



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-85-101  
УДК [616.131-008.331.1-06:616.155.194.8]-07-085.31  
EDN: CNTQPX



К.В. Балькина<sup>1</sup>, Т.В. Павлова<sup>1,2</sup>, Д.В. Дупляков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>— ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер  
им. В.П. Полякова, Самара, Россия

<sup>2</sup>— ГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет  
Минздрава России, Самара, Россия

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: БЫСТРЫЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

K.V. Balkina<sup>1</sup>, T.V. Pavlova<sup>1,2</sup>, D.V. Duplyakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>— V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

<sup>2</sup>— Samara State Medical University, Samara, Russia

## Iron Use in Patients with Pulmonary Hypertension: A Rapid Systematic Review

### Резюме

Дефицит железа широко распространён у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последние годы активно изучается коррекция дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью для улучшения прогноза и течения заболевания. В настоящее время работ, посвящённых изучению применения препаратов железа у пациентов с лёгочной гипертензией, не так много. Целью нашего обзора явилось изучение возможности использования парентеральных препаратов железа у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией для улучшения симптоматики и прогноза. В окончательный анализ вошли 5 публикаций. По результатам представленных исследований после применения препаратов железа у всех пациентов нормализовались лабораторные данные, характеризующие дефицит железа, повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшилось качество жизни. При этом по показателям инструментальных исследований параметры были без динамики, катетеризация правых отделов сердца также показала отсутствие влияния на гемодинамические критерии. Во всех исследованиях препараты железа хорошо переносились, серьезных побочных явлений выявлено не было, что подтверждает возможность широкого применения лекарственных средств данной группы. Своевременная диагностика и лечение анемии и скрытого железодефицита у пациентов с легочной гипертензией профилактируют прогрессирование заболевания. Однако в настоящее время в реальной клинической практике парентеральные препараты железа у пациентов со скрытым его дефицитом используются редко, вследствие чего необходима активная разъяснительная работа среди практикующих врачей с целью расширения использования данного вида лечения.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, железодефицит, анемия, карбоксиматозат железа

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.08.2024 г.

Одобрена рецензентом 24.12.2024 г.

Принята к публикации 05.02.2025 г.

**Для цитирования:** Балькина К.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: БЫСТРЫЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(2): 85-101. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-85-101. EDN: CNTQPX

### Abstract

Iron deficiency is widespread in patients with cardiovascular disease. In recent years, the correction of iron deficiency in patients with chronic heart failure has been actively studied to improve the prognosis and course of the disease. Currently, there are not many studies on the use of iron preparations in patients with pulmonary hypertension. The aim of our review was to explore the possibility of using parenteral iron preparations

in patients with pulmonary arterial hypertension to improve symptoms and prognosis. The final analysis included 5 publications. According to the results of the presented studies, after the use of iron preparations, laboratory data characterizing iron deficiency were normalized in all patients, exercise tolerance increased, and the quality of life improved. At the same time, according to the indicators of instrumental studies, the parameters were without dynamics, catheterization of the right heart also showed no effect on hemodynamic criteria. In all studies, iron preparations were well tolerated, no serious side effects were detected, which confirms the possibility of widespread use of drugs of this group. Timely diagnosis and treatment of anemia and latent iron deficiency in patients with pulmonary hypertension prevent disease progression. However, at present, in real clinical practice, parenteral iron preparations are rarely used in patients with latent iron deficiency, as a result of which active outreach among practitioners is necessary in order to expand the use of this type of treatment.

**Key words:** *pulmonary arterial hypertension, iron deficiency, anaemia, Ferric carboxymaltose*

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.08.2024

Reviewer approved 24.12.2024

Accepted for publication on 05.02.2025

**For citation:** Balkina K.V., Pavlova T.V., Duplyakov D.V. Iron Use in Patients with Pulmonary Hypertension: A Rapid Systematic Review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 85-101. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-85-101. EDN: CNTQPX

NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, TSAT — сатурация трансферрина, ВПС — врожденные пороки сердца, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ЭХОКГ — эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

## Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (срДЛА)  $>20$  мм рт. ст. в покое, измеренного при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1, 2].

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это прекапиллярная форма ЛГ при отсутствии заболеваний лёгких, хронической тромбоэмболии в систему лёгочной артерии, других редких болезней (группа V) в качестве возможных причин повышения давления в лёгочной артерии. Прекапиллярная ЛГ — гемодинамический вариант ЛГ при срДЛА  $>20$  мм рт. ст., давлении заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст., легочном сосудистом сопротивлении (ЛСС)  $>2$  единиц (ЕД) Вуда [3]. ЛАГ классифицируется на идиопатическую, наследственную, вызванную лекарственными средствами и токсинами, ассоциированную с другими заболеваниями (например, врожденные пороки сердца (ВПС); системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ); портальная гипертензия; инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека; шистосомоз), легочную веноокклюзионную болезнь / легочный капиллярный гемангиоматоз; персистирующую ЛАГ новорожденных.

ЛГ является частой клинической проблемой, которая встречается примерно у одного процента населения мира. Ее распространенность увеличивается с возрастом, о чем свидетельствуют эпидемиологические данные, согласно которым в возрастной группе старше 65 лет около 10% людей страдают ЛГ [4].

В последнее время внимание практикующих врачей привлекла связь анемии вследствие измененного гоме-

остаза железа и патофизиологии различных форм ЛГ. Проведенные исследования показали, что лечение железодефицита с клинически выраженной анемией или без нее при заболеваниях, осложненных ЛГ, включая застойную сердечную недостаточность, улучшало толерантность пациентов к физической нагрузке, качество их жизни, снижало частоту госпитализаций и смертность, причем независимо от наличия или отсутствия клинических признаков анемии [5–6, 18].

Оценка групп пациентов с ЛГ демонстрирует высокую частоту железодефицита как с клинически выраженной анемией, так и без нее — примерно у 40–60% пациентов с данной патологией выявляют скрытый железодефицит, треть всех пациентов с ЛГ страдают клинически выраженной анемией [7, 8]. Интересно, что как латентный железодефицит, так и клинически выраженный, существенно влияют на заболеваемость и смертность данной категории пациентов [7, 9]. Имеющаяся научная информация свидетельствует о значительной роли метаболизма железа в патогенезе и клиническом исходе как пре-, так и посткапиллярной ЛГ [5, 9, 10, 18].

Взаимосвязь между дефицитом железа и ЛАГ изучена недостаточно. В настоящее время в качестве основных патологических механизмов дефицита железа при ЛАГ рассматриваются гипоксия, воспаление, функциональные изменения мышечных клеток легочной артерии. Воздействие гипоксии может вызвать сужение легочных сосудов, что приводит к повышению систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Кроме того, вызванные гипоксией вазоконстрикция и ЛГ могут быть усилены хелатированием железа у здоровых взрослых [11]. Легочная гипертоническая

реакция, вызванная высотной гипоксией, может быть прекращена инфузией железа, уменьшая СДЛА на 6 мм рт.ст. у жителей на уровне моря. У пациентов с хронической горной болезнью, подвергавшихся снижению уровня железа путем венесекции, наоборот, наблюдалось увеличение СДЛА на 25 % [12]. Предполагается, что дефицит железа, по аналогии с гипоксией, увеличивает СДЛА, что может частично объяснить патогенез ЛАГ [13]. В исследовании, опубликованном в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences* (Lakhal-Littleton S., Crosby A., Frise M.C. et al., 2019) сообщалось о прямой причинно-следственной связи между анемией и ЛАГ [14]. Авторы показали, что внутриклеточный дефицит железа в гладкомышечных клетках легочной артерии (pulmonary arterial smooth muscle cell-PASMCs) приводит к увеличению концентрации эндогенного вазоконстриктора эндотелина-1, который, как известно, повышен у пациентов с ЛАГ [15]. Кроме того, авторы предоставили доказательства того, что нарушение регуляции этого клеточно-автономного пути может быть этиологическим фактором семейной ЛАГ. Действительно, гладкомышечные клетки легочной артерии у пациентов с мутациями в рецепторе костного морфогенетического белка 2 (наследственная ЛАГ) снижали экспрессию гепсидина и внутриклеточные уровни железа, и увеличивали уровни ферропортина и эндотелина-1 [14]. Клинические данные подтверждают, что дефицит железа распространен и коррелирует со снижением толерантности к физической нагрузке как у пациентов с идиопатической, так и с наследственной формами ЛАГ [16].

Примечательно, что у пациентов с легочной гипертензией развиваются различные формы нарушения гомеостаза железа и анемий [7]. К ним относятся железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний и другие более сложные виды анемии, такие как комбинация нескольких форм. Ведение такого пациента представляет собой сложную диагностическую и терапевтическую задачу для клинициста, поскольку точная классификация анемии может быть затруднительной, а рекомендации по лечению в случае комбинации различных видов анемий до сих пор недоступны.

