

Значение дефицита железа при хронической сердечной недостаточности

Т.М. Ускач[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) дефицит железа встречается в среднем у 1/2 пациентов, и его частота различается в зависимости от исследуемых групп. Наличие дефицита железа ограничивает эритропоэз, что приводит к развитию анемии с течением времени у пациентов с ХСН, независимо от пола, расы и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Наблюдательные исследования демонстрируют более высокую распространенность железодефицита у женщин при повышении функционального класса ХСН по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, снижении ФВЛЖ, повышении уровня мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного белка. Дефицит железа и анемия у пациентов с ХСН независимо связаны со снижением способности к физической нагрузке, повторными госпитализациями по поводу ХСН, повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая значимость дефицита железа диктует необходимость диагностики показателей обмена железа у всех пациентов с ХСН. Современные рекомендации по диагностике и лечению ХСН указывают на необходимость определения уровня ферритина и насыщения трансферрина у всех пациентов с подозрением на диагноз сердечной недостаточности. Исследования по применению пероральных препаратов для лечения дефицита железа у пациентов с ХСН демонстрируют их низкую эффективность для коррекции данного состояния. В то же время добавление препаратов внутривенного железа к терапии ХСН безопасно, улучшает симптоматику, переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ и дефицитом железа, что показано как в международных плацебо-контролируемых исследованиях, так и в метаанализах. В настоящее время назначение карбоксимальтозата железа следует рассматривать для улучшения симптомов ХСН, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с ХСН и ФВЛЖ < 45%. Также терапия внутривенным железом способствует снижению повторных госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с ФВЛЖ < 50%, недавно госпитализированных по поводу ухудшения ХСН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, дефицит железа, внутривенное железо

Для цитирования: Ускач Т.М. Значение дефицита железа при хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2022;94(4):572–578. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201451

REVIEW

Management of iron deficiency in chronic heart failure

Tatiana M. Uskach[✉]

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Iron deficiency is frequent in patients with chronic heart failure (CHF) with a prevalence of 50%, and its frequency varies depending on the study groups. The presence of iron deficiency limits erythropoiesis, leading to the development of anemia over time in patients with CHF, regardless of gender, race, and left ventricular ejection fraction (LVEF). Observational studies demonstrate a higher prevalence of iron deficiency in women and in patients with higher NYHA (New York Heart Association) functional class, decreased LVEF, increased brain natriuretic peptide (NT-proBNP), or increased high-sensitivity C-reactive protein. Iron deficiency and anemia in patients with CHF are independently associated with a decreased exercise capacity, hospitalizations for CHF, an increase in overall mortality and mortality from cardiovascular diseases. The clinical significance of iron deficiency requires the need to diagnose iron metabolism in all patients with CHF. Current guidelines for the diagnosis and treatment of CHF indicate the need to determine the level of ferritin and saturation of transferrin in all patients with a suspected diagnosis of heart failure. The use of oral iron therapy in patients with CHF demonstrates its low efficacy in correcting this condition according to the clinical trials. At the same time the use of intravenous iron therapy is safe and improves symptoms, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency, which has been shown both in international placebo-controlled trials and meta-analyses. The use of iron carboxymaltose should improve CHF symptoms, exercise capacity and quality of life in patients with CHF and LVEF < 45%. Intravenous iron therapy has also been shown to reduce readmissions for CHF in patients with an LVEF < 50% who have recently been hospitalized for worsening CHF.

Keywords: heart failure, iron deficiency, intravenous iron therapy

For citation: Uskach TM. Management of iron deficiency in chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(4):572–578. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201451

Введение

Анемия и дефицит железа являются частыми коморбидными состояниями у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Они влияют на качество жизни и снижают толерантность к физической нагрузке [1, 2].

Распространенность анемии у пациентов с хронической СН (ХСН) существенно превышает частоту анемии в популяции в целом. Снижение уровня гемоглобина при СН отражает нарушение баланса нейрогормональных систем, которое происходит при декомпенсации ХСН. Этиология

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(495)414-68-38; e-mail: tuskach@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4318-0315

[✉]Tatiana M. Uskach. E-mail: tuskach@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4318-0315

анемии при ХСН во многих случаях неясна, но можно говорить о воспалении как основном компоненте, потому что иммунная активация и повышение уровня циркулирующих цитокинов наблюдаются у пациентов с прогрессирующим ХСН [1].

