

Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца

Хастиева Д. Р., Хасанов Н. Р.

Ряд исследований продемонстрировали отрицательное влияние дефицита железа (ДЖ) на прогноз и течение хронической сердечной недостаточности. Распространённость пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в этих исследованиях составляла 39,4-65%, доля пациентов, перенесших инфаркт миокарда, достигала 60%. Влияние ДЖ на течение ИБС требуют дальнейшего изучения. Целью настоящего обзора является анализ имеющихся данных по влиянию ДЖ на функцию сердца, качество жизни и прогноз пациентов с ИБС. В представленном обзоре литературы проанализировано 359 публикаций и систематизирована информация о распространённости ДЖ у пациентов с ИБС, патофизиологических эффектах ДЖ, оказываемых на функцию и структуру кардиомиоцитов, влиянии ДЖ на течение, прогноз и качество жизни пациентов с ИБС. Изучены вопросы влияния ДЖ и его коррекции на кардиомиоциты и систолическую функцию левого желудочка.

Ключевые слова: дефицит железа, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ферритин.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Хастиева Д. Р.* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-5501-2178, Хаса-

нов Н. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-7760-0763.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dilyara_khastieva@mail.ru

ДЖ — дефицит железа, ДИ — доверительный интервал, ЖKM — железа карбоксимальтозат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 22.03.2022

Рецензия получена 04.05.2022

Принята к публикации 22.10.2022



Для цитирования: Хастиева Д. Р., Хасанов Н. Р. Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):4962. doi:10.15829/1560-4071-2022-4962. EDN GFVJMR

Iron deficiency in patients with coronary artery disease

Khastieva D. R., Khasanov N. R.

A number of studies have demonstrated the negative impact of iron deficiency (ID) on the prognosis and course of heart failure. The prevalence of patients with coronary artery disease (CAD) in these studies was 39.4-65%, while the proportion of patients who had myocardial infarction reached 60%. The effect of ID on CAD course requires further study. The aim of this review was to analyze the available data on the effect of ID on heart function, quality of life, and prognosis in patients with CAD. This literature review analyzed 359 publications and systematized information on ID prevalence in patients with CAD, pathophysiological effects of ID on the function and structure of cardiomyocytes, the impact of ID on the course, prognosis, and quality of life in patients with CAD. The influence of ID and its correction on cardiomyocytes and left ventricular systolic function were studied.

Keywords: iron deficiency, coronary artery disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, ferritin.

Relationships and Activities: none.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Khastieva D. R.* ORCID: 0000-0002-5501-2178, Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763.

*Corresponding author: dilyara_khastieva@mail.ru

Received: 22.03.2022 **Revision Received:** 04.05.2022 **Accepted:** 22.10.2022

For citation: Khastieva D. R., Khasanov N. R. Iron deficiency in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):4962. doi:10.15829/1560-4071-2022-4962. EDN GFVJMR

Ключевые моменты

- Дефицит железа является фактором, способным оказывать влияние на функцию сердца, качество жизни и прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца.