**Цель настоящего обзора** — изучить возможность использования парентеральных препаратов железа у пациентов с ЛАГ для улучшения симптоматики и прогноза.

## Поиск публикаций и отбор исследований

При формировании алгоритма поиска информации мы исходили из требований для подготовки систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA). В базе данных PubMed был проведен поиск публикаций на английском языке за период с 2014 года по 2024 год (последнее обращение 23 июня 2024 года). Тезисы докладов, монографии, клинические случаи или их серии в анализ не включались. Поиск исследований проводился с использованием ключевых слов (MeSH)

и логистических операторов по следующим ключевым словам: (pulmonary arterial hypertension) AND (iron deficiency) AND (anemia) AND (ferric carboxymaltose). Критериям первичного отбора соответствовали 5 публикаций, которые и вошли в окончательный анализ [17-21].

Для улучшения наглядного восприятия материала на основе представленных исследований наиболее важные результаты исследований визуализированы.

## Результаты

**В исследовании Viethen T. и соавторов**, опубликованном еще в 2014 году [17], приняло участие 40 человек. Диагноз ЛАГ был подтвержден КПОС у всех пациентов (срДЛА  $\geq 25$  мм рт.ст. и ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт.ст.). В первую группу вошли 20 пациентов с ЛАГ, имевших проявления железодефицита. Из них 12 пациентов было с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ); 1 пациент — с наследственной ЛАГ; 4 пациента — с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ; 3 пациента — с ЛАГ, ассоциированной с ВПС. Группу сравнения составили 20 пациентов с ЛАГ, не имевших дефицита железа и не получавших препараты железа. Во второй группе были следующие пациенты: ИЛАГ — 13 человек; 1 человек с наследственной ЛАГ; 6 человек с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ. Группы были однородны по полу, возрасту, генезу ЛАГ, характеру и продолжительности лечения, сопутствующим заболеваниям и гемодинамическим параметрам. В обеих группах пациенты соответствовали 2-3 функциональному классу по ВОЗ и находились на стабильной ЛАГ-специфической терапии. В течение всего периода исследования ЛАГ-специфическая терапия и использование диуретиков оставались стабильными. У пациентов определяли сывороточное железо, ферритин и сатурацию трансферрина (TSAT), также оценивали средний объем эритроцита и уровень гемоглобина, С реактивного белка (СРБ), креатинина и N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP). Для оценки эффективности проводили тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ); эхокардиографию (ЭХОКГ) с определением площади правого предсердия, конечного диастолического размера правого желудочка, индекса TAPSE (систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца), скорости трикуспидальной регургитации; кардиопульмональный тест; пациенты заполняли опросник для оценки качества жизни (SF — 36). У пациентов первой группы присутствовал значительный дефицит железа при отсутствии выраженного воспаления (СРБ  $< 25$  мг/л). Клинически выраженной анемии у этих пациентов не отмечалось, хотя уровни гемоглобина составляли  $12,0 \pm 0,6$  против  $14,6 \pm 0,4$  г/дл ( $p=0,001$ ), а средний объем эритроцита —  $80,0 \pm 1,8$  против  $87,3 \pm 1,0$  фл ( $p=0,002$ ) для пациентов 1 и 2 групп соответственно.

Препарат карбоксимальтозат железа вводили однократно по схеме до 1000 мг, но не более 15 мг/кг массы тела (средняя дозировка составила 925 мг). Длительность наблюдения составила 8 недель. У пациентов с железодефицитом применение препаратов железа

привело к заметному увеличению показателей, характеризующих гомеостаз железа (сывороточное железо:  $5,7 \pm 0,4$  до и  $11,1 \pm 1,1$  мкмоль/л после лечения (рис.1а); ферритин:  $29,3 \pm 6,3$  до и  $145,2 \pm 25,4$  мкг/л после лечения (рис.1б), TSAT  $7,5 \pm 0,7$  до и  $19,3 \pm 2,3$  % после лечения (рис.1в), все  $p \leq 0,001$ ). При этом пациенты, получавшие карбоксимальтозат железа, продемонстрировали увеличение дистанции Т6МХ на 37,7 метра с  $346,5 \pm 28,3$  до  $374,0 \pm 25,5$  метров (рис.1г) ( $p=0,007$ ), тогда как в контрольной группе, не получавшей препаратов железа, существенных изменений обнаружено не было (Т6МХ  $389,9 \pm 25,3$  и  $379,6 \pm 26,2$  метров исходно и после терапии, соответственно,  $p=н.д.$ ). Положительная динамика клинико-лабораторных показателей также сопровождалась улучшением качества жизни (оценка SF-36 с  $44,3 \pm 3,7$  до  $50,6 \pm 3,6$ ;  $p=0,01$ ).

Лечение карбоксимальтозатом железа переносилось хорошо, только у двух пациентов возникли побочные эффекты, не потребовавшие госпитализации (гриппоподобный синдром и изменения цвета кожи в месте инъекции).

**Исследование Ruiter G. с соавторами** [18] было проведено на базе отделения пульмонологии Университетской Клиники в Амстердаме, по дизайну было нерандомизированным плацебо неконтролируемым. Всего было включено 18 пациентов с ИЛАГ и дефицитом железа. Исследование проходило с января 2011 года по январь 2013 года. У всех пациентов были выполнены Т6МХ, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, кардиопульмональное тестирование, оценка функции внешнего дыхания, оценка качества жизни. Три пациента из основной группы не завершили исследование: у 1 участника возник пароксизм трепетания предсердий, 1 пациент отозвал информированное согласие, 1 пациенту потребовалось введение эритропоэтина.

Включенным в исследование пациентам было введено 1000 мг препарата карбоксимальтозата железа. В целом терапия переносилась удовлетворительно, однако у 2 пациентов возникли головные боли во время инфузии, купированные пациентами самостоятельно [18]. Уровни железа, ферритина, насыщения трансферрином после использования карбоксимальтозата железа повысились: железо с  $9,6 \pm 4,8$  до лечения до  $16,1 \pm 6,1$  мкмоль/л после лечения,  $p < 0,05$  (рис.2а); ферритин с  $44 \pm 79$  до лечения до  $199 \pm 225$  мкг/л после лечения,  $p < 0,05$ , (рис.2б); TSAT с  $13,6 \pm 6,7$  % до лечения до  $27,3 \pm 13,4$  % после лечения,  $p < 0,001$  (рис.2в).

При этом NT-proBNP не показал значимой динамики ( $1,339 \pm 2,545$  против  $1,753 \pm 4,559$  пг/мл,  $p=н.д.$ ). Уровень гепсидина оставался после лечения низким ( $4,5 \pm 4,5$  против  $6,6 \pm 4,4$  нг/мл,  $p=н.д.$ ). По результатам Т6МХ динамика также отсутствовала ( $409 \pm 110$  м до и  $428 \pm 94$  м после;  $p=0,07$  (рис.2г)), но улучшилась субъективная переносимость физических упражнений. Также не было выявлено существенных изменений при проведении кардиореспираторного тестирования — максимальная рабочая нагрузка составила  $55 \pm 23$  Вт против  $59 \pm 27$  Вт ( $p=н.д.$ ); пиковое поглощение кислорода было  $0,97 \pm 0,22$  л/мин против

