

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинский наук, профессор

Андрей Анатольевич Баранов

Ярославль – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы.....	16
1.2. Влияние ХСН на качество жизни, частоту госпитализаций, прогноз..	19
1.3. Анемия и дефицит железа в популяции.....	23
1.4. Анемия и дефицит железа как коморбидные состояния у больных с ХСН.....	25
1.4.1. Анемия у больных с ХСН.....	26
1.4.2. Особенности метаболизма железа	29
1.4.3. Дефицит железа у больных ХСН.....	31
1.5. Лечение анемии и дефицита железа у пациентов с ХСН.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1. Материалы исследования. Дизайн исследования.....	49
2.2. Методы исследования.....	53
2.2.1. Клинические методы исследования.....	53
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	56
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	58
2.3. Лечение дефицита железа.....	59
2.4. Статистические методы.....	61
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ХСН И ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА.....	63
3.1. Показатели обмена железа и маркеры воспаления у пациентов с ХСН и дефицитом железа.....	63
3.2. Клинические показатели у пациентов с ХСН и дефицитом железа....	78
3.3. Показатели общего анализа крови у пациентов с ХСН и дефицитом железа.....	94
3.4. Показатели эхокардиографии у пациентов с ХСН и дефицитом	

железа.....	106
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ.....	124
4.1. Роль отдельных факторов риска в развитии дефицита железа.....	124
4.2. Факторный анализ в характеристике клинико-лабораторного синдрома дефицита железа у пациентов с ХСН.....	132
4.3. Множественный логистический регрессионный анализ для оценки вероятности дефицита железа у пациентов с ХСН.....	140
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ И ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА.....	153
5.1. Оценка частоты летальных исходов у пациентов с ХСН и дефицитом железа.....	153
5.2. Оценка частоты повторных госпитализаций у пациентов с ХСН и дефицитом железа.....	175
ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ ЖЕЛЕЗА (III) ГИДРОКСИД САХАРОЗНОГО КОМПЛЕКСА.....	204
6.1. Результаты лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа комплексной терапией, включающей назначение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса..	204
6.2. Способ оценки эффективности лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа при использовании комбинированной терапией, включающей препарат железа.....	220

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	231
ВЫВОДЫ.....	257
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	260
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	262
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	266
Приложение 1.....	308
Приложение 2.....	314
Приложение 3.....	328

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным осложнением различных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС).

В развитых странах распространенность диагностированной ХСН составляет 1-2% от общего взрослого населения [296]. По данным мета - анализа C.W. Tsao et al. [297], 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%. В РФ по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН 1998,2002,2002-2017 гг. также отмечается увеличение количества больных ХСН: распространенность ХСН среди населения РФ составляет 7-10% [8, 44, 71, 72]. 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. Несмотря на определенные успехи в лечении ХСН, её распространенность продолжает увеличиваться, особенно, ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) [28, 87, 311]. Фактором риска ХСН всех фенотипов является системное субклиническое воспаление [162, 169, 305].

Для больных с ХСН характерна высокая коморбидность [81, 86, 98, 130, 161, 226, 250, 251, 259]. Частой коморбидной патологией у больных с ХСН являются дефицит железа (ДЖ) и анемия [95, 255, 313]. Анемия наиболее часто обусловлена дефицитом железа или является анемией хронического заболевания [2, 4, 21, 33, 61, 64, 94, 107, 112, 149, 156, 261].

Вместе с тем, 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 [48, 67, 154, 193, 195, 207]. При острой декомпенсации ХСН частота выявления ДЖ возрастает до 83% случаев, причём часто без наличия анемии [12, 23, 84, 166, 233].

Дефицит железа ассоциируется с прогрессированием симптомов сердечной недостаточности, снижением качества жизни, физической активности, повышением ФК ХСН [188, 216, 298]. ДЖ вне зависимости от наличия анемии способствует увеличению числа госпитализаций, а также ухудшению выживаемости пациентов с ХСН [174, 207]. ДЖ без анемии является независимым предиктором смертности от всех причин, а также комбинированных исходов (смертности и госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности) [200].

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 ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ [136, 141, 148, 216, 265, 302, 327].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на достаточно большое число исследований, посвященных исследованию ДЖ у больных с ХСН, многие вопросы этой проблемы остаются не изученными. В частности, практически не изучены особенности обмена железа (уровень сывороточного железа, ферритина, эритропоэтина, коэффициент насыщения трансферрина железом, растворимые рецепторы трансферрина) в зависимости от тяжести ХСН, пола, возраста, параметров эхокардиографии у больных с ХСН с наличием и отсутствием ДЖ. Остаются не исследованными уровни маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6, гепсидина) 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 (функциональная способность по тесту шестиминутной ходьбы (Т6М)), клинические проявления по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), качество жизни, проявления астении, тревоги и депрессии), показателей общего анализа крови, параметров эхокардиографии 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.

В литературе совершенно отсутствуют данные о прогностическом значении ДЖ у больных с ХСН в более длительной перспективе, например, в течение 3 и 5 лет. Вместе с тем, установление предикторов летального исхода и 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, возможно, позволит воздействовать на какие-то из этих факторов и предотвратить ухудшение состояния и отсрочить наступление летального исхода.

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 доступной литературе имеется всего одна работа, посвященная использованию карбоксимальтозата железа у больных с ХСНсФВ с ДЖ [192]. Что касается сахарозы железа, то её эффект у больных с ХСНсФВ вообще не исследовался. В то же время, принимая во внимание тот факт, что наибольшая доля больных с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка

(ФВ ЛЖ), а сахара 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, качество жизни (КЖ), клинические проявления, выраженность астении, тревоги, депрессии, показатели крови и параметры эхокардиографии 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 лечением, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс у больных с ХСНсФВ 2-3 ФК NYHA.

Научная новизна

Впервые изучены особенности обмена железа: уровень железа (Fe), ферритина (FER), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ), растворимые рецепторы трансферрина (РРТР), эритропоэтин (ЭПО) и уровни маркеров воспаления – высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкин-6 (ИЛ6), гепсидин в зависимости от тяжести ХСН, пола, возраста, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у больных с ХСН с наличием и отсутствием ДЖ. Установлена взаимосвязь нарушений обмена железа с нарастанием уровня маркеров воспаления.

В нашем исследовании впервые проведено комплексное исследование и сопоставление особенностей клинических проявлений ХСН (функциональная способность по Т6М, клинические проявления по ШОКС, КЖ, астения, тревога и депрессия), показателей крови и параметров эхокардиографии (ЭХО-КГ) в группах больных с ДЖ и без 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), длительность сахарного диабета 2 типа (СД2), прием более 1 года препаратов групп 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 (NYHA), 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 качество жизни. 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 эхокардиографии. 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 СД 2, 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 с ХСНсФВ позволяет рекомендовать данную терапию у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ для повышения эффективности лечения.