Key messages

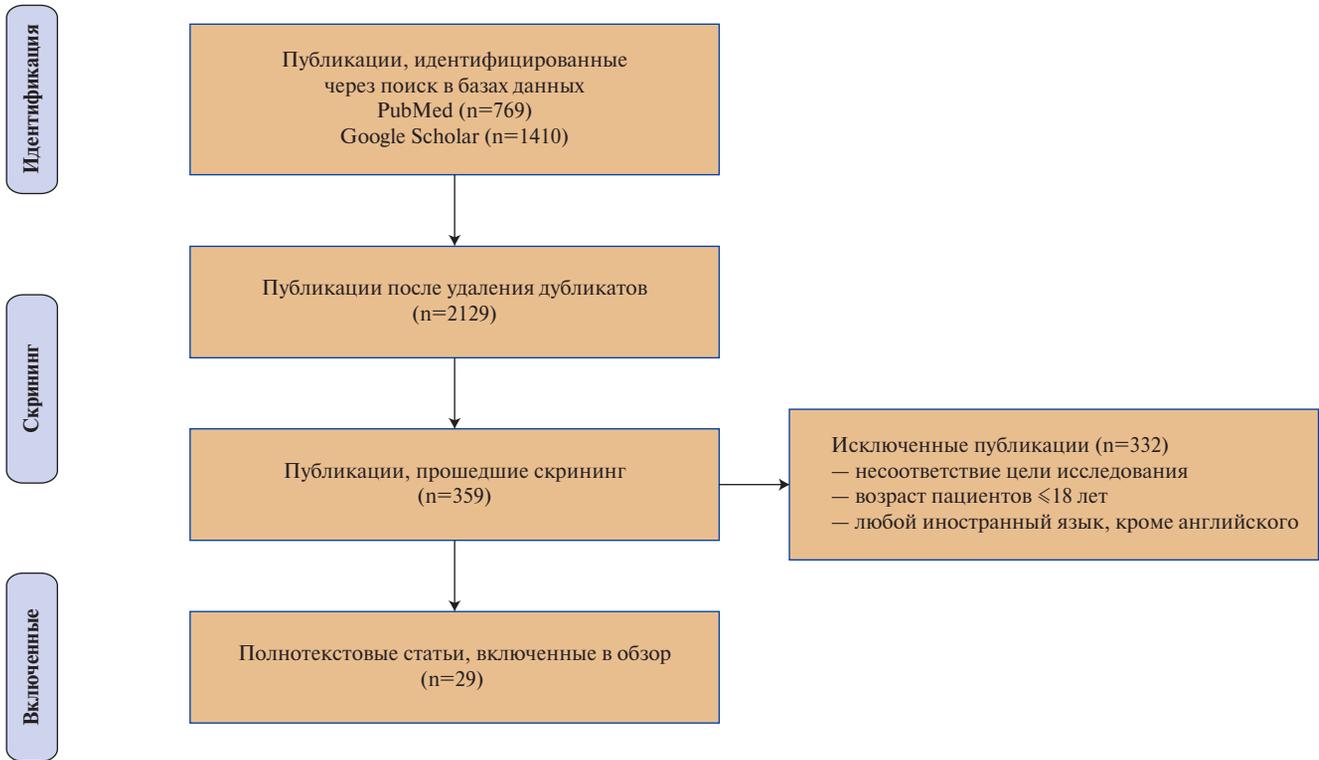
- Iron deficiency is a factor that can affect cardiac function, quality of life and prognosis in patients with coronary artery disease.

Значение железа как микроэлемента, необходимого для жизнедеятельности организма, не вызывает сомнений. Ионы железа принимают участие в транс-

порте кислорода и его хранении, клеточном дыхании в скелетных и сердечной мышцах, синтезе и распаде белков, липидов, углеводов, рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот [1-3].

Таблица 1

Поиск и отбор публикаций



Ряд исследований продемонстрировали отрицательное влияние дефицита железа (ДЖ) на прогноз и течение хронической сердечной недостаточности (СН). Было показано, что коррекция ДЖ внутривенными препаратами железа улучшает прогноз, качество жизни и функциональную способность пациентов с ДЖ и СН, даже при отсутствии у них анемии [4-8]. Одной из наиболее частых причин развития СН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Распространённость пациентов с ИБС в вышеуказанных исследованиях составляла 39,4-65%, доля пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), достигала 60% [4-8]. Несмотря на то, что ДЖ широко распространен у пациентов с ИБС [9-11], влияние ДЖ на течение ИБС, в частности у пациентов с ИМ, в полной мере не изучено, но можно предположить, что ДЖ способствует ухудшению течения ИБС и отрицательно влияет на прогноз данных пациентов. Однако для изучения данного вопроса требуются дальнейшие исследования. Целью настоящего обзора литературы является анализ опубликованных данных по влиянию ДЖ на функцию сердца, качество жизни и прогноз пациентов с ИБС.

Поиск и отбор публикаций

Поиск и отбор публикаций по исследованиям, касающихся ДЖ и ИБС, были проведены в двух базах данных: Кокрановская библиотека систематических обзоров (<http://www.thecochranelibrary.com>)

и библиографическая база данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), а также путем введения поисковых запросов в поисковой системе Google Scholar с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Английский и русский язык был установлен в качестве языкового ограничения. Последний поиск осуществлялся 22 мая 2022г. Ключевые слова в базе данных PubMed: ((Acute coronary syndrome) OR (myocardial infarction) OR (ischemic heart disease) AND (iron deficiency) OR (ferritin)). В поисковой системе Google Scholar выполнены поисковые запросы по следующим ключевым словам: ДЖ, ИБС, ИМ, острый коронарный синдром (ОКС), ферритин, прогноз, ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), iron deficiency, myocardial infarction, acute coronary syndrome, ferritin. Проанализировано 359 статей, на основе которых был сформирован список из 29 репрезентативных публикаций, посвящённых теме данного обзора (табл. 1). Выделено 4 основных направления исследуемого вопроса: патофизиологические аспекты влияния ДЖ на сердце при ИБС, прогностическое значение ДЖ при ИБС, влияние ДЖ на качество жизни и функциональную способность пациентов с ИБС, влияние ДЖ и его коррекции на систолическую функцию и ремоделирование ЛЖ.