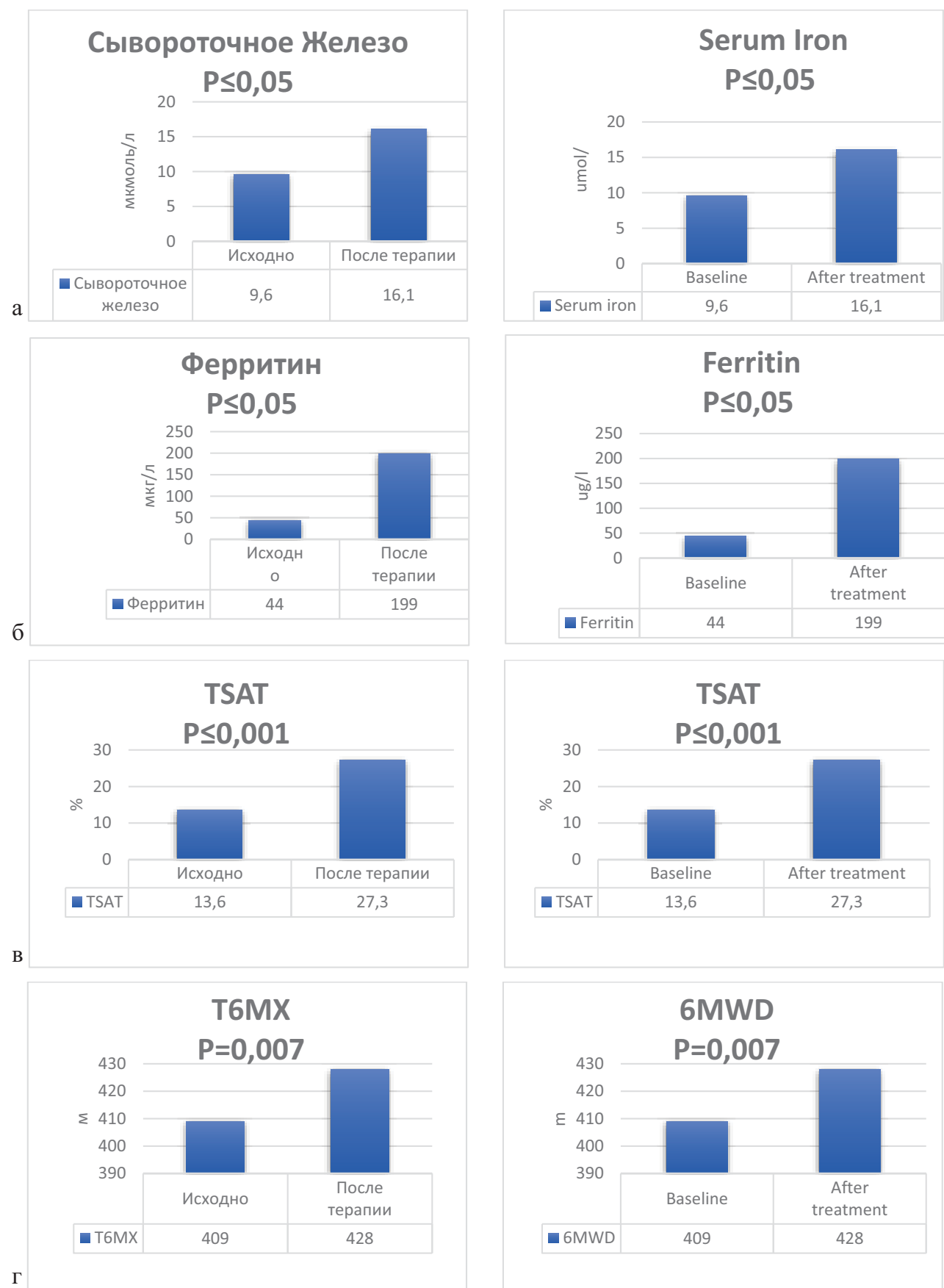
$0,97 \pm 0,26$  л/мин ( $p=н.д.$ ); при этом увеличилось время для достижения анаэробного порога ( $175 \pm 33$  с против  $238 \pm 43$  с;  $p < 0,001$ ). Повысилась толерантность к физической нагрузке ( $269 \pm 89$  с против  $405 \pm 210$  с;  $p < 0,001$ ), и пациенты смогли на 51 % времени дольше поддерживать физическую активность на субмаксимальном уровне. Отмечалось улучшение качества жизни по опроснику SF-36 ( $47 \% \pm 19$  против  $56 \% \pm 19$  %;  $p < 0,05$ ). При этом данные КПОС и ЭхоКГ остались на прежнем уровне: сердечный индекс ( $2,8 \pm 0,9$  л/мин/м<sup>2</sup> против  $2,5 \pm 0,8$  л/мин/м<sup>2</sup>,  $p=н.д.$ ); фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $62 \% \pm 12$  против  $59 \% \pm 14$  %, ПЖ —  $40 \% \pm 21$  % против  $39 \% \pm 21$  % ( $p=н.д.$ ). Индексы массы миокарда правого и левого желудочков оставались также без значимой динамики (ЛЖ:  $59 \pm 15$  г/м<sup>2</sup> до против  $62 \pm 17$  г/м<sup>2</sup> после; ПЖ:  $51 \pm 29$  г/м<sup>2</sup> до против  $56 \pm 31$  г/м<sup>2</sup> после;  $p=н.д.$  в обоих случаях). Параметры спирометрии не изменялись.

В рамках исследования двенадцати пациентам была выполнена биопсия четырехглавой мышцы плеча, у двоих пациентов материал был не пригоден для анализа. Исследование остальных 10 образцов биопсии показало, что концентрация миоглобина составила  $0,34 \pm 0,17$  мМ до и  $0,44 \pm 0,11$  мМ после введения препарата железа ( $p < 0,05$ ); митохондриальная окислительная способность составляла  $0,06 \pm 0,01$  нмоль/мм<sup>3</sup> /с до и  $0,09 \pm 0,02$  нмоль/мм<sup>3</sup> /с после лечения ( $p < 0,05$ ). Количество капилляров на миоцит в четырехглавой мышце было схожим после терапии ( $1,0 \pm 0,4$  капилляр /миоцит до и  $1,2 \pm 0,2$  капилляр/миоцит после;  $p=0,37$ ).

**Blanche C. с соавторами** [19] изучали возможности внутривенного введения препарата карбоксимальтозат железа у пациентов с цианозом, вызванным ВПС как с легочной гипертензией, так и без нее. В ретроспективное исследование вошли данные пациентов, которые наблюдались в период с августа 2009 года по апрель 2015 года и получали инъекции препарата железа. Критерием определения цианоза было снижение периферического насыщения кислородом  $\leq 90$  % в состоянии покоя или во время физической нагрузки. Всего было включено 142 пациента, из них мужчин — 55 (38,7 %), средний возраст  $51,3 \pm 17,6$  лет. Синдром Эйзенменгера был диагностирован у 41 пациента (48,8 %), ЛАГ, ассоциированная с ВПС, наблюдалась у 27 пациентов (19 %), ВПС с цианозом без ЛАГ — у 16 пациентов (11,3 %), легочная гипертензия без ВПС — у 58 пациентов (40,8 %). Большинство пациентов (116 человек, 88,5 %), имели третий и выше функциональный класс (ФК) ЛГ (ВОЗ), средняя сатурация кислорода при первом осмотре составляла 86 % (80,0 % — 90,0 %). У пациентов с синдромом Эйзенменгера была отмечена самая низкая сатурация кислорода крови — 82,0 % (75,0 %-86,0 %), но только два пациента (4,9 %) находились на долгосрочной кислородотерапии. Подавляющее большинство пациентов получали ЛАГ-специфическую терапию (104 человека, 73,2 %) во время первого введения железа. 66 участников исследования (46,8 %) получали антикоагулянты. Среди пациентов с синдромом Эйзенменгера более половины (17 человек, 58,5 %) антикоагулянты не принимали.







Согласно дизайну исследования, всем пациентам вводился карбоксимальтозат железа в дозе 500–1000 мг. Учитывая более высокие требуемые значения гемоглобина для пациентов с синдромом Эйзенменгера, доза препарата железа и кратность его введения для данной группы пациентов зависела от показателя оптимальной (прогнозируемой) концентрации гемоглобина, рассчитанной по авторской формуле, предложенной Broberg et al., 2011 год [27]. При этом было установлено, что исходно реальная концентрация гемоглобина у лиц, включенных в исследование, была ниже в среднем на  $4,3 \pm 3,9$  г/дл по сравнению с оптимальной. Это различие увеличивалось с ростом теоретической оптимальной концентрации ( $0,98$  г/дл реальной концентрации к  $1$  г/дл с оптимальной,  $95\%$  доверительный интервал:  $0,72$ – $1,25$ ,  $p < 0,0001$ ), в то время как не было найдено связи с уровнем базового ферритина ( $p=0,62$ ) или TSAT ( $p=0,31$ ). Первый раз карбоксимальтозат железа в дозе 500 мг был введен 163 пациентам ( $81,1\%$ ), а 1000 мг — 37 пациентам ( $8,4\%$ ). Для достижения оптимального уровня гемоглобина повторное введение препарата железа потребовались 59 пациентам ( $29,4\%$ ), при этом 24 человека ( $11,9\%$ ) получили больше, чем две инфузии за период исследования. Пациенты с синдромом Эйзенменгера чаще нуждались в повторных введениях препарата железа по сравнению с другими группами: 29 ( $41,4\%$ ) против 30 ( $22,9\%$ ),  $p=0,01$ . Среднее время между первой и второй инфузиями составило  $11,6$  ( $4,4$ – $25,4$ ) месяцев. В настоящее время формула (Broberg et al., 2011) широко не используется в клинической практике для оценки тяжести дефицита железа или принятия решения о дозе препаратов железа. Однако ее применение может быть полезным при расчете требуемой дозы препарата железа: средняя оптимально-фактическая разница гемоглобина составила  $2,75 \pm 3,08$  г/дл в группе получивших 500 мг против  $7,23 \pm 3,80$  г/дл у пациентов с большей дозой,  $p=0,0005$ .

В течение всего периода исследования не было выявлено ни одного серьезного побочного эффекта на введение препарата. У двух пациентов появилась сыпь, которую лечили антигистаминными средствами. У одного пациента во время инфузии железа развились проходящие неврологические симптомы (нарушение речи и слабость в руке), но без постоянного неврологического дефицита или признаков инсульта на компьютерной томографии головного мозга.

