

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ И ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

М.П. Смирнова¹, П.А. Чижов¹, А.А. Баранов², Ю.И. Иванова¹

*ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
¹кафедра факультетской терапии;*

²кафедра поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии

Клиническое значение дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса изучено недостаточно. Обследовано 158 больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. У всех больных исследовали клинические проявления сердечной недостаточности, уровень NT-proBNP, железа, ферритина, трансферрина, проводили эхокардиографию в одномерном, двухмерном и доплеровских режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике. Установлено, что дефицит железа у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ухудшает показатели центральной гемодинамики и способствует нарастанию клинических проявлений сердечной недостаточности, особенно при развитии анемии.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, дефицит железа, сохраненная фракция выброса.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-156-159

INFLUENCE OF IRON DEFICIENCY ON THE CLINICAL STATE AND PARAMETERS OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

M.P. Smirnova¹, P.A. Chizhov¹, A.A. Baranov², Y.I. Ivanova¹

*FSBEI HE «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
¹department of faculty therapy;*

²department of polyclinic therapy, clinical laboratory diagnostics and medical biochemistry

The clinical significance of iron deficiency in heart failure patients with preserved ejection fraction is not well understood. 158 patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction were examined. The clinical manifestations of heart failure, the level of NT-proBNP, iron, ferritin, transferrin, were studied in all patients, echocardiography was performed in one-dimensional, two-dimensional, and Doppler modes (pulse-wave, constant-wave, and tissue) in standard positions according to the generally accepted technique. It has been established that iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction worsens the indices of central hemodynamics and promotes an increase in the clinical manifestations of heart failure, especially in the development of anemia.

Key words: heart failure, iron deficiency, preserved ejection fraction.

Дефицит железа (ДЖ) – частая коморбидная патология у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 5]. Наличие ДЖ у больных с ХСН способствует снижению переносимости физической нагрузки, качества жизни и увеличению числа госпитализаций и смертности [5]. Лечение ДЖ, вне зависимости от наличия или отсутствия анемии, способствует улучшению физической работоспособности, качества жизни и уменьшению числа госпитализаций [1, 9]. Вместе с тем, исследования, посвященные распространенности ДЖ и возможностям его коррекции, проведены в основном на пациентах с низкой фракцией выброса. В то же время с учетом роли железа в метаболизме клеток с высокими энергетическими потребностями (кардиомиоциты, скелетные мышцы) [3] логично предположить, что ДЖ может оказывать существенное влияние на патогенез и клинические

проявления ХСН с сохраненной фракцией выброса (сФВ). Распространенность ДЖ и его клиническое значение у больных с ХСН с сФВ исследована в единичных работах [2, 6, 8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние дефицита железа на параметры центральной гемодинамики, физическую работоспособность и клиническое состояние больных с ХСН с сохраненной ФВ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 158 больных, 31 мужчина и 127 женщин, средний возраст (71,62 ± 7,28) года, с ХСН с сФВ, находившихся на лечении в терапевтическом отделении центральной городской больницы г. Ярославля по поводу ухудшения течения ИБС

и/или гипертонической болезни и нарастания симптомов ХСН. 2 ФК (NYHA) ХСН диагностирован у 66 больных, 3 ФК – у 78, 4 ФК – у 14.

У всех больных проводили клиническое обследование с расчетом баллов по шкале оценки клинического состояния больных с ХСН (ШОКС), тест 6-минутной ходьбы, общий анализ крови на гематологическом анализаторе МЕК 6500 (Япония) с определением эритроцитарных индексов. Исследовали уровень NT-proBNP методом ИФА, железа, трансферрина, ферритина в сыворотке крови на гематологическом анализаторе SAPHIRE-400 (Япония) фотометрическим методом по конечной точке; процент насыщения трансферрина железом рассчитывали по формуле: железо сыворотки, мкмоль/л × 398 / трансферрин, мг/дл.

Забор крови для исследований проводили утром натощак на следующий день после поступления в стационар. Анемию диагностировали в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (уровень гемоглобина у мужчин менее 130 г/л, у женщин менее 120 г/л) [10]. О наличии дефицита железа судили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 [4] на основании снижения уровня ферритина сыворотки крови менее 100 мкг/л или ферритина в диапазоне от 100 до 299 мкг/л и насыщения трансферрина железом менее 20 %.

Всем больным регистрировали ЭКГ и проводили эхокардиографию (ЭХО-КГ) на УЗ-сканере экспертного класса GE VIVID-7 (General Electric, США) в одномерном, двухмерном и доплеровских режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике [7]. Оценивали диаметр аорты у корня (АО) в мм, размер левого предсердия (ЛП) в мм, конечный диастолический (КДР) и систолический размеры (КСР) левого желудочка в мм, конечный диастолический и систолический объемы (КДО и КСО) в мл, ударный объем (УО) в мл, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в мм, степень укорочения левого желудочка в систолу (СтУк) в %, размер правого желудочка (ПЖ) в мм. Фракцию выброса (ФВ) оценивали по методу Симпсона в %. Определяли скорость регургитации на митральном (МК-рег) и трикуспидальном клапане (ТК-рег) в м/с, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в мм рт. ст и расчетное давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) в мм рт. ст. Трансмитральный диастолический поток оценивали по максимальной скорости раннего пика диастолического наполнения (ПикЕ) в м/с, максимальной скорости трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (ПикА) в м/с, отношению максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А), времени изоволюметрического расслабления (ВИР) в мс. Продольную

сократительную способность левого и правого желудочков определяли в тканевом доплеровском режиме по скорости движения фиброзных колец митрального (СДФК-МК) и трикуспидального (СДФК-ТК) клапана в м/с.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 12.0 с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Для изучения взаимосвязи между исследуемыми признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки достоверности различия частоты признаков применяли альтернативное варьирование. Достоверность различий определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Величина фракции выброса в целом по группе обследованных составляла ($63,95 \pm 7,69$) %.

У 98 больных диагностирован ДЖ при отсутствии анемии, у 20 – железодефицитная анемия, у 40 пациентов не было ни ДЖ, ни анемии (без ДЖ). Концентрация железа, трансферрина, ферритина, процент насыщения трансферрина, число эритроцитов и содержание гемоглобина в соответствующих группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Концентрация железа, трансферрина, ферритина, процент насыщения трансферрина, число эритроцитов и содержание гемоглобина у больных с ХСН с сФВ в подгруппах с ДЖ, анемией и без ДЖ ($M \pm m$)

Показатели	Без ДЖ <i>n</i> = 40	ДЖ <i>n</i> = 98	Анемия <i>n</i> = 20
Железо, мкмоль/л	$19,04 \pm 5,92^*$	$16,49 \pm 6,36^{***}$	$11,60 \pm 6,18^{**}$
Трансферрин, г/л	$1,98 \pm 0,35$	$2,03 \pm 0,42^{***}$	$2,28 \pm 0,60^{**}$
Ферритин, мкг/л	$180,26 \pm 71,78^*$	$52,96 \pm 29,73$	$40,45 \pm 29,37^{**}$
Насыщение трансферрина, %	$38,52 \pm 10,87^*$	$33,12 \pm 14,34^{***}$	$22,00 \pm 14,27^{**}$
Эритроциты, 10^{12} /л	$4,75 \pm 0,45$	$4,67 \pm 0,67^{***}$	$3,96 \pm 0,69^{**}$
Гемоглобин, г/л	$142,9 \pm 9,9^*$	$137,8 \pm 12,3^{***}$	$104,1 \pm 11,6^{**}$

Здесь и далее: *достоверные различия 1–2, **1–3, ***2–3.

Как видно из табл. 1, содержание железа в крови прогрессивно снижается по мере развития ДЖ и анемии, хотя даже в группе с анемией остается на нижней границе нормы. Одновременно наблюдается прогрессивное снижение насыщения трансферрина железом и уровня гемоглобина, а при развитии анемии – снижение числа эритроцитов и увеличение концентрации трансферрина. Что касается содержания ферритина в крови,

то его уровень в подгруппах с ДЖ и анемией был достоверно ниже, чем у пациентов без ДЖ. Достоверные отличия концентрации ферритина в подгруппах с ДЖ и анемией отсутствовали.

Проведено сопоставление данных теста 6-минутной ходьбы, ШОКС и параметров центральной гемодинамики у больных с ХСН с сФВ в подгруппах с анемией, дефицитом железа и без ДЖ (табл. 2).

Таблица 2

Расстояние, пройденное за 6 минут, клиническое состояние по ШОКС и параметры центральной гемодинамики у больных с ХСН с сФВ в подгруппах с анемией, ДЖ и без ДЖ ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных		
	1 без ДЖ <i>n</i> = 40	2 ДЖ <i>n</i> = 98	3 анемия <i>n</i> = 20
Тест 6-мин, м	260,5 ± 72,6	249,3 ± 68,7***	202,7 ± 87,6**
ШОКС, баллы	5,30 ± 2,22	5,68 ± 2,32***	7,70 ± 2,72**
Аорта, мм	33,51 ± 4,80	32,53 ± 4,12	32,25 ± 4,95
ЛП, мм	38,23 ± 6,63	39,24 ± 9,10***	44,10 ± 9,40**
КДР, мм	52,13 ± 4,05	52,84 ± 4,67	52,85 ± 4,86
КСР, мм	33,62 ± 4,42	33,78 ± 3,89	33,95 ± 5,34
КДО, мл	121,8 ± 23,7	125,4 ± 29,1	133,2 ± 32,5
КСО, мл	48,38 ± 12,71	53,31 ± 16,17	59,29 ± 13,68**
УО, мл	72,18 ± 18,13	70,63 ± 18,25	71,50 ± 22,40
ФВ, %	63,49 ± 7,67	64,82 ± 7,41	63,25 ± 9,03
СтУк, %	34,59 ± 6,27	34,01 ± 7,62	33,10 ± 8,10
МЖП, мм	10,05 ± 1,92	9,94 ± 1,81	10,65 ± 2,01
ЗСЛЖ, мм	9,82 ± 1,32	9,75 ± 1,43	10,30 ± 1,95
ПЖ, мм	25,95 ± 2,55*	27,30 ± 3,65	27,60 ± 4,65
МК-рег, м/с	1,55 ± 0,75	1,33 ± 0,82***	2,43 ± 1,01**
ТК-рег, м/с	2,22 ± 0,44	2,39 ± 0,53***	2,76 ± 0,50**
Е/А	1,01 ± 0,31	0,97 ± 0,39	0,99 ± 0,38
ВИР, мс	105,9 ± 16,2	104,5 ± 17,2	95,8 ± 3,8
СДЛА, мм рт. ст.	26,69 ± 7,30*	31,81 ± 12,81***	38,55 ± 12,05**
ДЗЛА, мм рт. ст.	14,07 ± 3,89	14,57 ± 5,78	17,17 ± 6,44
СДФК-МК, м/с	0,083 ± 0,011	0,080 ± 0,015***	0,073 ± 0,017**
СДФК-ТК, м/с	0,126 ± 0,018	0,120 ± 0,016	0,121 ± 0,024

Как видно из табл. 2, у пациентов с ДЖ достоверно больше, чем у больных без ДЖ, размер правого желудочка и систолическое давление в легочной артерии. Кроме того, при альтернативном варьировании установлено, что у достоверно ($p < 0,05$) большей части больных с ДЖ баллы по ШОКС, конечный систолический объем левого желудочка и скорость регургитации на трикуспидальном клапане были выше, а скорость движения фиброзного

кольца митрального и трикуспидального клапанов и расстояние, проходимое за 6 минут, меньше.

Развитие железодефицитной анемии способствует дальнейшему прогрессированию нарушений центральной гемодинамики и функциональных способностей больных с ХСН с сФВ. Так, в группе с анемией, по сравнению с больными с ДЖ, достоверно меньше расстояние, проходимое за 6 мин и СДФК-МК и больше сумма баллов по ШОКС, размер левого предсердия, СДЛА и скорость регургитации на митральном клапане.

При сопоставлении показателей в подгруппах больных с анемией и без ДЖ установлено, что при наличии анемии достоверно выше баллы по ШОКС, размер левого предсердия, КСО, СДЛА, МК-рег, ТК-рег и меньше расстояние, проходимое за 6 мин, а также скорость движения фиброзного кольца митрального клапана.

По группе обследованных больных в целом установлены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции между концентрацией железа в крови и величиной УО (0,44), уровнем ферритина и расстоянием, пройденным за 6 мин (0,45), насыщением трансферрина железом и величиной ударного объема (0,50), количеством гемоглобина и величиной ударного объема (0,59) и отрицательные корреляции между уровнем железа и величиной систолического давления в легочной артерии (-0,45), концентрацией ферритина и СДЛА (-0,43), количеством гемоглобина и ТК-рег (-0,60), СДЛА (-0,63), суммой баллов ШОКС (-0,56).

Полученные данные свидетельствуют, что у больных с ХСН с сФВ и ДЖ достоверно больше, чем у больных без ДЖ, размер правого желудочка и СДЛА. Развитие железодефицитной анемии способствует дальнейшему нарушению параметров центральной гемодинамики, снижению физической работоспособности и ухудшению клинического состояния больных.

Наличие достоверных положительных корреляций между концентрацией железа, ферритина, насыщением трансферрина железом, уровнем гемоглобина и ударным объемом и расстоянием, пройденным за 6 мин, а также отрицательных корреляций с величиной СДЛА, баллами по ШОКС подтверждает значение снижения уровня сывороточного и депонированного железа, а также уровня гемоглобина для ухудшения параметров центральной гемодинамики, снижения функциональных возможностей больных и нарастания клинических проявлений ХСН.

Неблагоприятное влияние ДЖ у больных с ХСН с сФВ было установлено и другими исследователями [2, 6, 8]. В частности, было показано, что $VO_2 \max$ (максимальное потребление кислорода) у больных с ХСН с сФВ и ДЖ достоверно ниже, чем при нормальном уровне железа [6]. Vekfani T. et al. (2015) установлено, что пациенты с ДЖ имеют более низкое качество жизни и проходят меньшее расстояние в тесте 6-минутной ходьбы, выявлены

положительные корреляции между уровнем ферритина и пройденным расстоянием, VO_{2max} и временем тренировки [2]. Nunez J. et al. (2016) показали наличие положительных корреляций между насыщением трансферрина железом, а также уровнем ферритина с систолическим движением фиброзного кольца трикуспидального клапана [8].

Негативная роль ДЖ при ХСН может быть обусловлена участием железа в энергетическом метаболизме клеток с высокими энергетическими потребностями (кардиомиоциты, скелетные мышцы) [3]. Кроме того, оценивая значение ДЖ при ХСН с сФВ, необходимо учитывать данные Martens P. et al. (2017), которые показали, что сохранение ДЖ у лиц с ХСН без анемии способствует развитию с течением времени анемии, прогрессированию ХСН и повышению риска смерти от всех причин [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение ДЖ у пациентов с ХСН с сФВ способствует ухудшению показателей центральной гемодинамики, на фоне которого возникает тенденция к снижению физической работоспособности и нарастанию клинических проявлений ХСН. Особенно выраженными нарушения функционального статуса и параметров центральной гемодинамики становятся при развитии анемии. Полученные результаты и данные литературы позволяют рекомендовать проводить раннюю диагностику ДЖ у больных с ХСН с сФВ с целью последующей его коррекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J., 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, vol. 20, pp. 125–133. doi: 10.1002/ejhf.823.
2. Bekfani T., Pellicori P., Ebner N., et al. The prevalence of iron deficiency in patients with heart failure with

preserved ejection fraction and its association with elevated pulmonary pressure, reduced exercise capacity and quality of life. *Journal of Cardiac Failure*, 2015, vol. 21 (8) (supp.), pp. S110–S111. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.06.321.

3. 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, vol. 16, pp. 984–991. doi:10.1002/ejhf.139.

4. ESC GUIDELINES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*, 2016, vol. 18 (8), pp. 891–975. doi:10.1002/ejhf.592.

5. Jankowska E.A., Tkaczyszyn M., Drozd M., Ponikowski P. Monitoring of iron status in patients with heart failure. *Eur Heart J Suppl*, 2019, vol. 21 (Suppl M), pp. M32–M35. doi:10.1093/eurheartj/suz231.

6. Martens P., Nijst P., Verbrugge F.H. et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, midrange and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*, 2018, vol. 73 (2), pp. 115–123. doi:10.1080/00015385.2017.1351239.

7. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, vol. 29 (4), pp. 277–314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.

8. Nunez J., Domingues E., Ramon J.M., et al. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*, 2016, vol. 207, pp. 365–367. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.187.

9. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur. Heart J*, 2015, no. 36 (11), pp. 657–668. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.

10. WHO/NHD Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. A guide for program managers. Geneva: World Health Organization. 2008.

Контактная информация

Смирнова Марина Петровна – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии, Ярославский государственный медицинский университет, e-mail: msm76-743@yandex.ru