Рис. 1. Патофизиологические механизмы влияния ДЖ на сердце. Адаптировано из [7].

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

Патофизиологические аспекты влияния ДЖ на сердце

Из множества источников, описывающих роль ионов железа в функционировании кардиомиоцитов, нами были отобраны 12 работ, непосредственно касающихся патофизиологического влияния снижения уровня железа на функцию и структуру кардиомиоцитов в условиях гипоксии. Миокард нуждается в большом количестве энергии, продуцируемой в основном в митохондриях. Ионы железа необходимы для нормальной работы митохондрий. Почти треть всего железа кардиомиоцитов распределена в митохондриях [12]. Наиболее подробно метаболизм железа, влияние перегрузки железа на структуру и функцию кардиомиоцитов описаны в обзоре Ravingerová T, et al. (2020) [13].

Мы не нашли исследований, свидетельствующих о положительном или нейтральном влиянии системного ДЖ на кардиомиоциты. Chang H-Ch, et al. (2016) на моделях мышей с ишемией миокарда *in vivo* с помощью гиперэкспрессии гена *ABC8* в кардиомиоците и использования хелатора железа (2,2'-бипиридина) снижали уровень митохондриального железа ниже исходного. Было продемонстрировано, что снижение железа в митохондриях защищает миокард от ишемического повреждения, уменьшая зону некроза, которая оценивалась с помощью эхокардиографии *in vivo* и проточной цитометрии *in vitro* [14].

В исследовании Hoes M, et al. (2018) было продемонстрировано снижение содержания железа в клетках сердца при системном ДЖ, даже в отсутствие анемии. Была показана неспособность кардиомиоцитов в условиях ДЖ в достаточном объеме транс-

портировать и использовать кислород, что приводит к митохондриальной дисфункции, снижению числа митохондрий, изменению их структуры, снижению синтеза аденозинтрифосфата, переключению с процессов окисления жирных кислот на анаэробный гликолиз. ДЖ в кардиомиоците приводит к серьезному повреждению эндоплазматического ретикулума с образованием крупных перинуклеарных вакуолей. Данные изменения наблюдались уже через 4 дня нахождения кардиомиоцитов в условиях низкого содержания железа. При восполнении запасов железа восстанавливались синтез аденозинтрифосфата, митохондриальное дыхание и структура эндоплазматического ретикулума. Таким образом, было показано, что клеточные эффекты ДЖ обратимы [15].

Снижение концентрации внутриклеточного железа ведет к ускорению апоптоза и снижению жизнеспособности кардиомиоцитов [16]. Два исследования, проведенных Dziegala M, et al. (2016) и Isoda M, et al. (2010) на моделях крыс, показали, что гипоксия ухудшает жизнеспособность кардиомиоцитов в условиях ДЖ сильнее, чем при избытке железа. В условиях острой ишемии и некроза миокарда уровень железа в кардиомиоците повышается как результат защитной реакции клетки [17, 18]. У пациентов с ДЖ не наблюдается такого резкого повышения кардиального железа, в связи с чем при ИМ в условиях ДЖ кардиомиоциты подвержены выраженной атрофии и апоптозу [19]. Кроме того, макрофаги, накапливающиеся в миокарде при ИМ, поглощают железо и, как следствие, смещают свой иммунологический профиль в сторону противовоспалительного фенотипа [20]. В связи с чем можно предположить, что

железо оказывает защитное иммуномодулирующее действие на макрофаги, приводящее к уменьшению зоны некроза и благотворному глобальному ремоделированию ЛЖ в случае ИМ [21] (рис. 1).

