

На правах рукописи

Смирнова Марина Петровна

**ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Ярославль – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Баранов Андрей Анатольевич**

Официальные оппоненты:

Терещенко Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Ларина Вера Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета

Кравченко Андрей Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «29» мая 2024 г. в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.060.01, созданного на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

О.Д. Песков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации и степень ее разработанности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным осложнением различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В развитых странах распространенность диагностированной ХСН составляет 1-2% от общего взрослого населения (Zarrinkoub R., 2013; Conrad N., 2018; McDonagh T.A., 2021). По данным мета-анализа C.W. Tsao et al. (2018), распространенность ХСН всех фенотипов у лиц старше 65 лет в развитых странах составляет около 11,8%, что в пересчете на общее количество населения соответствует 4,2%. Распространенность ХСН среди населения РФ составляет 7-10% (Бойцов С.А., 2022; Терещенко С.Н., 2020). По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН 1998, 2002, 2002-2017 гг., за 20 лет наблюдения число больных с ХСН любого функционального класса (ФК) увеличилось на 2,1% с 6,1 до 8,2%, что составляет 3,1 млн. человек в расчете на все население России (Поляков Д.С., 2021). Особенно увеличилась распространенность ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) (Терещенко С.Н., 2020; Heidenreich P.A., 2022; Steinberg V.A., 2012). Системное субклиническое воспаление является одним из факторов риска ХСН всех фенотипов (Parikh K.S., 2018; Tromp J., 2018; Perticone M., 2019; Markousis-Mavrogenis G., 2019; Frantz S., 2018).

Для больных с ХСН характерна высокая коморбидность (Christiansen M.N., 2017; Bi Y., 2021; Lin Y., 2021; Gale S.E.; 2021; Correale M., 2021). Частой коморбидной патологией у больных с ХСН являются дефицит железа (ДЖ) и анемия (Schrage B., 2021; Pasricha S.R., 2021; van der Wal H.H., 2019). ДЖ в настоящее время рассматривают как самостоятельное, клинически значимое, сопутствующее состояние, которое встречается независимо от наличия или отсутствия анемии примерно у половины пациентов со стабильной ХСН (Мареев В.Ю., 2022; Ускач Т.М., 2022; Beale A., 2019; Klip I.T., 2013; Alcaide-Aldelano A., 2020; Jankowska E.A., 2013).

ДЖ ассоциируется с прогрессированием симптомов сердечной недостаточности, снижением качества жизни (КЖ), физической активности, повышением ФК ХСН (Núñez J., 2016; Jankowska E.A., 2021; Klip I.T., 2014; Ebner N., 2016;). ДЖ, вне зависимости от наличия анемии, способствует увеличению числа госпитализаций, а также ухудшению выживаемости пациентов с ХСН (Rizzo C., 2021; Nakano H., 2018;). Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что внутривенное введение карбоксимальтозата железа или железа (III) сахарозного комплекса облегчает симптомы, улучшает толерантность к физической нагрузке и качество жизни и оказывает благоприятное влияние на прогноз у пациентов с ХСН с дефицитом железа при фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 45\%$ (Charles-Edwards G., 2019; Lewis G.D., 2017; Anker S.D., 2018; Ponikowski P., 2020; Qian C., 2015).

Несмотря на достаточно большое число исследований, посвященных изучению ДЖ у больных с ХСН, многие вопросы этой проблемы остаются не исследованными. В частности, практически не изучены особенности обмена железа: уровень сывороточного железа (Fe), ферритина (FER), эритропоэтина (ЭПО), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ), растворимые рецепторы трансферрина (РРТР) в зависимости от тяжести ХСН, пола, возраста, параметров эхокардиографии (ЭХО-КГ) у больных с ХСН с наличием и отсутствием ДЖ. Остаются неисследованными уровни таких маркеров воспаления, как высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкин-6 (ИЛ6), гепсидин в зависимости от тяжести и фенотипа ХСН, пола, возраста пациентов при наличии и отсутствии ДЖ, а также их связь с параметрами обмена железа и клиническими проявлениями ХСН. Исследование данных вопросов позволит лучше понять патогенез ДЖ у больных с ХСН.

Актуальной проблемой является изучение особенностей клинических проявлений ХСН, показателей общего анализа крови, параметров ЭХО-КГ при разной тяжести ХСН, у мужчин и женщин, в разных возрастных группах, при разном фенотипе ХСН в зависимости от наличия ДЖ.

Изучение всех этих вопросов позволит лучше понять механизмы негативного влияния ДЖ на клинические проявления у больных с ХСН, облегчит диагностику этого состояния и позволит выделить группы больных, нуждающихся в постоянном диспансерном наблюдении и первоочередном лечении.

Недостаточно изучен вопрос факторов риска ДЖ у больных с ХСН, поскольку имеющиеся данные носят неоднозначный и порой даже противоречивый характер. Решение данного вопроса позволит более целенаправленно проводить скрининг ДЖ и формировать группы больных для диспансерного наблюдения.

В литературе совершенно отсутствуют данные о прогностическом значении ДЖ у больных с ХСН в длительной перспективе, например, в течение 3 и 5 лет. Вместе с тем, установление предикторов летального исхода и повторных госпитализаций у больных с ХСН в средне- и долгосрочной перспективе имеет важное практическое значение, поскольку позволит клиницистам, с одной стороны, выявить больных, имеющих наибольший риск ухудшения состояния здоровья и даже смерти, а, с другой стороны, позволит воздействовать на какие-то из этих факторов и предотвратить ухудшение состояния и отсрочить наступление летального исхода.

В доступной литературе имеется всего одна работа, посвященная использованию карбоксимальтозата железа у больных с ХСНсФВ с ДЖ (Cosentino E.R., 2021), а эффект сахарозы железа у больных с ХСНсФВ вообще не исследовался. В то же время, принимая во внимание тот факт, что наибольшая доля больных с ХСН имеют сохраненную ФВ, а сахароза железа является одним из наиболее доступных и оптимальных с точки зрения фармакоэкономики препаратов железа, изучение этого вопроса имеет большое практическое значение. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения больных с хронической сердечной недостаточностью на основании изучения гендерных, фенотипических и возрастных особенностей, роли системного воспаления, факторов риска, клинического и прогностического значения дефицита железа и предложить способ его коррекции.

Задачи исследования

1. Исследовать параметры обмена железа и системного воспаления у пациентов с ХСН и изучить взаимосвязь данных показателей.

2. Оценить влияние тяжести ХСН, пола и возраста больных на показатели обмена железа и системного воспаления.

3. Исследовать влияние ДЖ на функциональную активность, КЖ, клинические проявления, выраженность астении, тревоги, депрессии, показатели крови и параметры ЭХО-КГ у больных с ХСН.

4. Изучить факторы риска дефицита железа у больных с ХСН и оценить их влияние на клинические, лабораторные и эхокардиографические проявления симптомокомплекса ДЖ у больных с ХСН.

5. Исследовать влияние ДЖ на летальность и госпитализации больных с ХСН, а также определить предикторы риска летального исхода и госпитализации у больных с ХСН на протяжении 3 и 5 лет.

6. Изучить эффективность комбинированной терапии, включающей, наряду с традиционным лечение, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс у больных с ХСНсФВ 2-3 функционального класса (ФК) NYHA.

Научная новизна исследования

Впервые изучены особенности обмена железа: уровень Fe, FER, КНТЖ, РРТР, ЭПО и уровни маркеров воспаления – вчСРБ, ИЛ6, гепсидина в зависимости от тяжести ХСН, пола, возраста, ФВ ЛЖ у больных с ХСН с наличием и отсутствием ДЖ. Установлена взаимосвязь нарушений обмена железа с нарастанием уровня маркеров воспаления.

В исследовании впервые проведено комплексное изучение и сопоставление особенностей клинических проявлений ХСН: функциональная способность по тесту шестиминутной ходьбы (Т6М), клинические проявления по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000), КЖ, выраженность астении, тревоги и депрессии, показателей крови и параметров ЭХО-КГ в зависимости от наличия ДЖ при разной тяжести ХСН, у мужчин и женщин, в разных возрастных группах и при разном фенотипе ХСН.

Впервые у пациентов с ХСН выявлены такие факторы риска развития ДЖ, как повышенный уровень гепсидина, длительность анамнеза гипертонической болезни (ГБ) и сахарного диабета 2 типа (СД2), прием более 1 года препаратов, относящихся к группам ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Впервые установлены предикторы летального исхода и госпитализаций у больных с ХСН в течение 3 и 5 лет.

Впервые изучена эффективность комплексной терапии больных с ХСНсФВ 2-3 ФК и ДЖ, включающей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс и показано, что данное лечение достоверно улучшает показатели обмена железа и уменьшает клинические проявления ХСН, выраженность астении, тревоги и депрессии и повышает физическую работоспособность и КЖ. Положительный эффект применения препарата железа проявляется к моменту окончания курса через 2 недели лечения и сохраняется в течение 6 месяцев после окончания терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании проведенного исследования определены особенности нарушений обмена железа и их связь с активацией системного субклинического воспаления у больных с ХСН различного фенотипа и тяжести, у мужчин и женщин разного возраста. Полученные данные показали, что ДЖ у больных с ХСН оказывает значительное негативное влияние на функциональную активность и КЖ, способствует нарастанию клинических проявлений, астении,

тревоги и депрессии, усугубляет нарушения показателей крови и ухудшает параметры ЭХО-КГ. Негативное влияние ДЖ особенно выражено в подгруппах пациентов мужского пола, в возрастной группе моложе 75 лет, а также при ХСНсФВ. Полученные нами данные однозначно свидетельствуют о необходимости коррекции дефицита железа у больных с ХСН.

Определение и учет таких установленных нами факторов риска, как возраст, 3-4 ФК ХСН NYHA, повышенный уровень гепсидина (> 25 нг/мл), длительность анамнеза ГБ и СД2, прием более 1 года препаратов групп ИАПФ и ПОАК, поможет оценить вероятность наличия ДЖ у больных с ХСН.

Определенные в нашем исследовании предикторы летального исхода за 3 года и 5 лет могут быть полезными при диспансерном наблюдении больных с ХСН для оценки и улучшения прогноза. Выявленные предикторы госпитализаций за 3 и 5 лет позволят планировать профилактические мероприятия при диспансерном наблюдении для уменьшения риска обострений.

Положительный эффект комбинированной терапии, включающей, в дополнение к традиционной терапии ХСН, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс в дозе, рассчитанной по формуле Ганзони, у больных ХСНсФВ 2-3 ФК с ДЖ позволяет рекомендовать данную терапию у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ для повышения эффективности лечения.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в области изучения патогенетического значения ДЖ у больных с ХСН и возможностей его коррекции. Указанная нозология была выбрана, как социально значимая и широко распространённая в РФ.

В работе использованы клинические, лабораторные, биохимические, инструментальные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дефицит железа – частая коморбидная патология у больных с ХСН. ДЖ у пациентов с ХСН ассоциирован с активацией системного субклинического

воспаления. Нарастание тяжести сердечной недостаточности сопровождается увеличением концентрации провоспалительных маркеров и ухудшением параметров обмена железа. У больных с ХСН существуют гендерные и возрастные особенности запасов железа. ДЖ в соответствующих возрастных подгруппах ассоциирован с более высоким уровнем маркеров воспаления. Снижение ФВ ЛЖ у больных с ХСН сопровождается увеличением уровня маркеров воспаления и уменьшением концентрации железа

2. ДЖ у больных с ХСН снижает функциональную активность и КЖ и увеличивает выраженность клинических проявлений, астении, тревоги и депрессии при соответствующих стадиях, ФК и фенотипе ХСН, а также в возрастной группе моложе 75 лет, по сравнению с пациентами без ДЖ. Негативное влияние ДЖ особенно выражено в подгруппах пациентов мужского пола, а также с ХСНсФВ. ДЖ при аналогичных стадиях и ФК ХСН способствует более выраженному ухудшению показателей общего анализа крови, чем у больных без ДЖ. Негативное влияние ДЖ на показатели общего анализа крови особенно проявляется у больных моложе 75 лет и при сохраненной ФВ. ДЖ у больных с ХСН способствует ухудшению эхокардиографических показателей.

3. Факторами риска ДЖ у больных с ХСН, установленными в нашем исследовании, являются возраст, 3-4 ФК ХСН, повышенный уровень гепсидина (>25 нг/мл), длительность анамнеза ГБ и СД2, прием более 1 года препаратов групп ИАПФ и ПОАК. Наличие совокупности клинических, лабораторных, биохимических и эхокардиографических изменений, имеющих достоверные ассоциации с ДЖ у больных с ХСН, позволяет выделить симптомокомплекс ДЖ. Основной вклад в формирование симптомокомплекса ДЖ при всех факторах риска ДЖ принадлежит уровню ферритина, КНТЖ и клиническим показателям.

