

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХСН И АНЕМИЕЙ

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2025-468-478

УДК: 616.1

Дементьева А. В. ¹, Соломахина Н. И. ²

¹ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия.

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

*Автор, ответственный за переписку, Дементьева Анна Викторовна.
E-mail: AnnaD283@yandex.ru

Резюме

ЦЕЛЬ: изучить прогностическое значение уровней эритропоэтина (ЭПО) у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У 105 пациентов с ХСН и анемией в возрасте от 65 до 90 лет однократно определяли в сыворотке крови уровни ЭПО. Период наблюдения составил 24 мес. Первичной конечной точкой была смерть от всех причин. Адекватность выработки эндогенного ЭПО оценивали по соотношению «наблюдаемый ЭПО / прогнозируемый ЭПО» (О/Р), рассчитанному на основании уровней ЭПО и гемоглобина у 10 пациентов контрольной группы с железодефицитной анемией без ХСН [отношение рисков (HR) $1,004 \pm 0,004$ [95 % доверительный интервал (CI); (0,919–1,080)]. Значение $O/P < 0,9$ считали недостаточной выработкой ЭПО, $O/P > 1,1$ — избыточной, $O/P = 1,0$ — адекватной. Метод Каплана — Мейера использовали для сравнения выживаемости в зависимости от значения О/Р уровней ЭПО. Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса использовали для оценки влияния значения О/Р уровней ЭПО на риск смерти.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с ХСН и анемией средний уровень ЭПО составил ($35,900 \pm 2,537$) мМЕ/мл [8,46; 154,00]. Согласно полученному соотношению О/Р уровней ЭПО, у 59 % пациентов выявлены признаки избыточной выработки ЭПО ($O/P > 1,1$), у 18 % — недостаточной выработки ($O/P < 0,9$) и адекватной — у 23 % ($O/P = 1,0$). Метод Каплана — Мейера показал значимо более высокую смертность у пациентов с $O/P > 1,1$, чем у пациентов с $O/P < 0,9$ и $O/P = 1,0$ ($p = 0,00418$). Анализ пропорциональных рисков Кокса выявил влияние соотношения $O/P > 1,1$ на риск смерти на уровне тенденции в однофакторном анализе [HR 0,947 (95 % CI; 0,893–1,004), $p = 0,069$] и значимое — в многофакторном [HR 0,924 (95 % CI; 0,859–0,994), $p = 0,034$].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией характерна выраженная вариабельность уровней ЭПО, при этом может быть избыточная, недостаточная или адекватная выработка ЭПО. Выявлено прогностическое значение О/Р уровней ЭПО как маркера несоответствия между степенью анемии и реальной выработкой ЭПО, при этом значение $O/P > 1,1$ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, т. к. коррелирует с повышенным риском смерти.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст; хроническая сердечная недостаточность; анемия; эритропоэтин; прогноз.

Для цитирования: Дементьева А. В., Соломахина Н. И. Прогностическое значение эритропоэтина у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2025 ; 4 (24) : 468–478. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2025-468-478.

Поступила: 25.08.2025. Принята к печати: 29.10.2025. Дата онлайн-публикации: 15.12.2025.

PROGNOSTIC VALUE OF ERYTHROPOIETIN IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH HEART FAILURE AND ANEMIA

Dementeva A. V.¹, Solomakhina N. I.²

¹ Veterans Affairs Hospital 1, Moscow, Russia

² Department of Hospital-based Therapy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Moscow, Russia

* Corresponding author: Dementyeva Anna Viktorovna. E-mail: AnnaD283@yandex.ru

Abstract

OBJECTIVE: to study the prognostic value of erythropoietin (EPO) levels in elderly and senile patients with chronic heart failure (CHF) and anemia.

MATERIAL AND METHODS. EPO levels in blood serum were determined once in 105 patients with CHF and anemia aged 65 to 90 years. The follow-up period was 24 months. The primary endpoint was death from all causes. The adequacy of endogenous EPO production was assessed by the ratio «observed EPO / predicted EPO» (O/P), calculated on the basis of EPO and hemoglobin levels in patients of the control group with iron deficiency anemia without CHF — [HR 1.004 ± 0.004 [95 % CI; (0.919–1.080)]. The value of O/P < 0.9 was considered insufficient production of EPO, O/P > 1.1 — excessive, O/P = 1.0 — adequate. The Kaplan — Meyer method was used to compare survival rates depending on the value of O/P levels of EPO. Regression analysis of proportional hazards of Cox was used to assess the effect of the value of O/P levels of EPO on the risk of death.

RESULTS. In patients with CHF and anemia, the average EPO level was (35.900 ± 2.537) mIU/ml [8.46; 154.00]. According to the obtained ratio of O/P levels of EPO, 59 % of patients showed signs of excessive production of EPO (O/P > 1.1), 18 % — insufficient production (O/P < 0.9) and adequate — in 23 % (O/P = 1.0). The Kaplan — Mayer method showed significantly higher mortality in patients with O/P > 1.1 than in patients with O/P < 0.9 and O/P = 1.0 (p = 0.00418). The analysis of proportional hazards of Cox revealed an effect on the risk of death of the ratio O/P > 1.1 at the trend level in a single-factor analysis [HR 0.947 (95 % CI; 0.893–1.004), p = 0.069] and significant in a multifactorial [HR 0.924 (95 % CI; 0.859–0.994), p = 0.034].

CONCLUSION. Elderly and senile patients with CHF and anemia are characterized by marked variability in EPO levels, while there may be excessive, insufficient or adequate EPO production. The prognostic value of O/P levels of EPO as a marker of the discrepancy between the degree of anemia and the actual production of EPO was revealed, while the O/P value > 1.1 indicates an unfavorable prognosis, since it correlates with an increased risk of death.