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 фракции выброса 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 ХСН, ФВ ЛЖ, 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 NYHA, 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. У больных с ХСН ДЖ 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 (МСV) <80 фл, уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) > 125 пг/мл, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 25 мм. рт. 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 (НУНА) 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 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 кафедре внутренних болезней и

фтизиатрии, кафедре 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. При проведении исследования использованы сертифицированные приборы, методики отработаны.

Апробация результатов

Апробация работы проведена 24.11.2023 на расширенном заседании кафедры факультетской терапии.

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 гипертония 2020: наука на службе практического здравоохранения» (Ярославль, 2020), «HEART FAILURE 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" (Санкт-Петербург, 2021) (онлайн-трансляция), III

международной конференции Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2021» (2021) (онлайн-трансляция), 10-й Всероссийской онлайн конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 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 результатам диссертации опубликовано 64 научные работы, 14 из которых – в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 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 ДЖ 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 качества жизни), 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 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.

ГЛАВА 1. ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы

Сердечная недостаточность – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейrogормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отёчным синдромом) [72].

Неоднородность синдрома ХСН отражается в большом количестве определений и категорий, что отражается на оценке данного состояния по частоте возникновения и летальности. Наиболее точным фенотипическим маркером ХСН является ФВ ЛЖ, которая отражает патогенетические механизмы данного состояния [28, 78, 79, 257]. В настоящее время выделяют три фенотипа ХСН: ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ) – ФВ <40%, ХСН с промежуточной или умеренно сниженной ФВ (ХСНпФВ) – ФВ 40-49%, ХСНсФВ – ФВ > 50%.

Традиционно ХСН и ее тяжесть ассоциируют со снижением сократительной способности сердца, поэтому пациенты с ХСНнФВ обычно своевременно выявляются и диагностируются. Однако, примерно половина пациентов с ХСН имеют нормальные значения ФВ ЛЖ [77, 144, 161, 163], распространённость ХСНсФВ по отношению к ХСНнФВ продолжает увеличиваться с частотой 1% в год [87, 152, 311]. ХСНсФВ не должна рассматриваться как менее тяжелое заболевание, чем систолическая недостаточность: по данным исследований, пятилетняя выживаемость таких пациентов составляет 50%, при этом частота повторных госпитализаций составляет 50% за первые 6 месяцев после выписки из стационара [72].

С учетом высокой частоты встречаемости сердечно - сосудистых заболеваний и увеличения количества населения пожилого и старческого возраста общее число пациентов с ХСН продолжает неуклонно расти [113, 252]. Вне зависимости от фенотипа, ХСН является широко распространенным заболеванием, сопоставимым с самыми опасными инфекционными эпидемическими заболеваниями [143, 243, 278]. За последние годы на фоне улучшения методов лечения пациентов с острым коронарным синдромом и гипертонической болезнью наметилась тенденция к снижению смертности этих пациентов с параллельным увеличением когорты больных с ХСН [126].

В мире, по приблизительным оценкам проживает около 64 миллионов пациентов с ХСН [143, 144]. В развитых странах распространенность диагностированной ХСН составляет 1-2% от общего взрослого населения [296, 303]. В мета-анализе С.W. Tsao с соавт. (2018) было установлено, что распространенность ХСН всех фенотипов в развитых странах составляет около 11,8% у лиц старше 65 лет, что в пересчете на общее количество населения соответствует 4,2% [297]. В то же время, частота ХСН не имеет отличий в странах с низким, средним и высоким уровне дохода, несмотря на большее влияние факторов риска в развитых странах [236].

Важно отметить, что значительное количество случаев ХСН остается не выявленным, при этом 76 % таких случаев приходится на ХСНсФВ [238].

На рисунке 1.1 представлена распространенность ХСН по всему миру в % по регионам. Данные получены на основании популяционных исследований [81, 104, 262, 296, 303]. Стоит обратить внимание, что в мире ежегодно увеличивается не только общее количество больных ХСН, но и доля пациентов с тяжелой ХСН [127].

В РФ, по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН 1998,2002,2002-2017 гг. также отмечается увеличение количества больных ХСН [8, 11, 71].

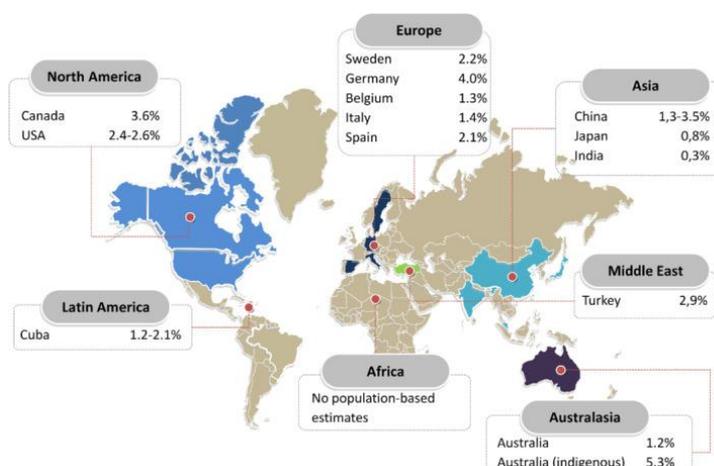


Рисунок 1.1 – Распространенность ХСН в мире

Увеличение количества пациентов с ХСН в РФ ежегодно происходит за счет острых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, а также неэффективного лечения. Распространенность ХСН среди населения РФ составляет 7-10%. За 20 лет наблюдения число больных с ХСН любого ФК увеличилось на 2,1% – с 6,1 до 8,2%, что составляет 3,1 млн. человек в расчете на все население РФ. При этом расчетная выборка пациентов с ХН любого расчетная выборка пациентов с ХСН любого ФК в РФ может достигать 12 млн. [71].

ХСН является полиэтиологичным заболеванием. В качестве основных причин ХСН традиционно выделяют такие заболевания, как ГБ, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий и СД2 [8, 28, 81, 87, 110]. Отдельно установлено влияние на количество летальных исходов и госпитализаций при наличии ИБС, аортального стеноза, СД, хронической болезни почек (ХБП) [80]. С учетом увеличения частоты вышеперечисленных заболеваний в популяции увеличивается и их вклад в развитие ХСН. Так, по данным M.N. Christiansen et al. (2017), среди пациентов с впервые диагностированной ХСН распространенность ИБС увеличилась с 32% в 1995 до 45% в 2012 г. [86]. Наличие ГБ, по данным N. Congrad с соавт., увеличилось с 54 до 76% в случае возникновения сердечной недостаточности в период с 2002 по 2014 г. [296]. СД2 присутствует примерно у 40% пациентов с ХСНнФВ и 45% с ХСНсФВ [132, 255]. В Российской Федерации, по данным четырех исследований ЭПОХА-ХСН, частота ИБС с 1998

по 2014 гг. возросла на 23%, ПИКС – в 2,6 раза, а СД – в 1,5 раза. При этом, ИБС в 2014 г. наблюдалась чаще, чем ПИКС и СД, в 4,5 раза [8].

