

Влияние терапии внутривенным карбоксималтозатом железа на динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Лапшин А. А.

Цель. Оценить динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНФВ) и дефицитом железа (ДЖ) после терапии карбоксималтозатом железа (ЖКМ).

Материал и методы. Критерии включения: фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$, ДЖ (ферритин < 100 нг/мл или ферритин $100-299$ нг/мл при коэффициенте насыщения трансферрина железом $< 20\%$), уровень гемоглобина от 100 до 140 г/л, масса тела > 70 кг, получение оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) в рекомендуемых дозах в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Российского общества кардиологов. Медиана возраста $67 \pm 11,7$ лет, 83% — мужчины, медиана ФВ ЛЖ 29% , медиана N-концевого промозгового натрийуретического пептида 315 нг/мл. Пациенты были рандомизированы методом конвертов. Первую группу составили 19 пациентов, получивших терапию 1500 мг ЖКМ внутривенно за 2 введения с интервалом в одну неделю между инъекциями в дополнение к ОМТ. Контрольную группу составили 16 пациентов, получавших ОМТ без назначения ЖКМ.

Всем пациентам проводили стандартное эхокардиографическое исследование, дополнительно определяли показатели неинвазивной миокардиальной работы ЛЖ непосредственно перед включением в исследование и через 3 мес.

Результаты. У первой группы пациентов на фоне терапии ЖКМ выявлено увеличение ФВ ЛЖ ($29,1 \pm 10,3$ vs $35,4 \pm 11,1$; $p=0,001$), систолической экскурсии фиброзного кольца митрального клапана ($1,2 (1;1,6)$ vs $1,5 (1,3;1,9)$, $p=0,001$), глобальной продольной деформации ЛЖ ($-7 (-5;-8)$ vs $-8 (-6;-11)$, $p=0,007$) и неинвазивных показателей миокардиальной работы (глобальный индекс миокардиальной работы (826 ± 314 vs 1041 ± 354), $p=0,0001$; глобальная конструктивная работа (1173 ± 388 vs 1435 ± 405), $p=0,0001$; эффективность глобальной работы ($85 (82;87)$ vs $86 (82;88)$, $p=0,017$)).

В группе ОМТ не было выявлено достоверных изменений изучаемых параметров.

Заключение. У пациентов с ХСНФВ и ДЖ, получавших ЖКМ, было выявлено достоверное увеличение систолической функции ЛЖ, включая неинвазивные индексы миокардиальной работы, по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, дефицит железа, миокардиальная работа.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ, зав.

кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР МИ, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Сафарова А. Ф. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ, ORCID: 0000-0003-2412-5986, Лапшин А. А.* — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ, ORCID: 0000-0002-4308-4764.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lapshin_aa@pfur.ru

ДЖ — дефицит железа, ЖКМ — карбоксималтозат железа, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, E — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, E/E' avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, деленное на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist — поворот, Torsion — скручивание, MAPSE — систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GAS — глобальная деформация площади, GRS — глобальная радиальная деформация, GWI — глобальный индекс работы, GCW — глобальная конструктивная работа, GWW — Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE — эффективность глобальной работы.

Рукопись получена 13.12.2022

Рецензия получена 02.01.2023

Принята к публикации 09.01.2023



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Лапшин А. А. Влияние терапии внутривенным карбоксималтозатом железа на динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5310. doi:10.15829/1560-4071-2023-5310. EDN JFDGEN

Influence of intravenous ferric carboxymaltose on non-invasive parameters of left ventricular myocardial work in patients with heart failure with reduced ejection fraction

Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Lapshin A. A.

Aim. To assess non-invasive parameters of left ventricular (LV) myocardial work in patients with heart failure with reduced ejection fraction (ChREf) and iron deficiency (ID) after ferric carboxymaltose (FCM) therapy.

Material and methods. There were following inclusion criteria: LV ejection fraction (EF) $\leq 40\%$; body > 70 kg, receiving best medical therapy (BMT) in recommended doses in accordance with the guidelines of the European Society of Cardiology and the Russian Society of Cardiology. Median age was $67 \pm 11,7$ years (men, 83%), while median LVEF and N-terminal pro-brain natriuretic peptide was 29% and 315 ng/ml, respectively. Patients were randomized by the envelope method. The first

group consisted of 19 patients who received therapy with intravenous FCM 1500 mg in 2 injections with an interval of one week between injections in addition to BMT. The control group consisted of 16 patients who received BMT without FCM. All patients underwent a standard echocardiography, and non-invasive LV myocardial work was assessed immediately before inclusion in the study and after 3 months.