Keywords: elderly and senile age; chronic heart failure; anemia; erythropoietin; prognosis.

For citation: Dementyeva A. V., Solomakhina N. I. Prognostic value of erythropoietin in elderly and senile patients with heart failure and anemia. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025; 4 (24) : 468–478. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2025-468-478.

Received: 25.08.2025. Accepted: 29.10.2025. Published online: 15.12.2025.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CI — доверительный интервал,
HR — отношение рисков,
NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид,
O/P — соотношение «observed EPO / predicted EPO» (наблюдаемый ЭПО / прогнозируемый ЭПО),
АГ — артериальная гипертензия,
АКШ — аортокоронарное шунтирование,
ДЖ — дефицит железа,
ИЛ-6 — интерлейкин-6,
КГ — контрольная группа,
КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом,
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения,
ПИКС — постинфарктный кардиосклероз,

ПТФС — посттромбофлебитический синдром,
СД — сахарный диабет,
СРБ — С-реактивный белок,
СССУ — синдром слабости синусового узла,
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии,
ФВ — фракция выброса,
ФК — функциональный класс,
ФП — фибрилляция предсердий,
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких,
ХСН — хроническая сердечная недостаточность,
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство,
ЭКС — электрокардиостимулятор,
ЭПО — эритропоэтин.

Ключевые моменты

Для оценки прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией

изучалась роль ЭПО как маркера, участвующего в патогенезе анемии. Выявлены значительные различия уровней ЭПО, что, очевидно, зависит от адекватности выработки ЭПО, рассчитанной по соотношению «наблюдаемый ЭПО / прогнозируемый ЭПО» (О/Р). Показано, что значение $O/P > 1,1$ коррелирует с повышенным риском смерти, т. е. при избыточной выработке ЭПО у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией прогноз неблагоприятный.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большие достижения в диагностике и лечении пациентов с ХСН, из-за наличия сопутствующих заболеваний существуют определенные трудности для успешной коррекции данной патологии. В связи с этим актуальна проблема поиска прогностических маркеров, влияющих на патогенез не только ХСН, но и коморбидных состояний [1], в частности анемии.

Так, к настоящему времени у пациентов с ХСН и анемией недостаточно исследован эритропоэтин (ЭПО) — физиологический стимулятор эритропоэза, вырабатываемый почками под влиянием гипоксии любого происхождения. В 90-е гг. прошлого века было выявлено, что в норме существует обратная зависимость между уровнями эндогенного ЭПО и уровнями трансферрина [2], гематокрита [2], гемоглобина [3] и другими показателями, которая реализуется при снижении гемоглобина до определенного уровня (10,5 г/дл) [3], обеспечивая адекватную выработку ЭПО почками для обеспечения достаточного эритропоэза и восстановления уровня гемоглобина.

Однако при некоторых патологических состояниях, например при ХСН, эти корреляции нарушаются [2, 3] и наблюдается несоответствие уровня ЭПО степени анемии, когда при заданном уровне гемоглобина наблюдаются как низкие, так и высокие уровни ЭПО, при этом уровень ЭПО может быть недостаточно адекватным для стимуляции эритропоэза. Недостаточная выработка ЭПО связана чаще всего с анемией вследствие хронической почечной недостаточности [2, 3, 4] или системного воспаления [4], в то время как избыточная выработка ЭПО связана с резистентностью к нему костного мозга [2, 4]. Ряд авторов исследовали адекватность выработки эндогенного ЭПО у здоровых людей [5, 6], а также у пациентов с ХСН и коморбидными состояниями [4, 7–10], при этом выявили как избыточную выработку ЭПО [4–7], так и недостаточную [8–10].

Исследования, посвященные изучению связи уровней ЭПО с отдаленным исходом, ведутся давно: как в общей популяции [5, 6], так и у

пациентов с ХСН, в том числе с коморбидными состояниями (анемией, хронической болезнью почек) [4, 8–10]. Так, ранее было показано, что у пациентов с ХСН уровни эндогенного ЭПО чаще всего выше, чем в общей популяции, коррелируют с тяжестью заболевания [11] и плохим прогнозом [4]. Однако данные о прогностической значимости уровней ЭПО у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией отсутствуют, в связи с чем целью настоящего исследования явилось изучение прогностического значения уровней ЭПО у пациентов этой возрастной группы с ХСН и анемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 105 пациентов с ХСН и анемией (52 муж. и 53 жен.) и 10 пациентов контрольной группы (КГ) (6 муж. и 4 жен.) пожилого и старческого возраста, госпитализированных в Госпиталь для ветеранов войн №1 ДЗМ.

Критерии включения: В группу ХСН с анемией включали пациентов в возрасте от 65 до 90 лет с ХСН II–IV функционального класса (ФК) (NYHA) ишемической этиологии с наличием лабораторных признаков анемии (уровнем гемоглобина менее 12,0 г/дл как для мужчин, так и для женщин) [12, 13] и отсутствием доказанной хронической кровопотери, не получавших препараты рекомбинантного ЭПО и железа на момент забора крови. В КГ включали пациентов в возрасте от 65 до 90 лет с железодефицитной анемией (ЖДА) и доказанным источником кровопотери без ХСН.

Критерии невключения: гемолитические, апластические и мегалобластные анемии, аутоиммунные и онкологические заболевания, первичные заболевания почек.