Говоря об этиологии ХСН, стоит отдельно выделить воспаление, как фактор риска для всех типов ХСН [149, 157, 232, 281, 305]. В ряде исследований выявлено повышение провоспалительных маркеров (фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин-1, галектин-3) у пациентов с ХСНнФВ при прогрессировании сердечной недостаточности, что позволяет предполагать их вклад в патогенез ХСН [30, 32, 65, 217, 317]. У пациентов с ХСНсФВ рассматривается теория воспалительного повреждения эндотелия со снижением продукции оксида азота, что приводит к снижению уровня циклического гуанозинмонофосфата, повышению жесткости миокарда, увеличению секреции адипоцитокинов и дальнейшему прогрессированию воспаления [162, 169].

В популяционных исследованиях была установлена связь ХСН и сердечно - сосудистых факторов риска [259]. Выявлено негативное влияние на госпитализации и летальность у больных с ХСН таких состояний, как ожирение, рак, ХОБЛ, инсульт, депрессия, анемия, дефицит железа [81, 129, 130, 147].

Установлена более высокая частота ХСНсФВ у женщин, например, в регистре Swede-HF женщины составляли 55% всех пациентов с ХСНсФВ и только 29% пациентов с ХСНнФВ [132, 287, 288]. Влияние такого фактора риска, как возраст, также традиционно рассматривается у лиц с ХСНсФВ [38, 86, 159]. В то же время, гипертензия, диабет, курение в анамнезе и перенесенный инфаркт миокарда обуславливают больший относительный риск сердечной недостаточности у молодых людей, чем у пожилых [85].

Исследования в отношении связи других факторов риска с наличием или прогрессированием ХСН продолжаются.

1.2. Влияние ХСН на качество жизни, частоту госпитализаций, прогноз

Важной проблемой пациентов с ХСН является низкое качество жизни (КЖ). КЖ отражает субъективное восприятие пациентами влияния клинического

состояния на их жизнь [150, 160]. Улучшение КЖ является важной целью при лечении и реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью [269, 270].

Предпочтительным для оценки КЖ при ХСН является Миннесотский опросник качества жизни у больных с сердечной недостаточностью (MHFLQ) [274, 293]. Дополнительно могут использоваться опросники, позволяющие оценить наличие и выраженность астении, тревоги и депрессии, которые также негативно влияют на качество жизни пациентов с ХСН. К ним относятся опросник MFI-20 для оценки астении, гериатрическая шкала депрессии, шкалы депрессии Бека, Цунга, госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкала тревоги Спилберга – Ханина и др. [306, 326]. На качество жизни пациентов с ХСН негативно влияют наличие и выраженность астении, тревоги и депрессии [19, 130]. К сожалению, даже клинически выраженная депрессия у больных с ХСН часто не диагностируется [37].

Для пациентов с ХСН присущи высокие показатели «болезненности» («morbidity»), которая характеризуется снижением толерантности к физическим нагрузкам, ухудшением КЖ и высокой потребностью в повторных госпитализациях [44, 312]. КЖ пациентов с ХСН неуклонно снижается при нарастании функционального класса ХСН [269]. Разнообразные клинические проявления ХСН – одышка, отеки, утомляемость, проблемы со сном, депрессия – ведут к существенному ограничению физической и социальной активности пациентов, что значительно снижает их КЖ [25, 160, 282].

Данные многих исследований подтверждают влияние выраженных проявлений тревоги и депрессии на снижение КЖ при ХСН [37, 129, 130]. Так, в частности, установлено, что 30 до 40% больных с ХСН испытывают различные эмоциональные расстройства, такие как астения, тревога, депрессия, что также приводит к снижению уровня активности и КЖ [150, 187].

Плохое качество жизни неразрывно связано с высоким уровнем госпитализации и смертности у пациентов с ХСН [110, 160, 239].

На госпитализации, связанные с декомпенсацией ХСН, приходится от 1 до 2 % всех случаев госпитализаций [253]. Важно отметить, что в среднем пациент с установленным диагнозом ХСН госпитализируется не менее 1 раз в год [311]. При этом ХСН является наиболее распространенным диагнозом у госпитализированных пациентов старше 65 лет. ХСН также характеризуется высокой частотой повторных госпитализаций [122]. По данным С.А. Lawson с соавт. [81], 20% пациентов с диагнозом ХСН будут повторно госпитализированы в течение того же года, а более 80%, по данным К.S. Shah et al. (2017), будут повторно госпитализированы в течение 5 лет [163].

С учетом увеличения числа пациентов с ХСНсФВ во всем мире, стоит отметить, что и для этого фенотипа также характерно увеличение случаев госпитализации. Так в исследовании В.А. Steinberg, X. Zhao (2012) доля пациентов с ХСНсФВ, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, увеличилась с 33% в 2005 г. до 39% в 2010 г. [311].

Еще одним важным вопросом проблемы ХСН является высокая смертность. Смертность от ХСН находится на высоком уровне в течение последних десятилетий и является серьезной проблемой общественного здравоохранения [11, 71, 75, 98, 142]. В метаанализе N.N. Jones (2019), включавшем более 1,5 млн. пациентов с ХСН всех типов была оценена выживаемость в течение 1, 2, 5 и 10 лет наблюдения. Частота выживаемости в данные периоды составила 87%, 73%, 57% и 35%, соответственно [292]. По данным К.S. Shah et al. (2017) при исследовании 40 000 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, 5-летняя смертность составила 75% независимо от ФВ ЛЖ [163]. При этом, риск смертности у пациентов с ХСНсФВ не имел существенных отличий от таковой у лиц с ХСНнФВ. В то же время, по данным Д.С. Полякова с соавт. (2019), долгосрочный прогноз после декомпенсации у пациентов с ХСНсФВ лучше, чем у лиц с ХСНнФВ и ХСНпФВ [44].

