



Железен дефицит при сърдечна недостатъчност

Доц. д-р В. Сиракова

УМБАЛ – ДКЦ „Св. Марина“, гр. Варна

Железният дефицит е много често явление при болните със сърдечна недостатъчност. Той нарушава качеството на живот и определя по-лоша прогноза по отношение на хоспитализации и смъртност. Корекцията му има благоприятен клиничен ефект. Кардиолозите трябва да познават и рутинно да търсят и лекуват железен дефицит при болните със сърдечна недостатъчност, независимо от това дали имат или нямат анемия.

Ключови думи: сърдечна недостатъчност, железен дефицит, патофизиология, поведение

Железният дефицит (ЖД) е често състояние, което обикновено остава неразпознато докато не се развие желязодефицитна анемия. През последното десетилетие, имайки предвид многобройните жизненоважни функции на желязото, се работи активно върху неговото клинично значение и възможности за повлияване.

Желязото има решаващо значение в транспорта (хемоглобин) и складирането (миоглобин) на кислорода. С възможността си да преминава от двувалентен в тривалентен фери-йон и обратно, то се явява кофактор на окислителните ензими и катализатор на множество биохимични реакции. Затова желязото е абсолютно необходим микроелемент за метаболизма на всички тъкани и за поддържане на клетъчната енергия. От друга страна, във високи концентрации желязото е клетъчна отрова, поради което в човешкия организъм е налице строг регулаторен контрол на неговата хомеостаза^[3,5].

За разбирането на патофизиологията на ЖД и възможностите за неговото повлияване е необходимо припомняне на метаболизма на желязото в светлината на откритията от началото на века.

■ Метаболизъм на желязото

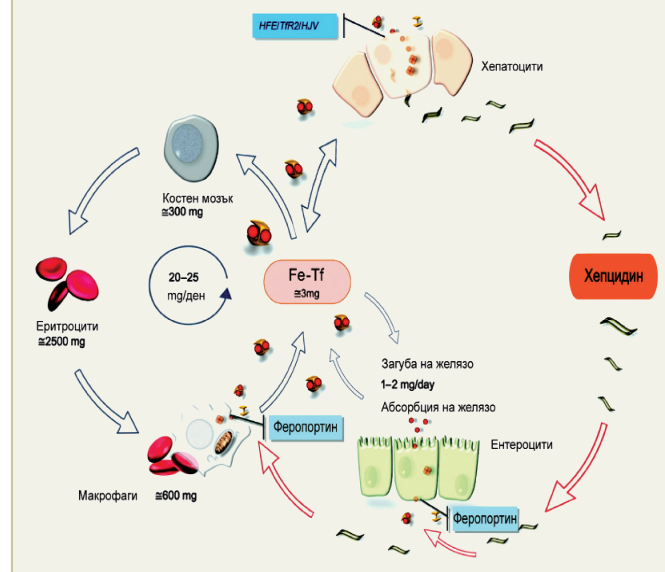
Общото количество желязо при възрастните мъже е около 3.8 g, а при жените – около 3 g, като 2-2.4 g са в хемоглобина, около 1 g, свързан в нетоксична форма с феритин, е отложен в депата (черен дроб, далак, костен мозък), а 3-4 mg циркулират в плазмата, свързани основно с транспортния белтък трансферин и съвсем малка част свързана с феритин. Количеството на желязото в организма се регулира чрез неговата абсорбция през дуоденалните ентероцити.

Загубата на желязо е само пасивна при десквамацията на кожата, излющването на епителни клетки и минимални кръвозагуби. В резултат, в норма се реализира абсорбция и загуба на 1-2 mg желязо дневно. Макрофагите на ретикуло-ендотелната система разграждат остарелите еритроцити, като желязото се връща в костния мозък за нуждите на еритропоезата^[1,5,6,11,13].

Системният метаболизъм на желязото се контролира основно от хепцидин и неговия рецептор феропортин, а вътреклетъчният – от комплекс желязо-регулирущи протеини. Хепцидинът е белтък, изграден от 25 аминокиселини, който се

ФИГУРА 1

Абсорбция и рециклиране на желязото (по 13.)



синтезира основно в хепатоцитите. За първи път е изолиран от урината през 2000 г. Представлява реактант на острата фаза на възпалението с антибактериална и антигъбичкова активност. Малко по-късно се установява, че той е основен регулатор в метаболизма на желязото^[5,9]. Циркулиращият хепцидин взаимодейства с феропортин-специфичен трансмембранен рецептор на таргетните клетки: ентероцити и макрофаги. Феропортинът е „влекачът“ на желязото от клетките към циркулацията. Причинявайки интернализация и деградация на феропортина, хепцидинът намалява чревната абсорбция и концентрацията на циркулиращото желязо и същевременно увеличава вътреклетъчните депа (Фиг. 1). Експресията на хепцидин от хепатоцитите подлежи на стриктна регулация с оглед оптимизиране и синхронизиране на метаболизма на желязото. Намаленото съдържание на желязо в депата, повишените нужди на еритропоезата и хипоксията са основните фактори, които потискат производството на хепцидин, докато възпалението има обратен ефект^[1,5,6,11,13].

■ Класификация и диагноза на желязния дефицит (ЖД)

В човешкия организъм съществуват два вида желязен дефицит. Абсолютният ЖД се характеризира с изчерпани желязни депа. При функционалния ЖД в организма има нормално количество желязо, но то е „заклучено“ в депата и не може да бъде изведено от там за нуждите на тъканите^[1,6].

Причините за ЖД са многобройни: кръвозагуба, недостатъчен подвоз във връзка с вида на храната или използване на лекарства, които интерферират с абсорбцията на желязото (напр. инхибитори на протонната помпа), бременност и кърмене, кръводаряване. При бактериалните възпаления ЖД представлява адаптивен механизъм за ограничаване на растежа на микроорганизмите. Той обаче е и усложнение на много хронични заболявания: ревматоиден артрит, възпалителни чревни заболявания, хронична бъбречна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност (СН), болест на Parkinson и др., независимо от това дали има или няма съпътстваща анемия^[5,6].

Симптомите на ЖД са многобройни, но неспецифични: слабост, умора, раздразнителност, крампи, косопад, чупливи нокти, синдром на Plummer Vinson, нарушен имунитет, пагофагия, синдром на неспокойните крака. В развитието си ЖД е най-честата причина за поява на анемия.

Лабораторната констелация за изследване на желязния метаболизъм включва серумно желязо, трансферин, тотален желязо-свързващ капацитет (ТЖСК) и феритин^[15]. Основните лабораторни показатели за дигностициране на ЖД са: феритин 100 µg/l (абсолютен дефицит) или феритин от 100 до 300 µg/l и сатурация на трансферина <20% (функционален дефицит)^[6,10,11,14].

■ Желязен дефицит при сърдечна недостатъчност

■ Честота

Желязният дефицит е често съпътстващо състояние при сърдечна недостатъчност, независимо от това дали има или няма анемия, дефинирана като хемоглобин под 13 g/dl при мъже и под 12 g/dl при жени. Честотата на ЖД при СН с потисната помпена функция варира от 26% до 37%, от 16% до 32% при болните без анемия и от 54% до 61% при болните с анемия^[4,5,8,10,13]. Наскоро публикуваният анализ върху 1 506 болни със СН от различни страни показва, че 50% от тях имат ЖД^[17]. Среща се по-често при възрастни, жени по-напреднала СН, по-високи нива на BNP, неврохормоните и проинфламаторните цитокини, ниско артериално налягане, съпътстваща бъбречна недостатъчност или захарен диабет. Обсъжда се възможността честотата на ЖД да е дори по-голяма от публикуваната, особено в амбулаторни условия, където обикновено се пропуска изследването на параметрите на желязния метаболизъм. Засега лисват големи проучвания върху ЖД при СН със запазена фракция на изтласкване^[2,10,11,12,17].

■ Причини и патофизиология

Желязният дефицит (респ. анемия) при СН може да се дължи на различни причини или техните комбинации. Той може да се развие при постепенно изчерпване на желязните депа в организма поради недостатъчно съдържание на желязо в храната, малабсорбция поради едем на дуоденалната лигавица, повишена кръвозагуба при използване на тромбоцитни антиагреганти или антикоагуланти. През последното десетилетие се появиха доказателства, че системното хронично възпаление, което характеризира синдрома на СН, играе съществена роля в патофизиологията на ЖД. Проинфламаторните цитокини TNF α, IL 1 и IL 6 потискат секрецията на еритропоетин от бъбрека и чувствителността на костния мозък към него, както и намаляват бионаличността на желязото. Има експериментални данни, че те стимулират и производството на хепцидин от хепатоцитите и именно чрез него реализират своя ефект върху хемопоезата^[2,6,7,10,11,12,17].

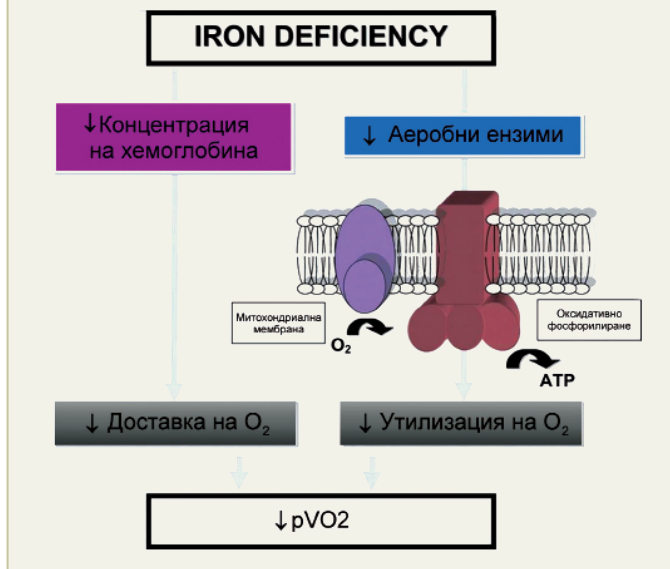
Желязният дефицит води както до намален подвоз, така и до намалена утилизация на кислорода в миокарда и скелетната мускулатура (Фиг. 2). За нормалната функция на митохондриите е необходимо желязо като кофактор на аеробните ензими за трансфер на електрони и за продукцията на АТР и енергия в клетката. Оксидативният капацитет на скелетната мускулатура е намален пропорционално на целия спектър на ЖД. Този механизъм съучаства в патогенезата на субективните оплаквания на болните от умора, задух и ограничен физически капацитет, които често не съответстват на камерната функция експериментални данни при плъхове показват, че при ЖД има повишен симпатиков тонус, повишени нива на ANP и BNP, левокамерна хи-



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 16

ФИГУРА 2

Ефект на ЖД върху еритропоезата и използването на O² (по 2.)



пертрофия и дилатация с белези на възпаление, увеличен екстрацелуларен матрикс и митохондриална дисфункция. Всичко това се реализира на фона на локално повишена експресия на еритропоетин и хепцидин. Така ЖД съучаства в прогресията на СН^[2,6,7,12].

■ Прогноза

Публикуваните през последното десетилетие обсервационни проучвания показват, че ЖД определя по-лошо качество на живот и по-висока смъртност при болните със СН. При многофакторен анализ ЖД (а не анемията) остава самостоятелен предиктор за смърт (отношение на риска 1.42/1.58), независим от другите общоприети предиктори, като NYHA клас, ниво на NT proBNT, вкл. анемия^[4,10,12].

■ Възможности за терапевтично повлияване

През 2001 г. *Silverberg и съавт.* публикуват първите положителни резултати от лечението на анемията при СН. В рандомизирано проучване при 32 болни (със СН III IV NYHA клас и лекостепенна анемия, среден срок на наблюдение 8.2 месеца) те прилагат комбинирано лечение с еритропоетин субкутанно и желязо интравенозно. Установяват подобрене на функционалния капацитет, увеличаване на ФИ, намаляване на дозата на диуретика и скъсяване на болничния престой^[15].

В следващите години приложението на желязо остава на заден план и доколкото се практикува, е само с перорални форми. Няколко проучвания с приложение само на еритропоетин дадоха основание да се допуска благоприятен ефект върху качеството на живот. Наскоро публикуваните резултати от най-голямото многоцентрово рандомизирано, пла-

цебо-контролирано проучване с Darbopoetin alfa (RED-HF trial) обаче опровергаха тази теза. Проучването включва 2 278 болни със систолна СН и лека до умерена анемия при среден срок на наблюдение 28 месеца. Данните показват липса на благоприятен ефект по отношение на смъртност и хоспитализация, като същевременно достоверно се увеличава рискът от тромбоемболични усложнения^[16].

Предвид голямата честота на ЖД при СН в последното десетилетие вниманието отново е насочено към лечението с желязо. Различни соли на желязото (сулфат, фумарат, сукцинат, глюконат) са използвани за лечение на ЖД с незадоволителен ефект и поносимост. През последното десетилетие се тестват съвременни колоидални форми за венозно приложение, които не съдържат декстран и не причиняват анафилактична реакция, като същевременно осигуряват бавно освобождаване на биоактивното желязо. През 2008 г. *Okonko и съавт.*^[14] съобщават за подобряване на симптоматиката и физическия капацитет при 16-седмично приложение на Ferrous sucrose при 35 болни със СН и нарушен железен метаболизъм, като ефектът е бил по-изразен при тези от тях, които имат анемия (FERRIC-HF Trial). Една година по-късно *Anker и съавт.* публикуват резултатите от рандомизираното, плацебо-контролирано проучване за приложение на Ferric carboxymaltose (FAIR-HF Trial). Наблюдавани са 459 амбулаторни болни със систолна СН и ЖД, със и без анемия. Количеството желязо, което трябва да получи отделният пациент се изчислява по формула, включваща телесното тегло и изходния хемоглобин. В активната група е постигнато значително подобрене на качеството на живот и на NYHA-класа и увеличаване на разстоянието при 6 мин. тест с ходене, както и тенденция за намаляване на първата рехоспитализация, при много добра поносимост. Подобреното в качеството на живот е еднакво при болните със и без анемия. Този факт дава основание да се допусне, че ЖД е значима съпътстваща коморбидност при СН, която трябва да се лекува независимо от това дали има анемия^[2,8,11]. ■

КНИГОПИС:

- Anderson GI, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25:129-135.
- Anker SD, Colet JC, Filippatos G et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448.
- Cairo G, Benuzzi F, Recalcati S. A precious metal: iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr* 2006; 1:25-39.
- Costello JG, Colet JC. Iron Deficiency and Anemia in Heart Failure: Understanding the FAIR-HF Trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:1159-1162.
- Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends in Cell Biol* 2007; 17 (2):93-100.
- Ebner N, Haehling S. Iron Deficiency in Heart Failure: A Practical Guide. *Nutrients* 2013; 5:3730-3739.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Failure* 2012; 14:803-869.
- 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: 1267-1276.
- Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem* 2002; 277:37597-603.
- Jankowska EA, Rozentny P, Witkowska A et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31: 187201880.
- Jankowska EA, Haehling S, Anker S et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013; 34:816-826.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; 165:575-582.
- Kroot JJC, Tjalsma H, Fleming RE. HePCidin in Human Iron Disorders: Diagnostic Implication. *Clin Chem* 2011; 57: 1650-1669.
- Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T et al. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients with Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *J Am Coll Card* 2008; 51:103-112.
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1775-1780.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS et al. Treatment of anemia with darbepoetinalfa in systolic heart failure (The RED-HF study). *N Engl J Med* 2013; 368:1210-1219.
- Tang YD, Katz SD. Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology, Clinical Correlates and Treatment Options. *Circul* 2006; 113:2452-2461.

ПРОДЪЛЖАВА НА СТР. 16