При поступлении всем пациентам было проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Методом иммуноферментного анализа определяли в сыворотке крови уровни гепсидина (Human (Hercidin 25), ЭПО, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Иммунотурбидиметрическим методом определяли уровни C-реактивного белка (СРБ), ферритина и трансферрина. Расчетный коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) определяли по формуле: сывороточное железо (мкмоль/л) \times 3,98 / трансферрин (г/л). Уровни ЭПО измеряли однократно при поступлении, т. к. они остаются стабильными до 18 мес., что было показано ранее Belonje A. M. и соавторами [14]. Период наблюдения составил 24 мес. Первичной конечной точкой была смерть от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин. Исследование одобрено ЛЭК Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский

Университет) — Протокол № 01-21 от 22.01.21 г. Информированное согласие подписано всеми участниками исследования.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 8.0 Statsoft Inc. USA и IBM SPSS Statistics 23.USA. Статистические характеристики нормально распределенных показателей сравнивали при помощи параметрических тестов: дисперсионного анализа (one-way ANOVA) и post-hoc теста Ньюмена — Келлса (N-K). Прочие показатели сравнивали посредством непараметрических тестов: Манна — Уитни (U) или точного критерия Фишера (ТКФ). Для попарных множественных сравнений использовали дисперсионный анализ Краскала — Уэллеса (H) с поправкой Бонферрони.

Для оценки адекватности выработки эндогенного ЭПО у пациентов с ХСН и анемией вычисляли соотношение О/Р как отношение наблюдаемого (определяемого, фактического) уровня ЭПО к прогнозируемому (должному) уровню ЭПО.

Для определения прогнозируемого (должного) уровня ЭПО было выведено уравнение линейной регрессии на основании уровней ЭПО и гемоглобина у 10 пациентов КГ с ЖДА с использованием логарифмического преобразования: $\text{ЭПО} = 5,09 - (0,253 \times \text{гемоглобин})$. Согласно расчетам, среднее соотношение О/Р уровней ЭПО у пациентов КГ с ЖДА составило $\text{HR } 1,004 \pm 0,004$ [95 % CI; (0,919–1,080)], на основании которого была определена недостаточная выработка ЭПО при $\text{O/P} < 0,9$, а избыточная — при $\text{O/P} > 1,1$, что сопоставимо с данными других авторов [4, 15].

Для сравнения выживаемости пациентов с ХСН и анемией в зависимости от значения О/Р уровней ЭПО построили кривые Каплана — Мейера.

Для оценки влияния О/Р уровней ЭПО на риск смерти использовали регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с логарифмическим преобразованием О/Р и определением отношения рисков (HR) с доверительным интервалом (CI) 95 %. Были построены одно- и многофакторные модели Кокса с поправками на клинически значимые ковариаты: возраст, показатели, характеризующие обмен железа (уровни гемоглобина, ферритина и гепсидина), воспаления (ИЛ-6 и СРБ), тяжесть ХСН (NT-proBNP), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и полная модель с поправками на все вышеназванные ковариаты.

Дефицит железа (ДЖ) определяли как уровень ферритина < 100 нг/мл («абсолютный дефицит железа») или уровень ферритина от 100 до 299 нг/мл при КНТЖ менее 20 %

(«функциональный дефицит железа») [16, 17]. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Характеристика пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией на основании анализа адекватности выработки ЭПО по соотношению «наблюдаемый ЭПО / прогнозируемый ЭПО» (О/Р).

Анализ соотношения О/Р позволил выявить значительные различия в выработке ЭПО у пациентов с ХСН и анемией. Согласно рассчитанному соотношению О/Р уровней ЭПО, у большинства (59 %) пациентов с ХСН и анемией выявлены признаки избыточной выработки ЭПО ($\text{O/P} > 1,1$), у 18 % пациентов — признаки недостаточной выработки ЭПО ($\text{O/P} < 0,9$) и только у 23 % — признаки адекватной выработки ЭПО ($\text{O/P} = 1,0$) (табл. 1).

Пациенты с ХСН и анемией, стратифицированные по О/Р уровням ЭПО, были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести ХСН и анемии (табл. 1, 2). Различия по лабораторным показателям при разных значениях О/Р уровней ЭПО внутри группы ХСН с анемией представлены в табл. 2.

У пациентов с ХСН и анемией средний уровень ЭПО составил $(35,900 \pm 2,537)$ мМЕ/мл при диапазоне значений от 8,46 мМЕ/мл до 154,00 мМЕ/мл, уровни которых значительно различались при разных значениях О/Р уровней ЭПО ($p = 0,000$) (табл. 2). В КГ с ЖДА средний уровень ЭПО составил $(16,976 \pm 0,415)$ мМЕ/мл при диапазоне значений от 10,80 мМЕ/мл до 19,51 мМЕ/мл. Средний уровень ЭПО у пациентов с избыточной выработкой ЭПО составил $(47,500 \pm 2,687)$ мМЕ/мл, у пациентов с недостаточной выработкой — $(13,800 \pm 0,836)$ мМЕ/мл, с адекватной — $(29,200 \pm 1,198)$ мМЕ/мл (табл. 2, рис. 1).

У пациентов с $\text{O/P} > 1,1$ по сравнению с пациентами с $\text{O/P} < 0,9$ были выявлены значимо более низкие средние уровни железа ($p = 0,006$) и КНТЖ ($p = 0,002$), и на уровне тенденции более низкие уровни ферритина ($p = 0,084$) и более высокие уровни трансферрина ($p = 0,056$), а анемический синдром был более выраженным, что подтверждается абсолютным ДЖ у 71 % пациентов. При этом выраженность абсолютного ДЖ возрастала с увеличением значения О/Р уровней ЭПО (рис. 2).