Важно отметить, что оценка смертности от ХСН представляет собой сложную задачу с учетом полиморбидности этих пациентов. По данным С.А. Бойцова (2022), при исследовании справок о первоначальной причине смерти по

данным Федеральной службы государственной статистики установлено, что доля хронической ИБС в составе смертности от сердечно - сосудистых причин составляет 61%, при этом доля ХСН была менее 1%. Однако, при углубленной экспертизе медицинских свидетельств о смерти, суммарная доля смертей от ХСН среди смертей при различных формах хронической ИБС составила 35% [8]. В странах, которые используют кодирование ХСН как причину госпитализации, обращения и смерти возможно оценить вклад ХСН в структуру смертности. При этом выявлен устойчивый рост ХСН как причины смерти: в Шотландии в 1979 г. таких случаев было только 1,5%, в 1992г.– 34,1%. [239]. Аналогичная тенденция отмечена и в США, где доля смертей по причине сердечной недостаточности увеличилась с 5,8% в 1999 г. до 9,9% в 2019 г. [8].

Однако, по данным других исследователей, современные тенденции смертности от ХСН характеризуются умеренно положительной динамикой. В исследовании G. Spitaleri et al. (2021) при 18-летнем наблюдении отмечалось снижение сердечно - сосудистой смертности на 60% у пациентов с ХСНнФВ, в то же время, у больных с ХСНсФВ смертность увеличилась на 2% [110]. Наиболее вероятно снижение смертности больных ХСНнФВ на фоне улучшения методов лечения данных пациентов. Увеличению смертности пациентов с ХСНсФВ способствует рост коморбидных состояний в сочетании при отсутствии доказанного лечения этой формы ХСН [28, 72].

Данные в отношении смертности в российской популяции больных с ХСН противоречивы. В РФ также отмечается снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, при этом годовая смертность от ХСН в РФ достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов 10,3) [71]. Среди пациентов с ХСН I-IV ФК средняя годовая смертность составляет 6%. При этом, однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12%, даже в условиях лечения в специализированном стационаре, т.е. за один год в РФ умирают до 612 тыс. больных ХСН [44]. Средняя продолжительность жизни пациентов в когорте ХСН 1-2 составляла 8,1 г., а среди тяжелых пациентов с ХСН 3-4 ФК – 3,7 г. [71].

Таким образом, ХСН является значимой проблемой общественного здравоохранения с учетом высокой частоты госпитализации и смертности таких пациентов.

1.3. Анемия и дефицит железа в популяции

Анемии являются одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ, анемии встречаются почти у 1,5-2 млрд. человек, что составляет около 20% всего населения Земли [58, 114, 313, 324]. Частота анемий разного генеза имеет отличия. Наиболее распространенной является железодефицитная анемия, которая составляет до 90% всех случаев анемии [14, 313]. Значительно реже встречаются анемии, связанные с дефицитом витамина В12 и/или фолиевой кислоты (мегалобластные), анемия на фоне хронических заболеваний, гемолитические и апластические анемии [324].

Железодефицитная анемия (ЖДА) – полиэтиологичное заболевание, развитие которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией [27, 51, 60, 184, 313, 324].

Выделяют также латентный дефицит железа (ДЖ) – приобретенное состояние, при котором имеются скрытый дефицит железа, уменьшение запасов железа в организме и недостаточное его содержание в тканях (сидеропения, гипосидероз), но еще нет анемии [60].

При ДЖ, по данным разных авторов, также можно выделить три стадии [20, 45, 52]: предлатентную, латентную и манифестную, соответствующие ЖДА.

Количество пациентов с железодефицитными состояниями на планете превосходит 3,5 миллиарда, из них около 1,5 миллиардов имеют ЖДА [7, 27, 313]. Установлено, что частота ЖДА увеличивается с возрастом: у лиц 65-69 лет анемия встречается у 11%, а у пациентов старше 80 лет – у 30% [51, 63, 70, 264, 321].

Важно отметить, что анемия оказывает неблагоприятное влияние на сопутствующие заболевания (ИБС, ХОБЛ, онкологические заболевания), приводя к развитию осложнений, увеличению частоты и длительности госпитализаций [103, 105, 147].

В 2019 году анемия выявлена у 1617,7 тыс. человек, несмотря на трудности по статистическому учету ЖДА и ДЖ, что делает сложным оценку истинной распространенности этой патологии [52]. Основными причинами высокой распространенности ЖДА в России эксперты считают алиментарный фактор и низкую осведомленность населения об этом заболевании [45].

К наиболее распространенным причинам ДЖ и ЖДА в популяции относятся: хронические кровопотери различной локализации, повышенная потребность в железе (беременность, лактация, интенсивный рост в пубертатный период), алиментарная недостаточность (вегетарианство, голодание), нарушение всасывания железа (энтериты различного генеза, синдром мальабсорбции, послеоперационные состояния, прием лекарственных препаратов, угнетающих всасывание железа, нарушение транспорта железа (гипопротеинемии различного генеза) [1, 7, 14, 22, 31, 111, 313, 324].

Пациентам с подозрением на ЖДА или ДЖ, согласно клиническим рекомендациям, рекомендуется выполнение общего анализа крови с оценкой гемоглобина, гематокрита, определением среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, размера эритроцитов и исследования сывороточных показателей обмена железа: уровня FER, трансферрина (TRF), общей железосвязывающей способности сыворотки, Fe сыворотки крови и КНТЖ [17, 27, 103, 155, 246].

У пациентов с ДЖ уровень гемоглобина часто находится в границах норм, при этом возможны изменения значений эритроцитарных индексов в общем анализе крови: уменьшение среднего содержания (mean corpuscular hemoglobin – MCH) и средней концентрации (mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC) гемоглобина в эритроците, среднего объема эритроцитов (mean corpuscular volume – MCV). В биохимическом анализе крови возможно снижение

сывороточного FER и Fe, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки [27, 31].

Важным в диагностике ЖДА и ДЖ является определение FER. Снижение сывороточного FER – достаточно чувствительный и специфичный признак дефицита железа. В то же время, ДЖ в большинстве случаев остается не диагностированным [58, 206].

Для подтверждения диагноза ЖДА не рекомендуется исследование костного мозга, так как при ЖДА в костном мозге не определяются какие-либо патологические признаки [107, 108].

Учитывая достаточно большое распространение анемии хронического заболевания у больных с воспалительными заболеваниями, для дифференциальной диагностики такой анемии с ЖДА рекомендуется использовать определение РРТР: при ЖДА их количество повышается, а при анемии хронического заболевания остается неизменным [7, 27].

1.4. Анемия и дефицит железа как коморбидные состояния у больных ХСН

По мнению многих исследователей, для пациентов с ХСН характерна высокая коморбидность [12, 16, 72]. Коморбидные заболевания оказывают негативное влияние на течение ХСН, увеличивая выраженность клинических проявлений. Установлено, что наличие сопутствующих заболеваний у больных с ХСН способствует ухудшению общего прогноза и увеличению числа и длительности госпитализаций [250, 251, 255].