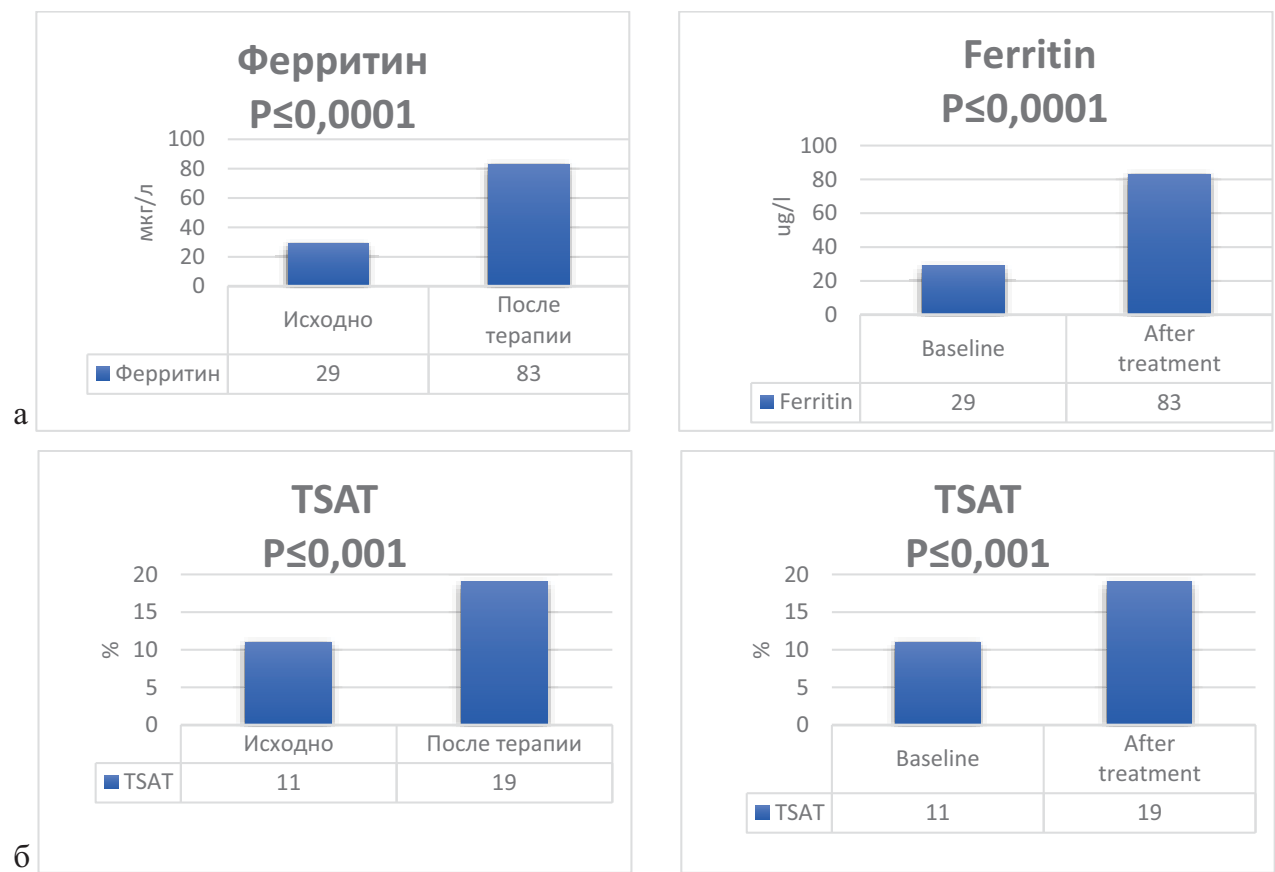
В исследовании C. Blanche с соавторами значительное улучшение показателей среднего насыщения гемоглобина, повышение гематокрита, ферритина и трансферрина отмечалось после медианного наблюдения в течение  $100,0$  ( $70,0$ – $161,0$ ) дней после первой инфузии ( $p \leq 0,0001$ ). Повышение уровня ферритина ( $29,0$  [ $14,0$ – $63,0$ ] мкг/л против  $83,0$  [ $34,0$ – $182,5$ ] мкг/л,  $p < 0,0001$  (рис 3а)) и TSAT ( $11,0$  [ $7,0$ – $14,0$ ] против  $19,0$  [ $13,0$  —  $26,0$ ],  $p < 0,0001$  (рис 3б)) также имело место, хотя у значительной части пациентов в конце исследования железodefицит сохранялся. У 48 пациентов ( $45,7\%$ ) TSAT оставалось  $<20\%$ . В результатах анализов крови 68 человек ( $66,0\%$ ) было диагностировано либо

низкое содержание ферритина ( $<30$  мкг/л), либо низкое TSAT ( $<20\%$ ). Также было выявлено статистически значимое снижение количества тромбоцитов ( $185,0$  [ $127,0$ – $228,0$ ] против  $161,0$  [ $113,0$ – $214,0$ ] г/л,  $p < 0,0001$ ) и значимая корреляция между сатурацией кислорода в покое и концентрацией гемоглобина. Однако взаимосвязь между ферритином и TSAT была слабой. Из числа пациентов, имевших TSAT  $\geq 20\%$ , 65 ( $51,6\%$ ) человек имели концентрацию ферритина  $<30$  мкг/л, в то время как 65 ( $92,9\%$ ) пациентов с концентрацией ферритина  $<30$  мкг/л имели TSAT  $\geq 20\%$ . После инфузии препарата различие между оптимальной и фактической концентрацией гемоглобина составляла  $2,6 \pm 3,3$  г/дл. Не диагностировано ни одного случая чрезмерного эритропоэза. Также ни у кого из пациентов не развилась гиперкоагуляция.

В 2021 году был представлен объединенный результат *двух двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных перекрестных исследований* [20], в которых участвовали пациенты с ИЛАГ или наследственной ЛАГ и дефицитом железа. Исследования одновременно проводились в Европе и Китае. В Европейской ветви исследования в период с марта 2012 года по июль 2017 года 39 пациентов были рандомизированы 1:1 на получение инъекции препарата карбоксимальтозата железа или физиологического раствора в качестве плацебо. В Китае в исследовании принимали участие 17 пациентов. После рандомизации пациенты получали либо однократную инфузию декстрана гидроксида железа в дозировке 20 мг/кг, либо физиологический раствор в качестве плацебо. Результаты оценивались через 12 недель.

Изначально в качестве первичной конечной точки в Европейской ветви исследования рассматривалось изменение ЛСС сопротивления по результатам КПОС в ответ на коррекцию железodefицита. Позже было принято решение об изменении первичной конечной точки на параметры кардиопульмонального тестирования. В Китае изменение легочно-сосудистого сопротивления так и осталось первичной конечной точкой, а изменения в параметрах кардиопульмонального тестирования были вторичной конечной точкой. Для оценки результатов в обоих исследованиях использовали лабораторные данные и показатели ЭХОКГ, Т6МХ, NT-proBNP, МРТ сердца, КПОС. Влияние изменения концентрации железа на фоне его инфузии изучали с использованием логарифмического трансформированного соотношения sTfR (растворимый рецептор трансферрина) и ферритина ( $\log$  sTfR/ферритин), которое было предложено в качестве оптимальной меры для разграничения анемии вследствие хронического заболевания и железodefицитной анемии. Снижение  $\log$  sTfR/ферритина свидетельствовало об улучшении доступности железа.

При проведении исследования в Европе пациенты были разделены на 2 группы: первая группа с 1 по 12 неделю получали препараты, с 13 по 24 неделю получали плацебо, вторая группа наоборот — сначала получала плацебо с дальнейшим переходом на препараты железа.



**Рисунок 3.** Сравнение лабораторных показателей до и после терапии препаратом карбоксимальтозата железа у пациентов с цианозом [19]

Примечание. TSAT — сатурация трансферрина

**Figure 3.** Comparison of laboratory values before and after therapy with ferric carboxymaltose in patients with cyanosis [19]

Note. TSAT — transferrin saturation

Обсуждая результаты двух перекрестных исследований, проведенных параллельно в Европе и Китае, следует отметить, что в Европе введение карбоксимальтозата железа приводило к увеличению ферритина с 17 мкг/л исходно до 146 мкг/л ( $p = 0,0003$ ) через 12 недель в группе, которая изначально получала препарат железа. У пациентов, получавших сперва плацебо, а потом препараты железа, уровень ферритина повысился с 14 мкг/л исходно до 134,5 мкг/л с 12 по 24 неделю. При этом концентрации sTfR снизились в обеих группах в соответствии с повышением концентрации железа. Применение препаратов железа в обоих исследованиях не оказывало существенного влияния на функцию правого и левого желудочков через 12 недель, что было подтверждено и повторной МРТ сердца.