Кроме того, у пациентов с $\text{O/P} > 1,1$ по сравнению с пациентами с $\text{O/P} < 0,9$ выявлено значимо более высокое СДЛА ($p = 0,000$), значимо чаще встречались ТЭЛА ($p = 0,017$) и посттромбофлебитический синдром ($p = 0,002$). А у пациентов с $\text{O/P} < 0,9$ значимо чаще, чем

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, стратифицированных по О/Р уровням ЭПО
Table 1. Comparative characteristics of elderly and senile patients with CHF and anemia, stratified by O/P levels of EPO

Показатели	1. О/Р < 0,9 (n = 19)	2. О/Р = 1,0 (n = 24)	3. О/Р > 1,1 (n = 62)	Тест	P		
					1-2	1-3	2-3
Возраст, лет	83,4 [65; 90]	84,7 [65; 90]	81,5 [65; 90]	U	0,602	0,475	0,135
Мужчины, n (%)	10 (53)	11 (46)	31 (50)	ТКФ	0,761	0,999	0,643
Тяжесть ХСН							
II ФК, n (%)	1 (5)	1 (4)	6 (10)	ТКФ	0,999	0,999	0,667
III ФК, n (%)	16 (85)	13 (54)	31 (50)	ТКФ	0,052	0,008	0,812
IV ФК, n (%)	2 (10)	10 (42)	25 (40)	ТКФ	0,039	0,024	0,999
ФВ, %	44,3 ± 1,4	43,8 ± 1,5	41,4 ± 1,2	U	0,658	0,203	0,276
СДЛА, мм рт. ст.	44,2 ± 1,8	50,2 ± 2,6	56,6 ± 2,2	U	0,091	0,000	0,081
Сердечная коморбидность							
АГ, n (%)	17 (89)	19 (79)	40 (65)	ТКФ	0,437	0,055	0,299
ПИКС, n (%)	18 (95)	20 (83)	52 (84)	ТКФ	0,362	0,443	0,999
АКШ, ЧКВ, n (%)	2 (10)	2 (8)	7 (11)	ТКФ	1,000	0,999	0,999
Постоянная форма ФП, n (%)	11 (58)	16 (67)	39 (63)	ТКФ	0,751	0,789	0,806
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	9 (47)	6 (25)	13 (21)	ТКФ	0,198	0,037	0,773
СССУ/ЭКС, n (%)	8 (42)	7 (29)	16 (26)	ТКФ	0,521	0,249	0,789
ТЭЛА, n (%)	3 (16)	7 (29)	29 (47)	ТКФ	0,470	0,017	0,153
ОНМК, n (%)	5 (26)	7 (29)	8 (13)	ТКФ	1,000	0,172	0,110
Внесердечная коморбидность							
Пневмония, n (%)	9 (47)	3 (13)	11 (18)	ТКФ	0,018	0,014	0,748
СД 2 типа, n (%)	10 (53)	9 (38)	19 (31)	ТКФ	0,367	0,103	0,611
ХОБЛ, n (%)	7 (37)	4 (17)	19 (31)	ТКФ	0,170	0,779	0,278
ПТФС, n (%)	1 (5 %)	2 (8 %)	27 (44 %)	ТКФ	1,000	0,002	0,002

Примечания

1. ФК – функциональный класс, ФВ – фракция выброса, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, АГ – артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФП – фибрилляция предсердий, СССУ – синдром слабости синусового узла, ЭКС – электрокардиостимулятор, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ПТФС – посттромбофлебитический синдром (трофические язвы, лимфенозная недостаточность).
2. Значения p, выделенные красным цветом, обозначают значимое различие; синим цветом – различие на уровне тенденции.

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

Таблица 2. Сравнение лабораторных показателей у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, стратифицированных по О/Р уровням ЭПО (M ± SE)
Table 2. Comparison of laboratory parameters in elderly and senile patients with CHF and anemia, stratified by O/P levels of EPO (M ± SE)

Показатели	1. О/Р < 0,9 (n = 19)	2. О/Р = 1,0 (n = 24)	3. О/Р > 1,1 (n = 62)	Тест	p		
					1-2	1-3	2-3
NT-proBNP, пг/мл	997,10 ± 75,64 [448; 1622]	1240,10 ± 144,88 [436; 2832]	1431,80 ± 103,22 [397; 3467]	U	0,441	0,066	0,365
Гемоглобин, г/дл	10,500 ± 0,208 [8,7; 11,9]	10,600 ± 0,281 [8,8; 11,9]	10,200 ± 0,163 [6,7; 11,9]	N-K	0,741	0,273	0,994
Железо, мкмоль/л	7,300 ± 0,514 [2,9; 11,2]	8,600 ± 0,403 [2,9; 11,8]	5,600 ± 0,295 [2,1; 13,1]	N-K	0,272	0,006	0,070
Трансферрин	2,400 ± 0,085 [1,6; 3,1]	2,400 ± 0,090 [1,8; 3,0]	2,600 ± 0,066 [1,6; 4,2]	N-K	0,724	0,056	0,092
КНТЖ, %	12,400 ± 0,954 [4,8; 19,4]	12,500 ± 0,840 [5,1; 19,7]	8,900 ± 0,539 [2,9; 19,1]	N-K	0,340	0,002	0,025
Ферритин, мкг/л	103,400 ± 0,823 [40,1; 199,1]	105,400 ± 13,738 [10,1; 292,1]	72,800 ± 9,059 [3,1; 282,1]	N-K	0,916	0,084	0,057
Гепсидин, нг/мл	18,300 ± 1,313 [10,33; 28,84]	20,800 ± 0,766 [3,05; 64,00]	18,600 ± 1,891 [3,92; 70,70]	N-K	0,453	0,920	0,536
ЭПО, мМЕ/мл	13,800 ± 0,836 [8,46; 20,33]	29,200 ± 1,198 [20,1; 45,1]	47,500 ± 2,687 [28,03; 154,33]	N-K	0,000	0,000	0,000
О/Р	0,600 ± 0,032	1,070 ± 0,019	1,900 ± 0,087	N-K	0,000	0,000	0,000
СРБ, мг/л	17,200 ± 2,509 [2,1; 40,2]	13,5 ± 0,641 [1,1; 34,1]	17,600 ± 1,968 [0,9; 71,1]	N-K	0,208	0,923	0,226
ИЛ-6, пг/мл	8,400 ± 1,131 [2,8; 20,5]	8,600 ± 0,905 [1,1; 19,5]	10,300 ± 1,016 [1,11; 39,40]	N-K	0,916	0,342	0,327
Креатинин, мкмоль/л	137,200 ± 7,681 [92; 203]	132,400 ± 7,025 [90; 206]	134,100 ± 3,813 [87; 210]	N-K	0,655	0,707	0,826

Примечания

1. NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид, КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом, ЭПО – эритропоэтин, О/Р – соотношение «наблюдаемый ЭПО / прогнозируемый ЭПО», СРБ – С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

2. Значения p, выделенные красным цветом, обозначают значимое различие; синим цветом – различие на уровне тенденции.