В исследовании European Heart Failure Pilot Survey установлено, что не менее 1 сопутствующей патологии выявлено у 74% больных. Значительная часть пациентов с ХСН имели 3 и более сопутствующих патологий [249]. Наиболее распространенными коморбидными состояниями при ХСН являются ХБП, СД2, анемия и ДЖ, хроническая обструктивная болезнь легких, депрессия [9, 29, 35, 130].

У больных старшей возрастной группы ХСН также почти никогда не протекает изолированно: в 12 % случаев сочетается с обструктивными заболеваниями легких, в 30 % – с ХБП, в 6 % – с цереброваскулярными заболеваниями [118].

ХСН может усугублять поражение почек, которое может сопровождаться развитием анемии, приводя к формированию кардиоренального анемического синдрома, являющегося частым видом для ХСН [298, 314].

Общая распространенность наличия хотя бы одного сопутствующего заболевания (ДЖ, ХБП, анемия) у пациентов с ХСН может составлять более 80% [200]. Важно отметить, что ДЖ может быть более распространенным сопутствующим заболеванием у больных с ХСН, чем ХБП и анемия, встречаясь у 63,3%, 47,2% и 35,6%, соответственно.

С учетом высокой коморбидности, в настоящее время ХСН рассматривается как мультидисциплинарная проблема.

Важной задачей в лечении больных ХСН является диагностика и коррекция коморбидных состояний, что отражено в рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [28, 64].

Как уже было сказано, анемия и ДЖ являются одними из наиболее распространенных коморбидных состояний при ХСН [185, 258].

1.4.1. Анемия у больных с ХСН

Частота встречаемости анемии при ХСН, по данным различных исследований, может составлять от 4 до 61% [26, 63, 90, 261]. Анемия диагностируется у 30-40% амбулаторных больных с ХСН у 50% и более пациентов, находящихся в стационарах, независимо от характера ФВ ЛЖ.

Распространенность анемии увеличивается с повышением ФК ХСН: от 8-33% при I-II ФК, до 19-68% и даже 80% при III-IV ФК [41].

Установлено, что даже при анемии легкой степени у пациентов с ХСН отмечается сниженный уровень физической активности и качества жизни,

почечная дисфункция, а также гемодинамические изменения, усугубляющие процессы ремоделирования миокарда [36, 304]. Повышение нагрузки на миокард и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем при анемии у пациентов с ХСН могут усугублять ремоделирование левого желудочка, приводя к его гипертрофии и дилатации. Данные изменения были получены в экспериментальных исследованиях на животных с тяжелой анемией [95].

Факторы риска анемии для пациентов с ХСН рассмотрены в исследовании В.Н. Лариной (2019). Для пациентов с ХСН и анемией типичен более старший возраст, женский пол, наличие в анамнезе СД2 и ХБП. У этих пациентов отмечается более тяжелое течение заболевания и высокая частота летальных исходов [36]. В работе Н.Т. Ватутина также отмечается большая частота анемии у женщин, больных пожилого возраста с ХБП, при этом на фоне анемии отмечался высокий риск госпитализаций и смертности [2].

Во многих исследованиях выявлена высокая смертность у пациентов с ХСН и анемией [47, 223, 263]. В исследовании S.S. Khan et al. (2019), у пожилых пациентов с низким уровнем гемоглобина отмечалось увеличение риска общей, сердечно-сосудистой и онкологической смертности в 2 раза [78], при этом уровень риска различался в зависимости от уровня гемоглобина. У пациентов с гемоглобином 90г/л риск общей смертности увеличивался в 1,5 раза, а при уровне гемоглобина 70г/л – в 2,5 раза. У пациентов с ХСН с низкой ФВ наличие анемии ассоциируется с плохим прогнозом. По данным S.D. Anker et al. (2009) у больных с ХСН и анемией смертность от всех причин была выше на 47%, госпитализация по причине ХСН – на 43% выше по сравнению с лицами без анемии [265].

Работы некоторых авторов свидетельствуют о прогностической ценности для пациентов с ХСН не только уровня гемоглобина и эритроцитов, но и показателей гематокрита и даже размеров эритроцитов [6]. Установлено, что ширина распределения эритроцитов по объему может быть ассоциирована с высоким риском смертности у пациентов с острой декомпенсацией ХСН [46].

На развитие анемии у больных с ХСН оказывают влияние большое количество факторов. В качестве самостоятельных или взаимосвязанных причин анемии надо учитывать следующие: ДЖ, воспаление, нарушение образования эритропоэтина, фармакотерапия ХСН, гемодилюция и дисфункция костного мозга. Наиболее достоверными уровнями доказательности среди этих причин обладают ДЖ [2, 33, 61, 90, 92, 94, 107, 187].

Одной из наиболее частых причин анемии у пациентов с ХСН является абсолютный и функциональный ДЖ [89, 94, 134]. Механизмы развития абсолютного и функционального ДЖ у пациентов с ХСН будут подробно рассмотрены в следующем разделе.

Еще одной частой причиной развития анемии у больных с ХСН является системное субклиническое воспаление, которое может способствовать развитию анемии за счет нескольких механизмов [42, 94, 107, 149]. Во-первых, при воспалении в плазме крови у пациентов с ХСН повышаются уровни ФНО- α , интерлейкина-1 и ИЛ6 [24, 156], которые снижают уровень ЭПО. Кроме того, ФНО- α и ИЛ6 непосредственно ингибируют дифференцировку и пролиферацию эритроидной клетки-предшественника в костном мозгу [2]. Помимо этого, ИЛ6 стимулирует синтез гепсидина, который способствует развитию функционального ДЖ. Развитие функционального ДЖ при различных воспалительных, инфекционных, онкологических заболеваниях, для которых характерна высокая активность провоспалительных маркеров, является ведущим механизмом развития анемии хронических заболеваний [3, 39, 54, 55, 105].

Большинство больных с ХСН длительно используют ИАПФ. Известно, что на фоне приема ИАПФ увеличивается образование эндогенного ингибитора эритропоэза, который угнетает пролиферацию эритроидных предшественников в костном мозге [117, 319]. У пациентов, длительно принимающих ИАПФ, может отмечаться снижение уровня циркулирующего ЭПО [2, 76, 88]. В конечном итоге, данные механизмы способствуют умеренному снижению уровня гемоглобина.

Снижению уровня ЭПО у пациентов с ХСНнФВ может способствовать также повреждение почек на фоне уменьшения почечного кровотока [76]. На

фоне гломерулосклероза уменьшается количество эритропоэтин-вырабатывающих клеток, уменьшается количество эритропоэтина, что определяет развитие анемии. В то же время, на фоне системной гипоксии у пациентов с ХСН под действием фактора, индуцируемого гипоксией, выработка ЭПО может быть увеличена [90].