Наряду с изменениями в структуре клетки и функционировании органелл снижается и сократительная способность миокарда. В экспериментах *in vitro* установлено, что в условиях низкого содержания железа площадь и скорость сокращения кардиомиоцита снижается в 2 раза. После добавления трансферрин-связанного железа сократительная функция полностью восстанавливалась, однако релаксация кардиомиоцитов нормализовалась лишь частично. Эти данные свидетельствуют о том, что систолическая функция сердца может улучшаться при восполнении содержания железа, в то время как диастолическая функция имеет более продолжительные нарушения. Таким образом, низкие уровни внутриклеточного железа приводят к снижению систолической функции и стойкому нарушению диастолической функции, что продемонстрировано *in vitro* и подтверждено наблюдениями из клинической практики [22, 23].

Прогностическое значение ДЖ при ИБС

Несмотря на большую распространенность ДЖ у пациентов с ИБС, влияние ДЖ на данную группу пациентов изучено недостаточно. Это может быть связано с тем, что диагностика ДЖ не входит в стандартный перечень обследований пациентов без анемии, особенно в острый период заболевания. Нами было проанализировано 11 исследований, демонстрирующих влияние ДЖ на развитие ИБС и прогноз пациентов с диагностированной ИБС, в частности с ИМ. Согласно представленным исследованиям, распространенность ДЖ у пациентов с ИБС варьирует в пределах 20-60% [9, 11].

Данные двух ранее опубликованных работ показали связь повышенного уровня ферритина с риском возникновения ИМ. При изучении финской популяции в исследовании Salonen JT, et al. (1992), включающем 1931 пациента с ИБС в возрасте 42-60 лет, была продемонстрирована связь повышенного уровня ферритина плазмы с увеличением риска развития ИМ. Риск возникновения ИМ в группе пациентов с уровнем ферритина >200 мкг/л был в 2 раза выше, чем в группе с низким уровнем ферритина (отношение рисков (ОР) 2,2, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-4,0, $p < 0,01$) [24]. Haidari M, et al. (2001) выявили связь повышенной концентрации ферритина с риском преждевременного развития стенозов коронарных артерий (ОР 1,62, 95% ДИ 1,12-2,42, $p < 0,01$). У пациентов при включении в исследование не было диагностировано инфекционно-воспалительных заболеваний, а уровень С-реактивного белка был одинаково нормальным в обеих группах. Однако стоит отметить, что результаты были получены лишь

в группе мужчин и без учета сывороточного железа и сатурации трансферрина [25].

В исследовании Mohammadifard N, et al. (2017) было показано, что регулярная донация крови снижает риск развития ишемических событий у доноров. Однако этот факт может быть связан с тем, что доноры крови ведут более здоровый образ жизни [26].

Вместе с тем исследования последнего десятилетия, напротив, свидетельствуют об отрицательном влиянии ДЖ на развитие ИБС. Так, два метаанализа с участием >290 тыс. человек выявили обратную связь количества железа в организме с развитием ИБС и сердечно-сосудистых осложнений. Нормальные показатели железа плазмы были ассоциированы со снижением риска развития ИБС на 20% и риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности на 15% по сравнению с ДЖ (ОР 0,80, 95% ДИ 0,73-0,87 и ОР 0,85, 95% ДИ 0,73-0,99, соответственно) [27, 28].

ДЖ оказывает значительное влияние на прогноз пациентов с ИБС. Нами было проанализировано 5 исследований, оценивающих влияние ДЖ на риск общей и сердечно-сосудистой смертности, частоту возникновения ОКС, в частности нефатального ИМ, как во время госпитализации, так и при более длительном наблюдении [9, 11, 29-31]. В ходе наблюдения за пациентами с установленным диагнозом ИБС (по результатам коронароангиографии у 2162 человек) в течение 10 лет установлена связь ДЖ со смертностью. Пациенты с ДЖ, независимо от наличия анемии, были подвержены более высокому риску сердечно-сосудистой и общей смертности (ОР 1,27, 95% ДИ 1,02-1,58) [29].

Достаточно часто встречающейся формой ИБС является ИМ, в связи с этим вопросы влияния ДЖ на ИБС зачастую рассматриваются в рамках ИМ. По данным Cosentino N, et al. (2019), распространенность ДЖ у пациентов с ИМ достигает 56% [11]. ДЖ увеличивал риск летальных исходов за 4,7 лет наблюдения у пациентов с ИМ на 54% (ОР 1,54, ДИ 1,03-2,30, $p = 0,035$) [30]. По данным Zeller T, et al. (2018), включающим наблюдение за 836 пациентами в течение 4 лет после госпитализации по поводу ОКС, ДЖ влиял на прогноз пациентов с ИМ, увеличивая риск нефатального ИМ и сердечно-сосудистой смерти на 73% ($p = 0,04$) [9].

ДЖ также влияет на риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений пациентов с ИМ во время госпитализации. По данным Fujinaga H, et al. (2013) у пациентов с ДЖ чаще фиксировалась смерть во время госпитализации по поводу ИМ, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем железа (6,5% vs 1,6%, $p = 0,03$; ОР не рассчитывался) [31]. При этом по данным Cosentino N, et al. (2019) у пациентов с ДЖ наблюдалось двукратное снижение риска отрицательных исходов во время госпитализации по поводу ИМ (ОР 0,50, ДИ 0,27-0,93) [11] (табл. 2,

Таблица 2

Влияние ДЖ на риск возникновения нефатального ИМ, общую и сердечно-сосудистую смертность пациентов с ИМ

Исследование	Год	Количество участников	Популяция	Возраст (лет)	Мужчины (%)	Критерии ДЖ	Доля пациентов с ДЖ (%)	Конечные точки	ОР	Период наблюдения
Cosentino N, et al. [11]	2019	429	ИМ	65±12	75,7	Ферритин <100 мкг/л или КНТЖ <20%	56	Сердечно-сосудистая смертность	0,50 (95% ДИ 0,27-0,93; p=0,19)	7 дней 30 дней
Zeller T, et al. [9]	2018	836	ОКС	63 [54,70]	76	Ферритин <100 мкг/л, или 100-299 мкг/л при КНТЖ <20%	29,1	Сердечно-сосудистая смертность + нефатальный ИМ	0,52 (95% ДИ 1,03-2,26; p=0,037)	4 года
González-D'Gregorio J, et al. [30]	2018	252	ОКС	78,7±12	55,5	Ферритин <100 мкг/л, или 100-299 мкг/л при КНТЖ <20%	59,9	Смерть от всех причин	1,54 (95% ДИ 1,03-3,03)	4,9 года
Fujinaga H, et al. [31]	2013	352	ИМ	68±12	-	Железо сыворотки <7 мг/дл	48	Смерть от всех причин	6,5% в группе ДЖ vs 1,6%, p=0,03	Во время госпитализации

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков.

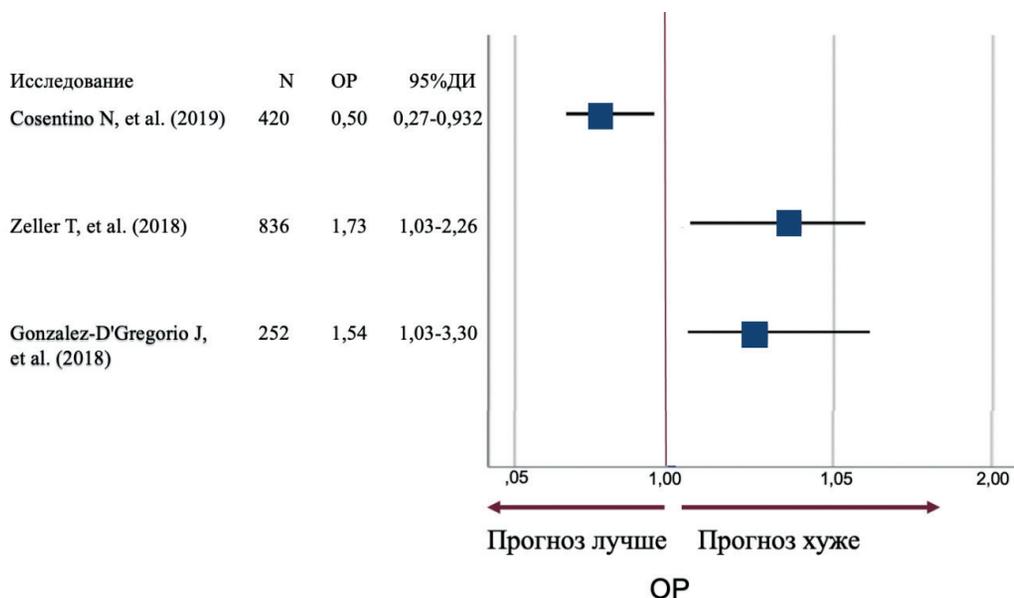


Рис. 2. Влияние ДЖ на риск возникновения нефатального ИМ, общую и сердечно-сосудистую смертность пациентов с ИМ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

рис. 2). В связи с тем, что время наблюдения за пациентами, фиксируемые конечные точки и критерии ДЖ в представленных исследованиях различались, проведение метаанализа не представлялось возможным. Обобщённые данные представлены в таблице 2.