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

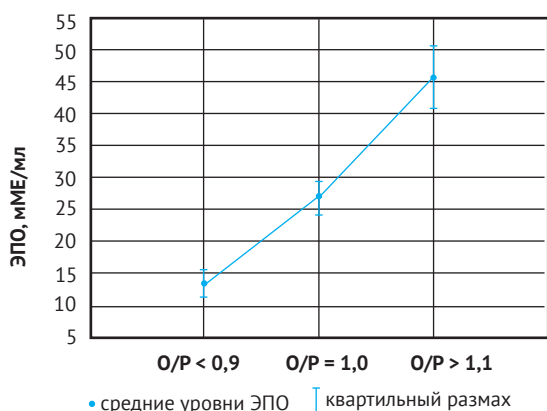


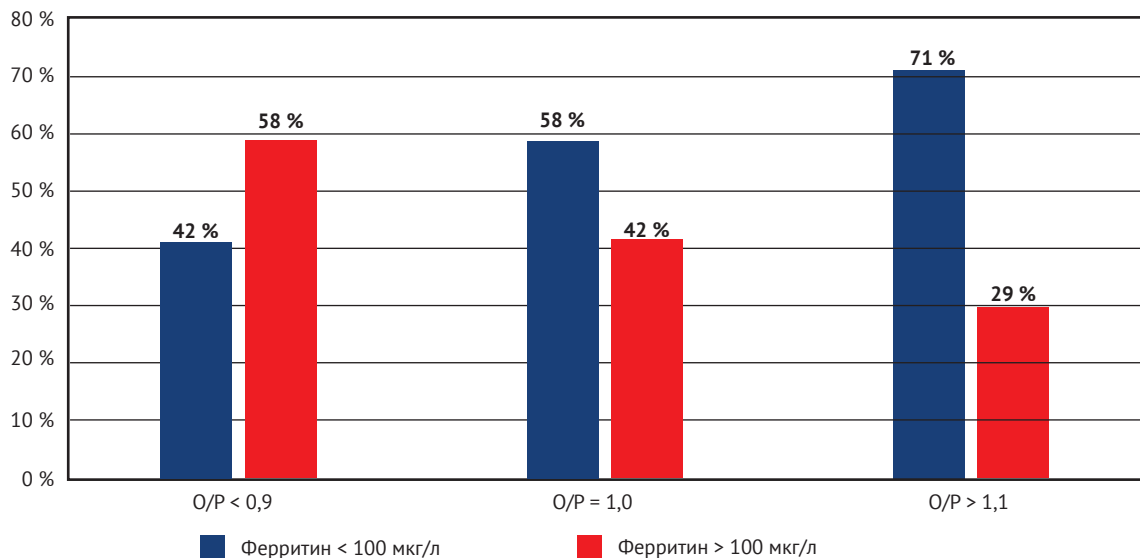
Рисунок 1. Средние уровни ЭПО у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией в зависимости от соотношения О/Р

Figure 1. Average EPO levels in elderly and senile patients with CHF and anemia, depending on the O/P ratio

Примечание: ЭПО – эритропоэтин, О/Р – соотношение «наблюдаемый ЭПО / прогнозируемый ЭПО».

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data

Рисунок 2. Процент пациентов с ХСН и анемией с абсолютным и функциональным ДЖ при недостаточной (O/P < 0,9), адекватной (O/P = 1,0) и избыточной (O/P > 1,1) выработке ЭПО
Figure 2. Percentage of patients with CHF and anemia with absolute and functional ID with insufficient (O/P < 0.9), adequate (O/P = 1.0) and excessive (O/P > 1.1) production of EPO



Примечание: ЭПО – эритропоэтин, O/P – соотношение «наблюдаемый ЭПО / прогнозируемый ЭПО», ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ДЖ – дефицит железа.

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data

у пациентов с O/P > 1,1 были выявлены пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (p = 0,037) и пневмонии (p = 0,014) (табл. 1).

2. Анализ выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, стратифицированных по O/P уровням ЭПО, по кривым Каплана – Мейера

За 24 мес. наблюдения пациентов с ХСН с анемией умерли 70 пациентов из 105 (67 %). При этом среди пациентов с недостаточной выработкой ЭПО умерли 58 % пациентов, среди пациентов с избыточной выработкой ЭПО – 71 %, среди пациентов с адекватной выработкой ЭПО – 63 %.

Анализ выживаемости пациентов с ХСН и анемией, стратифицированных по O/P уровням ЭПО, по кривым Каплана – Мейера показал значимо более высокую смертность к 24-му мес. наблюдения у пациентов при избыточной выработке ЭПО (O/P > 1,1), чем у пациентов с недостаточной (O/P < 0,9) и адекватной (O/P = 1,0) выработкой ЭПО (p = 0,04118). Выживаемость пациентов по месяцам представлена в таблице времен жизни (рис. 3).

3. Анализ выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, стратифицированных по O/P уровням ЭПО, в регрессионных моделях Кокса.

Однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса у пациентов с ХСН и анемией выявил влияние

на риск смерти избыточной выработки ЭПО (O/P > 1,1) на уровне тенденции (p = 0,069). Многофакторный регрессионный анализ Кокса после поправки на уровни ферритина, гемоглобина, гепсидина (p = 0,070) и степень легочной гипертензии (p = 0,057) также выявил на уровне тенденции влияние на риск смерти избыточной выработки ЭПО (O/P > 1,1). Однако после корректировки на уровни NT-proBNP, а также ИЛ-6 и СРБ значимое влияние на риск смерти подтверждено не было. Но в полностью скорректированной модели влияние избыточной выработки ЭПО на риск смерти было значимым (p = 0,034) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

На широкий диапазон значений ЭПО (от 8,46 мМЕ/мл до 154,00 мМЕ/мл в настоящем исследовании) у пациентов с ХСН и анемией ранее обращали внимание и другие авторы [4, 5, 7–10, 18, 19]. Более того, при одних и тех же уровнях гемоглобина у пациентов с ХСН и анемией показаны значительные различия в уровнях ЭПО [4, 8]. Широкий диапазон значений уровней ЭПО у пациентов с ХСН, вероятно, отражает нарушения соотношения уровней ЭПО и показателей обмена железа (гемоглобина, ферритина, гепсидина), значимых корреляций между которыми ранее показано не было [4, 8]. В то же время у пациентов с ЖДА были найдены сильные линейные корреляции ЭПО

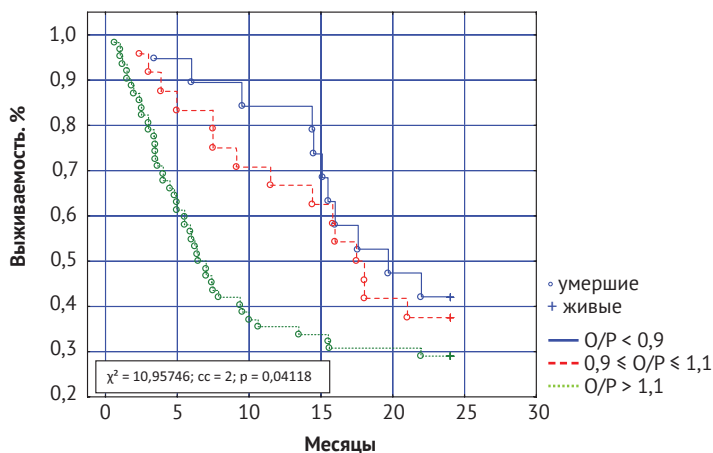


Рисунок 3. Анализ 24-месячной выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, стратифицированных по O/P уровням ЭПО, по кривым Каплана – Мейера
Figure 3. Analysis of the 24-month survival rate of elderly and senile patients with CHF and anemia, stratified by O/P levels of EPO, according to the Kaplan-Meier curves

Таблица времен жизни

Месяцы	0	3	6	9	11	13	16	18	21	24
O/P < 0,9, чел	19	19	18	17	16	16	11	10	9	8
0,9 ≤ O/P ≤ 1,1, чел.	24	22	20	18	17	16	13	10	9	9
O/P > 1,1, чел.	62	49	36	26	22	21	19	19	19	18

Примечание: ЭПО – эритропоэтин, O/P – соотношение «наблюдаемый ЭПО / прогнозируемый ЭПО», ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data

Таблица 3. Влияние ЭПО на риск смерти у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, стратифицированных по O/P уровням ЭПО, в регрессионных моделях Кокса

Table 3. The effect of EPO on the risk of death in elderly and senile patients with CHF and anemia, stratified by O/P levels of EPO, in Cox regression models

Показатели	HR O/P < 0,9 (95 % CI)	p	HR O/P 0,9–1,1 (95 % CI)	p	HR O/P > 1,1 (95 % CI)	p
O/P	1,342 (0,909–1,979)	0,139	1,511 (0,659–3,460)	0,329	0,947 (0,893–1,004)	0,069
O/P + возраст	1,352 (0,923–1,980)	0,122	1,588 (0,684–3,689)	0,282	0,980 (0,934–1,029)	0,418
O/P + гемоглобин, ферритин, гепсидин	1,377 (0,877–2,162)	0,165	1,829 (0,658–3,081)	0,247	0,948 (0,892–1,008)	0,070
O/P + NT-proBNP	1,064 (0,676–1,675)	0,787	1,895 (0,785–3,574)	0,155	0,965 (0,906–1,028)	0,273
O/P + ИЛ-6, СРБ, фер- ритин, гепсидин	1,313 (0,795–2,168)	0,287	1,600 (0,598–2,293)	0,202	0,952 (0,892–1,016)	0,135
O/P + СДЛА	1,371 (0,932–2,017)	0,109	1,484 (0,645–3,416)	0,353	0,948 (0,898–1,002)	0,057
Полная модель	1,217 (0,609–2,433)	0,578	1,835 (0,785–3,488)	0,802	0,924 (0,859–0,994)	0,034

Примечания

1. NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид, O/P – соотношение «наблюдаемый ЭПО / прогнозируемый ЭПО», СРБ – С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии. Полная модель – O/P + возраст, гемоглобин, ферритин, гепсидин, NT-proBNP, ИЛ-6, СРБ, СДЛА.
 2. Значения p, выделенные красным цветом, обозначают значимое различие, синим цветом – различие на уровне тенденции.

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

с показателями обмена железа [4, 8]. В связи с вышеизложенным мы изучали у обследуемых пациентов не только уровни ЭПО, но и адекватность продукции ЭПО (О/Р).

Выявленные у большинства (59 %) пациентов с ХСН и анемией признаки избыточной выработки ЭПО указывают на диссоциацию между уровнем анемии и продукцией ЭПО, что, вероятно, связано с неэффективным эритропоэзом из-за развития резистентности костного мозга к ЭПО, а также с системным воспалением, ДЖ или нарушением функции рецепторов ЭПО [4, 20].

Однако некоторые исследователи, напротив, у большинства пациентов с ХСН и анемией обнаружили признаки недостаточной выработки эндогенного ЭПО [8–10, 14], что, вероятно, объясняется более молодым возрастом обследованных (70–74 года), а также наличием ХСН вне декомпенсации в отличие от нашей выборки (преимущественно старческий возраст обследуемых, большинство пациентов — с декомпенсацией ХСН и очень высоким уровнем коморбидности, у всех пациентов были выявлены анемия и ДЖ разной степени выраженности).

Выявленные у большинства (71 %) пациентов с О/Р > 1,1 признаки абсолютного ДЖ, несмотря на избыточную выработку ЭПО, вероятно, обусловлены истощением запасов железа, о чем свидетельствует более низкий уровень ферритина по сравнению с пациентами с О/Р < 0,9, а также, возможно, чрезмерной дезадаптационной стимуляцией эритропоэза на фоне воспаления [4, 8, 20]. Полученные результаты согласуются с данными предыдущих исследований, в которых у пациентов с ХСН и анемией и избыточной продукцией ЭПО также выявляли признаки абсолютного ДЖ [7, 8]. Выявленные у пациентов с избыточной выработкой ЭПО значимо более частые ТЭЛА, более высокое СДЛА, более частый посттромбофлебитический синдром, чем у пациентов с недостаточной выработкой ЭПО, объясняются, вероятно, негемопозитическими функциями ЭПО, в частности протромботическими эффектами при высоких концентрациях [21], в том числе за счет повышения вязкости крови вследствие увеличения соотношения эритроцитарной массы к плазме крови [21]. Кроме того, показано, что высокие уровни ЭПО ассоциируются с инсультами у женщин из общей популяции [5], а также артериальными и венозными тромбозами, инсультами и инфарктами у пациентов с ХСН [8].

Выявленные у большинства пациентов с недостаточной выработкой ЭПО признаки функционального ДЖ, вероятно, обусловлены недостаточным образованием ЭПО в почках и снижением его активности под влиянием

гиперсекреции ИЛ-6 [22] при сохраненной чувствительности костного мозга к ЭПО [23].

Значимо более высокая смертность у пациентов с избыточной выработкой ЭПО по сравнению с пациентами с адекватной или недостаточной выработкой ЭПО, вероятно, обусловлена более глубоким ДЖ и тяжелой гипоксией, что подтверждено более высоким уровнем лактата и более низким напряжением кислорода в артериальной крови в ранее проведенных исследованиях [7]. Полученные результаты согласуются с данными многих исследователей, которые у пациентов с ХСН и анемией [4], пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности [7], а также у пациентов с ХСН и кардиоренальным синдромом [10] выявили значимо более высокую смертность при избыточной продукции ЭПО. Выявленное влияние избыточной выработки ЭПО (О/Р > 1,1) на риск смерти согласуется с данными других авторов [4, 7, 8, 10, 14] и, вероятно, объясняется глубоким окислительным стрессом и ДЖ, а также негемопозитическими свойствами, проявляющимися при высоких концентрациях ЭПО (повышением системного артериального давления, увеличением агрегации тромбоцитов и вязкости крови, усилением эндотелиальной дисфункции) [10, 21, 24]. Подобное состояние формируется и при лечении препаратами рекомбинантного ЭПО [10], которые также ухудшают прогноз у пациентов с ХСН за счет «эмболических и тромботических побочных эффектов» [25]. В частности, появились данные о повышении риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений при использовании препаратов рекомбинантного ЭПО (исследования SNOIR, RED-HF, DAPA-HF) [8, 25–27]. Также, несмотря на повышение качества жизни больных с ХСН на фоне лечения, повышался риск инсультов и инфарктов, увеличивались частота госпитализаций и смертность [19]. Следует отметить, что в исследованиях PREVEND [5] и Health ABC [6] корреляции между повышенными уровнями ЭПО и смертностью не найдено, что, вероятно, связано с небольшим количеством случаев ХСН и анемии в обследуемых когортах пациентов.

Некоторыми исследователями «непропорционально повышенный уровень ЭПО рассматривается как один из элементов патофизиологии анемии при сердечной недостаточности» [8], т. к. для пациентов с ХСН характерна длительная гипоперфузия тканей, в том числе почек, с формированием хронической гипоксии, являющейся основным триггером для избыточного синтеза ЭПО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией

имеются значительные различия в выработке ЭПО, а течение заболевания может быть с избыточной выработкой ЭПО, признаками абсолютного ДЖ, частыми ТЭЛА и высокой легочной гипертензией или с недостаточной выработкой ЭПО, функциональным ДЖ и признаками воспаления. Заслуживает внимания прогностическое значение соотношения О/Р как маркера несоответствия между степенью анемии и реальной выработкой ЭПО, при этом значение $O/P > 1,1$ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, т. к. коррелирует с повышенным риском смерти у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией.

Ограничения исследования

Полученные результаты исследования были основаны на анализе небольшой выборки ($n = 105$) пациентов пожилого и старческого возраста (65–90 лет) и могут быть экстраполированы на другие возрастные группы с осторожностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests. The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ORCID АВТОРОВ:

Дементьева А. В. / Demyentyeva A. V. — 0000-0001-5231-371X
Соломакина Н. И. / Solomakhina N. I. — 0000-0002-4004-7802

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — № 8. — С. 7–13. [Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian journal of cardiology*. 2016 ; (8) : 7–13. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.

2. Beguin Y., Clemons G. K., Pootrakul P., et al. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood*. 1993 ; 81 (4) : 1067–1076.