По данным, приведенным в работе А.А. Гуркиной с соавт. (2023), истинный ДЖ, как основная причина анемии был диагностирован только у 21-40 % пациентов с ХСН, до 8% – витамин В12-дефицит, у 46-69% обнаруживалась анемия хронических болезней (АХБ), что подтверждает роль выделенных ранее механизмов в развитии анемии при ХСН [69].

1.4.2. Особенности метаболизма железа

Железо – один из наиболее важных микроэлементов в организме человека, необходимый для функционирования, роста и деления клеток.

В организме взрослого человека содержится 3-4,5 г железа, большая часть его содержится в клетках крови, до 1 г содержится в печени, до 600 мг – в составе макрофагов, до 400 мг в других клетках. Метаболизм железа в организме осуществляется за счет всасывания его в тонком кишечнике, реутилизации из разрушившихся эритроцитов и депонирования, при этом практически все железо присутствует в связанном с белками виде [18, 57].

Железо в форме Fe^{3+} , поступающее с пищей, восстанавливается до Fe^{2+} при участии желудочного сока и подвергается абсорбции с помощью ферроредуктазы дуоденальных энтероцитов (дуоденального цитохрома В). Fe^{2+} с апикальной поверхности энтероцита двухвалентным металлоторанспортером DMT-1, который экспрессируется в проксимальном отделе кишечника и переносит и другие двухвалентные ионы (Zn^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} и других), доставляется или в цитоплазму, где задерживается в форме ферритина или к базолатеральной мембране. Через базолатеральную мембрану в сосудистое русло железо транспортируется ферропортином [18, 63, 213, 281, 318].

На экстрацеллюлярной стороне базолатеральной мембраны двухвалентное железо при участии феррооксидаз гепестина и церулоплазмينا окисляется до трехвалентной формы и связывается с трансферрином. Трансферрин переносит железо, находящееся в неактивном состоянии, к клеткам, при этом большая часть его используется в костном мозге для синтеза гемоглобина, оставшееся используется тканями для образования миоглобина и ферментов тканевого дыхания. Железо также может переноситься в соединении с другими белками плазмы, в частности с альбумином, но эти связи нестабильны и могут приводить к образованию свободных ионов железа. Трансферрин, соединенный с железом, далее взаимодействует с рецептором трансферрина на поверхности клетки и проникает внутрь клетки, где распадается. Железо, поступившее в клетку, запасается в составе ферритина, а также используется для синтеза железосодержащих белков, в первую очередь гемоглобина [62].

Гепсидин является универсальным регулятором обмена железа [34, 39, 106, 164, 245]. Гепсидин представляет собой 25-аминокислотный полипептид, синтезируемый в печени и обладающий выраженными антибактериальными свойствами. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов – интерлейкина-17, интерлейкина-6, интерлейкина-1В стимулирует синтез гепсидина [5, 53, 54, 65, 73].

Гепсидин является главным регулятором трансмембранного белка ферропортина, который является экспортером железа. Ферропортин или железорегулирующий белок присутствует во всех клетках, использующих железо, в том числе в энтероцитах, макрофагах, гепатоцитах, мышечных клетках, нейронах. При повышении уровня гепсидина ферропортин деградирует, что приводит к снижению уровня железа в плазме за счет уменьшения его выхода из энтероцитов и макрофагов и, соответственно, накоплению железа в депо [165, 256].

При анемии и гипоксии отмечается уменьшение экспрессии гена гепсидина, что приводит к повышению захвата железа из макрофагов и энтероцитов. Фактор, индуцированный гипоксией, повышает экспрессию гена эритропоэтина и

стимулирует эритропоэз, что сопровождается мобилизацией железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы [55, 146, 284].

Кроме того, важное значение в регуляции обеспечения клеток железом имеет система железо-чувствительных элементов в мРНК (IRE) и цитозольных железо-регуляторных белков (IRP), которая тонко реагирует на потребности клетки в железе.

При недостатке железа IRP образуют с IRE связи с высокой аффинностью, экспрессия трансферриновых рецепторов возрастает, увеличиваются абсорбция и утилизация железа клетками, а его накопление и экспорт – снижаются. Наоборот, в клетках, перенасыщенных железом, активность связывания IRE с IRP падает, синтез трансферриновых рецепторов уменьшается, это блокирует поступление железа в клетки и стимулирует накопление избыточного внутриклеточного железа в виде ферритина. Так, IRE/IRP поддерживает оптимальный внутриклеточный баланс железа [18, 209].

Таким образом, в регуляции обмена железа принимают участие двухвалентный металлотранспортер, дуоденальный цитохром В, ферропортин, гепсидин, гепестин, железорегуляторный белок, железорегуляторный элемент.

1.4.3. Дефицит железа у больных с ХСН

ДЖ является распространенным коморбидным состоянием и наиболее частой причиной анемии у пациентов с сердечной недостаточностью [59, 133, 188, 260, 279].

В то же время, ДЖ следует рассматривать как самостоятельное клинически значимое сопутствующее состояние, которое встречается независимо от наличия или отсутствия анемии примерно у половины пациентов со стабильной ХСН [49, 166, 194, 203, 218], причём, часто без наличия анемии [12, 48, 196, 201, 222, 233].

При острой декомпенсированной сердечной недостаточности частота выявления ДЖ возрастает до 83% случаев [12, 50, 59, 193, 194, 233].

ДЖ может быть диагностирован у более, чем 45 % пациентов с нормальным уровнем гемоглобина [67]. По данным I. Klip et al. (2013), ДЖ без анемии выявляется у 46% пациентов со стабильной сердечной недостаточностью [195]. В исследовании NHANES III ДЖ выявлен у 61,3% из 574 взрослых пациентов с ХСН [261]. Данные исследования подчеркивают необходимость изучения у пациентов с ХСН всех показателей обмена железа, а не только уровня гемоглобина.

Распространенность ДЖ у женщин выше, чем у мужчин [199].

Большинство работ, посвященных исследованию обмена железа у пациентов с ХСН анализируют факторы риска не ДЖ, а его конечной стадии – железодефицитной анемии [36, 83, 97, 117, 199]. Что касается ДЖ, то в доступной литературе имеются немногочисленные и противоречивые данные по этому вопросу. В частности, на смешанной группе больных с ХСН с низкой и сохраненной ФВ ЛЖ была показана взаимосвязь ДЖ с наличием анемии, более высоким ФК ХСН по NYHA, более высоким уровнем NT-proBNP, более низким средним объемом эритроцитов и женским полом, фибрилляцией предсердий (ФП) [48, 90, 195, 286]. Однако, данные авторы не выявили ассоциации ДЖ с особенностями терапии и активностью воспаления, в то время как в других работах была показана взаимосвязь ДЖ у больных с ХСН с воспалением [55, 199, 207], приемом антиагрегантов (ААГ) и ПОАК [207], а вот связи ДЖ с уровнем NT-proBNP, функциональным классом ХСН NYHA и ФВ левого желудочка не было установлено [166].