Влияние ДЖ на качество жизни и функциональную способность. В приводившемся ранее исследовании Могоño О, et al. (2017) у пациентов с ДЖ были за-

фиксированы меньшая дистанция в тесте 6 минутной ходьбы (277 vs 423 м, p=0,009), худшие результаты тридмил-теста (ОР 2,9, 95% ДИ 1,1-7,6, p=0,023) и выраженное снижение качества жизни через 30 дней после ОКС, по сравнению с пациентами без ДЖ (ОР 1,9, 95% ДИ 1,1-3,3, p<0,001) [10].

Влияние ДЖ и его коррекции на систолическую функцию и ремоделирование ЛЖ. Представленные ниже

4 исследования свидетельствуют об отрицательном влиянии ДЖ на структурные изменения сердца у пациентов с ИБС.

По данным Paeres AE, et al. (2018) пациенты с ИМ и уровнем ферритина <100 нг/мл через 30 дней после госпитализации имели более низкую фракцию выброса ЛЖ, по сравнению с пациентами с уровнем ферритина >100 нг/мл (51,6% и 55,5%, соответственно, $p=0,04$) [32]. По данным Huang CH, et al. (2019) уровень сывороточного железа был ниже у пациентов, у которых не наблюдалось восстановление систолической функции ЛЖ через 6 мес. после чрескожного коронарного вмешательства, проведенного в связи с ИМ (52,7 мг/дл vs 80,8 мг/дл, $p=0,016$) [23]. В работе Inserte J, et al. (2021) изучалось влияние ДЖ на ремоделирование миокарда ЛЖ у 141 пациента с впервые возникшем острым ИМ. У пациентов с ДЖ по результатам магнитно-резонансной томографии изначально наблюдалась большая зона некроза (22,8% vs 16,8% от массы ЛЖ, $p=0,002$). Через 6 мес. увеличение ЛЖ и его ремоделирование наблюдалось у 37,8% пациентов с ДЖ и лишь у 14,1% пациентов с нормальным уровнем железа ($p=0,004$). Полученные результаты были подтверждены авторами на модели ИМ у крыс [33]. Однако о более длительном влиянии ДЖ на фракцию выброса ЛЖ у пациентов с ИМ не сообщалось.

Мы нашли лишь 4 исследования, которые были направлены на изучение коррекции ДЖ при ИБС. По данным Белоусовой Н. С. и др. (2011) применение препаратов железа на фоне базисной терапии ИБС при ДЖ влияло на процессы ремоделирования миокарда у пациентов после перенесенного ИМ, способствуя значимому уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ ($103,4 \pm 18,4$ г/м² до применения препаратов железа и $101,5 \pm 19,2$ г/м² после, $p < 0,0001$) и увеличению фракции выброса ЛЖ ($60,8 \pm 5,4\%$ и $67,5 \pm 5,2\%$, $p < 0,0001$) [34].

В исследовании Paterec A, et al. (2021) внутривенное введение железа карбоксималтозата (ЖКМ) через 30 мин после ИМ крысам с нормальным статусом железа не влияло на систолическую функцию ЛЖ и его ремоделирование, на риск возникновения аритмий, на риск смерти после ИМ и оказалось абсолютно безопасным. Авторы отмечают, что все крысы имели одинаковый нормальный статус железа и влияние применения ЖКМ при наличии ДЖ требует дальнейшего изучения [35].

Литература/References

- Orlov YuP, Govorova NV, Lukach VN, et al. Iron metabolism in conditions of infection. Review. Annals of critical care. 2020;1:90-9. (In Russ.) Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н. и др. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;1:90-9. doi:10.21320/1818-474X-2020-1-90-99.
- Nisht IP, Niculicheva VI, Tsareva EG, et al. The significance of impaired lipid peroxidation and antioxidant protection in myocardial damage in iron deficiency anemia. Healthcare of Bashkortostan. 1999;2:90-9. (In Russ.) Ништ И.П., Никуличева В.И., Царева Е.Г.