Однако однократная инфузия карбоксимальтозата железа улучшила толерантность к физической нагрузке и качество жизни. У 20 пациентов, получивших 800–1000 мг (в среднем 925 мг) железа, было зафиксировано повышение результата Т6МХ на 37,8 м через 8 недель по сравнению с группой плацебо. Подгруппа из восьми пациентов прошла кардиопульмональное тестирование, при котором наблюдалось увеличение пикового потребления кислорода. Исследование 15 пациентов

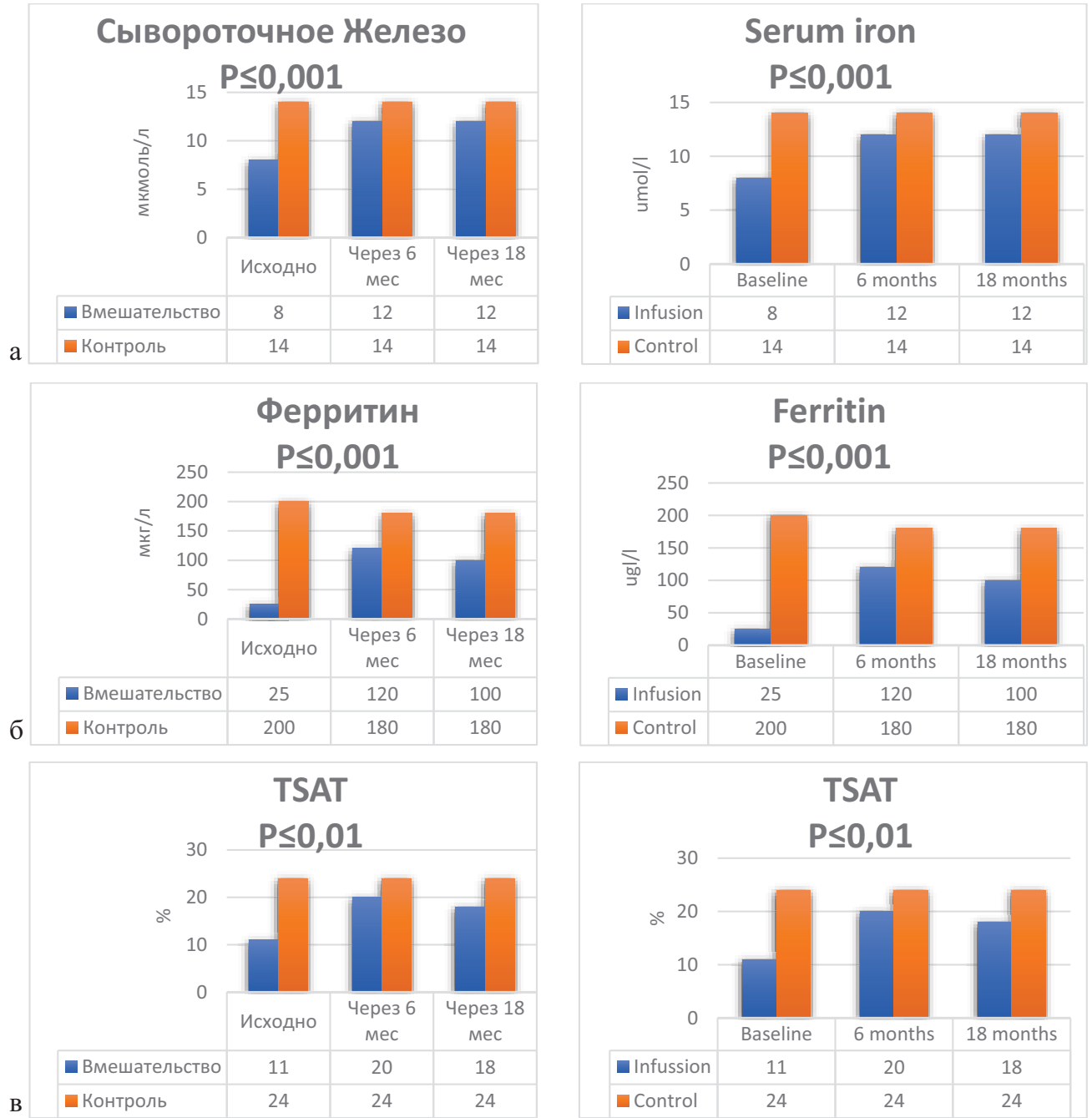
не обнаружило каких-либо существенных изменений в Т6МХ, но отмечалось увеличение толерантности и аэробной способности при кардиопульмональном тестировании. В китайской части исследования декстран железа повышал концентрацию сывороточного железа и ферритина в сыворотке крови, но не оказывал влияния на параметры, полученные в ходе кардиопульмонального тестирования и КПОС.

В исследовании *Kramer T. и соавторов* [21], результаты которого были опубликованы в сентябре 2021 года, принимало участие 117 пациентов (средний возраст  $60,9 \pm 16,1$  года; 64,1% женщин) с подтвержденной ИЛАГ и получающих ЛАГ-специфическую терапию в течение  $\geq 3$  месяцев. У всех пациентов диагноз ЛАГ был подтвержден в соответствии с действующими рекомендациями. Половина пациентов с железodefицитом (58 человек) получали внутривенно препараты карбоксимальтозата железа, остальные 59 пациентов без железodefицита являлись контрольной группой. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, генезу легочной гипертензии, принимаемой ЛАГ-специфической терапии, длительности терапии и гемодинамическим параметрам. В обеих группах исходно был повышен уровень NT-pro BNP, а у пациентов с железodefицитом наблюдалась более выраженная



клиника сердечной недостаточности. СДЛА было несколько выше в группе вмешательства [14]. Клинически выраженная анемия отсутствовала, однако концентрация гемоглобина и средний объем эритроцита были выше в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Четырнадцать пациентов (24%) в первой группе получили вторую инфузию через  $9,6 \pm 4,8$  месяцев, из которых четверем (29%) в дальнейшем потребовалась дополнительная (третья) инфузия из-за рецидива железодефицита (средняя общая доза составила  $1196 \pm 563$  мг; диапазон 500–3000 мг). В этом исследовании у пациентов

с железодефицитом введение препаратов железа приводило к немедленному и устойчивому улучшению лабораторных показателей на срок до 18 месяцев (сывороточное железо, ферритин, TSAT, для всех  $p < 0,01$ ) (рис. 4а-в), тогда как в контрольной группе не было существенных изменений. Пиковые значения ферритина и TSAT были достигнуты в течение 3 месяцев наблюдения и впоследствии показали небольшую тенденцию к снижению. Восполнение дефицита железа сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке в течение всего периода наблюдения.





**Рисунок 4. (Окончание)**

**Figure 4.** (The end)

В сравнении с контрольной группой среднее первоначальное значение Т6МХ было ниже у пациентов с исходным дефицитом железа, однако через 18 месяцев лечения уровень Т6МХ в группе вмешательства, как минимум, достиг исходного уровня контрольной группы. Через 6 и 18 месяцев после инфузии препаратов железа результат Т6МХ улучшился с  $378 \pm 16$  м до  $413 \pm 15$  м (через 6 мес.) и  $401 \pm 15$  м (через 18 мес.),  $p < 0,05$  для обоих временных интервалов (рис. 4г), тогда как Т6МХ в контрольной группе ухудшился ( $p < 0,02$ ). В группе вмешательства отмечалась небольшая тенденция к снижению уровня NT-proBNP (рис. 4д), в то время в контрольной группе наблюдалось его увеличение на 21 % при заключительном визите.

После проведенного лечения доля пациентов с ФК I-II в основной группе увеличилась с 38 % до 55 % через 18 месяцев, тогда как в контрольной группе было обнаружено ухудшение (исходно 52 % пациентов относились к ФК I-II против 43 % через 18 месяцев) (рис. 4е). Важно, что терапия препаратами железа сопровождалась сокращением числа госпитализаций по поводу декомпенсации ЛАГ в течение 12 месяцев по сравнению с периодом до коррекции уровня железа ( $p = 0,029$ ). В контрольной группе существенных изменений не наблюдалось. Обращает внимание, что описанные выше положительные изменения в основной группе происходили при отсутствии существенной динамики параметров ЭхоКГ, включая СДЛА,

КДР ПЖ, ФВ, которые не изменились в обеих группах. Препараты железа хорошо переносились у всех пациентов без серьезных побочных эффектов.

## Обсуждение

В последнее время в научной литературе большое внимание уделяется коррекции железодефицита у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Исследование FAIR-HF показало, что повышение уровня железа значительно улучшало качество жизни и толерантность к физической нагрузке, снижало функциональный класс у пациентов с дефицитом железа и хронической левожелудочковой недостаточностью. При этом эффективность для коррекции железодефицита у стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью доказал парентеральный препарат железа карбоксималтосат, что обосновывает его включение в рекомендации по лечению ХСН от 2020 года [22]. Результаты исследования AFFIRM-ANF [23] подтвердили целесообразность тактики старта устранения дефицита железа непосредственно после эпизода декомпенсации ХСН с целью снижения риска последующих госпитализаций по этой причине. В Согласованном мнении экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью [24] указано, что внутривенное введение железа карбоксималтосата у пациентов с сочетанием ХСН с ФВ ЛЖ <50 % и железодефицита, на фоне декомпенсации ХСН, позволяет предотвращать последующие декомпенсации. В 2024 году опубликованы результаты исследования, проведенного на базе Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова (НМИЦ им. В.А. Алмазова), посвященного изучению обмена железа и распространенности дефицита железа у пациентов с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией на основании различных лабораторных критериев [25]. В целом же работ для подтверждения эффективности применения препаратов железа у пациентов с железодефицитом и легочной гипертензией в настоящее время недостаточно. По данной теме опубликовано всего 5 обзоров, которые вошли в настоящий анализ [17-21].

Оценивая приведенные выше публикации, можно заметить, что железодефицит встречается у пациентов с различными формами легочной гипертензии. В некоторые исследования одновременно включали пациентов с различным генезом гипертензии. Так, в исследование Viethen T. с соавторами анализировали пациентов со следующими формами: ИЛАГ; наследственная легочная гипертензия; легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани и ЛАГ, ассоциированная с ВПС [17]. В исследовании Blanche C. с соавторами большую часть составляли пациенты с ВПС, но также была и группа лиц с цианозом без ВПС [19]. В исследовании Ruiters G. и Kramer T. с соавторами были включены пациенты только с ИЛАГ [18,21], а в двух перекрестных исследованиях из Европы и Китая были

представлены пациенты с ИЛАГ и наследственной легочной гипертензией [20]. Во всех представленных публикациях использовались одинаковые критерии железодефицита по концентрации сывороточного железа, ферритина, TSAT. Пациенты с активным воспалением и тяжелыми сопутствующими заболеваниями исключались из всех исследований, что может свидетельствовать о легочной гипертензии, как о ведущей причине железодефицита. Стоит отметить небольшое общее количество пациентов во всех исследованиях, что обусловлено относительной редкостью данного заболевания, и свидетельствует о необходимости включения большего количества человек для более подробного изучения применения препаратов железа у пациентов с легочной гипертензией для коррекции железодефицита. Все пациенты находились на стабильной ЛАГ-специфической терапии, так как препараты железа могут служить только дополнением к основной этиологической терапии. Во всех публикациях изменение лабораторных показателей, толерантности к физической нагрузке и качества жизни являлись первичными конечными точками. Пациентам проводились лабораторные исследования для оценки динамики показателей гомеостаза железа, ЭХОКГ или МРТ сердца для изучения отделов сердца, кардиопульмональное тестирование и тест 6-минутной ходьбы для определения толерантности к физической нагрузке, в некоторых исследованиях проводили КПОС для оценки параметров гемодинамики. Также пациенты заполняли опросники для оценки качества жизни. По результатам представленных исследований после применения препаратов железа у всех пациентов нормализовались лабораторные показатели, характеризующие дефицит железа, повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшилось качество жизни. При этом по результатам инструментальных исследований динамика параметров отсутствовала, КПОС также показала отсутствие влияния на гемодинамические показатели. В исследовании Kramer T. с соавторами (2021) [21] у пациентов, получивших препараты железа, снизилось количество госпитализаций с декомпенсацией ХСН. Исследование, проведенное у пациентов с ВПС, осложненными цианозом [19], доказало безопасность применения препаратов железа у пациентов с исходным эритроцитозом при условии профилактики тромбоэмболических осложнений и контроля над аллергическими реакциями. Гиперкоагуляция после добавления препаратов железа с избыточным эритропоезом не наблюдалась даже у пациентов с синдромом Эйзенменгера и/или очень высоким гематокритом. Эмболических осложнений зарегистрировано не было. Во всех исследованиях препараты железа хорошо переносились, серьезных побочных явлений выявлено не было, что подтверждает возможность широкого применения препаратов данной группы. Однако в настоящее время в реальной клинической практике парентеральные препараты железа у пациентов со скрытым его дефицитом используются редко, вследствие чего необходима активная разъяснительная работа среди практикующих врачей с целью расширения использования данного вида лечения.

Таблица 1. Общая характеристика исследований

Авторы	Тип исследования, кол — во пациентов, длительность наблюдения	Критерии включения	Исходная терапия	Критерии ДЖ	Ограничения	Конечные точки	Результат
Kramer T., [21]	Ретроспективное, 117 пациентов, 18 месяцев	1. ЛАГ была подтверждена КПОС, 2. ЛАГ — специфическая терапия в течение ≥3 мес, 3. ДЖ на исходном уровне, 90 % — TSAT <20 %.	1. Монотерапия БКК — 2 (1 — группа исследования, 1 — группа сравнения), 2. Монотерапия ИДФЭ — 5 — 34 (13 — группа исследования, 21 — группа сравнения), 3. Монотерапия АРЭ — 10 (5 — группа исследования, 5 — группа сравнения), 4. Монотерапия стимуляторами рГЦ — 8 (5 — группа исследования, 3 — группа сравнения), 5. ИДФЭ — 5 + АРЭ — 47 (22 — группа исследования, 25 — группа сравнения), 6. Стимуляторы рГЦ + АРЭ — 4 (3 — группа исследования, 1 — группа сравнения), 7. ИДФЭ — 5 + АРЭ + аналоги ПЦ — 8 (6 — группа исследования, 2 — группа сравнения), 8. Стимуляторы рГЦ + АРЭ + аналоги ПЦ — 4 (3 — группа исследования, 1 — группа сравнения)	1. СФ <100 мкг/л, 2. СФ от 100 до 300 мкг/л в сочетании + TSAT <20 %.	1. Выраженная почечная и печеночная недостаточность (креатинин > 2 мг/дл, аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза > 70 Ед/л), 2. Уровень гемоглобина менее 8 мг/дл, 3. Активный воспалительный процесс (С — реактивный белок > 25 мг/л).	1. Лабораторные показатели, 2. Толерантность к физической нагрузке 3. Увеличение доли пациентов с ФК I или II, 4. Сокращение госпитализаций по поводу декомпенсации в течение 12 месяцев, 5. Отсутствие динамики по эхокардиографии.	1. Улучшение лабораторных показателей на срок до 18 месяцев, 2. Повышение толерантности к физической нагрузке, 3. Увеличение доли пациентов с ФК I или II, 4. Сокращение госпитализаций по поводу декомпенсации в течение 12 месяцев, 5. Отсутствие динамики по эхокардиографии.
Luke S. [20]	Рандомизированные слепые плацебо — контролируемые, Европа — 39 пациентов, Китай — 17 пациентов, 12 недель	1. ЛАГ подтверждена КПОС, 2. ЛАГ — специфическая терапия ≥ 1 мес, 3. ДЖ	1. ИДФЭ — 5: Европа — 33, Китай — 13, 2. АРЭ: Европа — 29, Китай — 7, 3. ПЦ: Европа — 10, Китай — 1, 4. БКК: Европа — 2	1. СФ <37 мг/л, 2. СЖ <10,3 мкмоль/л, 3. TSAT <16,4 %		1. Т6МХ, 2. Легочное сосудистое сопротивление 3. Пиковое потребление О2 при кардиопульмональном тестировании.	1. Повышение концентрации ферритина в сыворотке крови, 2. Отсутствие влияния на данные, полученные при кардиопульмональном тестировании и КПОС (Китай), 3. Улучшение толерантность к физической нагрузке и качества жизни
Viethen T. [17]	Проспективное 20 пациентов + 20 пациентов (контрольная группа) 8 недель	1. ЛАГ была подтверждена КПОС, 2. ЛАГ — специфическая терапия в течение ≥3 месяцев, 3. ДЖ.	1. Монотерапия АРЭ — 2 (группа исследования), 2. Монотерапия ИДФЭ — 5 — 13 (4 — группа исследования, 9 — группа сравнения), 3. Монотерапия стимуляторами рГЦ — 5 (3 — группа исследования, 2 — группа сравнения), 4. АРЭ + ИДФЭ — 5 — 10 (7 — группа исследования, 3 — группа сравнения), 5. АРЭ + стимуляторы рГЦ — 1 (группа исследования), 6. ИДФЭ — 5 + стимуляторы рГЦ — 1 (группа исследования), 7. АРЭ + ИДФЭ — 5 + инталиционно ПЦ — 2 (группа исследования), 8. АРЭ + ИДФЭ — 5 + внутри ПЦ — 2 (контрольная группа),	1. СЖ <10 мкмоль/л, 2. СФ <150 мкг/л, 3. TSAT <15 %.	1. Тяжелая печеночная недостаточность (аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза > 70 ед./л), 2. Дисфункция почек (креатинин сыворотки > 2,0 мг/дл), 3. Тяжелая анемия (гемоглобин < 7,5 мг/дл), 4. Активное воспаление (С-реактивный белок > 25 мг/л), 5. ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца и патологии легких,	1. Т6МХ, 2. Качество жизни	1. Улучшение показателей гемостаза железа, 2. Увеличение Т6МХ

Таблица 1. (Окончание)

Авторы	Тип исследования, кол — во пациентов, длительность наблюдения	Критерии включения	Исходная терапия	Критерии ДЖ	Ограничения	Конечные точки	Результат
Ruiter G, [18]	Плацебоконтролируемое, 18 пациентов (3 не закончили исследование) 12 нед	1. ЛАГ была подтверждена КПОС, 2. Получение ЛАГ — специфической терапии, 3. Стабильное состояние в течение не менее 3 мес., 4. ДЖ.	9. ИДФЭ — 5 + ингибиторы тирозинкиназы — 1 (контрольная группа), 10. АРЭ + ИДФЭ — 5 + ингибиторы тирозинкиназы — 2 (контрольная группа).	1. СЖ <10 мкмоль/л, 2. СФ <100 мкг/л, 3. TSAT <15% у женщин, <20% у мужчин.	6. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (перфузионно — вентиляционная скитиграфия).	1. Первичная — Т6МХ, 2. Вторичные — Изменение лабораторных показателей, 3. Толерантность к физической нагрузке, 4. Динамика при проведении кардиопульмонального тестирования, 5. Динамика функции правого желудочка, 6. Оценка качества жизни по опроснику SF — 36, 7. Функция правого желудочка без изменений, 8. Повышение потребления кислорода скелетными мышцами на клеточном уровне, определяемом биопсией мышц.	1. Уровень СЖ, СФ незначительно увеличился, 2. Улучшение субмаксимальной способности к упражнениям, 3. Отсутствие динамики по Т6МХ, 4. Отсутствие существенной динамики при проведении кардиопульмонального тестирования, 5. Повышение переносимости физической нагрузки, 6. Улучшение качества жизни по опроснику SF — 36, 7. Функция правого желудочка без изменений, 8. Повышение потребления кислорода скелетными мышцами.
Blanche C, [19]	Ретроспективное, 142 пациента, 5,7 лет	1. Синдром Эйзенменгера диагностирован у 41 (28,8 %), 2. ЛГ, ассоциированная с ВПС у 27 (19,0 %), 3. ВПС без ЛГ у 16 (11,3 %), 4. ЛГ без ВПС у 58 (40,8 %).		1. СФ <30 мкг/л, 2. TSAT <20 %,		Изменение лабораторных показателей	1. Улучшение среднего насыщения Нб, повышение гематокрита, СФ и трансферрина

**Примечание.** TSAT — сатурация трансферрина, АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВПС — врожденные пороки сердца, ДЖ — дефицит железа, ИДФЭ-5 ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛАГ — легочная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛП — простатит, рПЦ — простатический железоз, СЖ — сывороточное железо, СФ — сывороточный ферритин, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс



Table 1. General characteristics of the studies

Authors	Study type, number of patients, duration of follow-up	Inclusion criteria	Initial treatment	Criteria for ID	Restrictions	End points	Study result
Kramer T, [21]	Retrospectively 117 patients, 18 months	1. PAH was confirmed by RHC in all patients, 2. PAH — specific therapy for ≥ 1 months, 3. ID	1. CCB — 2 (1 — intervention, 1 — control ), 2. PDE5i monotherapy — 34 (13 — intervention, 21 — control), 3. ERA monotherapy — 10 (5 — intervention, 5 — control), 4. sGC stim monotherapy — 8 (5 — intervention, 3 — control), 5. PDE5i + ERA — 47 (22 — intervention, 25 — control), 6. sGC stim + ERA — 4 (3 — intervention, 1 — control), 7. PDE5i + ERA + Prost — 8 (6 — intervention, 2 — control), 8. sGC stim + ERA + Prost — 4 (3 — intervention, 1 — control).	1. SF<100 µg/L, 2. SF 100 — 300 µg/L + TSAT <20%.	1. Kidney dysfunction (serum creatinine > 2.0 mg/dL), 2. Liver disease (serum glutamic oxaloacetic transaminase/glutamic pyruvic transaminase > 70 U/L), 3. Marked anaemia (haemoglobin < 8.0 mg/dL), 4. Inflammation (C — reactive protein > 25 mg/L).	1. Iron status, 2. Exercise tolerance.	1. Improvement in laboratory values, 2. Increased exercise tolerance, 3. WHO functional class improved, 4. Reduction of hospitalizations for worsening PAH, 5. No dynamics on echocardiography.
Luke S. [20]	Two randomized, double-blind, placebo-controlled, Europe — 39 patients China — 17 patients, 12 weeks	1. PAH was confirmed by RHC in all patients, 2. PAH — specific therapy for ≥ 1 months, 3. ID.	1.PDE5i: Europa — 33, China — 13, 2.ERA: Europa — 29, China — 7, 3.Prost: Europa — 10, China — 1, 4. CCB: Europa — 2 .	1. SF <37 µg/L, 2. SI <10,3 µmol/L, 3. TSAT <16.4 %.		1. 6MWD, 2. Pulmonary vascular resistance, 3. Peak O2 intake in cardiopulmonary testing.	1. SF increased, 2. No impact on right heart cardiopulmonary testing and catheterization data (China), 3. Improved exercise tolerance and QoL.
Viethen T. [17]	Prospective 20 patients + 20 patients (control group) 8 weeks	1. PAH was confirmed by RHC in all patients, 2. PAH — specific therapy for ≥ 3 months, 3. ID.	1. ERA monotherapy– 2 (intervention), 2. PDE5i monotherapy– 13 (4 — intervention, 9 — control), 3. sGC stim monotherapy– 5 (3 — intervention, 2 — control), 4. ERA + PDE 5i– 10 (7 — intervention, 3 — control), 5. ERA + sGC stim– 1 (intervention), 6. PDE5i + sGC stim — 1 (intervention), 7. ERA + PDE-5i + iProst — 2 (intervention), 8. ERA + PDE-5i + oProst — 2 (control), 9. PDE-5i + TK — 1 (control), 10. ERA + PDE-5i + TK1 — 2 (control).	1. SI <10 µmol/L, 2. SF <150 µg/L, 3. TSAT <15 %.	1. Considerable liver disease (serum glutamic oxaloacetic transaminase / glutamic pyruvic transaminase >70 U/L), 2. Kidney dysfunction (serum creatinine >2.0 mg/dL), 3. Marked anemia (hemoglobin <7.5 mg/dL) 4. Marked inflammation (C-reactive protein >25 mg/L), 5. Left heart disease or chronic lung disease, 6. Chronic thromboembolic PH (ventilation/perfusion scan).	1. Iron status, 2. 6MWD, 3. QoL.	1. Improved iron homeostasis, 2. Increasing 6MWD, 3. Improvement in QoL.

Table 1. (The end)

Authors	Study type, number of patients, duration of follow-up	Inclusion criteria	Initial treatment	Criteria for ID	Restrictions	End points	Study result
Ruiter G, [18]	Not placebo controlled, 18 patients (3 did not completed the study) 12 weeks	1. IPAH as defined by RHC, 2. Receipt of optimal PAH-specific treatment, 3. Clinically stable for at least 3 months, 4. ID.	1. ERA monotherapy — 4, 2. Prost monotherapy — 4, 3. ERA + PDE 5i — 2, 4. ERA + Prost — 1, 5. ERA + PDE-5i + Prost — 4	1. SI <10 µmol/L, 2. TSAT <15% [women] or <20% [men], 3. SF <100 µg/L.	1. Patients already on iron, 2. Participation in other studies on pulmonary hypertension and/or anemia, 3. Comorbidities.	1. Primary end point — 6MWD, 2. Secondary end points: – change in blood iron parameters, – change in maximal exercise parameters and endurance capacity determined by maximal and submaximal cardiopulmonary exercise tests, – change right ventricular function determined by cardiac magnetic resonance imaging, – quality of life determined by the SF-36 questionnaire, – skeletal muscle oxygen handling at the cellular level determined by quadriceps muscle biopsy.	1. Did not significantly change 6MWD, 2. SI, SF increased slightly, 3. Improving submaximal exercise capacity, 4. No significant changes during cardiorespiratory testing, 5. Exercise endurance capacity was markedly improved, 6. Improvement in QoL, 7. Cardiac function was unchanged, 8. Skeletal muscle biopsies revealed improvements in oxygen handling capacity.
Blanche C, [19]	Retrospectively, 142 patients, 5,7 years	– Patients with Eisenmenger syndrome — 41 (28,8%), – PAH-CHD — 27 (19,0%), – Non -PH CHD 16 (11,3%) – Non-CHD PH 58 (40,8%).		1. SF <30 µg/L, 2. TSAT < 20%.		Change in blood iron parameters	Hematocrit, SI and SF increased