Принято считать, что клинические проявления дефицита железа присутствуют только при наличии анемии. Однако снижение уровня гемоглобина может быть рассмотрено как исход процесса истощения запасов железа [3, 4]. В то же время железодефицитное состояние является достаточно распространенным в популяции метаболическим нарушением [5, 6]. У пациентов с ХСН его частота различается в зависимости от тяжести исследуемой группы и примерно составляет 50% [7]. Дефицит железа является одной из основных причин анемии у этих больных, независимо от пола, расы и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [8, 9].

Дефицит железа часто выявляется как осложнение многих хронических заболеваний и может протекать с сопутствующей анемией или без нее [10–12]. Более 40% больных с ХСН без анемии или нарушений гематологических показателей обнаруживают лабораторные аномалии истощенных запасов железа [13]. Как ключевой микронутриент для метаболических процессов железо является неотъемлемым компонентом значительного количества структурных и функциональных белков, играющих важную роль в большинстве биологических процессов [14].

Пациенты с ХСН имеют склонность к развитию дефицита железа по причине истощения запасов железа или в результате нарушения метаболизма железа вследствие воспалительных процессов, сопровождающих течение ХСН [15, 16]. Дефицит железа может быть вызван недостаточным всасыванием железа или хроническими кровопотерями, что приводит к снижению запасов в депо железа, называемому абсолютным, или истинным, что отражается низкими концентрациями циркулирующего железа и запасающего железа белка ферритина.

Дефицит железа также может быть следствием воспалительных изменений гомеостаза железа, приводящих к нарушению всасывания и транспорта железа и отражающих низкий уровень циркулирующего железа при нормальной концентрации ферритина (функциональный дефицит железа). При ХСН происходит активация провоспалительных цитокинов, которые блокируют абсорбцию железа в кишечнике, что приводит к ретикулоэндотелиальному блоку [17–19]. В любом случае наличие дефицита железа ограничивает эритропоэз, что приводит к развитию анемии с течением времени [1, 20].

Длительный дефицит железа у пациентов с ХСН может иметь значительные клинические последствия, не только непосредственно связанные с нарушением эритропоэза, но также связанные с изменениями окислительного метаболизма и иммунных механизмов клеток [21, 22]. Дефицит железа у пациентов, даже при отсутствии снижения гемоглобина, сопровождается нарушением аэробного метаболизма, способствует усугублению клинической симптоматики ХСН и потере качества жизни. Кроме того, дефицит железа и анемия у пациентов с ХСН независимо связаны со снижением способности к физической нагрузке, с повторными госпитализациями по поводу ХСН и повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [7, 23]. В то же время коррекция дефицита железа улучшает когнитивные функции и переносимость физической нагрузки, приводит к компенсации состояния [24, 25].

Распространенность дефицита железа при ХСН

Наблюдательные исследования указывают на высокую частоту развития дефицита железа у пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ (ХСНнФВ) в различных географических районах, включая Европу, Северную Америку, Азию и Восточную Африку, а также демонстрируют более высокую распространенность железодефицита у женщин при повышении функционального класса (ФК) ХСН по NYHA (New York Heart Association Classification, шкала Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), снижении ФВЛЖ, повышении NT-proBNP и высокочувствительного С-реактивного белка [26–29].

За последние несколько лет проведено большое количество исследований, демонстрирующих высокую распространенность нарушений обмена железа как у пациентов со стабильной ХСН, так и при декомпенсации. В проспективный наблюдательный регистр PReP включены 1198 амбулаторных пациентов с ХСН и ФВЛЖ < 45% в Германии. Женщин всего 26%. Дефицит железа выявлен у 509 (43%) участников регистра, при этом никому из пациентов ранее этот диагноз не устанавливался и препараты железа не назначались. В сравнении с пациентами без дефицита железа эти больные имели меньшую массу тела ($p=0,01$), более низкий уровень гемоглобина ($p<0,0001$), более высокое количество тромбоцитов ($p<0,0001$) [8]. У пациентов с железодефицитом наблюдалось более тяжелое течение ХСН: значимо выше ФК ХСН по NYHA ($p=0,0003$) и уровни натрийуретических пептидов ($p=0,01$ для BNP, $p=0,0015$ для NT-proBNP). Различий по возрасту, частоте сердечных сокращений в покое, артериальному давлению, ФВЛЖ, уровню С-реактивного белка и креатинина в зависимости от наличия или отсутствия железодефицита в данном регистре не выявлено. Также не выявлено различий в отношении наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, почечной дисфункции или хронической обструктивной болезни легких. Анемия выявлена только у 19% пациентов, ранее об этом состоянии знали всего 10%, при этом только каждый второй пациент имел одновременно дефицит железа. Наличие анемии оказалось независимым предиктором снижения толерантности к физической нагрузке (отношение рисков – ОР 1,94, 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–2,77, $p=0,0003$) [8].