В исследовании Wischmann P, et al. (2021) ЖКМ вводился мышам с железодефицитной анемией через 1 ч или 24 ч после острого миокардиального повреждения. Было установлено, что введение ЖКМ через 24 ч после ИМ значительно снижало ремоделирование ЛЖ, выражающегося в снижении конечного систолического объема, а также приводило к уменьшению площади поврежденного ишемией миокарда, линейные размеры которой определялись методами девитальной визуализации. Данные положительные эффекты не наблюдались в группе плацебо и в группе, которой ЖКМ вводился через 1 ч после ИМ. Таким образом, авторы делают вывод не только о необходимости введения ЖКМ при ИМ в условиях ДЖ, но и важности соблюдения временных интервалов [36].

В ранее упомянутой работе Inserte J, et al. (2021) применение диеты, насыщенной железом, или введение сахара железа крысам с ДЖ снижали выраженность оксидативного стресса и приводили к уменьшению площади некроза [33].

Заключение

Проведен систематический анализ публикаций, касающихся влияния ДЖ на пациентов с ИБС. Выделены 4 основных направлений исследований:

1. Патологические аспекты влияния ДЖ на сердце в условиях ИБС;
2. Прогностическое значение ДЖ при ИБС;
3. Влияние ДЖ на качество жизни и функциональную способность пациентов с ИБС;
4. Влияние ДЖ и его коррекции на систолическую функцию и ремоделирование ЛЖ.

Большинство исследований, проведенных к сегодняшнему дню, свидетельствуют о негативном влиянии ДЖ на структуру и функцию сердца, качество жизни и прогнозы пациентов с ИБС. Коррекция ДЖ уменьшала объем повреждения и некроза при ишемии и ИМ, улучшала систолическую функцию миокарда и переносимость физических нагрузок после ИМ. Вместе с тем имеющиеся данные немногочисленны, и проблема ДЖ у пациентов с различными формами ИБС требует дальнейшего изучения.

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

и др. Значение нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в повреждении миокарда при железодефицитной анемии. Здравоохранение Башкортостана. 1999;2:90-9.

3. Shah S, Alam M. Role of iron in atherosclerosis. Am J Kidney Dis. 2003;41(3):80-3. doi:10.1053/ajkd.2003.50091.
4. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(3):247-55. doi:10.1016/j.rec.2015.08.018.