ДЖ ассоциируется с прогрессированием симптомов сердечной недостаточности, снижением КЖ, физической активности, повышением ФК ХСН [187, 188].

У пациентов с сердечной недостаточностью ДЖ коррелирует со сниженным пиковым потреблением кислорода и повышенным респираторным ответом в сердечно-легочных нагрузочных системах [207]. Максимальная аэробная способность у больных с ХСН и ДЖ без анемии снижена, при наличии ДЖ и анемии она снижена еще больше [304]. По данным разных исследований,

снижение толерантности к нагрузке и ухудшение КЖ у пациентов с ХСН, связано, главным образом, с ДЖ, а не с анемией [6, 61, 188, 195, 198, 301].

Имеются данные, что одновременная комбинация синдромов, включающая ДЖ, анемию и/или ХБП увеличивает ФК ХСН. Вместе с тем, комбинированные синдромы, не включающие ДЖ, показали отрицательную тенденцию с увеличением ФК NYHA, что подчеркивает негативное влияние ДЖ [200].

ДЖ способствует увеличению числа госпитализаций, ранней повторной госпитализации, а также ухудшению выживаемости пациентов с ХСН [174, 207, 276]. ДЖ независимо от наличия анемии продемонстрировал свою роль в прогнозировании смерти и госпитализаций в нескольких исследованиях [141, 167, 176, 189].

В международном объединенном анализе, включающем 1506 больных с ХСН с сохранённой и пониженной ФВ, установлено, что ДЖ, а не анемия, является надежным предиктором смертности. Кроме того, было показано, что ДЖ значительно улучшает классификацию риска и интегрированную дискриминацию при добавлении к прогностической модели, включающей установленные факторы риска [195].

В работе Н.Н. van der Wal et al. (2019) проведен анализ двух проспективных обсервационных исследований – DEFINE-HF и BIOSTAT-CHF. В исследовании DEFINE-HF у 42 больных с ХСН со сниженной ФВ проводили определение ДЖ с окрашиванием костного мозга в качестве стандартного критерия в дополнение к исследованию уровня FER и КНТЖ в крови [204]. В результате, в общей сложности ДЖ был выявлен у 61,6% больных, причем у 66,1% пациентов был диагностирован ДЖ в виде низких запасов железа, а у 33,9% – дефектной утилизации железа. Низкие запасы железа характеризовались более высокой долей анемии и более низким КЖ, в то время как дефектная утилизация железа характеризовалась более высокими уровнями различных воспалительных маркеров. У всех пациентов ДЖ ассоциировался со снижением функциональной активности в Т6М.

В исследовании J. Campodonico et al. (2021) установлено, что пациенты с КНТЖ $\leq 20\%$, независимо от уровня ферритина, имели худший прогноз, чем пациенты с КНТЖ $\geq 20\%$, в течение 2 лет наблюдения. При распределении пациентов в соответствии с уровнем ферритина, группа с комбинацией FER от 100 до 300 мг / л и КНТЖ $<20\%$ определила пациентов с сердечной недостаточностью с самым низким показателем выживаемости [268].

По данным R. Alnuweiser et al., изолированный ДЖ является независимым предиктором смертности от всех причин, а также комбинированных исходов (смертности и госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности) [200].

Как уже говорилось выше, ДЖ преобладает у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Среди пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, абсолютный ДЖ, по сравнению с функциональным ДЖ и отсутствием ДЖ, связан с повышенным уровнем повторной госпитализации (19, 9, 13 и 13,5%, соответственно, $P = 0,005$). Абсолютный ДЖ оставался связанным с клиническим исходом после поправки на другие переменные [189].

В то же время, в другом исследовании в реальной популяции из 1684 пациентов с сердечной недостаточностью не было обнаружено, что ДЖ предсказывает смертность или госпитализацию после поправки на сопутствующие заболевания [176]. По мнению авторов, причиной этого вывода может быть высокий процент пациентов с сохраненной фракцией выброса в исследуемой популяции.

Значимым и независимым предиктором 12-месячной смертности у 165 пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, показал себя ДЖ, определяемый низким уровнем сывороточного гепсидина и высоким уровнем в сыворотке РРТР [167].

Выделяют абсолютный и функциональный ДЖ [69]. Абсолютный ДЖ развивается вследствие значительного истощения запасов железа в организме (вплоть до полного отсутствия) и проявляется пониженным уровнем FER сыворотки. Установлена зависимость между сывороточным FER и экспрессией

FER в тканях, запасующих железо, что и позволяет использовать уровень FER в сыворотке крови в качестве маркера запасенного железа и на основании снижения уровня ферритина в крови делать выводы об истощении запасов железа [289, 323]. При отсутствии воспаления или хронического заболевания сывороточный FER коррелирует с запасами железа в организме, при этом FER сыворотки 100 мкг/л соответствует ≈ 1 г тканевого железа [12].

Абсолютный ДЖ у людей, не имеющих воспаления, хронических заболеваний, включая ХСН и онкопатологию, диагностируют при уровне FER меньше 30 мкг/л [90, 304]. Однако, FER является острофазовым белком и поэтому при ХСН его уровень может быть повышен.

Функциональный ДЖ – состояние, при котором повышенные потребности эритрона в железе превосходят доступные возможности в снабжении железом. Иными словами, железо присутствует в организме человека, но не может быть мобилизовано из депо для выполнения своих функций [23, 45, 67].

Учитывая все вышесказанное, диагностика абсолютного и функционального ДЖ у больных с ХСН представляет собой сложную задачу, идентифицировать абсолютный и функциональный ДЖ не просто. Разными исследователями предложено использовать для диагностики абсолютного и функционального ДЖ у больных с ХСН следующие критерии: абсолютный ДЖ у больных с ХСН диагностируется при уровне сывороточного FER <100 мкг/л, а функциональный – при сывороточном FER в диапазоне от 100 до 299 мкг/л и КНТЖ <20% [90, 102, 124, 193, 198, 199, 206, 265]. При этом КНТЖ – процент трансферрина, с которым связано железо, является маркером доступности циркулирующего железа для обеспечения потребности клеток [108].

Есть данные, что абсолютный ДЖ распространен больше, чем относительный ДЖ, как при острой, так и при ХСН [207]. Однако, авторы Европейских рекомендаций и отечественные эксперты по диагностике и лечению ХСН не выделяют абсолютного и функционального ДЖ, а рекомендуют определять наличие ДЖ вообще на основании уровня сывороточного FER <100 мкг/л или при сывороточном FER от 100 до 299 мкг/л и КНТЖ <20% [72, 79].