В одноцентровом проспективном исследовании, проведенном в Бельгии с участием 1197 пациентов (71% мужчин) с различной ФВЛЖ, оценены исходный статус обмена железа и уровень гемоглобина. Общая распространенность дефицита железа составила 53% (50% при ХСНнФВ, 61% при ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ, 64% при ХСН с сохраненной ФВЛЖ), анемия выявлена всего у 36%. Среди пациентов с дефицитом железа только у 42% отмечалось снижение гемоглобина согласно критериям анемии Всемирной организации здравоохранения. Распространенность дефицита железа выше у пациентов с острой СН (ОСН) по сравнению с пациентами с ХСН (63% против 50%, $p<0,001$). Дефицит железа коррелировал с более низким потреблением кислорода у пациентов с ХСН, независимо от ФВЛЖ, при этом связь сильнее, чем для анемии ($p<0,001$) [30].

В проспективное исследование дефицита железа у пациентов с декомпенсированной ХСН, проведенное в 46 клиниках Франции, включены пациенты с документированной ХСН и незапланированной госпитализацией по поводу СН [31]. Пациенты включались последовательно, при соотношении мужчин и женщин 1:1. Всего статус обмена железа оценен у 832 пациентов (411 мужчин и 421 жен-

щина). У большинства пациентов выявлена систолическая дисфункция, сохраненную ФВЛЖ имели 16% мужчин и 36% женщин. Дефицит железа зарегистрирован у 69% (95% ДИ 64–73) мужчин и 75% (95% ДИ 71–79) женщин. Высокая частота железодефицита сохранялась на протяжении всей госпитализации: день 0 – 82%, день 1 – 70%, день 2 – 72%, день 3 – 75%, день 4 и позже – 59%. Дефицит железа распространен как у пациентов без анемии (мужчины – 57%, женщины – 79%), так и при наличии анемии (мужчины – 74%, женщины – 72%). Среди пациентов с сохраненной ФВЛЖ 60% мужчин и 74% женщин страдали от дефицита железа. В многофакторном логистическом регрессионном анализе выявлено, что с дефицитом железа независимо связаны у мужчин анемия (отношение шансов – ОШ 2,02, 95% ДИ 1,30–3,14, $p=0,0019$) и антитромбоцитарная терапия (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,26–2,98, $p=0,0026$), у женщин – сахарный диабет (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,08–3,42, $p=0,0267$) и низкий уровень С-реактивного белка (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,16–0,72, $p=0,0049$). Напротив, биомаркеры СН (BNP или NT-proBNP), ФК по NYHA и ФВЛЖ не связаны с железодефицитом [31]. В данном исследовании у госпитализированных по поводу декомпенсации СН пациентов наблюдалась значительно более высокая частота железодефицита по сравнению с данными, полученными среди амбулаторных пациентов в других исследованиях. Полученная высокая распространенность дефицита железа у пациентов с декомпенсацией СН обуславливает необходимость тщательного скрининга и определения показателей обмена железа всем госпитализированным пациентам.

Часто даже при стационарном лечении не проводится полноценная диагностика дефицита железа у пациентов с ХСН. В связи с этим можно предположить, что истинная распространенность данного состояния значительно выше, чем принято считать. Так, в исследовании с применением персонализированного подхода к обследованию и лечению пациентов после декомпенсации ХСН более чем у 60% выявлен дефицит железа [32], что еще больше подчеркивает важность исследовательской деятельности для понимания этиологии и распространенности данного состояния при СН.

Прогностическое влияние дефицита железа на течение СН

Дефицит железа связан с ухудшением клинических исходов, включая смертность от всех причин, госпитализации по поводу СН и плохую переносимость физической нагрузки у пациентов с ХСНнФВ, независимо от наличия или отсутствия анемии [13, 27].

В когортном исследовании, включавшем 1506 пациентов из Польши, Испании и Нидерландов, изучено влияние дефицита железа на прогноз при ХСН. Исследовались следующие показатели крови, отражающие статус железа: ферритин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, трансферрин и насыщение трансферрина. Дефицит железа выявлен у 50% пациентов, при этом анемия присутствовала только в 28% случаев. Независимыми предикторами дефицита железа у пациентов с ХСН стали женский пол, более высокий ФК по NYHA, повышение уровня NT-proBNP и наличие анемии. При среднем периоде наблюдения, равном $2,5 \pm 2,1$ года, скончались 29% пациентов. Через 6 мес наблюдения количество летальных исходов между группами с дефицитом железа и без такового уже отличалось значительно (8,7% против 3,6% соответственно, $p=0,001$). Различия оставались статистически значимыми в течение всего периода исследования. Показа-

тели смертности выше у пациентов с дефицитом железа и анемией по сравнению с когортой пациентов с дефицитом железа без анемии ($p<0,001$). По данным регрессионного анализа, дефицит железа, но не анемия оказался независимым предиктором смертности (ОР 1,42, 95% ДИ 1,14–1,77, $p=0,002$) [13]. Дефицит железа имел большее прогностическое значение у пациентов с высоким ФК ХСН по NYHA, отмечалась тенденция к худшему исходу у мужчин, более молодых пациентов, пациентов с ишемической СН, ХСНнФВ и со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м²).

В упомянутом выше когортном исследовании у пациентов с различной ФВЛЖ [30] плохой клинический исход (конечной точкой оказалась комбинация смерти от всех причин и госпитализации по причине ХСН) более тесно связан со статусом обмена железа, чем наличием анемии. Пациенты с прогрессированием дефицита железа имели значительно более высокий риск госпитализации по поводу СН и смертности от всех причин (ОР 1,40, ДИ 1,01–1,94, $p=0,046$), чем пациенты без прогрессирования нарушений обмена железа.

В ретроспективном исследовании в Германии изучено прогностическое влияние комбинированного показателя, наличия дефицита железа или анемии у пациентов с ХСН [9]. У пациентов с дефицитом железа/анемией смертность от всех причин в течение года оказалась статистически значимо выше, чем у пациентов без дефицита железа/анемии (18% против 11% соответственно, $p<0,01$). В данном исследовании пациенты с ХСН с дефицитом железа/анемией в среднем имели более тяжелый ФК ХСН по NYHA, доля женщин среди них выше, лечение препаратами железа проводилось в незначительном проценте случаев, а общие затраты на лечение пациентов с ХСН увеличивались по сравнению с расходами на пациентов без нарушений обмена железа и анемии.

В другом недавнем ретроспективном когортном исследовании в Австрии, куда последовательно включены 2223 пациента (72% мужчин) с ХСН, анемия диагностирована у 18% пациентов, различия по полу не отмечено. Уровень гемоглобина коррелировал с ФК ХСН и уровнем NT-proBNP. Кумулятивная 10-летняя частота событий составила 62% у пациентов с анемией и 37% у пациентов без анемии. Соответственно, низкий уровень гемоглобина в значительной степени связан с комбинированной конечной точкой (смерть, трансплантация сердца, применение вспомогательных желудочковых устройств) с ОР, равным 0,12 (95% ДИ 0,08–0,19, $p<0,001$). Наличие анемии при длительном наблюдении (в среднем 84 мес) являлось жестким предиктором смертельного исхода [1]. В данном исследовании показатели обмена железа доступны только у 674 пациентов, среди которых железодефицит выявлен у 34%. Пациенты с дефицитом железа имели значимо более высокие уровни NT-proBNP и С-реактивного белка. Дефицит железа связан с неблагоприятным исходом (ОР 1,50, 95% ДИ 1,16–1,94, $p=0,002$) и являлся наиболее точным предиктором плохого прогноза у мужчин моложе 60 лет при сниженной ФВЛЖ, индексе массы тела более 25,5 кг/м², сохранной почечной функции. В течение наблюдения (в среднем 68 мес) в скорректированном по возрасту и полу регрессионном анализе Кокса не выявлено никакой разницы в отношении исходов между пациентами с абсолютным и функциональным дефицитом железа ($p=0,605$). В этой работе также показано, что снижение насыщения трансферрина железом $<20\%$ у пациентов с ХСН также связано с неблагоприятным исходом.

Примечательно, что дефицит железа, похоже, имеет более выраженное клиническое влияние на течение СН, чем анемия, а также более сильные причинно-следственные связи с ухудшением переносимости физических нагрузок, потреблением кислорода, частотой госпитализаций и смертностью по сравнению с анемией при ХСН [1, 30].

Можно констатировать, что распространенность железодефицита у пациентов с ХСН в рутинной клинической практике недооценивается. Большое число пациентов, имеющих данную патологию, не знают о ней. Клиническая значимость дефицита железа, связь с переносимостью физических нагрузок и прогнозом диктуют необходимость диагностики показателей обмена железа у всех пациентов с ХСН.

Диагностика дефицита железа у пациентов с ХСН

Дефицит железа – наиболее частая причина анемии в мире. Всемирная организация здравоохранения определяет анемию как состояние, при котором количество эритроцитов и их кислородная емкость недостаточны для удовлетворения физиологических потребностей организма. Общепризнанно определение анемии как снижения концентрации гемоглобина ниже 130 г/л для взрослых мужчин и ниже 120 г/л для взрослых небеременных женщин [33]. С помощью проведения общего анализа крови возможно подтвердить анемию при значениях гемоглобина ниже лабораторного референтного диапазона. Современные лабораторные спектрофотометрические (или колориметрические) измерения уровня гемоглобина точны и надежны. Уровень гемоглобина и связанный с ним параметр гематокрита не предоставляют информацию относительно состояния обмена железа, хотя в целом на популяционном уровне наблюдается значительная корреляция между снижением уровня гемоглобина и железодефицитом [34].

Лабораторная диагностика дефицита железа затруднена, поскольку гомеостаз железа динамичен [35]. Ни один тест не может дать одновременно точную оценку абсорбции, транспорта, усвоения, расходования железа. В общем анализе крови можно определить такие параметры, как MCV (средний объем эритроцита), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) и MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), каждый из которых может быть снижен при железодефицитном состоянии, но не в достаточной степени для диагностической ясности. Железодефицит классически связан с микроцитарной гипохромной анемией, но снижение показателей MCV, MCH или MCHC можно увидеть и при других состояниях (например, при талассемии).

Уровень сывороточного железа менее 13 мкмоль/л в исследованиях коррелировал с определением дефицита железа по данным биопсии костного мозга. Такое снижение представляет достаточную диагностическую точность дефицита железа в организме [36].

Как уже сказано, дефицит железа может быть абсолютным и функциональным. Абсолютный дефицит железа характеризуется истощением запасов железа, хотя транспорт железа, регуляторные механизмы и эритропоэз не нарушены [37]. При абсолютном дефиците имеет место снижение насыщения трансферрина железом и уровня ферритина. Функциональный дефицит железа расценивается как состояние, при котором железо высвобождается недостаточно быстро для обеспечения возросших потребностей костного мозга в процессе эритропоэза, несмотря на адекватные общие запасы железа в организме [33]. У пациен-

тов с функциональным дефицитом наблюдается снижение насыщения трансферрина железом, а уровень ферритина остается нормальным или даже повышенным, при этом нарушено высвобождение железа из депо. Уровень сывороточного железа в таких случаях не имеет диагностического значения, так как чаще сохраняется в пределах референтных значений.

Существует прямая связь между ретикулоэндотелиальными запасами железа и сывороточным ферритином [38], что делает его важнейшим лабораторным тестом дефицита железа. Уровни ферритина <15 мкг/л предсказывают высокую вероятность дефицита железа [39]. Уровни ферритина до 30 мкг/л все еще могут согласовываться с дефицитом, хотя и являются менее специфичными.

Ферритин является комплексом гидроксида железа и белка апоферритина. Это основной белок, депонирующий железо в организме человека. Ферритин содержится в клетках печени, селезенки, красного костного мозга. Хотя в сыворотке крови ферритин присутствует в небольших количествах, его концентрация отражает запасы железа. Ферритин является одним из наиболее часто используемых лабораторных показателей статуса железа во всем мире [4]. Существует линейная взаимосвязь между сывороточным ферритином и экспрессией ферритина в тканях депо железа, что позволяет использовать сывороточный ферритин как суррогатный маркер запасаемого количества железа и означает, что низкий уровень циркулирующего ферритина указывает на истощение запасов железа в организме [37].

У пациентов с хроническими заболеваниями с большим вкладом воспаления в патогенез, такими как СН и хроническая болезнь почек, показатели сывороточного ферритина, как правило, повышаются. В связи с этим пороговое значение уровня сывороточного ферритина для диагностики дефицита железа при этих заболеваниях установлено на более высоком уровне по сравнению с пациентами без хронических заболеваний (<100 мкг/л) [2].

Трансферрин относится к β -глобулинам. Трансферрин осуществляет транспорт поступившего железа в депо (печень, селезенка), в ретикулоциты и их предшественники в красном костном мозге. Трансферрин способен связывать ионы других металлов (цинк, кобальт и др.). Из общего количества трансферрина в организме человека только 25–40% содержит железо. В плазме крови трансферрин присутствует в четырех формах: апотрансферрин, лишенный железа; две моноферриформы, содержащие железо в одном из участков связывания, и диферритрансферрин. Основное место синтеза трансферрина – печень. В сопоставлении с содержанием железа в сыворотке крови уровень трансферрина и насыщение его железом являются более стабильными величинами с менее выраженными различиями по полу и возрасту. Определение трансферрина в сыворотке крови – один из тестов оценки железодефицита, при абсолютном дефиците железа его уровень повышается, при функциональном может оставаться в пределах нормальных значений или снижаться [3, 6, 12, 33]. В то же время сывороточный трансферрин сам по себе не отражает запасы железа и не является функциональным идентификатором, поэтому его использование в диагностических целях у пациентов с ХСН ограничено [37].

Сатурация трансферрина (коэффициент насыщения трансферрина железом) – выраженное в процентах отношение концентрации сывороточного железа к концентрации трансферрина сыворотки. В норме этот показатель составляет 20–50%. Расчет производился по формуле,

учитывающей уровень железа в сыворотке крови и трансферрина или по формуле отношения уровня сывороточного железа к общей железосвязывающей способности. Сатурация трансферрина является одним из важнейших критериев дефицита железа при СН, этот показатель снижается как при абсолютном, так и при функциональном дефиците.

Современные рекомендации по диагностике и лечению ХСН указывают на необходимость определения уровня ферритина и насыщения трансферрина у всех пациентов с подозрением на СН [40]. У больных с ХСН дефицит железа определяется при снижении концентрации ферритина в сыворотке <100 нг/мл или уровне ферритина 100–299 нг/мл со снижением насыщения трансферрина <20%.

Особое внимание в диагностике дефицита железа должно быть направлено на исключение излечимых и обратимых причин истощения запасов железа у пациентов с ХСН. Истощенные запасы железа также могут быть признаком невыявленных злокачественных новообразований, последствиями лечения антитромботическими препаратами или рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений, поэтому даже незначительное снижение показателей гемоглобина при сопутствующих лабораторных признаках дефицита железа должно являться показанием к тщательному медицинскому обследованию пациентов с СН [37].

Коррекция дефицита железа у пациентов с ХСН

По результатам исследований по применению пероральных препаратов у пациентов с дефицитом железа и ХСН, в которых изучалось влияние терапии на переносимость физических нагрузок, пиковое потребление кислорода и функциональный статус пациентов, можно судить о том, что таблетированные формы железа для коррекции данного состояния малоэффективны [41–44].

Пероральные препараты железа способны вызывать побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта, в основном в результате прямого действия железа на стенку кишечника. Большинство пероральных препаратов железа содержит двухвалентное железо (Fe^{2+}), которое непосредственно всасывается посредством переносчика двухвалентных металлов в клетки слизистой оболочки кишечника. Негемовое трехвалентное железо, присутствующее в овощах и фруктах, хуже усваивается, и для его всасывания необходимо восстановление железа ферментом ферриредуктазой [45]. У пациентов с высокой активностью воспаления макрофаги задерживают железо и, как результат, для осуществления процесса эритропоэза его оказывается недостаточно. Этот ретикулоэндотелиальный блок железа невозможно преодолеть с помощью перорально назначаемого препарата, поэтому в качестве эффективного лечения пациентов с ХСН рассматривается внутривенное введение железа [46].

Наночастицы железо-углеводных комплексов внутривенных препаратов железа перерабатываются макрофагами для быстрого восполнения истощенных запасов железа. С учетом важной роли железа в обмене кислорода и клеточном иммунном ответе, особенно в сердечных миоцитах, внутривенное введение препаратов железа стало перспективной частью терапии пациентов с ХСН, что может обеспечить дополнительную пользу в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией.

Результаты клинических исследований показали, что добавление препаратов внутривенного железа к лечению пациентов с ХСНнФВ и дефицитом железа безопасно и

сопровождается улучшением симптоматики, переносимости физических нагрузок и качества жизни [47–50]. В исследовании FERRIC-HF (Chronic heart failure and iron deficiency) [51], проведенном в Великобритании, показано, что у пациентов с ХСН и нарушением метаболизма железа со сниженным или нормальным уровнем гемоглобина внутривенная терапия железом приводила к значительному увеличению пикового потребления кислорода и улучшению клинической симптоматики.

В исследовании FAIR-HF (Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure), одним из первых рандомизированных исследований применения внутривенного железа при ХСН с участием 459 пациентов II–III ФК по NYHA, пациенты рандомизированы в соотношении 2:1 в группы внутривенного карбоксимальтозата железа и плацебо. Первичными конечными точками являлись изменение самочувствия пациентов и ФК ХСН через 24 нед. Значимо больше пациентов отмечали среднее или значительное улучшение своего состояния в группе карбоксимальтозата железа (50%) по сравнению с группой плацебо (28%, $p < 0,001$). У 47% пациентов в группе карбоксимальтозата железа по окончании исследования наблюдался I–II ФК ХСН по сравнению с 30% в группе плацебо ($p < 0,001$). В результате проведенного исследования сделан вывод об улучшении качества жизни и о повышении толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН и дефицитом железа, получавших терапию карбоксимальтозатом железа, вне зависимости от исходного уровня гемоглобина [25, 52].

В опубликованном в 2020 г. рандомизированном исследовании AFFIRM-AHF пациентам с СН с ФВЛЖ <50% и сопутствующим дефицитом железа, госпитализированным по поводу ОСН, внутривенно вводились карбоксимальтозат железа или плацебо [53]. На фоне терапии внутривенным железом не получено статистически значимого снижения общего числа госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти через 52 нед (ОР 0,79, 95% ДИ 0,62–1,01, $p = 0,059$). Тем не менее в исследовании достигнуто снижение составной конечной точки случаев первых госпитализаций по поводу СН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,80, 95% ДИ 0,66–0,98, $p = 0,030$) и общего числа госпитализаций по поводу СН (ОР 0,74, 95% ДИ 0,58–0,94, $p = 0,013$).

Результаты метаанализов данных рандомизированных исследований также демонстрируют снижение риска комбинированных конечных точек смерти от всех причин или госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализаций по причине СН, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям или СН [50, 54]. В одном из последних метаанализов [55], включившем пять клинических исследований, показано, что терапия внутривенным карбоксимальтозатом железа приводит к снижению количества госпитализаций по поводу СН или сердечно-сосудистых заболеваний без статистически значимого влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СН и железодефицитом.

Ожидается, что текущие исследования предоставят больше доказательств эффективности карбоксимальтозата железа у пациентов с ХСН с сохраненной ФВЛЖ. Кроме того, в настоящее время продолжаются крупные исследования с карбоксимальтозатом железа и другими препаратами железа при ХСНнФВ, ХСН с сохраненной ФВЛЖ и ОСН [45].

Заключение

Учитывая высокую распространенность дефицита железа у пациентов с ХСН, его негативное влияние на клиническую симптоматику заболевания и прогноз, необходимо повсеместное внедрение диагностики и лечения данного состояния. Результаты клинических исследований позволяют судить о первичной роли железодефицита по сравнению с наличием анемии в патогенезе ХСН и необходимости его максимально безопасной коррекции. Согласно действующим рекомендациям по СН, назначение карбоксимальтозата железа следует рассматривать для улучшения симптомов ХСН, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с СН и ФВЛЖ < 45%, также терапия карбоксимальтозатом железа способствует снижению повторных госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с ФВЛЖ < 50%, недавно госпитализированных по поводу ОСН.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
 ОР – отношение рисков
 ОСН – острая сердечная недостаточность
 ОШ – отношение шансов
 СН – сердечная недостаточность
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
 NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид
 NYHA – New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kurz K, Lanser L, Seifert M, et al. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1880-90. DOI:10.1002/ehf2.12755
- Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 2010;193(9):525-32. DOI:10.5694/j.1326-5377.2010.tb04038.x
- Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *The Journal of Nutrition.* 2001;131(2S-2):568S-80S. DOI:10.1093/jn/131.2.568S
- Fairbanks V. Iron deficiency. In: Beutler E. Williams hematology. Eds V Fairbanks, E Beutler. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 295-470.
- Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:122-8.
- Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional Iron Deficiency. *Lancet.* 2007;370:511-20. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61235-5
- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation.* 2018;138:80-98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: the PrEP Registry. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(6):436-43. DOI:10.1007/s00392-016-1073-y
- Jacob C, Altevors J, Barck I, et al. Retrospective analysis into differences in heart failure patients with and without iron deficiency or anaemia. *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):840-55. DOI:10.1002/ehf2.12485
- Baker JF, Ghio AJ. Iron homeostasis in rheumatic disease *Rheumatology.* 2009;48(11):1339-44. DOI:10.1093/rheumatology/kep221
- Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4659-65. DOI:10.3748/wjg.15.4659
- Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(7):682-93. DOI:10.1016/j.bbagen.2008.08.006
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165:575-82. DOI:10.1016/j.ahj.2013.01.017
- Paterek A, Mackiewicz U, Mączewski M. Iron and the heart: A paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities. *J Cell Physiol.* 2019;234(12):21613-29. DOI:10.1002/jcp.28820
- Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4617-26. DOI:10.3748/wjg.15.4617
- Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2008;13(4):393-404. DOI:10.1007/s10741-008-9086-x
- Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J.* 2007;28(2):166-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehl419
- Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, et al. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica.* 2008;93(1):90-7. DOI:10.3324/haematol.11705
- Viatte L, Vaulont S. Heparin, the iron watcher. *Biochimie.* 2009;91(10):1223-8. DOI:10.1016/j.biochi.2009.06.012
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133:30-9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944
- Anderson GJ, Vulpe GD. Mammalian iron transport. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(20):3241-61. DOI:10.1007/s00018-009-0051-1
- Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr.* 2006;1(1):25-39. DOI:10.1007/BF02829934
- Iorio A, Senni M, Barbati G, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1257-66. DOI:10.1002/ehf2.1202
- Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient non-athletic athletes. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(1):30-9. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602479
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436-48. DOI:10.1056/NEJMoa0908355
- Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2016;1:539-47. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1161
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31:1872-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehq158

28. Makubi A, Hage C, Lwakatara J, et al. Prevalence and prognostic implications of anaemia and iron deficiency in Tanzanian patients with heart failure. *Heart*. 2015;101:592-9. DOI:10.1136/heartjnl-2014-306890
29. Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R, et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1125-32. DOI:10.1002/ejhf.161
30. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2018;73(2):115-23. DOI:10.1080/00015385.2017.1351239
31. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):984-91. DOI:10.1002/ejhf.139
32. Allain F, Loizeau V, Chaufourier L, et al. Usefulness of a personalized algorithm-based discharge checklist in patients hospitalized for acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(3):1217-23. DOI:10.1002/ehf2.12604
33. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization, 2011. Available at: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. Accessed: 15.02.2022.
34. Lynch S. Indicators of the iron status of populations: red blood cell parameters. Assessing the Iron Status of Populations: Including Literature Reviews: Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. Geneva Switzerland; 2004; Apr:6-8. Geneva (Switzerland): WHO, 2007.
35. Fletcher A, Forbes A, Svenson N, Thomas DW. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. *Br J Haematol*. 2022;196(3):523-9. DOI:10.1111/bjh.17900
36. Beverborg NG, Klip IT, Meijers WC, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004519. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519
37. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, et al. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):2368-79. DOI:10.1002/ehf2.13265
38. Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol*. 1973;26:770-2. DOI:10.1136/jcp.26.10.770
39. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia. *J Gen Intern Med*. 1992;7:145-53. DOI:10.1007/BF02598003
40. McDonagh TA, 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):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
41. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soderet S, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*. 2013;168:3439-42. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.04.181
42. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958-66. DOI:10.1001/jama.2017.5427
43. Niehaus ED, Malhotra R, Cocca-Spofford D, et al. Repletion of iron stores with the use of oral iron supplementation in patients with systolic heart failure. *J Card Fail*. 2015;21(8):694-7. DOI:10.1016/j.cardfail.2015.05.006
44. Lewis GD, Semigran MJ, Givertz MM, et al. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(5):e000345. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345
45. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, et al. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail*. 2019;7:36-46. DOI:10.1016/j.jchf.2018.07.015
46. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P, et al. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 3rd ed. Bremen: UNI-Med, 2006; p. 96.
47. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J*. 2013;34:30-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehr504
48. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-68. DOI:10.1093/eurheartj/ehu385
49. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al; EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374-83. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497
50. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786-95. DOI:10.1002/ejhf.473
51. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):103-12. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.036
52. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1267-76. DOI:10.1093/eurjhf/hft099
53. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396:1895-904. DOI:10.1016/s0140-6736(20)32339-4
54. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:125-33. DOI:10.1002/ejhf.823
55. Khan MS, Usman MS, von Haehling S, et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3392-400. DOI:10.1002/ehf2.13146

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022



OMNIDOCTOR.RU