5. Martens P, Nijst P, Verbrugge F, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2018;73(2):115-23. doi:10.1080/00015385.2017.1351239.
6. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18(7):798-802. doi:10.1002/ehf.513.
7. Ponikowski P, van Veldhuisen D, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36:657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
8. van Veldhuisen D, 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;136:1374-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
9. Zeller T, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Adverse outcome prediction of iron deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Biomolecules.* 2018;8(3):60. doi:10.3390/biom8030060.
10. Meroño O, Cladellas M, Ribas-Barquet N, et al. Iron Deficiency Is a Determinant of Functional Capacity and Health-related Quality of Life 30 Days After an Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70:363-70. doi:10.1016/j.rec.2016.10.004.
11. Cosentino N, Campodonico J, Pontone G, et al. Iron deficiency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology.* 2020;300:14-9. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.083.
12. Wofford J, Chakrabarti M, Lindahl PA. Mössbauer spectra of mouse hearts reveal age-dependent changes in mitochondrial and ferritin iron levels. *J Biol Chem.* 2017;292:5546-54. doi:10.1074/jbc.M117777201.
13. Ravingerová T, Kindernay L, Kindernay L, et al. The molecular mechanisms of iron metabolism and its role in cardiac dysfunction and cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(21):1-24. doi:10.3390/ijms21217889.
14. Chang H, Wu R, Shang M, et al. Reduction in mitochondrial iron alleviates cardiac damage during injury. *EMBO Molecular Medicine.* 2016;8(3):247-26. doi:10.15252/emmm.201505748.
15. Hoes M, Grote B, Kijlstra J, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *European Journal of Heart Failure.* 2018;20(5):910-9. doi:10.1002/ehf.1154.
16. Kasztura M, Dziegala M, Kobak K, et al. Both iron excess and iron depletion impair viability of rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 myocytes. *Kardiol Pol.* 2017;75:267-75. doi:10.5603/KP.a2016.0155.
17. Dziegala M, Kasztura M, Kobak K, et al. Influence of the availability of iron during hypoxia on the genes associated with apoptotic activity and local iron metabolism in rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 skeletal myocytes. *Mol Med Rep.* 2016;14:3969-77. doi:10.3892/mmr.2016.5705.
18. Isoda M, Hanawa H, Watanabe R, et al. Expression of the peptide hormone hepcidin increases in cardiomyocytes under myocarditis and myocardial infarction. *J. Nutr. Biochem.* 2010;21:749-56. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.04.009.
19. Simonis G, Mueller K, Schwarz P, et al. The iron-regulatory peptide hepcidin is upregulated in the ischemic and in the remote myocardium after myocardial infarction. *Peptides.* 2010;31:1786-90. doi:10.1016/j.peptides.2010.05.013.
20. Florian A, Ludwig A, Rösch S, et al. Positive effect of intravenous iron-oxide administration on left ventricular remodelling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction — A cardiovascular magnetic resonance (CMR) study. *Int. J. Cardiol.* 2014;173:184-9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.016.
21. Siglienti I, Bendszus M, Kleinschmitz C, et al. Cytokine profile of iron-laden macrophages: Implications for cellular magnetic resonance imaging. *J. Neuroimmunol.* 2006;173:166-73. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.11.011.
22. Núñez J, Dominguez E, Ramón JM, et al. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2016;207:365-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.187.
23. Huang C, Chang C, Kuo C, et al. Serum Iron Concentration, but Not Hemoglobin, Correlates with TIMI Risk Score and 6-Month Left Ventricular Performance after Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *PLOS ONE.* 2014;9(8):e104495. doi:10.1371/journal.pone.0104495.
24. Salonen J, Nyyssonen K, Korpela H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation.* 1992;86(3):803-11. doi:10.1161/01.cir.86.3.803.
25. Haidari M, Javadi E, Sanati A, et al. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. *Clin Chem.* 2001;47(9):1666-72.
26. Hunnicutt J, He K, Xun P. Dietary iron intake and body iron stores are associated with risk of coronary heart disease in a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Nutr.* 2014;144:359-66. doi:10.3945/jn.113.185124.
27. Mohammadifard N, Humphries K, Gotay C, et al. Trace minerals intake: risks and benefits for cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;13:1-13. doi:10.1080/10408398.2017.1406332.
28. Das De S, Krishna S, Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2015;238:296-303. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.018.
29. Grammer T, Scharnagl H, Dressel A, et al. Iron metabolism, hepcidin, and mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Clin Chem.* 2019;65:849-61. doi:10.1373/clinchem.2018.297242.
30. Gonzalez-D'Gregorio J, Miñana G, Núñez J, et al. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome. *Biomarkers in medicine.* 2018;12:987-99. doi:10.2217/bmm-2018-0021.
31. Fujinaga H, Okumura T, Harada K. Iron deficiency predicts poor outcomes after primary intervention in nonanemic patients with STEMI. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;61:E206-E206. doi:10.1016/s0735-1097(13)60207-7 (2013).
32. Paeres AE, Marcos-Alberca P, Rueda-Linares A, et al. Iron deficiency and heart failure go hand in hand, but what about iron deficiency and acute coronary syndrome in an ageing population? The iron paradox. *European heart journal.* 2018;39:704. doi:10.1093/eurheartj/ehy563.P3478.
33. Inserte J, Barrabés JA, Aluja D, et al. Implications of Iron Deficiency in STEMI Patients and in a Murine Model of Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(7):567-80. doi:10.1016/j.jacbs.2021.05.004.
34. Belousova NS, Frolova LV, Chernogoryuk GE, Tyukalova LI. Effect of ferrotherapy on course of ischemic heart disease associated with mild iron deficiency in men. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(4):457-62. (In Russ.) Белоусова Н.С., Фролова Л.В., Черногорюк Г.Э., Тюкалова Л.И. Влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца, сочетающейся с железодефицитом легкой степени у мужчин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2011;7(4):457-62. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-4-457-462.
35. Paterek A, Oknińska M, Leszek P, et al. Intravenous ferric carboxymaltose does not provide benefits in reperfused acute myocardial infarction in the rat with normal iron status. *Biomed Pharmacother.* 2021;141:111893. doi:10.1016/j.biopha.2021.111893.
36. Wischmann P, Chennupati R, Solga I, et al. Safety and efficacy of iron supplementation after myocardial infarction in mice with moderate blood loss anaemia. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):5445-55. doi:10.1002/ehf2.13639.