3. Spivak J. L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. *J Perinat Med*. 1995 ; 23 (1–2) : 13–17. doi: 10.1515/jpme.1995.23.1-2.13.

4. van der Meer P., Lok D. J., Januzzi J. L., et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2008 ; 29 (12) : 1510–1515. doi: 10.1093/eurheartj/ehn205.

5. Grote Beverborg N., van der Wal H. H., Klip I. T., et al. High serum erythropoietin levels are related to heart failure development in subjects from the general population with albuminuria: data from PREVEND. *Eur J Heart Fail*. 2016 ; 18 (7) : 814–821. doi: 10.1002/ejhf.484.

6. Garimella P. S., Katz R., Patel K. V., et al. Health ABC study. Association of serum erythropoietin with cardiovascular events, kidney function decline, and mortality: the health aging and body composition study. *Circ Heart Fail*. 2016 ; 9 (1) : e002124. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002124.

7. Nagai T., Nishimura K., Honma T., et al. Prognostic significance of endogenous erythropoietin in long-term outcome of patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 ; 18 (7) : 803–813. doi: 10.1002/ejhf.537.

8. Tkaczyszyn M., Comin-Colet J., Voors A. A., et al. Iron deficiency contributes to resistance to endogenous erythropoietin in anaemic heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2021 ; 23 (10) : 1677–1686. doi: 10.1002/ejhf.2253.

9. Montero D., Haider T., Flammer A. J. Erythropoietin response to anaemia in heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 ; 26 (1) : 7–17. doi: 10.1177/2047487318790823.

10. Ефремова Е. В., Шутов А. М., Подусов А. С. Прогностическое значение эндогенного эритропоэтина при хронической сердечной недостаточности. // *Нефрология и диализ*. — 2021. — Т. 23, № 1. — С. 90–97. [Efremova E. V., Shutov A. M., Podusov A. S. The prognostic value of endogenous erythropoietin in chronic heart failure. *Nephrology and Dialysis*. 2021;23(1):90-97. (In Russ.)]. doi: 10.28996/2618-9801-2021-1-90-97.

11. Chatterjee B., Nydegger U. E., Mohacs P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail*. 2000 ; 2 (4) : 393–398. doi: 10.1016/s1388-9842(00)00110-0.

12. Girelli D., Marchi G., Camaschella C. Anemia in the Elderly. *Hemasphere*. 2018 ; 2 (3) : e40. doi: 10.1097/HS9.0000000000000040.

13. Булгакова С. В., Захарова Н. О., Тренева Е. В., Лобинская М. А. Современные представления об анемическом синдроме у лиц старших возрастных групп (обзор литературы). // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. — 2020. — № 2. — С. 45–68. [Bulgakova S. V., Zakharova N. O., Treneva E. V., Lobinskaya M. A. Current understanding of anemic syndrome in older age groups (literature review). *Current problems of health care and medical statistics*. 2020 ; (2) ; 45–68. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2312-2935-2020-10031.

14. Belonje A. M., Voors A. A., van der Meer P., et al. Endogenous erythropoietin and outcome in heart failure. *Circulation*. 2010 ; 121 (2) : 245–251. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844662.

15. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L., 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 ; 26 (21) : 2232–2237. doi: 10.1093/eurheartj/ehi388.

16. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and

chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 ; 42 (36) : 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

17. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58, № 6S. — С. 8–158. [Mareev V. Y., Fomin I. V., Ageev F. T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018 ; 58 (6S) : 8–158. (In Russ.)]. doi.org/10.18087/cardio.2475.

18. Гуркина А. А., Стуклов Н. И., Кислый Н. Д. и др. Характеристика анемии при хронической сердечной недостаточности: обмен железа, активность эритропоэза и маркеры воспаления. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2023. Т. 22, № 1. — С. 14–20. [Gurkina A. A., Stuklov N. I., Kisly N. D., et al. Characteristics of anemia in heart failure: iron metabolism, erythropoietic activity and markers of inflammation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023 ; 22 (1) : 3332. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3332.

19. Zahidova K. K. Indexes of the erythropoietin level in the blood plasma of chronic heart failure patients with anemia. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018 ; 29 (1) : 11–17. doi: 10.1515/jbcprp-2016-0102.

20. Макарова Н. А. Современные пути коррекции дефицита железа при хронической сердечной недостаточности. // *Непрерывное медицинское образование и наука*. — 2023. Т. 18, № 1. — С. 23–28. [Makarova N. A. Present ways of iron deficiency correction in chronic heart failure.

Непрерывное медицинское образование и наука. 2023 ; 18 (1) : 23–28. (In Russ.)].

21. Smith K. J., Bleyer A. J., Little W. C., Sane D. C. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res*. 2003 ; 59 (3) : 538–548. doi: 10.1016/s0008-6363(03)00468-1.

22. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Ouwerkerk W., et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2019 ; 21 (8) : 965–973. doi: 10.1002/ejhf.1482.

23. Weiss G., Ganz T., Goodnough L. T. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 ; 133 (1) : 40–50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.

24. Лыков А. П. Эритропоэтин: функции и терапевтический потенциал. // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2023. — Т. 43, № 3. — С. 29–39. [Lykov A. P. Erythropoietin: function and therapeutic potential. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023 ; 43 (3) : 29–39. (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20230203.

25. Swedberg K., Young J. B., Anand I. S., et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 (13) : 1210–1219. doi: 10.1056/NEJMoa1214865.

26. Docherty K. F., Welsh P., Verma S., et al. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. *Circulation*. 2022 ; 146 (13) : 980–994. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060511.

27. Szczech L. A., Barnhart H. X., Inrig J. K., et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*. 2008 ; 74 (6) : 791–798. doi: 10.1038/ki.2008.295.