4. ДЖ у больных с ХСН увеличивает летальность и госпитализации. Предикторами летального исхода у больных с ХСН за 3 года являются 3-4 ФК ХСН, уровень железа $<12,5$ мкмоль/л и КНТЖ $<20\%$, а предикторами летального исхода за 5 лет – ФВ ЛЖ $<50\%$, уровень КНТЖ $<20\%$, концентрация железа $<12,5$ мкмоль/л. Предикторами госпитализаций на протяжении 3 и 5 лет у пациентов с

ХСН являются стаж ГБ > 10 лет, КНТЖ <20%, средний объем эритроцита (MCV) <80 фл, уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) >25 мм.рт.ст. ст, стаж СД2 >5 лет. Кроме того, предикторами госпитализаций больных с ХСН на протяжении 3 лет являются 3-4 ФК ХСН, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) > 14 мм. рт. ст и уровень железа <12,5 мкмоль/л, а в течение 5 лет – повышение концентрации ИЛ6 >15 пг/мл.

5. Включение в комплексную терапию железодефицитных больных с ХСНсФВ 2-3 ФК железа (III) гидроксид сахарозного комплекса повышает эффективность лечения таких пациентов, что проявляется улучшением показателей обмена железа, уменьшением клинических проявлений ХСН и повышением физической работоспособности и КЖ. Положительный эффект препарата железа проявляется к моменту окончания курса через 2 недели лечения и сохраняется в течение 6 месяцев после окончания терапии.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедрах пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии, госпитальной терапии с профпатологией, поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, фармакологии и клинической фармакологии, при обучении ординаторов и врачей, проходящих обучение в рамках системы непрерывного медицинского образования по специальности «Терапия» и «Кардиология» на кафедре терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, а также на кафедрах внутренних болезней и фтизиатрии, терапии и эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России.

Основные положения диссертации нашли применение в практической деятельности ГБУЗ ЯО «Центральная городская больница», ГБУЗ ЯО «Ярославская областная больница», ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ-МЦ “Здоровое долголетие”», ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №9», ГАУЗ ЯО «Клиническая

больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева, ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница».

Степень достоверности

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования и тщательной статистической обработкой полученных данных. Достоверность подтверждена достаточным уровнем репрезентативности. При проведении исследования использованы сертифицированные приборы.

Апробация результатов

Материалы диссертации заслушаны и обсуждены на совместном заседании кафедр терапевтического профиля ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России 24.11.2023 с участием 17 докторов и 5 кандидатов медицинских наук.

Материалы диссертации представлены на 8-й Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2019), XX Конгрессе общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2019), XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (Ярославль, 2020), HEARTFAILURE 2020 congress European Society of Cardiology (Вена, 2020), 9-й Всероссийской онлайн-конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2020), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), VIII международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (онлайн-трансляция, 2021), III международной конференции Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2021» (онлайн-трансляция, 2021), 10-й Всероссийской онлайн конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (2021), Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная

недостаточность 2021» (Москва, 2021), IX международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2022), XXVII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2022), IV Международной конференции Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии» (Москва, 2022), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2022), 11-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2022), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023), XXVIII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2023), V Международной конференции Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии» (Москва, 2023), XVIII Российском конгрессе терапевтов (Москва, 2023).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 64 научные работы, 14 из которых – в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 3 – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus/Web of Sciences, получен 1 патент РФ на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором был проведен анализ литературных данных, посвященных распространенности и влиянию дефицита железа на клинические проявления и прогноз у больных с ХСН. Была сформулирована цель исследования, определены задачи, выбраны оптимальные клинические (функциональная активность по Т6М, ШОКС, шкала MFI-20 для оценки выраженности астении, госпитальная шкала тревоги и депрессии, Миннесотский опросник КЖ), лабораторные (уровень Fe, FER, КНТЖ, РРТР, ЭПО, вчСРБ, ИЛ6 и гепсидин) и функциональные методы (ЭХО-КГ) исследования для проведения научной работы. Был разработан план исследования.

Автор осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов в соответствии с планом, участвовал в проведении лабораторных, биохимических исследований и эхокардиографии. Была разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных. Проведен статистический анализ с использованием пакета программ Statistica и MedCalc, включая методы параметрического и непараметрического анализа, корреляционный анализ, факторный анализ, ROC-анализ, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ.

Полученные данные были обобщены, проанализированы и обсуждены. Сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Все результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 337 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 327 литературных источников, в том числе 77 отечественных и 250 иностранных авторов, а также 3 приложений. Работа содержит 104 таблицы и 15 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследование и лечение пациентов с 2014 по 2020 гг. проводилось на базе терапевтического отделения (зав. отделением – О.В. Ромашова) ГБУЗ ЯО «Центральная городская больница» (директор – С.В. Луганский), являющегося клинической базой кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор П.А. Чижов). Эхокардиография проводилась в отделении функциональной диагностики ГБУЗ ЯО ЦГБ (зав. отделением – к.м.н. С.А.

Столярова). Лабораторные исследования проводились на базах кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор А.А. Баранов): в лаборатории ГБКУЗ ЯО ЦГБ (зав. лабораторией – Н.Г. Меньшикова) и в лаборатории ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина», Ярославль (зав. лабораторией – Т.А. Мещерякова). Исследование является нерандомизированным клиническим исследованием с проспективным включением пациентов. Протокол и дизайн исследования были одобрены Этическим комитетом ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России (Протокол № 17 от 27.11.2014), финальный протокол и дизайн исследования были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Протокол №19 от 26.10.2017).

Критерии включения в исследование: наличие клинических проявлений ХСН 2-4 ФК (NYHA) по данным ШОКС, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или ГБ; результаты Т6М соответствуют 2-4 ФК ХСН; уровень NT-proBNP соответствует установленным значениям для пациентов с ХСН, по результатам ЭХО-КГ у пациента имеются проявления диастолической дисфункции и/или снижение ФВ ЛЖ и/или значимые нарушения гемодинамики по клапанам, дающие основание трактовать их как признаки ХСН (Терещенко С.Н., 2020, McDonagh T.A., 2021).

Критерии невключения в исследование: возраст старше 85 лет; злокачественные новообразования и гемобластозы в анамнезе и на момент исследования, острые воспалительные заболевания на момент обследования; аутоиммунные заболевания; тяжелые заболевания печени; заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе и на момент исследования, сопровождавшиеся кровотечениями и/или мальабсорбцией; остеоартроз суставов нижних конечностей 3-4 ст.; острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев; психические заболевания в анамнезе, значительно выраженные когнитивные нарушения; анемия тяжелой степени, прием препаратов железа.

Под наблюдением в терапевтическом отделении находились 219 женщин (Ж, средний возраст $72,4 \pm 7,6$ года, длительность ХСН $5,6 \pm 3,0$ года) и 75 мужчин (М, средний возраст $68,4 \pm 8,8$ года, длительность ХСН $5,1 \pm 2,7$ года) с ХСН II-III стадии разного ФК: 2 ФК – 105 (36%) больных, 3 ФК – 142 (48%), 4 ФК – 47 (16%). Причиной госпитализации явилось ухудшение течения ИБС и/или ГБ и нарастание симптомов ХСН. У 227 (77%) пациентов была диагностирована ХСНсФВ, у 38 (13%) – ХСН с промежуточной ФВ, у 29 (10%) – ХСН с низкой ФВ. Все больные получали стандартную терапию ХСН в соответствии с национальными клиническими рекомендациями на момент включения в исследование.

Клиническая характеристика больных представлена в Таблице 1. У всех включенных в исследование проводили клинический осмотр с оценкой ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (2000), Т6М, тщательный сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и тяжести наиболее распространенных у больных с ХСН коморбидных состояний и получаемого лечения.

Таблица 1 – Клиническая характеристика 294 пациентов, включенных в исследование

Показатели	n – число больных (% от группы в целом)
Женщины, n (%)	219 (74%)
Мужчины, n (%)	75 (26%)
ХСН стадия II-III по Василенко-Стражеско, n (%)	159 (54%)
ХСН 3-4 ФК, n (%)	189 (64%)
ГБ, n (%)	277 (94%)
ИБС: стенокардия, n (%)	203 (69%)
ИБС: постинфарктный кардиосклероз, n (%)	57 (19%)
Фибрилляция предсердий постоянная, n (%)	64 (22%)
Фибрилляция предсердий пароксизмальная, n (%)	36 (12%)
СД2, n (%)	71 (24%)
Хроническая болезнь почек 3А-3Б, n (%)	133 (45%)
Анемия, n (%)	66 (22%)
В том числе железодефицитная анемия, n (%)	22 (7%)
В том числе анемия хронических заболеваний, n (%)	29 (10%)
В том числе сочетание железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний, n (%)	15 (5%)
ИАПФ в анамнезе более 1 года, n (%)	239 (81%)
Антиагреганты в анамнезе более 1 года, n (%)	140 (48%)
ПОАК в анамнезе более 1 года, n (%)	101 (34%)

Для оценки наличия и выраженности тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) с оценкой в баллах (Zigmond A.S., 1983); для оценки наличия и выраженности астении использовали шкалу астении Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) (Smets E.M., 1995). Для оценки КЖ у пациентов с ХСН использовали Миннесотский опросник качества жизни (MHFLQ) (Rector T.S., 1987).

У всех больных проводили общий анализ крови на гематологическом анализаторе МЕК 6500 (Nihon Kohden, Япония) с определением стандартных показателей. Концентрацию вЧСРБ в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Сапфир 400, Premium (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc., Япония)» с использованием наборов Randox (Ирландия), референсные значения составили 0-5 мг/л. Уровень NT-proBNP, гепсидина, ИЛ6, ЭПО, РРТР определяли на медицинском лабораторном фотометре (ИФА-ридере) Immunochem-2100 (High Technology Inc., США) иммуноферментным методом. NT-proBNP исследовали с помощью наборов ИФА-БЕСТ, (Россия). Концентрацию гепсидина определяли с помощью наборов Peninsula Laboratories International, Канада, референсные значения составили 0-25 нг/мл. Уровень ИЛ6 исследовали с помощью набора ИФА-БЕСТ (Россия), референсные значения составили 0-15 пг/мл. Концентрацию ЭПО определяли с помощью набора АВСАМ (Великобритания), референсные значения составили 2,7-40,7 МЕ/мл. Концентрацию РРТР исследовали с помощью набора ACCUBIND (США), референсные значения составили 8,7-28,1 нмоль/л. На гематологическом анализаторе Sapphire 400 Premium фотометрическим методом определяли уровень Fe в мкмоль/л, FER в мкг/л, трансферрина (TRF) в г/л. КНТЖ рассчитывали по формуле: $\text{КНТЖ} = (\text{железо сыворотки, мкмоль/л} \times 398) / \text{TRF, мг/дл}$.

Критерии ДЖ в данной работе соответствуют перечисленным в Руководстве Европейского общества кардиологов по ХСН, 2016г. и более поздних версий: 1. Снижение уровня FER менее 100 мкг/л или 2. Уровень FER в пределах 100-299 мкг/л в сочетании с уменьшением КНТЖ менее 20%.

Всем пациентам проводили эхокардиографию на УЗ-сканере экспертного класса GE VIVID-7 (General Elektrik, США) в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике (Cheitlin M.D., 1997).

У всех обследованных 294 пациентов с помощью программы статистического учета было проведено ретроспективное исследование числа повторных госпитализаций в течение 3 и 5 лет после включения в исследование, оценено время до первой повторной госпитализации в месяцах и количество летальных исходов в течение 3 и 5 лет после включения в исследование в группе с дефицитом железа и без него.

Для оценки эффективности предлагаемого метода лечения из 294 пациентов была выделена группа, состоящая из 55 больных с ХСНсФВ 2-3 ФК NYHA с ДЖ. Из этих больных были сформированы две группы: 1) основная (30 больных); 2) группа сравнения (25 больных). При формировании групп была обеспечена структурная репрезентативность. Достоверных различий основной группы и группы сравнения по возрасту, половому составу, индексу массы тела (ИМТ), соотношению больных с 2 и 3 ФК ХСН, сопутствующим заболеваниям, ФВ ЛЖ, уровню NT-proBNP, а также получаемой традиционной терапии ХСН не было.

30 больных основной группы, в дополнение к традиционному лечению ХСН в соответствии с Рекомендациями РКО, получали терапию препаратом Венофер, Vifor International Inc., Швейцария (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс 540 мг, что эквивалентно содержанию железа 20 мг), раствор для внутривенного введения, 20 мг/мл, ампула 5 мл. Продолжительность лечения составила 8-14 дней. 25 человек группы сравнения получали только традиционную терапию ХСН.

У больных обеих групп проводилось клинико-лабораторное и эхокардиографическое исследование всех изучаемых показателей на момент

поступления в стационар, при выписке, а также через 2 и 6 месяцев после выписки.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводили с помощью программ «Statistica 10.0» (Stat Soft Inc., США) и MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018).

Нормальность распределения оценивали тестом Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для сравнения средних значений двух выборок использовали *t*-критерий Стьюдента, трех выборок – однофакторный дисперсионный анализ с расчетом *F*-критерия (ANOVA). Для уточнения различий между отдельными группами использовали *post-hoc* анализ (парные множественные сравнения) с расчетом теста Тьюки. Данные представлены в виде среднего (*M*) и стандартного отклонения (σ). При распределении, отличном от нормального, для сравнения результатов в двух группах применяли *U*-тест Манна-Уитни, в трех группах – тест Краскелла-Уоллиса (*H*-критерий) и тест множественных межгрупповых сравнений для непараметрических данных. Данные представлены в виде медианы (*Me*) и квартильных интервалов (*Q*25%; *Q*75%). Для сравнения показателей исследуемых групп в динамике использовали тест Вилкоксона для зависимых выборок. Для определения различий качественных признаков использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Для оценки наличия связи между разными параметрами рассчитывали коэффициенты корреляции гамма и Спирмена.

Для оценки влияния факторов риска рассчитывали отношение шансов (*ОШ*) с определением 95% доверительных интервалов (*ДИ*). Для определения характеристик симптомокомплекса ДЖ использовали факторный анализ, метод вращения – варимакс.

Для оценки прогнозирования ДЖ использовали регрессионный анализ. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали методы однофакторной и множественной логистической регрессии, а также ROC-анализ с построением характеристических кривых.

За уровень достоверности принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторные характеристики пациентов с ХСН и ДЖ

В проведенном исследовании ДЖ установлен у 72,4% больных ХСН.

У больных с ДЖ наблюдается достоверное снижение уровня Fe, FER и КНТЖ и повышение концентрации РРТР, а также уровня гепсидина, ИЛ6 и ЭПО, по сравнению с пациентами без ДЖ (Таблица 2).

Нарастание тяжести ХСН при учете стадии способствует ухудшению параметров обмена железа: снижению уровня Fe, FER, КНТЖ и повышению концентрации РРТР.

Таблица 2 – Показатели обмена железа и маркеры воспаления у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ

Показатели \ Группы	Дефицит железа	Без дефицита железа	Достоверность различий, p
	N=213	N=81	
Fe, мкмоль/л	14,70± 6,39	19,83± 6,04	0,001
FER, мкг/л	55,00 (32,00; 84,00)	160,50 (132,00;210,00)	0,001
TRF, г/л	2,07 (1,77; 2,44)	1,97 (1,80; 2,20)	>0,05
РРТР, нмоль/л	25,95 (17,77; 42,96)	16,92 (9,55; 23,36)	0,015
КНТЖ, %	28,45± 13,20	38,84± 11,49	0,001
вчСРБ, мг/л	1,70 (0,47; 7,50)	1,65(0,25;5,60)	>0,05
Гепсидин, нг/мл	13,01 (3,27; 23,23)	4,57 (3,12;10,13)	0,014
ИЛ6, пг/мл	25,13 (8,74;32,95)	9,29 (3,18;19,21)	0,004
ЭПО, МЕ/мл	15,37 (7,75; 25,78)	4,37 (1,71; 7,33)	0,001
NT-proBNP, пг/мл	353,46 (214,37; 531,16)	304,40 (192,04; 519,35)	>0,05

Достоверное ухудшение показателей обмена железа отмечается и при сравнении исследуемых показателей у пациентов с учетом нарастания ФК ХСН (Рисунок 1).

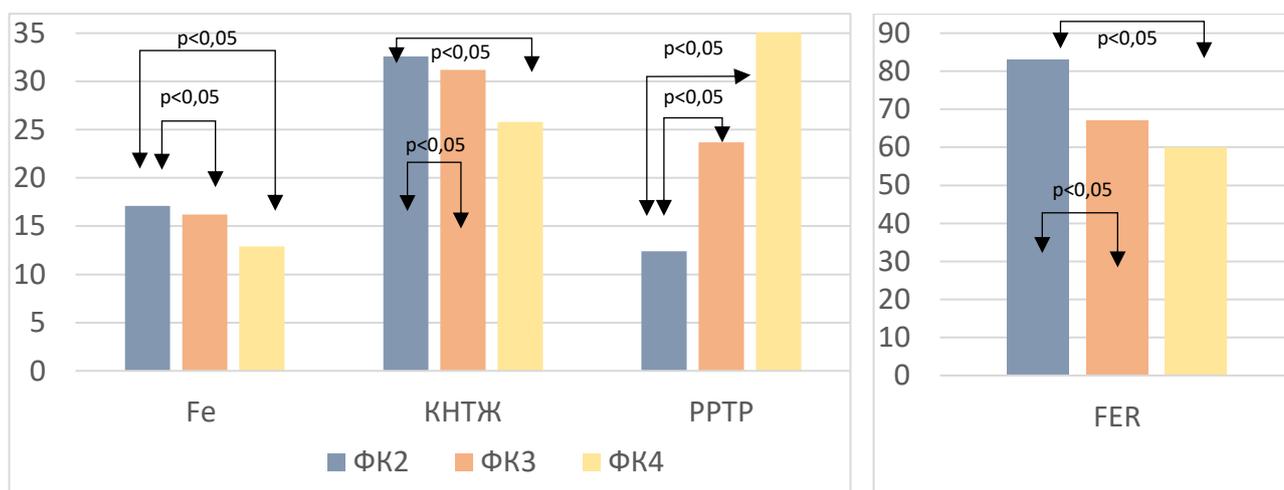


Рисунок 1 – Показатели обмена железа при разных ФК ХСН

При утяжелении ХСН одновременно наблюдается нарастание уровня маркеров воспаления – вЧСРБ, ИЛ6 и гепсидина (Рисунок 2), причём увеличение концентрации провоспалительных маркеров при утяжелении ХСН определяется как по группе в целом, так и отдельно в подгруппах больных с ДЖ и без ДЖ. У больных с ДЖ концентрация маркеров воспаления достоверно выше, чем у пациентов без ДЖ, что может дополнительно оказывать отрицательное влияние на исследуемые показатели обмена железа.

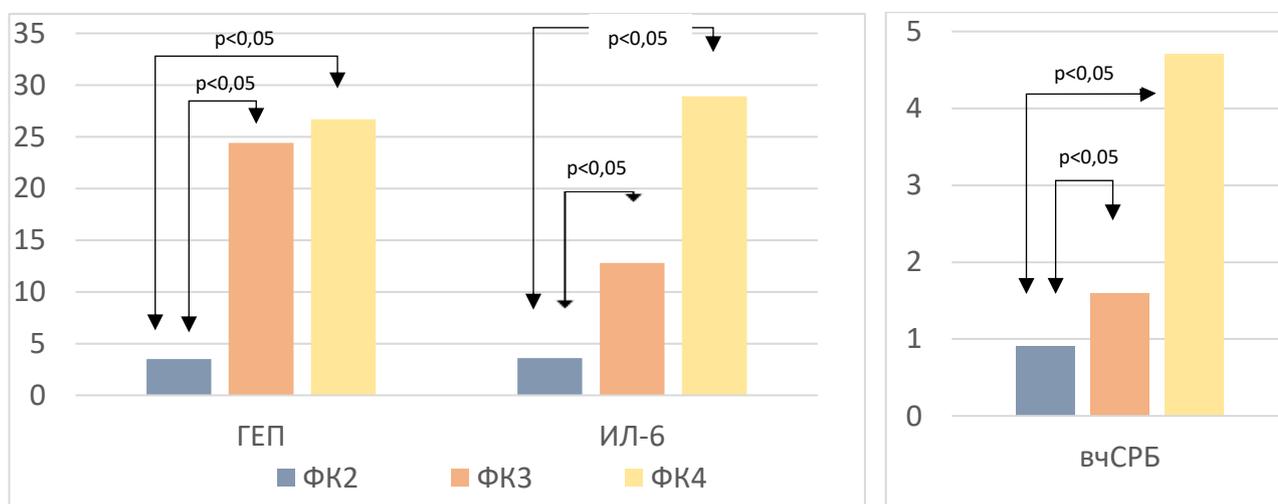


Рисунок 2 – Уровень маркеров воспаления при разных ФК ХСН

У больных с ХСН и ДЖ при разных ФК достоверно хуже показатели уровня Fe, КНТЖ, РРТР по сравнению с лицами без ДЖ (Рисунок 3).

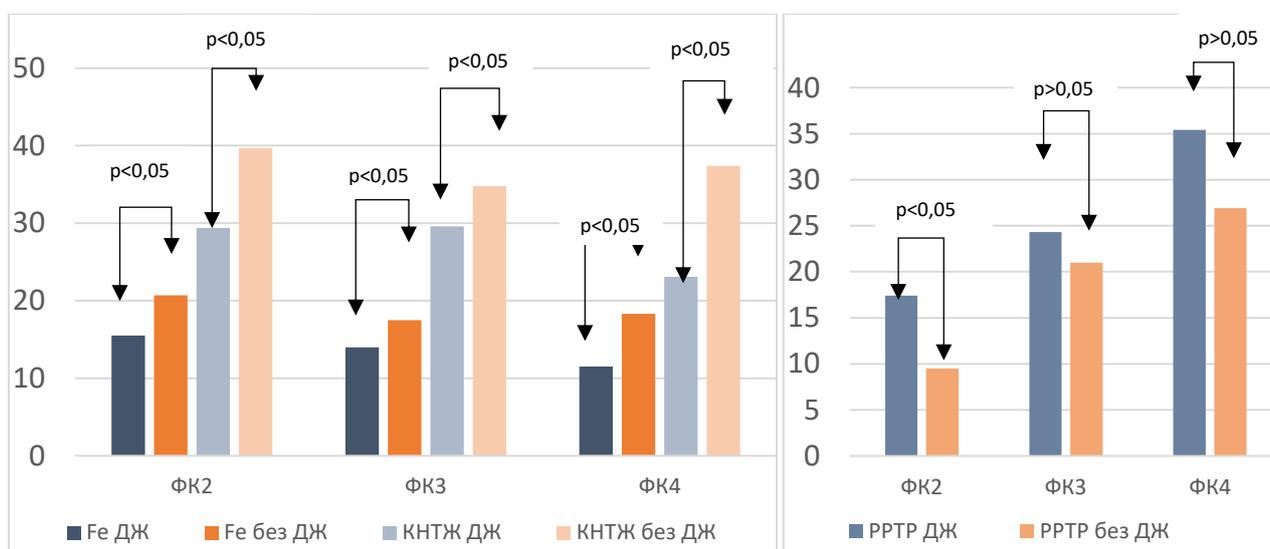


Рисунок 3 – показатели обмена железа при разных ФК в зависимости от наличия ДЖ

У женщин концентрация FER в 1,2 раза ниже, чем у мужчин ($p=0,003$). Уровень Fe достоверно ниже при наличии ДЖ в гендерных подгруппах, однако у мужчин с ДЖ достоверно выше уровень маркеров воспаления – гепсидина и ИЛ6, а у женщин с ДЖ достоверно ниже КНТЖ и выше концентрация гепсидина, по сравнению, соответственно, с подгруппами без ДЖ.

У больных 75 лет и старше уровень FER в 1,8 раза меньше, чем у более молодых пациентов ($p=0,027$). При наличии ДЖ в соответствующих возрастных подгруппах выше, чем у больных без ДЖ ($p < 0,05$), уровень гепсидина и ИЛ6 и ниже уровень Fe (Рисунок 4).

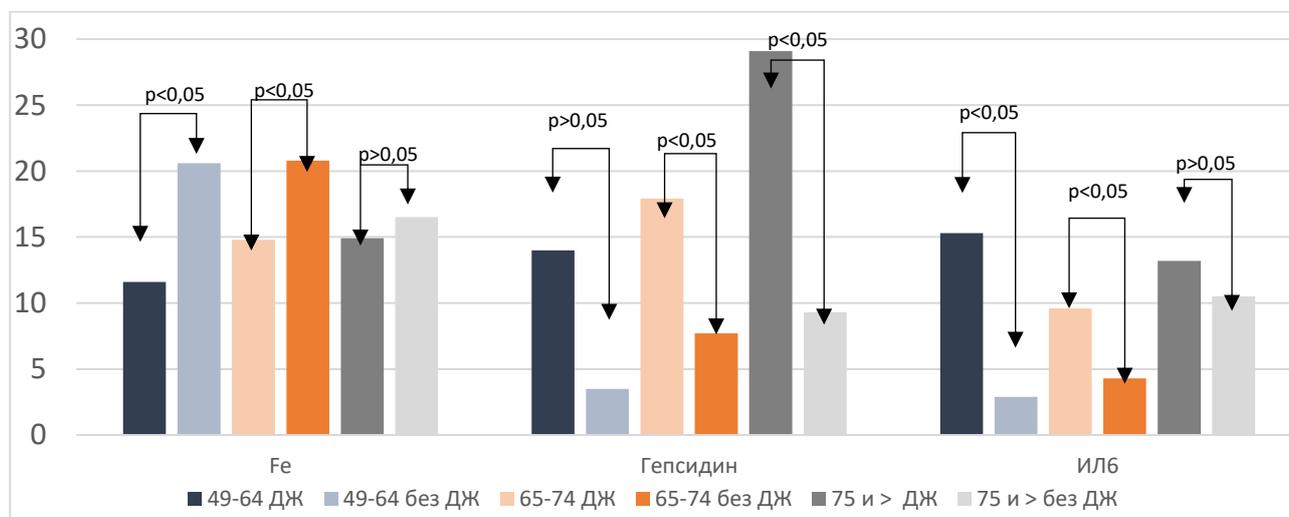


Рисунок 4 – Показатели обмена железа и маркеры воспаления в разных возрастных группах в зависимости от наличия ДЖ

По мере снижения фракции выброса у больных с ХСН наблюдается увеличение уровня маркеров воспаления и уменьшение концентрации Fe. Активация воспаления особенно выражена в группе с ДЖ.

Установлены достоверные отрицательные корреляции между концентрацией гепсидина и уровнем FER (-0,35), КНТЖ (-0,38), эритропоэтина (-0,37) и положительные взаимосвязи с содержанием РРТР (0,55), NT-proBNP (0,35).

Нарастание тяжести ХСН (увеличение стадии, ФК, снижение ФВ) сопровождается снижением физической работоспособности и нарастанием клинических проявлений по шкале ШОКС, астении и депрессии.

Наличие ДЖ сопровождается достоверным уменьшением дистанции Т6М и нарастанием выраженности клинических проявлений ХСН по данным ШОКС, астении по всем шкалам опросника MFI-20, тревожно-депрессивных расстройств по шкале HADS, снижением КЖ. (Рисунок 5).

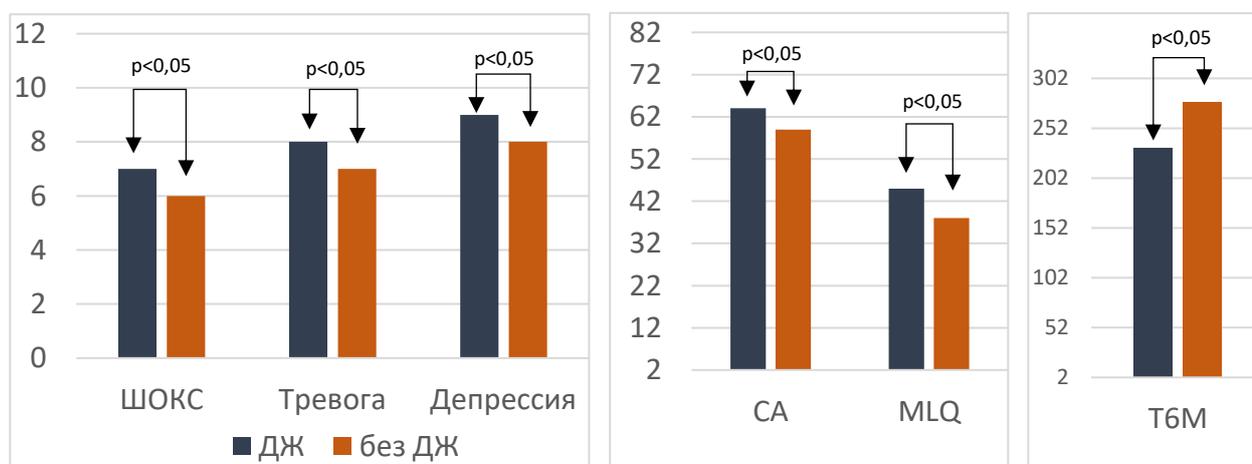


Рисунок 5 – Выраженность клинических проявлений в зависимости от наличия ДЖ

Сопутствующий ДЖ усугубляет клинические проявления ХСН при соответствующих стадиях, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, а также в возрастных группах моложе 75 лет (Рисунок 6). Негативное влияние ДЖ особенно выражено в подгруппах пациентов мужского пола и/или с ХСНсФВ.

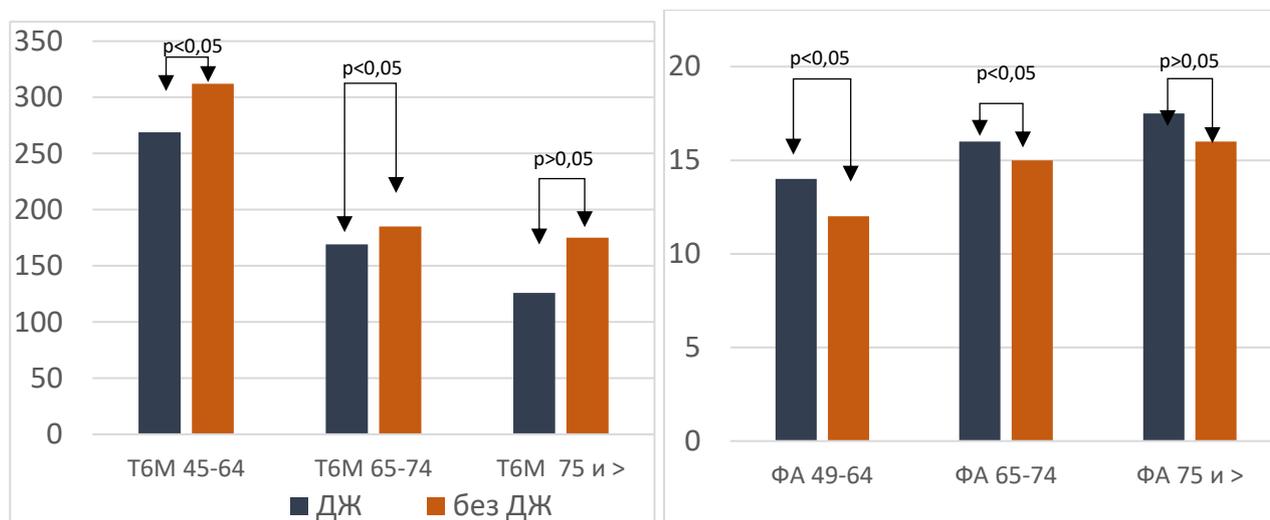


Рисунок 6 – Выраженность клинических проявлений в разных возрастных подгруппах в зависимости от наличия ДЖ

Установлены достоверные корреляции, свидетельствующие, что нарушение обмена железа взаимосвязано с ухудшением клинических проявлений ХСН, в частности, отрицательные корреляции между концентрацией FER и всеми показателями астении (-0,34 – -0,39), уровнем тревоги (-0,33) и баллами ШОКС (-0,36). Кроме того, установлены достоверные корреляции между показателями воспаления и клиническими параметрами. Так, для гепсидина выявлены положительные корреляции со всеми проявлениями астении (0,59-0,72), уровнем тревоги (0,41) и отрицательная корреляция с Т6М (-0,60); для ИЛ6 выявлена положительная корреляция с баллами ШОКС (0,67) и отрицательная – с Т6М (-0,59); для вчСРБ установлена положительная корреляция с ШОКС (0,32) и отрицательная – с Т6М (-0,41).

ДЖ при соответствующих стадиях и ФК ХСН способствует большему снижению HGB, HCT, MCH MCHC и нарастанию показателей анизоцитоза. Негативное влияние ДЖ на показатели общего анализа крови особенно проявляется у больных моложе 75 лет и при сохраненной ФВ.

По группе в целом установлены достоверные корреляции, подтверждающие взаимосвязь между маркерами воспаления и отдельными показателями анализа крови, в частности, отрицательные корреляции средней силы между количеством эритроцитов и уровнем ИЛ6 (-0,33) и NT-proBNP

(-0,35), HGB и ИЛ6 (-0,33), PPTP (-0,37), NT-proBNP (-0,37), гематокритом и NT-proBNP (-0,33), MCV и PPTP (-0,31), MCH и PPTP (-0,32), MCHC и уровнем ИЛ6 (-0,34) и положительные корреляции между HGB и КНТЖ (0,38), распределением эритроцитов (RDW-CV) и уровнем ИЛ6 (0,37), вчСРБ (0,35).

ДЖ по группе в целом оказывает негативное влияние на эхокардиографические показатели у пациентов с ХСН, в частности, у больных с ДЖ достоверно выше передне-задний размер левого предсердия (ПЗ ЛП) и правого желудочка (ПЗР ПЖ) и ниже скорость раннего диастолического движение медиальной части митрального кольца (E') и скорость движения фиброзного кольца трехстворчатого клапана (СкФк ТК), по сравнению с пациентами без ДЖ. При нарастании тяжести ХСН (стадии и ФК) в подгруппах с ДЖ и без ДЖ наблюдается сходная отрицательная динамика различных параметров ЭХО-КГ, характеризующих размеры камер сердца, систолическую и диастолическую функцию, однако в подгруппе с ДЖ выявлено больше достоверных отличий более тяжелых стадий и ФК ХСН, по сравнению с более легкими. У пациентов без ДЖ вообще не выявлено достоверной динамики показателей диастолы и ПЗР ПЖ при нарастании стадии и ФК ХСН, в то время как у больных с ДЖ установлена их отрицательная динамика. У мужчин с ДЖ, по сравнению с мужчинами без ДЖ, достоверно выше ПЗР ЛП, ПЗР ПЖ и СДЛА и ниже СкФк ТК. У женщин с ДЖ, в отличие от женщин без ДЖ, ниже E' и отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (МК E/A). При наличии ДЖ у больных в возрасте 65-74 года достоверно больше ПЗР ПЖ, по сравнению с пациентами такого же возраста без ДЖ. Установлена достоверные положительные корреляции между показателями эхокардиографии и биохимическими показателями: PPTP и толщиной межжелудочковой перегородки (0,43), PPTP и индексом массы миокарда левого желудочка (0,46), PPTP и массой миокарда левого желудочка (0,45), а также отрицательная корреляция между уровнем ферритина и максимальной скоростью раннего наполнения трансмитрального диастолического потока (МК-ПикЕ) (-0,34).

Влияние факторов риска на формирование клинико-лабораторного синдрома дефицита железа у пациентов с ХСН и возможности его прогнозирования

Установлено, что факторами, повышающими вероятность развития дефицита железа у больных с ХСН являются возраст, 3-4 ФК ХСН, повышенный уровень гепсидина >25 нг/мл, длительность анамнеза ГБ, длительность СД2, прием более 1 года препаратов групп ИАПФ и ПОАК (Рисунок 7).

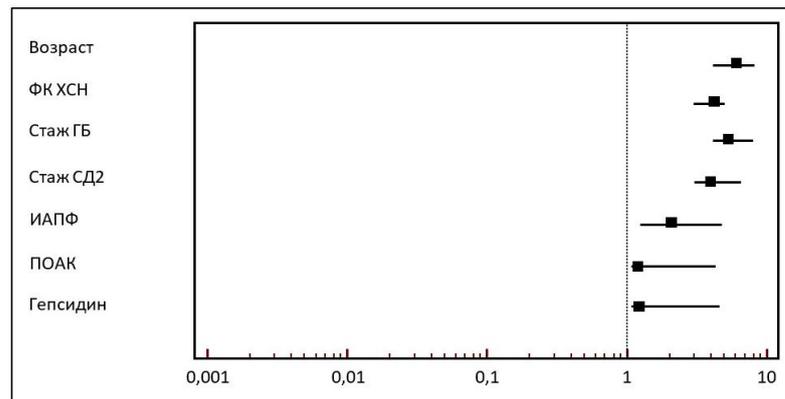


Рисунок 7 – ОШ факторов, достоверно повышающих вероятность развития ДЖ у больных с ХСН

Полученные данные необходимо использовать для прогнозирования риска развития ДЖ у больных с ХСН. Профиль больного с ХСН с ДЖ, по нашим данным, может быть представлен следующим образом: это пациент с ХСН 3-4 ФК в возрасте $72,1 \pm 7,4$ лет, который имеет повышенный уровень гепсидина (>25 нг/мл) и длительный стаж ГБ ($11,9 \pm 5,52$ лет) и СД2 ($5,9 \pm 4,1$ лет). Усугубляет возможный дефицит железа использование в течение больше 1 года ИАПФ и ПОАК.

Факторный анализ позволил выявить переменные, имеющие взаимное влияние на проявления ДЖ при ХСН. Достоверную связь с наличием ДЖ продемонстрировали такие клинические показатели, как Т6М, ШОКС, все показатели астении, выраженность тревоги и депрессии, показатели общего анализа крови – RBC, HGB, HCT, MCV, MCH и MCHC, биохимические показатели – уровень железа, трансферрина, ЭПО, СРБ и, конечно, КНТЖ и ферритина.

Из показателей эхокардиографии наибольший вклад в проявления симптомокомплекса ДЖ имеют показатели сократительной способности – ФВ ЛЖ, ударный объем (УО), скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (СкФк МК), СкФк ТК, а также ПЗР ЛП, МК Е/А, время изоволюметрического расслабления, СДЛА и ПЗР ПЖ.

Наличие совокупности специфических и неспецифических клинических, лабораторных, биохимических и эхокардиографических изменений, имеющих достоверные связи с ДЖ у больных с ХСН, позволяет говорить о симптомокомплексе ДЖ. Необходимо подчеркнуть, что при всех факторах риска ДЖ основной вклад в формирование синдрома ДЖ принадлежит клиническим показателям. Лабораторные (за исключением уровня FER и КНТЖ) и эхокардиографические показатели имеют меньший вес в структуре проявлений синдрома ДЖ.

Важное практическое значение имеет оценка вероятности развития дефицита железа у пациентов с ХСН. Для решения данного вопроса был проведен многомерный логистический регрессионный анализ 4 моделей, включающих установленные факторы риска ДЖ и выделенные при факторном анализе предикторы ДЖ – переменные величины из числа клинических показателей, параметров анализа крови и обмена железа, дополнительных биохимических показателей и эхокардиографических данных. Для оценки качества построенных моделей влияния выбранных групп показателей на выраженность ДЖ был использован ROC-анализ.

ROC-анализ изученных моделей показал, что выбранные модели обладают разной чувствительностью и специфичностью (Рисунки 8 и 9). Для прогноза вероятности развития ДЖ на этапе скрининга целесообразно использовать модель, включающую клинические показатели, а для точного определения наличия ДЖ необходимо пользоваться моделью, учитывающей изменения показателей крови и параметры обмена железа.

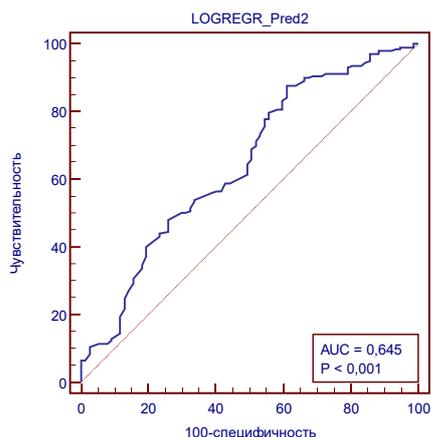


Рисунок 8 – Модель влияния клинических показателей на вероятность ДЖ

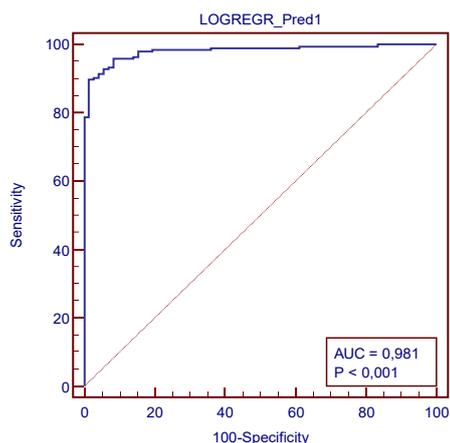


Рисунок 9 – Модель влияния показателей общего анализа крови, уровня FER и КНТЖ на вероятность ДЖ

Сравнительная характеристика частоты летальных исходов и повторных госпитализаций у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ

У больных с ХСН с ДЖ летальность за 3 и 5 лет достоверно выше, чем у пациентов без ДЖ (Рисунок 10). Время выживания больных с ДЖ за 3 года и 5 лет по группе в целом достоверно меньше, чем у пациентов без ДЖ (Рисунок 11).

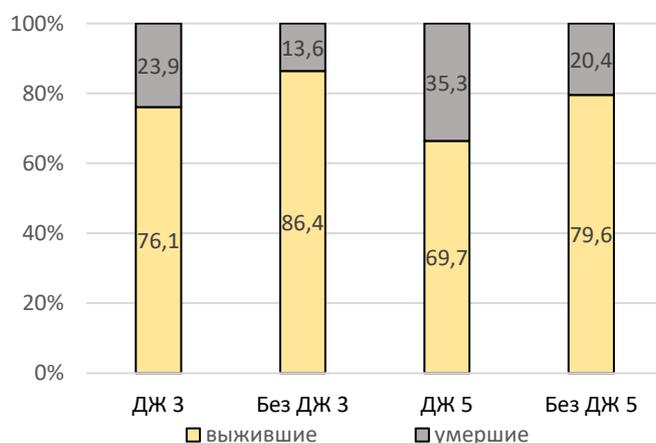


Рисунок 10 – Процент летальных исходов в зависимости от наличия ДЖ

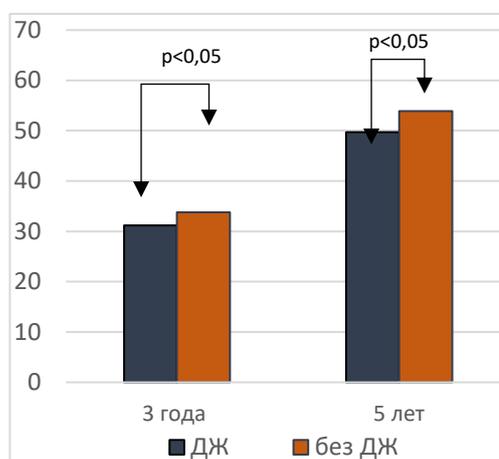


Рисунок 11 – Время выживания в месяцах в зависимости от наличия ДЖ

В группе с летальным исходом, как за 3 года, так и за 5 лет наблюдения, на исходном уровне достоверно выше, чем у выживших, % пациентов с Пб-III стадией, 3-4 ФК ХСН, имеющих ДЖ, достоверно выше клинические проявления по ШОКС, астении по всем шкалам, тревоги, депрессии, меньше Т6М, КНТЖ,

МСН, RDW%, ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК, СкФк ТК, больше конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объем (КСО) ЛЖ и СДЛА. В группах 3-летнего и 5-летнего наблюдения установлены достоверные положительные корреляции между летальным исходом и высокой стадией и ФК ХСН, наличием ДЖ, баллами по ШОКС, выраженностью астении по всем шкалам, тревоги и депрессии, КДР, КСР, КДО, КСО ЛЖ, СДЛА, ДЗЛА и отрицательные корреляции между летальным исходом и низким уровнем Fe, КНТЖ, МСН, МСНС, ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК и СкФк ТК.

Многофакторный логистический регрессионный анализ, включающий факторы риска, установленные однофакторным регрессионным анализом, выявил предикторы летального исхода у больных с ХСН на протяжении 3 лет: 3-4 ФК ХСН, уровень железа $<12,5$ мкмоль/л, КНТЖ $<20\%$ и на протяжении 5 лет: уровень КНТЖ $<20\%$, ФВ ЛЖ $<50\%$, концентрация железа $<12,5$ мкмоль/л.

При анализе частоты повторных госпитализаций установлено, что доля повторно госпитализированных пациентов в течение 1 года в группе с ДЖ достоверно выше ($p=0,032$) на 10% по сравнению с лицами без ДЖ (Рисунок 12).

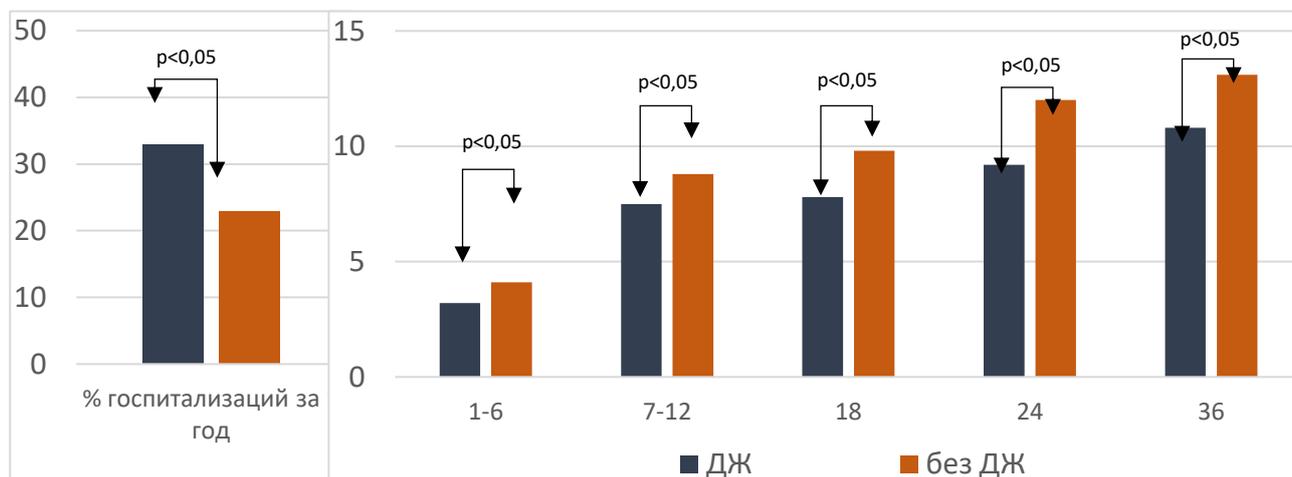


Рисунок 12 – Доля повторно госпитализированных за 1 год и время до первой повторной госпитализации в месяцах в зависимости от наличия ДЖ

У пациентов с ДЖ отмечалось достоверно меньшее время до 1-й повторной госпитализации как за период 6 месяцев, так и за период 7-12 месяцев, а также в период наблюдения 18 месяцев, 19-24 месяца, 24 месяца и 36 месяцев по

сравнения с больными без ДЖ. Пациенты, у которых в течение 3 и 5 лет были повторные госпитализации, на исходном уровне имели большую тяжесть ХСН, более длительный стаж ГБ и СД, худшие лабораторные показатели, в том числе параметры обмена железа, а также более худшие показатели ЭХО-КГ.

Установлены достоверные положительные корреляции между наличием повторных госпитализаций за 3 и 5 лет и высокой стадией и ФК ХСН, наличием ДЖ, возрастом, длительностью стажа ГБ и СД₂, баллами по ШОКС, выраженностью астении, тревоги и депрессии, уровнем ИЛ6 и NT-proBNP, величиной КСР, СДЛА, ДЗЛА, ПЗР ЛП, ИММЛЖ, ММЛЖ. Кроме того, выявлены достоверные отрицательные корреляции между наличием госпитализаций и уровнем Fe, КНТЖ, MCV, MCHC, ФВ ЛЖ, СкФк МК и СкФк ТК. Однофакторный логистический регрессионный анализ установил, что предикторами повторных госпитализаций на протяжении 3 и 5 лет являются: длительность анамнеза ГБ >10 лет; длительность анамнеза СД₂ >5 лет; КНТЖ <20%; MCV <80 фл; NT-proBNP >125 пг/мл; СДЛА >25 мм.рт.ст. Кроме того, предикторами повторных госпитализаций больных с ХСН на протяжении 3 лет являются 3-4 ФК ХСН, ДЗЛА >14 мм.рт.ст. ст и уровень железа <12.5 мкмоль/л, а в течение 5 лет – концентрация ИЛ6 >15 пг/мл.

**Лечение пациентов с ХСНсФВ с сопутствующим ДЖ при
использовании комплексной терапии с дополнительным назначением
железа (III) гидроксид сахарозного комплекса**

Дозировка препарата определялась по формуле Ганзони с учетом исходного уровня гемоглобина у пациента: общий дефицит железа = масса тела (кг) x (целевой уровень HGB – HGB пациента) г/л x 0,243 + депонированное железо 500 мг. Препарат вводили внутривенно капельно в дозе 200 мг железа через день. Суммарная доза железа в зависимости от исходного состояния составляла от 600 до 1000 мг железа. Через 2 недели лечения в основной группе достоверно увеличилось расстояние, проходимое за 6 минут, улучшилось качество жизни и снизились клинические проявления сердечной недостаточности по шкале ШОКС. Кроме того, установлено достоверное

повышение уровня Fe, FER, КНТЖ, НГВ. В группе сравнения отмечалось только увеличение дистанции Т6М и уменьшение баллов ШОКС, никакой динамики лабораторных показателей железа и крови не отмечено (Рисунок 13).

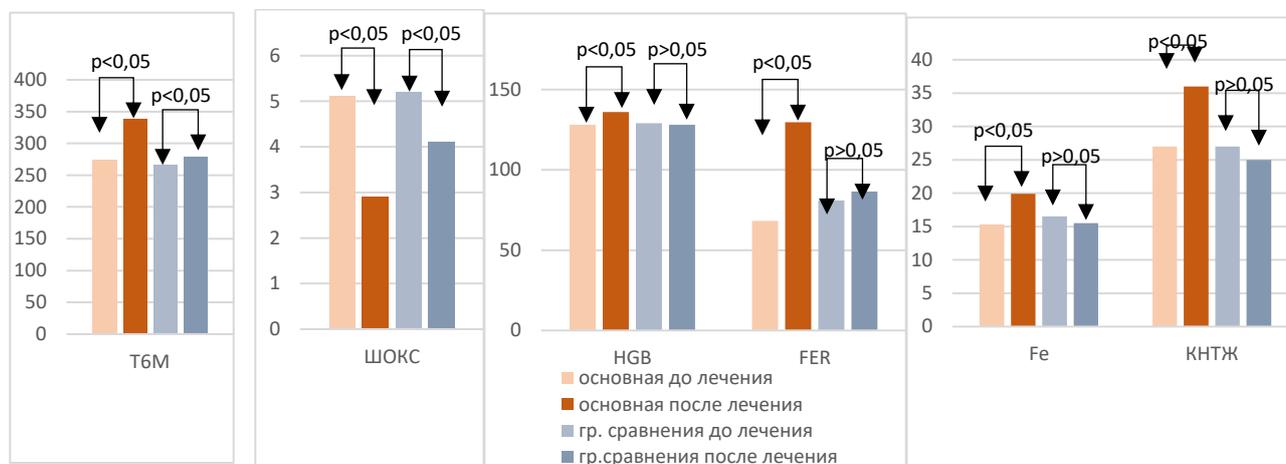


Рисунок 13 – Клинические и лабораторные показатели через 2 недели после лечения

Все показатели выраженности астении в основной группе через 2 недели лечения улучшились, в то время как в группе сравнения их достоверной динамики не отмечено (Рисунок 14).

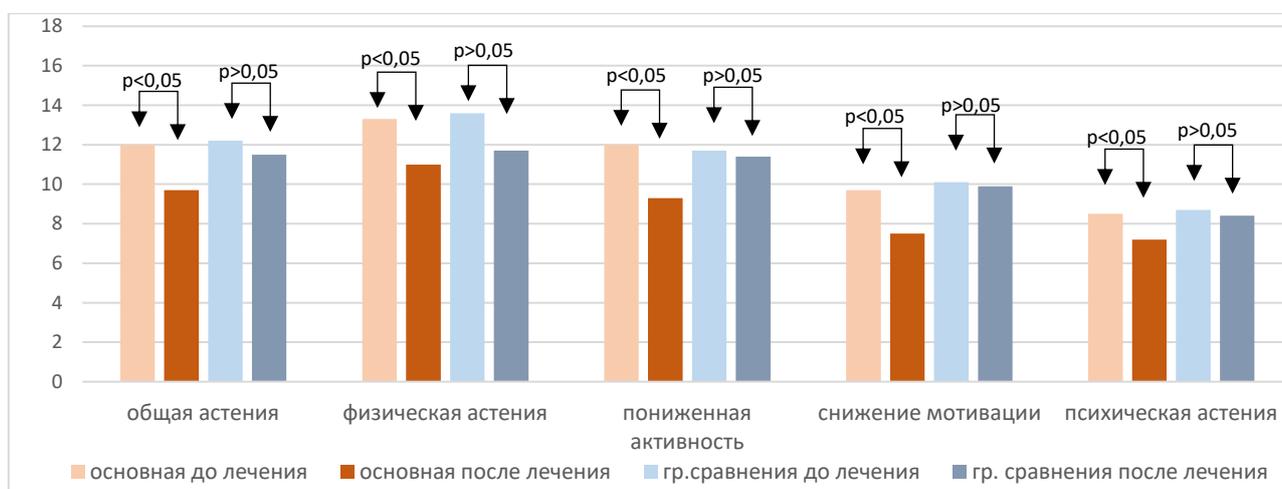


Рисунок 14 – Показатели астении через 2 недели после лечения

Через 2 месяца после лечения в основной группе все исследованные клинические показатели не отличались от таковых через 2 недели лечения и были достоверно лучше, чем до начала лечения. В группе сравнения через 2 месяца после лечения расстояние, проходимое за 6 минут, достоверно снизилось, а клинические проявления по ШОКС достоверно усилились, по сравнению с таковыми через 2 недели лечения (Рисунок 15).

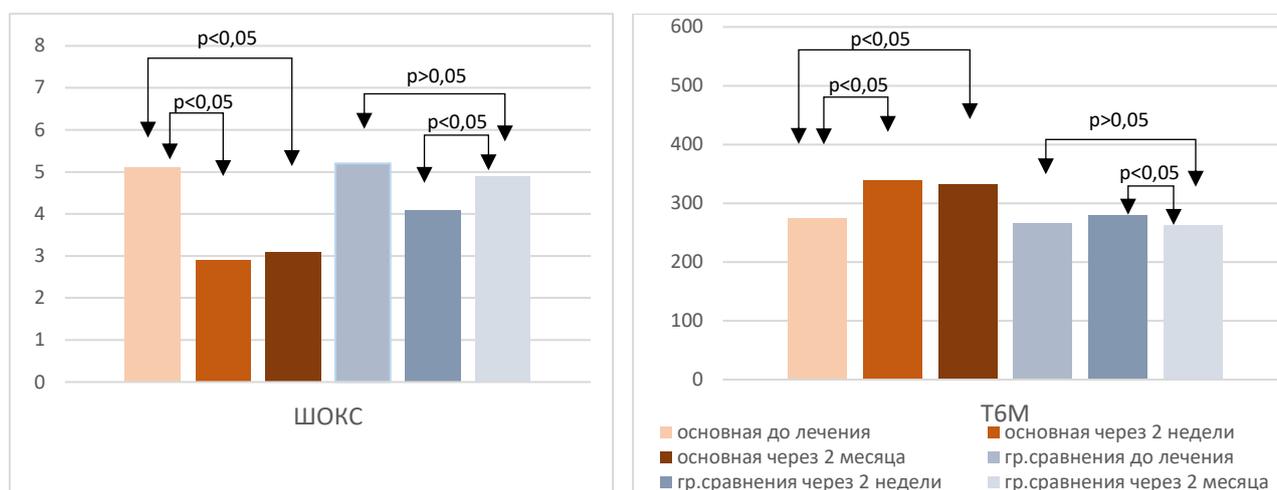


Рисунок 15 – Клинические показатели в динамике через 2 недели и 2 месяца после лечения

Через 2 месяца после лечения в основной группе уровни Fe, FER, HGB, КНТЖ продолжали оставаться выше, чем до начала лечения, а в группе сравнения через 2 месяца уровень FER стал ниже, чем в исходном состоянии, а уровни Fe, HGB и КНТЖ не отличались от исходных (Рисунок 16).

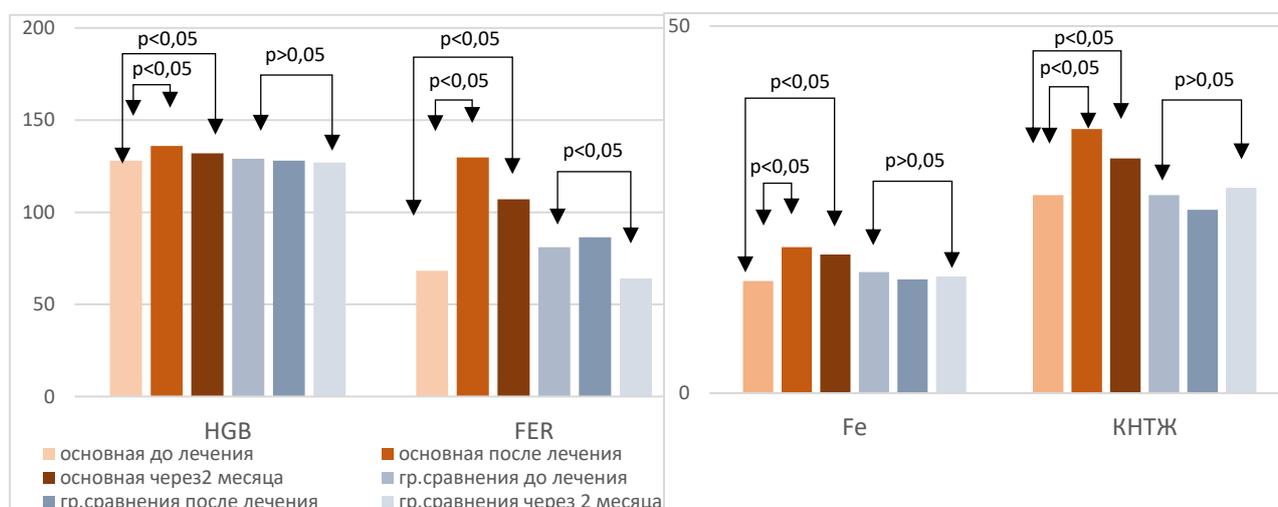


Рисунок 16 – Лабораторные показатели в динамике через 2 недели и 2 месяца после лечения

Через 6 месяцев после лечения в основной группе сохранялся позитивный эффект по всем исследованным клиническим показателям. В группе сравнения в этот срок наблюдения отмечено достоверное снижение физической работоспособности по Т6М, в сравнении исходными данными (Рисунок 17).

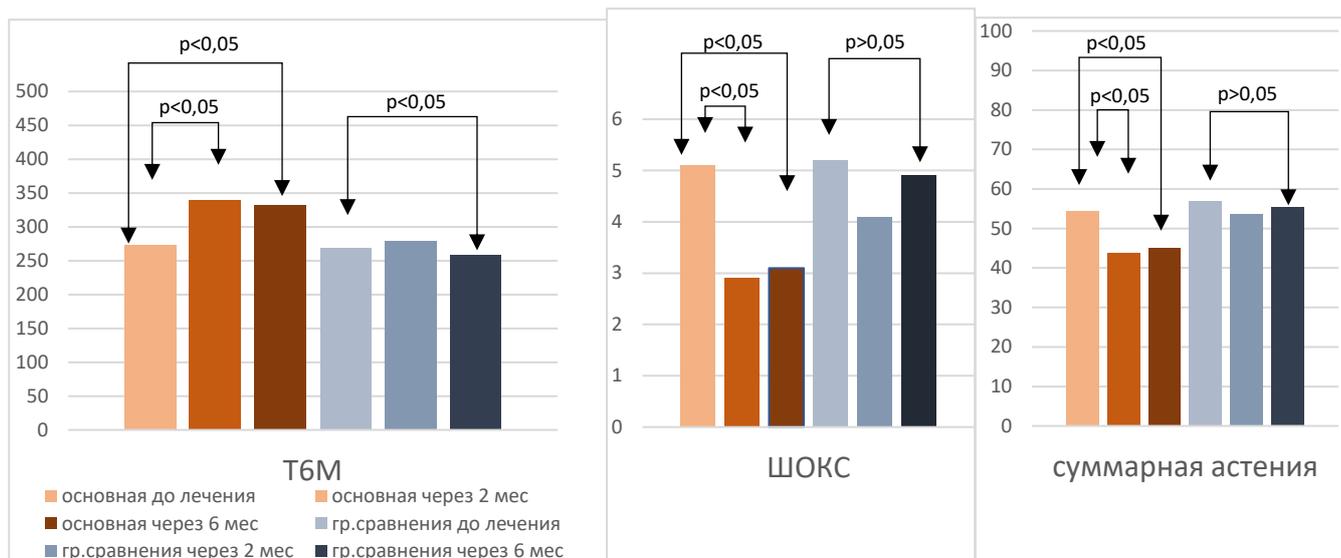


Рисунок 17 – Клинические показатели в динамике через 2 и 6 месяцев после лечения

Таким образом, проведенное исследование впервые установило, что включение в комплексную терапию железодефицитных больных с ХСНсФВ 2-3 ФК (НУНА) железа (III) гидроксид сахарозного комплекса достоверно улучшает показатели обмена железа и уменьшает клинические проявления ХСН, выраженность астении, тревоги и депрессии и повышает физическую работоспособность и качество жизни. Положительный эффект препарата железа проявляется к моменту окончания курса через 2 недели лечения, и сохраняется через 2 и даже через 6 месяцев после окончания терапии.

Предложен и апробирован новый способ оценки эффективности лечения больных с ХСНсФВ и ДЖ комплексной терапией, включающей препарат железа, путем определения интегрального показателя – коэффициента успешности терапии, получаемого на основе определения динамики клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей до и после лечения. На предложенный способ оценки эффективности лечения получен Патент на изобретение № 2775191, дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 28.06.2022. Предложенный способ позволяет объективизировать оценку эффективности терапии больных с ХСНсФВ и ДЖ при комбинированной терапии, включающей препараты железа.

С учетом ежегодного увеличения количества пациентов с ХСНсФВ в России, апробированный нами метод лечения больных с ХСНсФВ с ДЖ с помощью дополнительного назначения железа(III) гидроксид сахарозного комплекса представляется особенно актуальным.

Проведенное исследование позволяет представить следующий патогенез ДЖ при ХСН (Рисунок 18). Важное значение для развития ДЖ у больных с ХСН имеют установленные факторы риска ДЖ и системное субклиническое воспаление (Ватутин Н.Т. с соавт., 2019; Мареев В.Ю. с соавт., 2020; Гуркина А.А. с соавт., 2023). В частности, высокий ФК ХСН может способствовать развитию ДЖ через нарушение аппетита, уменьшение питания, а это в сочетании с отеком слизистой кишечника ведет к снижению всасывания железа и ДЖ.



Рисунок 18 – Патогенез ДЖ у больных с ХСН

Длительный стаж гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа способствуют развитию хронической болезни почек, которая, в свою очередь, может вести к потере белков-ферропротеинов.

Использование ПОАК более 1 года может способствовать развитию микрокровоотечений, которые также будут вести к возникновению ДЖ (Kurz K. et al, 2020).

Использование ИАПФ более 1 года способствует повышению уровня интерлейкина-12, который увеличивает уровень фактора некроза опухолей α (ФНО- α) и интерферона гамма (Трошина Е.А. с соавт., 2021). Повышенная концентрация ФНО- α увеличивает образование ИЛ6 и через возрастание уровня гепсидина усиливает депонирование железа в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах. Усиленное образование интерферона гамма ведет к снижению образования ферропортина, что также усиливает депонирование железа в этих клетках (Carpellini M.D. et al., 2023).

Такие факторы риска ДЖ, как возраст и повышенный уровень гепсидина, могут быть вовлечены в развитие ДЖ через активацию системного субклинического воспаления (Мусина Н.Н. с соавт., 2020; Ткаченко Е.И. с соавт., 2020; Насонов Е.Л., 2023). Развитию последнего способствует сама ХСН и пожилой возраст. Активация системного субклинического воспаления сопровождается увеличением образования ИЛ6 и ФНО- α (Токмачев Р.Е. с соавт., 2016; Лисицына Т.А. с соавт., 2019; Кужелева Е.А. с соавт, 2021; Лиля А.М. с соавт., 2022). Возрастание уровня ИЛ6 приводит к увеличению образования гепсидина, который способствует деградации ферропортина и депонированию железа в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах. К этому же приводит, как было показано выше, увеличение уровня ФНО- α (Соломахина Н.И. с соавт., 2018; Загитов Р.Р. с соавт., 2020; Rizzo C. et al., 2021). Пожилой возраст, наряду со снижением аппетита, ведет к увеличению продукции интерлейкина-17 с последующим возрастанием образования ИЛ6 и увеличением образования гепсидина и депонированием железа в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах (Ferrucci L., Fabbri E., 2018). Все эти механизмы способствуют развитию ДЖ.

Клиническое значение ДЖ у больных с ХСН представлено на Рисунке 19. ДЖ у больных с ХСН способствует нарушению работы окислительно-восстановительных ферментов, что, в свою очередь, приводит к снижению

сократительной способности кардиомиоцитов и скелетных мышц и ухудшению диастолической функции миокарда. Все это приводит к прогрессированию симптомов ХСН и снижению функциональной активности.

Нарастанию симптомов ХСН, снижению функциональной активности и увеличению астении может способствовать также снижение уровня гемоглобина и МСНС. Снижение активности триптофангидроксилазы у больных с ХСН ведет к снижению синтеза серотонина, а уменьшение активности тирозингидроксилазы приводит к уменьшению уровня дофамина. Снижение уровня серотонина и дофамина, наряду со снижением плотности дофаминовых рецепторов D2 в полосатом теле, способствуют нарастанию тревоги, депрессии, астении (Saltiel P.F., Silvershtein D.I., 2015; Nnah I.C., Wessling-Resnick M., 2018).



Рисунок 19 – Клиническое значение ДЖ у больных с ХСН

Прогрессирование симптомов ХСН, снижение функциональной активности, нарастание уровня тревоги, депрессии и астении снижают качество жизни, способствуют увеличению частоты госпитализаций и, в конечном итоге, повышению летальности.

ВЫВОДЫ

1. Установлена взаимосвязь ДЖ с системным воспалением у больных с ХСН: у пациентов с дефицитом железа достоверно ниже уровни сывороточного Fe, FER и КНТЖ ($p < 0,0001$) и выше концентрация РРТР, а также уровень гепсидина, ИЛ6 и ЭПО, по сравнению с пациентами без ДЖ ($p = 0,015-0,0001$). Установлены достоверные отрицательные корреляции между наличием ДЖ и уровнем гепсидина (-0,32) и концентрацией ИЛ6 (-0,34), между концентрацией гепсидина и уровнем FER (-0,35), КНТЖ (-0,38), ЭПО (-0,37) и положительные взаимосвязи с содержанием РРТР (0,55), NT-proBNP (0,35).

2. Нарастание стадии и ФК ХСН сопровождается снижением уровня Fe, FER, КНТЖ и повышением концентрации РРТР ($p < 0,05$), а также нарастанием уровня маркеров воспаления (вчСРБ, ИЛ6 и гепсидина), особенно у больных с ДЖ ($p < 0,05$). У женщин концентрация FER в 1,2 раза ниже, чем у мужчин ($p = 0,003$), а у больных 75 лет и старше уровень FER в 1,8 раза меньше, чем у более молодых пациентов ($p = 0,027$). При наличии ДЖ у пациентов с ХСН от 45 до 74 лет уровень гепсидина и ИЛ6 выше ($p < 0,05$). По мере снижения фракции выброса у больных с ХСН наблюдается увеличение уровня маркеров воспаления и уменьшение концентрации Fe, особенно в группе с ДЖ.

3. ДЖ у больных с ХСН достоверно снижает функциональную активность и качество жизни, а также увеличивает выраженность клинических проявлений, астении, тревоги и депрессии ($p < 0,05$). Негативное влияние ДЖ на эти показатели и общий анализ крови особенно выражено в возрастной группе моложе 75 лет, а также при ХСНсФВ. ДЖ способствует большему снижению уровня гемоглобина, гематокрита, МСН, МСНС при нарастании тяжести ХСН ($p < 0,05$). ДЖ оказывает неблагоприятное влияние на размеры камер сердца, его систолическую и диастолическую функцию у пациентов с ХСН ($p < 0,05$).

4. Факторами риска ДЖ у больных с ХСН являются возраст, 3-4 ФК ХСН NYHA, уровень гепсидина > 25 нг/мл, длительность анамнеза ГБ и СД2, приём более 1 года препаратов групп ИАПФ и ПОАК. Совокупность клинических, лабораторных, биохимических и эхокардиографических изменений, имеющих

достоверные ассоциации с ДЖ, свидетельствует о наличии симптомокомплекса ДЖ у больных с ХСН, при этом основная роль в его формировании принадлежит уровню FER, КНТЖ, клиническим показателям и установленным нами факторам риска.

5. У больных с ХСН 3-летняя летальность составила 20,3%, а 5-летняя летальность – 25,7%. При наличии ДЖ летальность за 3 и 5 лет достоверно выше (на 12%, $p=0,045$ и на 15%, $p=0,042$, соответственно). Время выживания больных с ХСН и ДЖ за 3 года и 5 лет достоверно меньше, чем у пациентов без ДЖ. Предикторами летального исхода за 3 года являются 3-4 ФК ХСН, уровень Fe $<12,5$ мкмоль/л, КНТЖ $<20\%$, а после 3 лет – данные показатели обмена железа и снижение ФВ ЛЖ $<50\%$.

6. В течение первого года наблюдения повторно госпитализируется на 10% больше больных с ДЖ, чем пациентов без ДЖ ($p=0,032$). Больные с ДЖ имеют достоверно меньшее время до 1-й повторной госпитализации ($p <0,05$). Предикторами повторных госпитализаций на протяжении 3 и 5 лет у пациентов с ХСН являются стаж ГБ > 10 лет, КНТЖ $<20\%$, MCV <80 фл, NT-proBNP > 125 пг/мл, СДЛА > 25 мм.рт.ст. ст, стаж СД2 > 5 лет. В 3-летний период необходимо учитывать наличие в качестве предикторов 3-4 ФК ХСН, ДЗЛА > 14 мм.рт.ст. ст и уровень железа $<12,5$ мкмоль/л, а в течение 5 лет – концентрацию ИЛ6 >15 пг/мл.

7. Включение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса в базисную терапию у больных с ДЖ на фоне ХСНсФВ 2-3 ФК достоверно улучшает показатели обмена железа и уменьшает клинические проявления ХСН, выраженность астении, тревоги и депрессии и повышает физическую работоспособность и качество жизни. Положительный эффект данного препарата проявляется к моменту окончания курса через 2 недели лечения и сохраняется в течение 6 месяцев после окончания терапии. Для объективизации оценки эффективности лечения больных с ХСН и ДЖ при комбинированной терапии, включающей изучаемый препарат, целесообразно использовать разработанный коэффициент эффективности терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении диагностики ДЖ для уточнения механизма его развития у больных с ХСН в дополнение к определению уровня FER и КНТЖ целесообразно исследование уровня гепсидина и РРТР.

2. При определении клинического состояния больных с ХСН для объективизации оценки рекомендуется исследовать не только функциональную активность по Т6М и клинические симптомы по шкале ШОКС, но и проявления астении с помощью опросника MFI-20, тревоги и депрессии госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS), а также КЖ Миннесотским опросником качества жизни.

3. При наличии у пациента 3-4 ФК ХСН NYHA, повышенного уровня гепсидина (> 25 нг/мл), длительности анамнеза ГБ и СД2, приема более 1 года препаратов групп ИАПФ и ПОАК, его целесообразно направлять на исследование FER, сывороточного Fe и трансферрина для выявления ДЖ.

4. При диспансерном наблюдении больных с ХСН и выявленными предикторами летального исхода (3-4 ФК ХСН, уровень Fe $< 12,5$ мкмоль/л, КНТЖ $< 20\%$, ФВ ЛЖ $< 50\%$), с целью улучшения прогноза необходимо обязательно проводить коррекцию ДЖ.

5. С целью профилактики прогрессирования ХСН и повторных госпитализаций при наличии у пациента стажа ГБ > 10 лет, КНТЖ $< 20\%$, MCV < 80 фл, NT-proBNP > 125 пг/мл, СДЛА > 25 мм. рт. ст, стаж СД2 > 5 лет, 3-4 ФК ХСН, ДЗЛА > 14 мм. рт. ст и уровня Fe $< 12,5$ мкмоль/л, концентрации ИЛ6 > 15 пг/мл рекомендуется рассмотреть дополнительное назначение препаратов железа.

6. Больным с ХСНсФВ и ДЖ для повышения эффективности лечения рекомендуется комбинированная терапия, включающая, в дополнение к традиционному лечению ХСН, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс в дозе, рассчитанной по формуле Ганзони.

7. Для объективизации оценки эффективности лечения больных с ХСН и ДЖ при комбинированной терапии, включающей препараты железа,

целесообразно использовать коэффициент эффективности терапии – интегральный показатель, получаемый на основе определения динамики клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей до и после лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Взаимосвязь уровня гемоглобина, креатинина, мочевины, показателей липидного спектра и параметров ЭХО-кардиоскопии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, Е.Я. Новикова [и др.]. – Текст : непосредственный // **Международный научно-исследовательский журнал**. – 2015. – №6 (37). – С.127-129. – (Соавт.: С.А. Столярова, Г.И. Шевелилова).

2. Смирнова, М.П. Взаимосвязь уровня гемоглобина, креатинина, мочевины, показателей липидного спектра и параметров ЭХО-кардиоскопии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с диастолической дисфункцией левого желудочка / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // X Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов конгресса. – Москва, 2015. – С.152.

3. Смирнова, М.П. Взаимосвязь эритроцитарных индексов и показателей ЭХО-кардиоскопии у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.Б. Плотников. – Текст : непосредственный // Материалы IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2015). – Самара: MICE Partner, 2015. – С. 130-131.

4. Смирнова, М.П. Эритроцитарные индексы и показатели эхокардиоскопии у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Материалы III Международного образовательного форума «Российские дни сердца» // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №4(120), приложение 1. – С.93.

5. Частота встречаемости анемии, эритроцитарные индексы и параметры ЭХО-кардиоскопии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.Б. Плотников [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы фундаментальной и прикладной науки: сборник материалов международной конференции. – Киров, 2015. – С. 275-281. – (Соавт.: Ю.И. Иванова, М.А. Гурмач).

6. Смирнова, М.П. Взаимосвязь гематологических и биохимических показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с нарушением систолической и диастолической функции / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Материалы V Всероссийской

конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2016). – Самара: MICE Partner, 2016. – С. 136.

7. Смирнова, М.П. Взаимосвязь эритроцитарных показателей и показателей сократительной способности миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // XI Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов конгресса. – Москва, 2016. – С.133.

8. Смирнова, М.П. Оценка гематологических и биохимических показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией. / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Материалы IV Международного образовательного форума «Российские дни сердца» // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №4(132), приложение 1. – С.78.

9. Смирнова, М.П. Частота встречаемости анемии и взаимосвязь биохимических показателей и параметров эхокардиоскопии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса. – Екатеринбург, 2016. – С. 487.

10. Смирнова, М.П. Частота встречаемости анемии, содержание железа и показатели сократительной способности миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // XII Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов конгресса. – Москва, 2017. – С.121.

11. Анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: распространенность и фармакоэпидемиология в условиях терапевтического стационара / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, Ю.И. Иванова, М.А. Пегашова. – Текст : непосредственный // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. – 2018. – Приложение. – С. 225-226. – (Приложение: 5-й съезд фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств»: материалы съезда).

12. Анемия у пациентов терапевтического стационара: распространенность и лечение / Ю.И. Иванова, П.А. Чижов, М.А. Пегашова, М.П. Смирнова. – Текст : непосредственный // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. – 2018. – Приложение. – С. 97-98. – (Приложение: 5-й съезд фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств»: материалы съезда).

13. Смирнова, М.П. Анемия и дефицит железа у больных с сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // **Вестник Ивановской медицинской академии**. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 12-16.

14. Смирнова, М.П. Показатели обмена железа и уровень эритропоэтина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с нормальной функцией почек / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный

// Национальный конгресс «Сердечная недостаточность»: сборник материалов конгресса. – Москва, 2018. – С.65.

15. Смирнова, М.П. Показатели феррокинетики при ХСН в зависимости от уровня СРБ / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов // Профессорский журнал. Серия: Медицинские науки. – 2018. – №1(1). – С. 74-81.

16. Смирнова, М.П. Растворимые рецепторы трансферрина у пациентов с ХСН / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // XIII Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов конгресса. – Москва, 2018. – С.124-125.

17. Смирнова, М.П. СРБ и показатели обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса. – Москва, 2018. – С. 931.

18. Смирнова, М.П. С-реактивный белок и показатели обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // Материалы VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», Самара, 19–20 октября 2018 г. – Самара: СГМУ, 2018. – С. 96-97.

19. Смирнова, М.П. С-реактивный белок, показатели обмена железа и эритроцитарные индексы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 5. – DOI: 10.17513/spno.28102.

20. Смирнова, М.П. Частота встречаемости анемии различного генеза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // Материалы VI Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – СПб, 2018. – С.285.

21. Смирнова, М.П. Показатели феррокинетики при ХСН в зависимости от уровня СРБ / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // Профессорский журнал. Серия: Медицинские науки. – 2018. – №1 (1). – С. 74-81

22. Smirnova, M. Iron deficiency in patients with chronic heart failure / M. Smirnova, P. Chizhov. – Text : visual // European Journal of Heart Failure. – 2018. – N 20 (Suppl. S1). – P.97.

23. Смирнова, М.П. Выраженность астении, тревоги и депрессии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии». – Москва, 2019. – С.117.

24. Смирнова, М.П. Дефицит железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова. – Текст : непосредственный // XIV

Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов конгресса. – Москва, 2019. – С.83.

25. Смирнова, М.П. Оценка выраженности тревоги и депрессии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Боткинские чтения: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием (СПб., 2019). – СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. – С. 242.

26. Смирнова, М.П. Показатели феррокинетики и параметры эхокардиоскопии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом II типа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 278-279.

27. Смирнова, М.П. Показатели феррокинетики и уровень эритропоэтина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа с нормальной функцией почек / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Материалы III Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной». – Москва, 2019. – С.57.

28. Смирнова, М.П. Показатели феррокинетики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // Материалы VII Международного образовательного форума «Российские дни сердца» – СПб, 2019. – С.215.

29. Смирнова, М.П. Предикторы латентного дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // XX Конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности: сборник тезисов. – Москва, 2019. – С.215.

30. Смирнова, М.П. Растворимые рецепторы трансферрина в оценке дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы: материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием (Самара, 2019). – Самара: СГМУ, 2019. – С. 67.

31. Смирнова, М.П. Показатели феррокинетики и эритроцитарные индексы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Материалы V Съезда терапевтов Приволжского федерального округа: сборник тезисов, Нижний Новгород. – 2019. – С. 58

32. Смирнова, М.П. Уровень растворимых рецепторов трансферрина и показатели феррокинетики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 718.

33. Влияние дефицита железа на клиническое состояние и параметры центральной гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / М.П. Смирнова, П.А. Чижев, А.А. Баранов, Ю.И. Иванова. – Текст : непосредственный // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2020. – № 4(76). – С. 156-159. – DOI 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-156-159.

34. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620498, Российская Федерация. «База данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и латентным дефицитом железа, отражающая статистику больных с определенными вариантами лечения, пролеченных в ГБУЗ ЯО "Центральная городская больница" за период с 2014 по 2020 год»: № 2020620305 : заявл. 28.02.2020 : опублик. 17.03.2020 / М.П. Смирнова, Л.Б. Шубин, В.В. Савгачев [и др.]. – Текст : непосредственный.

35. Смирнова, М.П. Выраженность астении, тревоги и депрессии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне дефицита железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижев. – Текст : непосредственный // **Материалы VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы».** – Самара: СГМУ, 2020. – С. 73.

36. Смирнова, М.П. Дефицит железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / М.П. Смирнова, П.А. Чижев. – Текст : непосредственный // **XV Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов конгресса.** – Москва, 2020. – С.75.

37. Смирнова, М.П. Латентный дефицит железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижев. – Текст : непосредственный // **Российский национальный конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса.** – Москва, 2020. – С.724.

38. Смирнова, М.П. Параметры ЭХО-кардиоскопии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижев. – Текст : непосредственный // **Боткинские чтения: сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием (СПб., 2020)** / под ред. В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. – СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2020. – С. 247.

39. Смирнова, М.П. Показатели качества жизни и психологический статус у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижев. – Текст : непосредственный // **VIII Евразийский конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса.** – Москва, 2020. – С.70.

40. Смирнова, М.П. Показатели обмена железа и параметры эхокардиоскопии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом II типа с нормальной функцией почек / М.П. Смирнова, П.А. Чижев. – Текст : непосредственный // **Материалы международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии»: сборник материалов конференции.** – Москва, 2020. С.61-62.

41. Смирнова, М.П. Показатели обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения»: сборник материалов конгресса. – Ярославль, 2020. – С.75.

42. Ассоциации дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов [и др.]. – Текст : непосредственный // **Вестник современной клинической медицины.** – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 27-34. – (Соавт.: Ю.И. Иванова, Т.В. Медведева, М.А. Пегашова). – DOI 10.20969/VSKM.2021.14(4).27-34.

43. Дефицит железа при коморбидности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов [и др.]. – Текст : непосредственный // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2021. – № 4(80). – С. 96-101. – (Соавт.: Д.А. Корсакова, М.И. Столяров). – DOI 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-96-101.

44. Особенности дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью в разных возрастных группах / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А. А. Баранов, Ю. И. Иванова. – Текст : непосредственный // **Клиническая геронтология.** – 2021. – Т. 27, № 5-6. – С. 5-9. – DOI 10.26347/1607-2499202105-06005-009.

45. Параметры внутрисердечной гемодинамики при дефиците железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов, Ю.И. Иванова. – Текст : непосредственный // **Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.** – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 109-115. – DOI 10.17816/mechnikov62378.

46. Смирнова, М.П. Астенический синдром у пациентов с латентным дефицитом железа на фоне хронической сердечной недостаточности и постоянной формы фибрилляции предсердий / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса. – СПб, 2021. – С.617.

47. Смирнова, М.П. Взаимосвязь дефицита железа и коморбидной патологии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Материалы VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара: СГМУ, 2021. – С. 75.

48. Смирнова, М.П. Клинико-лабораторные показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью и латентным дефицитом железа на фоне артериальной гипертензии / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием: сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов, посвящ. 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева (Москва, 2021). – М.: Общество с ограниченной ответственностью «КСТ Групп», 2021. – С. 67.

49. Смирнова, М.П. Коморбидность латентного дефицита железа, тревоги и депрессии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Боткинские чтения: сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием / под ред. В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. – СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 260.

50. Смирнова, М.П. Оценка астении, тревоги и депрессии у мужчин с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне дефицита железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Материалы международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии»: сборник материалов конференции. – Москва, 2021. – С.23.

51. Смирнова, М.П. Показатели эхокардиоскопии у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Материалы VII Международного образовательного форума «Российские дни сердца» – СПб, 2021. – С.321.

52. Факторы риска дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов, Ю.И. Иванова. – Текст : непосредственный // **Вятский медицинский вестник**. – 2021. – № 3(71). – С. 22-27. – DOI 10.24412/2220-2021-3-22-27.

53. Маркеры воспаления интерлейкин-6, С-реактивный белок и гепсидин у больных с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов, О.П. Речкина. – Текст : непосредственный // **Вятский медицинский вестник**. – 2022. – № 2(74). – С. 47-53. – DOI 10.24412/2220-7880-2022-2-47-53.

54. Патент № 2775191, Российская Федерация. МПК А61В 5/00(2006.01). Способ оценки эффективности лечения венофером у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с синдромом дефицита железа: № 2021133250: заявл. 15.11.2021: опубл. 28.06.2022 / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Текст : непосредственный.

55. Смирнова, М.П. Возможности коррекции дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Материалы международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии»: сборник материалов конференции. – Москва, 2022. – С.33.

56. Смирнова, М.П. Выраженность астении, тревоги и депрессии у пациентов с дефицитом железа на фоне хронической сердечной недостаточности и гипертонической болезни / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. –

Текст : непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса. – Казань, 2022. – С.545.

57. Смирнова, М.П. Депрессия, тревога и астения у пациентов с коморбидностью хронической сердечной недостаточности и дефицита железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // **Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.** – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 51-58. – DOI 10.17816/mechnikov88681.

58. Смирнова, М.П. Динамика проявлений астении на фоне коррекции дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Материалы VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара: СГМУ, 2022. – С. 44.

59. Смирнова, М.П. Эффективность внутривенного введения железа (III) гидроксид сахарозного комплекса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и дефицитом железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // **Вестник современной клинической медицины.** – 2022. – Т. 15, № 5. – С. 66-72. – DOI 10.20969/VSKM. 2022. 15(5).66-72.

60. Особенности клинико-лабораторных показателей у больных с хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста при дефиците железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, Д.А. Корсакова, А.А. Баранов. – Текст : непосредственный // Пациентоориентированная медицина и фармация. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 23-31. – DOI 10.37489/2949-1924-0004.

61. Смирнова, М.П. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне коррекции дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // Боткинские чтения: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием (Санкт-Петербург, 2023). – СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. – С. 261.

62. Смирнова, М.П. Показатели феррокинетики и эритроцитарные индексы у пожилых пациентов с дефицитом железа на фоне хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // XVIII Национальный конгресс терапевтов с международным участием: Сборник тезисов XVIII Национального конгресса терапевтов (Москва, 2023). – М.: Общество с ограниченной ответственностью «КСТ Групп», 2023. – С. 264.

63. Смирнова, М.П. Показатели феррокинетики, эритроцитарные индексы и уровень эритропоэтина у пациентов с дефицитом железа на фоне хронической сердечной недостаточности с избыточной массой тела / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // XI Евразийский конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса. – Москва, 2023. – С.66.

64. Смирнова, М.П. Факторы, ассоциированные с дефицитом железа у больных с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст : непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 38-45. – DOI 10.15829/1728-8800-2023-3367.

65. Смирнова, М.П. Частота летальных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с коморбидностью по дефициту железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, Т.В. Медведева. – Текст : непосредственный // V международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2023»: сборник тезисов.– Москва, 2023. – С.50-51.

66. Чижов, П.А. Астенический синдром у пациентов с дефицитом железа на фоне хронической сердечной недостаточности с избыточной массой тела / П.А. Чижов, Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова. – Текст : непосредственный // **Терапия**. – 2023. – Т. 9, № S3(65). – С. 446-447. – DOI 10.18565/therapy.2023.3suppl.446-447.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л
 ДЖ – дефицит железа
 ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, мм рт ст
 E/e – отношение раннего трансмитрального пика E к скорости движения миокарда в начале диастолы
 E` – скорость раннего диастолического движение медиальной части митрального кольца, м/с`
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 ИЛ6 – интерлейкин-6, пг/мл
 КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, мм
 КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, мм
 КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом, %
 КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, мл
 КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, мм
 ЛЖ – левый желудочек
 МК E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока
 ОА – общая астения, балл
 ОШ – отношение шансов
 ПА – пониженная активность, балл
 ПЖ – правый желудочек
 ПЗР ЛП – переднезадний размер левого предсердия, мм
 ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка, мм
 Пик E – максимальная скорость раннего наполнения трансмитрального диастолического потока
 ПОАК – пероральные антикоагулянты
 ПС – психическая астения, балл

РРТР – растворимые рецепторы трансферрина, нмоль/л
СА – суммарная астения, балл
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, мм рт ст
СкФк МК – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, м/с
СкФк ТК – скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, м/с
СМ – снижение мотивации, балл
Т6М – тест 6-минутной ходьбы, м
УО – ударный объем, мл
ФА – физическая активность, балл
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, %
ФК – функциональный класс ХСН
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ – ХСН с сохраненной фракцией выброса
ШОКС – шкала оценки клинического состояния, балл
ЭПО – эритропоэтин, МЕ/мл
Fe – железо, мкмоль/л
FER – ферритин, мкг/л
HGB – гемоглобин, г/л
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л
MCV – средний объем эритроцита, фл
NT-proBNP – NT-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, пг/мл
RDW-CV – распределение эритроцитов по объему, %
TRF – трансферрин, г/л