Results. In the first group of patients receiving FCM therapy, an increase in LVEF ($29,1 \pm 10,3$ vs $35,4 \pm 11,1$; $p=0,001$), mitral annular plane systolic excursion ($1,2 (1;1,6)$ vs $1,5 (1,3;1,9)$, $p=0,001$), LV global longitudinal strain ($-7 (-5;-8)$ vs -8

(-6;-11), $p=0,007$) and non-invasive indicators of myocardial work (global work index (826 ± 314 vs 1041 ± 354), $p=0,0001$; global constructive work (1173 ± 388 vs 1435 ± 405), $p=0,0001$; global work efficiency (85 ($82;87$) vs 86 ($82;88$), $p=0,017$)).

There were no significant changes in the studied parameters in the BMT group.

Conclusion. Patients with HFref and ID treated with FCM showed a significant increase in LV systolic function, including non-invasive myocardial work parameters, compared with the control group.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, iron deficiency, myocardial work.

Relationships and Activities: none.

Эхокардиография (ЭхоКГ) является ключевым методом диагностики и оценки прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [1]. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — главный параметр, определяющий фенотипы СН, подходы к медикаментозному и аппаратному лечению [2]. Тем не менее этот показатель имеет ряд патофизиологических и методологических ограничений и высокую межоператорскую и интраоператорскую вариабельность [3]. В то же время ФВ ЛЖ значительно зависит от условий преднагрузки и постнагрузки и не является синонимом систолической функции ЛЖ. ФВ ЛЖ репрезентативна только для оценки работы циркулярного слоя волокон миокарда и не отражает функциональное состояние продольного и радиального слоёв.

Современная ЭхоКГ позволяет отслеживать особые зоны интереса — пятна (спекл-трекинг), и оценивать глобальную продольную деформацию миокарда (GLS) [4]. Вычисления по этой методике происходят в полуавтоматическом режиме, что снижает меж- и интраоператорскую вариабельность [5]. Дальнейшее развитие двухмерной спекл-трекинг привело к разработке методов неинвазивной оценки миокардиальной работы, учитывающих постнагрузку [6]. Появление трёхмерной спекл-трекинг позволило оценивать движения пятен, которые ранее были вне поля зрения двухмерного сечения; так стало возможным в дополнение к продольной деформации оценить циркулярную (GCS) и радиальную (GRS) деформации, а также скручивание (Twist, Torsion) ЛЖ [7]. В настоящее время проводится активное изучение преимуществ новых ЭхоКГ-методик и их валидация [8]. В будущем на их основе предполагается пересмотр фенотипов СН и формирование новых подходов к лечению [9].

Одной из распространённых сопутствующих патологий у пациентов с СН является дефицит железа (ДЖ), который ассоциирован со снижением качества жизни и худшим прогнозом [10]. Лечение с использованием карбоксимальтозата железа (ЖКМ) достоверно улучшает качество жизни и снижает риск

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Safarova A. F. ORCID: 0000-0003-2412-5986, Lapshin A. A.* ORCID: 0000-0002-4308-4764.

*Corresponding author: lapshin_aa@pfur.ru

Received: 13.12.2022 **Revision Received:** 02.01.2023 **Accepted:** 09.01.2023

For citation: Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Lapshin A. A. Influence of intravenous ferric carboxymaltose on non-invasive parameters of left ventricular myocardial work in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5310. doi:10.15829/1560-4071-2023-5310. EDN JFDGJN

повторных госпитализаций у пациентов с декомпенсацией СН [11]. Существуют данные об увеличении ФВ ЛЖ у пациентов с СН и ДЖ после терапии ЖКМ [12]. Актуальным является изучение влияния терапии ЖКМ на показатели деформации миокарда и неинвазивные индексы миокардиальной работы.

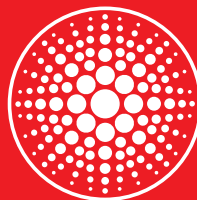
Цель исследования: оценить динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы ЛЖ у пациентов с хронической СН с низкой ФВ (ХСНнФВ) и ДЖ после терапии ЖКМ.

Материал и методы

Критерии включения: ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, ДЖ (ферритин < 100 нг/мл или ферритин $100-299$ нг/мл при коэффициенте насыщения трансферрина железом $< 20\%$), уровень гемоглобина от 100 до 140 г/л, масса тела > 70 кг, получение оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) в рекомендуемых дозах в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Российского общества кардиологов [10, 13]. Медиана возраста $67\pm 11,7$ лет, 83% — мужчины, медиана ФВ ЛЖ 29% , медиана N-концевого промозгового натрийуретического пептида 315 нг/мл. Пациенты были рандомизированы методом конвертов. Первую группу составили 19 пациентов, получивших терапию 1500 мг ЖКМ внутривенно за 2 введения с интервалом в одну неделю между инъекциями в дополнение к ОМТ. Контрольную группу составили 16 пациентов, получавших ОМТ без назначения ЖКМ.

Критерии невключения: гиперчувствительность к любому веществу в составе ЖКМ, приобретённое перенасыщение железом или гемотрансфузия в анамнезе, острый инфаркт миокарда в течение 180 дней до включения в исследование, тяжёлые пороки клапанов сердца, цирроз печени.

Всем пациентам выполнено стандартное физическое, лабораторное и инструментальное обследование при поступлении. Дополнительно определяли уровень гемоглобина, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом и железа сыворотки при включении в исследование и через 3 мес.



Железная защита полноценной жизни



**ВЫСОКОДОЗНЫЙ
внутривенный
препарат железа¹**



**ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ
комплекс железа¹**



**НЕДЕКСТРАНОВЫЙ
состав¹**



**1) Быстрый гематологический
ответ¹⁻⁴**

**2) Благоприятный
профиль переносимости
и безопасности^{1, 2, 4-6}**

**3) Убедительная
доказательная база⁷⁻³⁵**

**4) Может уменьшать симптомы СН^{36, 37}, улучшать
функциональные возможности^{36, 37}, переносимость
физических нагрузок^{37, 38} и качество жизни пациентов^{37, 39} с СН**

**5) Может снижать частоту госпитализаций и увеличивать
время до первой госпитализации пациентов с СН³⁹**

1. Funk F., et al. *Arzneim. Forsch.* 2010; 60 (6a): 345–53. 2. Neiser S., et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1185. 3. Beshara S., et al. *Br. J. Haematol.* 2003. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феринжект®, раствор для в/в введения 50 мг/мл, регистрационное удостоверение: ЛРС-008848/10 от 30.08.2010. 5. Toblli J.E., et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3631–40. 6. Toblli J.E. et al. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65: 354–60. 7. Anker SD et al. *NEJM.* 2009;361:2436–2448. 8. Ponikowski P et al. *Eur Heart J.* 2015;36:657–668. 9. Van Veldhuisen DJ et al. *Circulation.* 2017;136:1374–1383; 10. Ponikowski P et al. *The Lancet.* 2020;396(10266):1895–1904; 11. Kulnigg S et al. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182–1192; 12. Evstatiev R et al. *Clinical Gastro Hepatol.* 2013;11:269–277. 13. Evstatiev R et al. *Gastroenterol.* 2011;141(3):846–853. 14. Kulnigg-Dabsch S et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1609–1616. 15. Qunibi WY et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1599–1607. 16. Charytan C et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:953–964. 17. Onken JE et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:833–842. 18. Macdougall IC et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075–2084. 19. Ikuta K. et al. *Int J Hematol.* 2019;109(1):41–49. 20. Van Wyck DB et al. *Obstet Gynecol.* 2007;110:267–278. 21. Breyman C et al. *J Perinat Med.* 2017;45:443–453. 22. Seid MH et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):435.e1–7. 23. Van Wyck DB et al. *Transfusion.* 2009;49:2719–2728. 24. Favrat B et al. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e94217. 25. Breyman C et al. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 67–73. 26. Seid MH et al. *Anemia.* 2017;Article ID:9642027. 27. Allen RP et al. *Sleep Med.* 2011;12(9):906–913. 28. Trenkwalder C et al. *Mov Disord.* 2017;32(10):1478–1482. 29. Hedenus M et al. *Med Oncol.* 2014;31(12):302. 30. Bailie GR et al. *Hemodialysis Int.* 2010;14:47–54. 31. Geisser P and Banké-Bochta J. *Arzneim Forsch.* 2010;60(6a):362–372. 32. Barish CF et al. *Anemia.* 2012;Article ID:172104. 33. Hussain I et al. *Anemia.* 2013;Article ID:169107. 34. Onken JE et al. *Transfusion.* 2014;54:306–315. 35. Boomershine CS et al. *Rheumatol Ther.* 2018;5(21):271–281. 36. Anker S.D., et al. *NEJM* 2009; 361: 2436–48. 37. Ponikowski P, et al. *Eur Heart J* 2015; 36: 657–68. 38. Van Veldhuisen D.J., et al. *Circulation* 2017; 136: 1374–83. 39. Jankowska E.A., et al. *Eur Heart J.* 2021.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®

Регистрационный номер: ЛРС-008848/10. Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксимальтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями; лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: применение препарата Феринжект® противопоказано в следующих случаях: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); детский возраст до 14 лет. С осторожностью: препарат Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжект® у беременных женщин (II–III триместр). Побочное действие: нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10): гипофосфатемия, головная боль, головокружение, «приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакции в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпускющий контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, CH-9014 Ст. Галлен, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария); 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru. *Полная информация содержится в инструкции по применению.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

125047, Москва
ул. Бутырский Вал, д. 10
Тел.: +7 (495) 564-82-66
E-mail: info.mo@viforpharma.com
www.viforpharma.com

Трансторакальное ЭхоКГ исследование в двух- и трёхмерном режимах проводили на аппарате GE VIVID E90 (GE Healthcare, США) с дальнейшей постобработкой при помощи рабочей станции EchoPac™ (GE Healthcare, США).

При стандартном ЭхоКГ исследовании при рандомизации и через 3 мес. в двухмерном режиме измеряли индексированный объём левого предсердия, скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E), в режиме тканевого доплера, скорость септального раннедиастолического пика E', скорость латерального раннедиастолического пика E', максимальную скорость трикуспидальной регургитации. ФВ ЛЖ определяли в двухмерном режиме по методу Симпсона. Измеряли систолическую экскурсию митрального и трикуспидального кольца в M-режиме (MAPSE, TAPSE).

Для расчета показателей миокардиальной работы оценивали глобальную продольную систолическую деформацию с помощью методики speckle-tracking ЭхоКГ, определяли моменты открытия и закрытия митрального и аортального клапанов с помощью импульсноволнового доплера или визуально из трехкамерной верхушечной позиции. Перед проведением ЭхоКГ измеряли артериальное давление сфигмоманометром на плечевой артерии. С помощью методики построения кривых давление-деформация, входящей в программный пакет EchoPAC (GE Healthcare, США), рассчитывали следующие показатели миокардиальной работы ЛЖ (рис. 1):

1. Индекс глобальной работы (GWI) — вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, определяемая как площадь петли давление-деформация (мм рт.ст. %).

2. Глобальная конструктивная работа (GCW) — выполненная миокардом ЛЖ работа, способствующая изгнанию крови во время систолы (мм рт.ст. %). Конструктивная работа отражает укорочение кардиомиоцитов во время систолы и их удлинение в фазу изоволюмического расслабления.

3. Глобальная потерянная работа (GWW) — выполненная миокардом работа, которая не способствует изгнанию крови из полости ЛЖ (мм рт.ст. %). Отражает удлинение кардиомиоцитов во время систолы и их укорочение в фазу изоволюмического расслабления.

4. Эффективность глобальной работы (GWE) — отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ ($GCW/[GCW+GWW]$) (%) [14].

Для оценки показателей GLS, GCS, глобальной площади деформации (GAS), Twist и Torsion выполнялась регистрация трехмерных изображений с использованием матричного датчика 4V-D с частотой 25-50 кадр/с из апикальной четырехкамерной позиции с задержкой дыхания на выдохе. Далее проводился количественный анализ трехмерных изображе-

ний на рабочей станции EchoPac™ (GE Healthcare, США) с использованием программы 4DAutoLVQ.

GLS отражает процент укорочения волокон продольного слоя миокарда ЛЖ, GCS и GRS, соответственно. GAS — это параметр, который объединяет продольные и циркулярные деформации, он обратно пропорционален GRS (систолическое утолщение и диастолическое истончение). Twist определяется как разница между апикальной и базальной ротацией в градусах, а Torsion — как Twist, деленный на размер длинной оси ЛЖ (градус/см).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Медицинского института РУДН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ IBM SPSS Statistics 26.0 и MedCalc v16.4. Проверка на нормальность распределения выполнялась с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Для оценки значимости различий количественных переменных между группами в случае нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента, приведены средние значения и стандартное отклонение ($m \pm SD$); если данные не соответствовали нормальному распределению, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, приведены медианы и квартили (Me (IQR)). Для связанных выборок был использован непараметрический W-критерий Уилкоксона (ненормальное распределение) и T-критерий Стьюдента для связанных выборок (нормальное распределение). Для оценки значимости различий между качественными признаками были построены таблицы сопряженности и рассчитан χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. При корреляционном анализе был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена для ненормального распределения и коэффициент Пирсона для нормального. Методом логистической регрессии было рассчитано отношение шансов для выявления факторов риска. На основании полученных данных построены графики Forest Plot. Значение $p < 0,05$ считали статистически достоверным.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Изначально пациенты в группах достоверно не отличались по изучаемым ЭхоКГ параметрам (табл. 2).

При повторном исследовании через 3 мес. в группе ЖКМ отмечено значимое увеличение показателей ФВ ЛЖ, MAPSE, GLS, Twist, Torsion, GWI,

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	ЖКМ (n=19)	Контрольная группа (n=16)	p
Мужчины, n (%)	17 (90%)	12 (75%)	0,379
Возраст, лет	66,1±10,6	68,2±13,2	0,630
ИМТ, кг/м ²	27,2 (24,3;31)	26,6 (25,3;30,7)	0,731
ФП, n (%)	11 (58%)	8 (50%)	0,740
Ожирение, n (%)	5 (26%)	4 (25%)	1,000
СД 2 типа, n (%)	7 (37%)	7 (44%)	0,739
САД/ДАД, мм рт.ст.	120 (114;132)/70 (56;84)	115,1 (94;131)/70 (58;79)	0,333/0,806
Гемоглобин, г/л	128,8 (120,5-137)	134,5 (119,9-139,8)	0,567
Ферритин, нг/мл	48,5 (29-78,8)	27,6 (24,1-45)	0,056
КНТЖ, %	25±11	20±7	0,114
Сывороточное железо, мкмоль/л	13,4 (11,9-15,2)	10,7 (8,8-14,8)	0,117
Креатинин, мкмоль/л	96 (82;116)	106 (100;114,5)	0,095
Натрий, ммоль/л	143,1±3,9	146,9±5,1	0,019
Калий, ммоль/л	4,7±0,6	4,7±0,4	0,887
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,2;6,6)	5,8 (5,4;6,9)	0,683
NT-проBNP, пг/мл	139,1 (98,2;460,6)	353,3 (230,1;500)	0,161

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖКМ — карбоксимальтозат железа, ИМТ — индекс массы тела, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, NT-проBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Исходное сравнение ЭхоКГ показателей между группами ОМТ и ЖКМ

Показатель	ЖКМ, n=19	ОМТ, n=16	p
E, м/с	0,6 (0,5-0,9)	0,6 (0,5-0,7)	0,442
E/E' avg	10,8 (9,2-12)	10,2 (7,5-18,7)	0,739
ИОЛП, см ² /м ²	51,8 (41,5-61,6)	59,9 (48-65,3)	0,502
TRmax, м/с	2,7 (2-2,9)	2,6 (1,3-2,8)	0,806
Twist, град.	3 (2-4)	2,3 (-1-4,1)	0,161
Torsion, град./см	0,9 (0,1-1)	0,3 (0-0,9)	0,193
ФВ ЛЖ, %	29,1±10,3	29,5±5,7	0,907
MAPSE, см	1,2 (1;1,6)	1,2 (0,9;1,8)	0,961
TAPSE, см	1,7 (1,2;1,9)	1,5 (1,1;2)	0,589
GLS, %	-7 (-5;-8)	-7 (-5;-7)	0,217
GCS, %	-9 (-6;-12)	-8 (-5;-10,8)	0,257
GAS, %	-13,5±6	-11,3±5,3	0,247
GRS, %	20 (11;25)	14 (8,3;21)	0,23
GWl, мм рт.ст. %	826±314	631±259	0,092
GCW, мм рт.ст. %	1173±388	973±274	0,093
GWW, мм рт.ст. %	241 (113;316)	200 (157;282)	0,909
GWE, %	85 (82;87)	84 (70;87)	0,422

Сокращения: ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЖКМ — карбоксимальтозат железа, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ФВ — фракция выброса, E — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, E/E' avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, делённое на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist — поворот, Torsion — скручивание, MAPSE — систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GAS — глобальная деформация площади, GRS — глобальная радиальная деформация, GWl — глобальный индекс работы, GCW — глобальная конструктивная работа, GWW — Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE — эффективность глобальной работы.

GCW, GWE по сравнению с исходными значениями (табл. 3). В группе ОМТ значимых изменений изучаемых параметров выявлено не было.

По данным, полученным методом однофакторной логистической регрессии, установлено, что приём ЖКМ достоверно ассоциирован с улучшением

Таблица 3

Изменение показателей сердечной функции в группах ОМТ и ЖКМ

Показатель	ЖКМ, n=19		p	ОМТ, n=16		p
	День 0	3 мес.		День 0	3 мес.	
E	0,6 (0,5-0,9)	0,6 (0,4-0,8)	0,959	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,6-0,8)	0,108
E/E' avg	10,8 (9,2-12)	11,9 (7,3-13,6)	0,221	10,2 (7,5-18,7)	10,7 (8,9-11,9)	0,386
ИОЛП	51,8 (41,5-61,6)	58,9 (34,5-79,7)	0,723	59,9 (48-65,3)	59,4 (51,5-71,4)	0,088
TRmax	2,7 (2-2,9)	2,5 (1,9-2,8)	0,144	2,6 (1,3-2,8)	2,5 (1,8-2,8)	0,422
Twist	3 (2-4)	5 (3,9-8)	0,003	2,3 (-1-4,1)	2 (0-4,6)	0,592
Torsion	0,9 (0,1-1)	1 (0,8-1)	0,018	0,3 (0-0,9)	0,3 (0-0,8)	0,75
ФВ ЛЖ	29,1±10,3	35,4±11,1	0,001	29,5±5,7	30±6,8	0,754
MAPSE	1,2 (1;1,6)	1,5 (1,3;1,9)	0,001	1,2 (0,9;1,8)	1,0 (1,1;1,9)	0,411
TAPSE	1,7 (1,2;1,9)	1,3 (1,2;2)	0,505	1,5 (1,1;2)	1,4 (0,9;2)	0,674
GLS, %	-7 (-5;-8)	-8 (-6;-11)	0,07	-7 (-5;-7)	-5,5 (-4,3;-8,5)	0,952
GCS, %	-9 (-6;-12)	-8 (-7;-11)	0,866	-8 (-5;-10,8)	-6,5 (-3,8;-10,5)	0,346
GAS, %	-13,5±6	-14,8±5,3	0,166	-11,3±5,3	-11,7±5,2	0,323
GRS, %	20 (11;25)	18 (14;22)	0,777	14 (8,3;21)	14 (11,3;19,8)	0,438
GWI, мм рт.ст. %	826±314	1041±354	0,0001	631±259	643±367	0,706
GCW, мм рт.ст. %	1173±388	1435±405	0,0001	973±274	969±424	0,943
GWW, мм рт.ст. %	241 (113;316)	279 (137;301)	0,147	200 (157;282)	178 (158;321)	0,352
GWE, %	85 (82;87)	86 (82;88)	0,017	84 (70;87)	79 (68;88)	0,086

Сокращения: ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЖКМ — карбоксимальтозат железа, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ФВ — фракция выброса, E — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, E/E' avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, делённое на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist — поворот, Torsion — скручивание, MAPSE — систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GAS — глобальная деформация площади, GRS — глобальная радиальная деформация, GWI — глобальный индекс работы, GCW — глобальная конструктивная работа, GWW — Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE — эффективность глобальной работы.

Таблица 4

Однофакторная логистическая регрессия, демонстрирующая ассоциацию ЭхоКГ показателей с приёмом ЖКМ

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Exp(B)	p	95% ДИ
ФВ ЛЖ, %	0,172	0,339	8,5	0,017	1,458-49,539
MAPSE, см	1,925	0,806	6,857	0,017	1,412-33,289
TAPSE, см	1,173	0,903	3,231	0,194	0,551-18,956
GLS, %	1,572	0,788	4,815	0,046	1,027-22,571
GCS, %	1,785	0,791	5,958	0,024	1,263-28,099
GAS, %	2,110	0,779	8,25	0,007	1,79-38,014
GRS, %	1,562	0,731	4,767	0,033	1,137-19,977
GWI, мм рт.ст. %	3,239	0,945	25,5	0,001	4,004-162,381
GCW, мм рт.ст. %	1,889	0,902	6,611	0,036	1,129-38,697
GWW, мм рт.ст. %	-1,322	0,753	0,267	0,079	0,061-1,166
GWE, %	2,719	0,903	15,167	0,012	2,585-88,99
E/E' avg	-0,375	0,983	1,455	0,703	0,212-9,984
ИОЛП, см ² /м ²	1,327	0,719	3,771	0,065	0,921-15,438
TRmax, мс	1,204	0,738	3,333	0,103	0,785-14,156
Twist, град.	1,925	0,806	6,857	0,017	1,412-33,289
Torsion, град./см	1,417	0,741	4,125	0,056	0,965-17,63

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЖКМ — карбоксимальтозат железа, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ФВ — фракция выброса, E — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, E/E' avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, делённое на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist — поворот, Torsion — скручивание, MAPSE — систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GAS — глобальная деформация площади, GRS — глобальная радиальная деформация, GWI — глобальный индекс работы, GCW — глобальная конструктивная работа, GWW — Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE — эффективность глобальной работы.

систолической функции ЛЖ и неинвазивных параметров миокардиальной работы (табл. 4, рис. 1).

За 3 мес. наблюдения у пациентов в обеих группах не было выявлено нежелательных побочных явлений, связанных с приёмом препаратов железа, а также не было зафиксировано ухудшения течения СН.

Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов с ХСНнФВ и ДЖ на фоне лечения ЖКМ выявлено достоверное улучшение систолической функции ЛЖ, показателей деформации миокарда, параметра, связывающего систолическую и диастолическую функции ЛЖ — Twist и Torsion, и неинвазивных показателей миокардиальной работы. В группе ОМТ не было выявлено достоверных изменений изучаемых параметров. Ранее было продемонстрировано улучшение ФВ ЛЖ у пациентов с ХСНнФВ и ДЖ, принимавших ЖКМ (n=565) [12]. Данные об увеличении GLS у пациентов с ХСНнФВ и ДЖ после назначения ЖКМ были опубликованы в тезисе на конгрессе ESC 2022 (С. Benavent Garcia, FER-STRAIN STUDY). Данных по Twist и неинвазивным показателям миокардиальной работы мы не нашли в отечественной и мировой литературе.

Повышение Twist и Torsion имеют большую значимость. Они одновременно показывают, насколько скрутился ЛЖ в систолу, и косвенно — сколько кинетической энергии он накопил. Эта энергия в результате раскручивания в начале диастолы приводит к формированию в полости ЛЖ отрицательного давления и возникновению эффекта "присасывания". Чем сильнее скручивание ЛЖ, тем более выражен этот эффект в диастолу [15].

Преимуществом неинвазивных индексов миокардиальной работы является наличие поправки на постнагрузку (уровень систолического артериального давления) при вычислении. Могут иметь место ситуации, при которых, например, более высокий уровень постнагрузки при повторном исследовании у одного пациента приведёт к меньшим значениям ФВ ЛЖ и GLS. Неинвазивные индексы миокардиальной работы в данной ситуации учтут изменившиеся условия постнагрузки и позволят оценить "истинную" контрактильность миокарда. Известно, что неинвазивные индексы миокардиальной работы сильно коррелируют со значениями миокардиальной работы, полученными по инвазивной методике [6]. Ранее был опубликован ряд работ, в которых изучалось прогностическое значение неинвазивных индексов миокардиальной работы [16-18].

Железо является важным компонентом биохимических реакций, происходящих во всех клетках. При понижении его содержания в организме первыми страдают наиболее функционально активные клетки. В частности, считается, что ДЖ приводит

ФВ ЛЖ (p=0,017)
MAPSE (p=0,017)
TAPSE (p=0,194)
GLS (p=0,046)
GCS (p=0,024)
GAS (p=0,007)
GRS (p=0,033)
GWI (p=0,001)
GSW (p=0,036)
GWW (p=0,079)
GWE (p=0,012)
E/E' (p=0,703)
ИОЛП (p=0,065)
TRmax (p=0,103)
Twist (p=0,017)
Torsion (p=0,056)

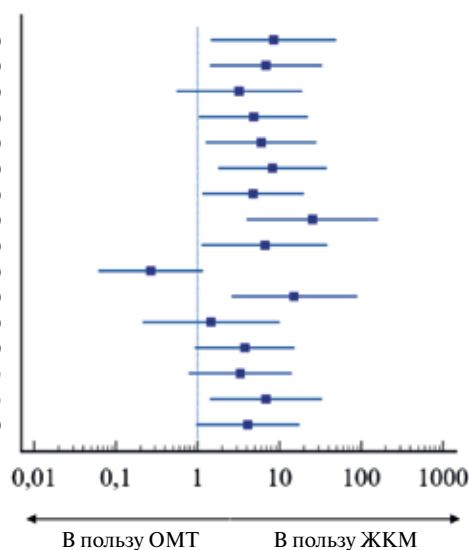


Рис. 1. Форест плот изменение показателей функции миокарда в группах ОМТ и ЖКМ.

Сокращения: ИОЛП — индекс объёма левого предсердия, ЖКМ — карбоксимальтозат железа, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ФВ — фракция выброса, E — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, E/E' avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, делённое на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist — поворот, Torsion — скручивание, MAPSE — систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GAS — глобальная деформация площади, GRS — глобальная радиальная деформация, GWI — глобальный индекс работы, GCV — глобальная конструктивная работа, GWW — Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE — эффективность глобальной работы.