Биопсия костного мозга для оценки запасов железа из-за ее инвазивности и возможных побочных эффектов в клинической практике не рекомендована.

Уровень Fe в сыворотке ≤ 13 мкмоль/л показал отличную диагностическую точность для диагностики ДЖ – 91%, по сравнению с биопсией костного мозга, однако, поскольку уровень Fe в сыворотке демонстрирует циркадные колебания, его нельзя использовать в качестве надежного диагностического инструмента для оценки ДЖ [280].

Причины ДЖ при ХСН разнообразны и не до конца изучены. Абсолютный ДЖ при ХСН может возникнуть вследствие снижения поступления железа в организм, нарушения всасывания и/или увеличения потребления железа организмом. Дефицит питательных веществ при ХСН связан с уменьшением количества потребляемой пищи, обусловленным дисгевзией, низким содержанием натрия в пищевом рационе, а также дисфункцией отдела гипоталамуса, ответственного за регуляцию аппетита [94]. Правожелудочковая ХСН может сопровождаться отеком слизистой тонкого кишечника и, следовательно, снижением всасывания железа [2].

Поглощению негемового железа способствует кислое значение pH. Поэтому, препараты, снижающие кислотность, в частности ингибиторы протонной помпы и антагонисты рецепторов гистамина-2 [190, 315], уменьшают всасывание железа и могут способствовать развитию абсолютного ДЖ.

Другие лекарственные препараты также косвенно могут являться причинами возможного ДЖ при ХСН. Длительное использование пациентами с ХСН ААГ и ПОАК, а также нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для лечения сопутствующих заболеваний может приводить к повреждению слизистой оболочки органов ЖКТ с последующим развитием микрокровоотечений или усугублять уже имеющиеся эрозивно-язвенные дефекты [37, 94, 237]. Частота фекальных потерь крови при приеме НПВС составляет 10-15%, а низкие дозы аспирина, а также других НПВС увеличивают среднюю фекальную кровопотерю примерно с 0,5 до 1-2 мл/сутки (то есть 0,5-1,0 мг потерь железа) [56, 237]. Несмотря на широчайшее использование ААГ и ПОАК у

пациентов с ХСН, в литературе практически отсутствуют данные, подтверждающие их связь с ДЖ у лиц с ХСН.

Большинство больных с ХСН длительно используют ИАПФ. Как уже говорилось выше, ИАПФ могут способствовать развитию анемии. Что касается влияния ИАПФ на развитие ДЖ у больных с ХСН, то оно практически не изучено.

Еще одной важной причиной ДЖ у пациентов с ХСН является хроническое системное субклиническое воспаление [107, 171, 232, 322]. На фоне хронического воспаления наблюдается активация провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ6, интерлейкина-1, ФНО- α [88, 112, 178, 281]. ИЛ6 совместно с ФНО- α подавляет синтез ЭПО в почках посредством активации гена GATA II и нуклеарного фактора В и снижает чувствительность тканей к ЭПО [299]. ИЛ6 и ФНО- α стимулируют избыточную экспрессию печенью острофазового белка гепсидина [39, 65, 179, 242]. Гепсидин способствует деградации мембранного транспортера железа ферропортина, ответственного за транспорт железа из внутриклеточного пространства. В результате блокируется всасывание железа в кишечнике и его высвобождение из клеточных депо (энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов), железо в системном кровотоке перераспределяется, направляясь в ретикулоэндотелиальную систему [90, 94, 307].

Факторами, ассоциированными с повышением активности системного воспаления, могут быть возраст и пол [40, 53, 54, 125, 227, 266, 271], а также ХБП [310, 320].

В исследовании K. Kurz et al. (2020), получены данные, что абсолютный ДЖ был предиктором последующих нежелательных событий у более молодых пациентов мужского пола с сохраненной функцией почек и отсутствием системного воспаления, а функциональный ДЖ был связан с более высокой частотой событий у женщин [89]. Помимо этого, по данным этих авторов, функциональный ДЖ был связан с повышенной частотой событий у больных с ХСНсФВ, в то время как для абсолютного ДЖ такой связи не было. Это предполагает, что воспаление в сочетании с ДЖ связаны с плохим прогнозом у

больных с ХСНсФВ. Вместе с тем, в систематическом обзоре 15 исследований с 1877 пациентами с ХСНсФВ была продемонстрирована связь между ДЖ и плохими функциональными способностями, определенными по классу NYHA, 6-минутному тесту ходьбы и качеству жизни, однако в оценке влияния ДЖ на смерть и повторную госпитализацию при ХСНсФВ не удалось найти связи [194].

В метаанализе трех крупных европейских когортных исследований (12146 участников) оценивалась связь абсолютного и функционального ДЖ с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью в общей популяции [99]. Абсолютный ДЖ, тяжелый абсолютный ДЖ и функциональный ДЖ железа имели 60%, 16,4% и 64,3% участников, соответственно. Установлено, что абсолютный ДЖ не имел статистически значимых ассоциаций с общей смертностью, но был ассоциирован с заболеваемостью ИБС, а тяжелая степень абсолютного ДЖ ассоциировалась со смертностью от всех причин. В то же время, функциональный ДЖ достоверно ассоциировался с общей смертностью, с сердечно-сосудистой смертностью и заболеваемостью ИБС.

В руководстве по сердечной недостаточности 2021 г. подчеркивается необходимость регулярного обследования всех пациентов с ХСН на наличие анемии и дефицита железа в рамках оценки результатов общего анализа крови, концентрации FER и КНТЖ [72]. В то же время в рутинной практике в большинстве случаев ДЖ остается не диагностированным.

Данные о распространенности ДЖ среди пациентов ХСН в России немногочисленны. В частности, показано, что ДЖ встречается у 83,1% больных с ХСН [48]

Отдельную малоизученную группу представляют собой пациенты с ХСНсФВ, по которым имеются единичные работы в отношении возможного ДЖ. Так, в работах P. Martens et al. (2018), J. J. Beattie et al. (2020), показано, что ДЖ – частая коморбидная патология при ХСН разных фенотипов [174, 193]. В частности, эти авторы выявили ДЖ у 50%, 61% и 64% больных с ХСНнФВ, ХСНпФВ и ХСНсФВ, соответственно. В другой работе на 447 пациентах с

ХСНсФВ было показано, что распространенность ДЖ составила 73%. Пациенты с ДЖ показали худшие результаты в Т6М и худшее КЖ [208].

Обоснованность использования FER и КНТЖ для диагностики ДЖ подтверждают результаты исследования 42 пациентов с ХСНсФВ, у которых проводилась стернотомия по поводу АКШ [128]. В данном исследовании было показано, что чувствительность и специфичность FER для диагностики ДