным предиктором неблагоприятных исходов у больных ИБС с поражением ствола левой коронарной артерии.
- В сложных группах больных необходимы коррекция и контроль уровня гемоглобина с целью предупреждения как снижения, так и повышения его выше рекомендованных значений.
- Снижение уровня гемоглобина даже на 4-5 г/л отражается на прогнозе заболевания и, следовательно, требует коррекции.

## СПИСОК ЛИТАРАТУРЫ

1. Ускач Т.М. Клинико-статистический анализ распространенности анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Т.М. Ускач, А.Г. Кочетов, С.Н. Терещенко // Кардиология. 2011; 1: 11-17 / Т.М. Uskach Clinical and statistical analysis of the prevalence of anemia in patients with chronic heart failure / Т.М. Uskach, A.G. Kochetov, S.N. Tereschenko // Cardiology. 2011; 1: 11-17 [in Russian]
2. Adlbrecht C. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume / C. Adlbrecht, S. Kommata, M. Hulsman // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29, 19: 2343-2350
3. Шварц Ю.Г., Калюта Т.Ю., Каримов Р.Н. и др. Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 4: 65-69 / J.G. Schwartz, T.Y. Kalyuta, R.N. Karimov et al. Determination of the value of anemia in the forecast of relapse of acute myocardial infarction. Cardiovascular therapy and prevention. 2006; 4: 65-69 [in Russian]
4. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes 2014 A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 7.18
5. Суворова С.А. Завьялов А.И. Пархонюк Е.В. Шварц Ю.Г. Анемия у пациентов с ишемической болезнью сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Фундаментальные исследования. 2011; 11 (2): 362-365 / S.A. Suvorova, A.I. Zavyalov, E.V. Parhonyuk, Y.G. Shvarts. Anemia in patients with coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease. Basic research. 2011; 11 (2): 362-365. [in Russian]
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Media Medica, 2001. С. 266 / Y.N. Belenkov, V.Y. Mareev The principles of rational treatment of heart failure. M.: Media Medica, 2001. p.266 [in Russian]
7. Cash J.M., Slars D.A. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in series of unselected hospitalized patients. Am. J. Med. 1989; 87: 638
8. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. Circulation. 2003 Jan 21; 107 (2): 223-25
9. Groenveld H.F., Januzzi J., Damman K. et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and metaanalysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 818-27

10. Шилов А.М., Осия А.О. Ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечные кровотечения и железодефицитная анемия: принципы диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2012; 5: 71 / Shilov A.M, Hosea A.O. Coronary heart disease, gastrointestinal bleeding and iron deficiency anemia: diagnosis and treatment guidelines. *Attending physician number*. 2012; 5: 71 [in Russian]
11. Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G. et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 27-33
12. Pereira AA, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *KidneyIntSuppl* 2003; S32-S39
13. Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М., Даурбекова Л.В. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего ферменты на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2005; 3: 45-49 / Orlov VA, Gilyarevsky SR, Urusbieva DM, Daurbekova LV Effect of the side effects of angiotensin converting enzyme inhibitors for treatment strategy for cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*. 2005; 3 45-49 [in Russian]
14. Штрыголь С.Ю. Нитраты: побочное действие, его профилактика и коррекция. *Провизор*. 2003; 9: 45-48 / Shtrygol SY Nitrates: side effects, its prevention and correction. *Pharmacist*. 2003; 9: 45-48 [in Russian]
15. Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г., Пирназаров М.М., Якуббеков Н.Т. и соавт. Изучение маркеров воспаления (СРБ, ФНО-α и фибриногена), в качестве предикторов развития ХСН, у больных острым инфарктом миокарда с сахарным диабетом. *Узбекистон Кардиологияси*. 2013; 1-2: 141 / S.J. Abdullayeva, A.G. Nikishin, M.M. Pirnazarov, N.T. Yakubbekov, T.A. et al. The study of inflammatory markers (CRP, TNF-α, and fibrinogen) as a predictor of CHF in patients with acute myocardial infarction with diabetes. *Uzbekistan Kardiologiyasi*. 2013; 1-2: 141 [in Russian]
16. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease // *New Eng. J. Med.* — 2005. — Vol 352. — 10. — 1011—1023
17. Murphy S.T., Parfrey P.S. The impact of anemia correction on cardiovascular disease in end-stage renal disease // *Semin Nephrol.* — 2000; 20: 350—355
18. Копылов Ф.Ю., Щекочихин Д.Ю. Анемии в кардиологической практике. *Трудный пациент*; том 9; № 4; 2011; стр. 50-56 / Kopylov FU, Schekochikhin D.Y. Anemia in cardiology practice. *Difficult Patient*; volume 9; Number 4; in 2011; pp. 50-56 [in Russian]
19. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B.T et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008; 299: 914-24
20. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: 5: Suppl. 3: S11-145
21. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. Chronic Heart Failure: The Cardiorenal Anemia Syndrome Transfusion Alter *Transfusion Med*. 2009; 10 (4): 189-196