к снижению функционирования кислородсвязывающего белка скелетных мышц и мышцы сердца — миоглобина, а также необходимого компонента дыхательной цепи — цитохрома С [19]. В сердце человека, экспериментально лишённого железа, развивается систолическая и диастолическая дисфункция, которая сопровождается дисфункцией митохондрий в кардиомиоцитах [20]. Таким образом, ДЖ напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов человека, нарушая митохондриальное дыхание, снижая истинную контрактильность миокарда и нарушая процессы его расслабления. Восстановление уровня внутриклеточного железа может обратить эти эффекты вспять [21].

В нашей работе мы не столкнулись с ситуацией, когда значительное повышение систолического артериального давления маскирует эффект лечения ЖКМ, но такие ситуации возможны. Поэтому целесообразно использовать неинвазивные индексы миокардиальной работы для оценки эффективности

лечения ЖКМ как наиболее чувствительные из существующих на данный момент методов ЭхоКГ.

Ограничения исследования. Ограничения нашего исследования связаны с небольшой выборкой пациентов, отсутствием слепой рандомизации и использования плацебо. Очевидна необходимость крупного рандомизированного клинического исследования, в котором бы изучали эффективность ЖКМ в отношении улучшения систолической функции ЛЖ, включая неинвазивные индексы миокардиальной работы.

Литература/References

- Pellikka PA, She L, Holly TA, et al. Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *JAMA Netw Open*. 2018;1(4):e181456. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1456.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364Monge.
- Spitzer E, Ren B, Zijlstra F, et al. The Role of Automated 3D Echocardiography for Left Ventricular Ejection Fraction Assessment. *Card Fail Rev*. 2017;3(2):97-101. doi:10.15420/cfr.2017.14.1.
- Risum N, Ali S, Olsen NT, et al. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(11):1195-203. doi:10.1016/j.echo.2012.08.007.
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185-91. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008.
- Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. A novel clinical method for quantification of left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. 2012;33(6):724-33. doi:10.1093/eurheartj/ehs016.
- Muraru D, Niero A, Rodriguez-Zanella H, et al. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional strain. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(1):101-17. doi:10.21037/cdt.2017.06.01.
- Park JJ, Mebazaa A, Hwang IC, et al. Phenotyping Heart Failure According to the Longitudinal Ejection Fraction Change: Myocardial Strain, Predictors, and Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e015009. doi:10.1161/JAHA.119.015009.
- La Canna G, Scarfo I. New and old echographic parameters in heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl L):L86-L92. doi:10.1093/eurheartj/suaa142.
- 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.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-48. doi:10.1056/NEJMoa0908355.
- López-Vilella R, Lozano-Edo S, Arenas Martín P, et al. Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):133-45. doi:10.1002/ehf2.13753.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Alekhin MN, Ivanov SI, Stepanova AI. Noninvasive assessment of left ventricular myocardial function in healthy individuals with echocardiography. *Medical Alphabet*. 2020;1(14):45-52. (In Russ.) Алехин М. Н., Иванов С. И., Степанова А. И. Неинвазивная оценка показателей миокардиальной работы левого желудочка у здоровых лиц при эхокардиографии. *Медицинский алфавит*. 2020;1(14):45-52. doi:10.33667/2078-5631-2020-14-45-52.
- Satriano A, Heydari B, Narous M, et al. Clinical feasibility and validation of 3D principal strain analysis from cine MRI: comparison to 2D strain by MRI and 3D speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(12):1979-92. doi:10.1007/s10554-017-1199-7.
- Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(7):H996-H1003. doi:10.1152/ajpheart.00191.2013.
- Hedwig F, Nemchyna O, Stein J, et al. Myocardial Work Assessment for the Prediction of Prognosis in Advanced Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:691611. doi:10.3389/fcvm.2021.691611.
- Wang CL, Chan YH, Wu VC, et al. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(3):348-56. doi:10.1093/ehjci/jeaa162.
- Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*. 2001;131(2S-2):568S-580S. doi:10.1093/jn/131.2.568S.
- Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):910-9. doi:10.1002/ejhf.1154.
- Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2475-91. doi:10.2147/DDDT.S55499.

Заключение

У пациентов с ХСНнФВ и ДЖ, получавших ЖКМ, было выявлено достоверное увеличение показателей систолической функции ЛЖ и неинвазивных показателей миокардиальной работы по сравнению с контрольной группой.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.