**Note.** 6MWD — 6-minute walk distance, CCB — Calcium channel blockers, CHD — congenital heart disease, ERA — endothelin receptor antagonists, ID — iron deficiency, iProst — inhaled prostanoid, oProst — oral prostanoid, PAH — pulmonary arterial hypertension, PDE-5i — phosphodiesterase type 5 inhibitor, RHC — right heart catheterization, SF — serum ferritin, sGC stim — soluble guanylyl cyclase stimulator, SI — serum iron, TKI — tyrosine kinase inhibitor, TSAT — transferrin saturation, WHO — World Health Organization, QoL — quality of life

## Заключение

Дефицит железа широко распространен у пациентов с легочной артериальной гипертензией различного генеза. В настоящее время механизмы возникновения дефицита железа у пациентов данной категории активно изучаются. Кроме того, применение некоторых групп препаратов ЛАГ-специфической терапии может приводить к нарушению гомеостаза железа и сопровождаться снижением уровня гемоглобина. К настоящему моменту доказано, что железодефицит даже без клинически выраженной анемии ухудшает симптоматику основного заболевания, снижает качество жизни пациентов, увеличивает количество декомпенсаций ХСН и связанных с ней госпитализаций. В повседневной клинической практике необходимо внедрять регулярную диагностику данного состояния для своевременного выявления железодефицита и оценки показаний к введению препаратов железа. Согласно последним клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества «Лёгочная гипертензия», в том числе хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия», утверждённым в 2024 году, следует проводить коррекцию дефицита железа и лечение анемии для профилактики прогрессирования заболевания (УУР С, УДД 5) [26]. Даже при отсутствии клинически выраженной анемии следует рассмотреть возможность коррекции дефицита железа у пациентов с ЛАГ (УУР С, УДД 5) [26] для улучшения симптомов основного заболевания, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни. С сентября 2024 года на базе Самарского областного клинического кардиологического диспансера (ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова) (Самара) проводится исследование, целью которого является установление влияния коррекции железодефицита на качество жизни и прогноз у пациентов с легочной гипертензией. Следует особо подчеркнуть, что коррекция анемии и дефицита железа не заменяет ЛАГ-специфическую терапию, но является важным дополнением к комплексной терапии.

### Ключевые моменты:

- Дефицит железа с/ без клинически выраженной анемией является нередкой проблемой у пациентов с легочной артериальной гипертензией.
- Должна проводиться регулярная диагностика железодефицита у данной группы пациентов для своевременной его коррекции.
- Применение карбоксимальтозата железа позволяет улучшить симптомы основного заболевания, толерантность к физической нагрузке и качество жизни.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Балькина К.В.:** сбор и обработка материала, написание рукописи

**Павлова Т.В.:** анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи

**Дупляков Д.В.:** разработка концепции и дизайна, научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

### Author contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Balkina K.V.:** collecting and processing material, manuscript writing

**Pavlova T.V.:** data interpretation and analysis, editing the article


**Duplyakov D.V.:** concept and design development, scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

### Список литературы / References:

1. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 4360 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J.* 2022; 43(38): 3618–3731. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
2. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53:1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). 2024;(1):6-85. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Shmalts A.A., et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). 2024;(1):6-85. DOI: 10.38109/2225-1685-2024-1-6-85 (in Russian).
4. Hoeper M.M., Humbert M., Souza R. et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306-22. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00543-3.
5. Anker S.D., 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(25):2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
6. van Veldhuisen, D.J., Ponikowski, P., van der Meer, P. et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*, 2017;136, 1374-1383. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027https://doi.org/497
7. Sonnweber T., Nairz M., Theurl I. et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS ONE*, 2018, 13(8): e0203396. doi: 10.1371/journal.pone.0203396
8. Rhodes C.J., Howard L.S., Busbridge M. et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(3):300-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.057.
9. Rhodes C.J., Wharton J., Ghataorhe P. et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):717-726. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30161-3.
10. Van Empel V.P., Lee J., Williams T.J., et al. Iron deficiency in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung Circ.* 2014;23(3):287-92. doi: 10.1016/j.hlc.2013.08.007.
11. Willie C.K., Patrician A., Hoiland R.L., et al. Influence of iron manipulation on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary reactivity during ascent and acclimatization to 5050 m. *J Physiol.* 2021;599(5):1685-1708. doi: 10.1113/JP281114.
12. Smith T.G., Balanos G.M., Croft Q.P. et al. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status. *J Physiol.* 2008;586(24):5999-6005. doi: 10.1113/jphysiol.2008.160960.

13. Cotroneo E., Ashek A., Wang L. et al. Iron homeostasis and pulmonary hypertension: iron deficiency leads to pulmonary vascular remodeling in the rat. *Circ Res.* (2015) 116:1680–90. 10.1161/CIRCRESAHA.116.305265
14. Lakhal-Littleton S., Crosby A., Frise M.C., et al. Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle cells induces pulmonary arterial hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 13122–13130. doi: 10.1073/pnas.1822010116.
15. Soon E., Treacy C.M., Toshner M.R., et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2011; 66: 326–332. DOI: 10.1136/thx.2010.147272
16. Rhodes C.J., Wharton J., Howard L., et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. *Eur Respir J.* 2011;38(6):1453–60. doi: 10.1183/09031936.00037711.
17. Viethen T., Gerhardt F., Dumitrescu D., et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol.* (2014) 175:233–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.233.
18. Ruiter G., Manders E., Happé C.M., et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ.* 2015; 5:466–72. 10.1086/682217
19. Blanche C., Alonso-Gonzalez R., Uribarri A., et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018; 267: 79–83. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.062.
20. Howard LSGE, He Jianguo, Geoffrey M.J. et al. Supplementation with Iron in Pulmonary Arterial Hypertension. Two Randomized Crossover Trials *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18(6): 981–988. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1131OC
21. Kramer T., Wissmüller M., Natsina K. et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2021, 12, 1501–1512, 10.1002/jcsm.12764.
22. Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2020;25(11):311–74. DOI: 10.15829/1560-4071-2020 4083  
Tereshchenko S.N. Galyavich A.S., Uskach T.M. et al. Chronic heart failure. *Clinical recommendations 2020. Russian cardiol. J* 2020; 25(11):311–74. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083 (in Russian).
23. Ponikowski P., Kirwan B.A., Anker S.D., et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England).* 2020;396(10266):1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
24. Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р., Беграмбекова Ю.Л. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2021;61(4):73–8. 10.18087/cardio.2021.4.n1639  
Mareev Yu.V., Gilyarevsky S.R., Begrambekova Yu.L. et al. The agreed opinion of experts on the treatment of iron deficiency in stable and de compensated patients with chronic heart failure. *Cardiology* 2021; 61(4): 73–8. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1639 [in Russian]. 10.18087/cardio.2021.4.n1639
25. Жиленкова Ю.И., Золотова Е.А., Васильева Е.Ю. и др. Исследование обмена железа у пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Клин. лаб. диагностика.* 2024; 69(6): 30–43. DOI: 10.17816/ cld629834  
Zhilenkova Yu.I., Zolotova E.A., Vasilyeva E.Yu. et al. Study of iron me tabolism in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Clin. Lab. diagnostics.* 2024; 69(6): 30–43. [in Russian]. DOI: 10.17816/ cld629834
26. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29(11): 6161. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6161.  
Avdeev S.N., Barbarash O.L., Valieva Z.S. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29(11): 6161. [in Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6161. EDN MYEOVA
27. Broberg C.S., Jayaweera A.R., Diller G.P. et al. Seeking the Optimal Relation between Oxygen Saturation and Hemoglobin Concentration in Adults with Cyanosis from Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 595–9


### Информация об авторах

**Балькина Ксения Васильевна**  — врач — кардиолог ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии ГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, e-mail: kseniabal@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-3615-2143>

**Павлова Татьяна Валентиновна** — д.м.н., зав. отделением клинических исследований ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова; профессор кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии ГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, e-mail: ptvsam63@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3301-1577>

**Дупляков Дмитрий Викторович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, e-mail: duplyakov@yahoo.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

### Information about the authors

**Ksenia V. Bal'kina**  — cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Graduate Student of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, e-mail: kseniabal@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-3615-2143>

**Tatyana V. Pavlova** — MD, PhD, Head of the Clinical Research Department, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov; Professor of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, e-mail: ptvsam63@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3301-1577>

**Dmitry V. Duplyakov** — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, e-mail: duplyakov@yahoo.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author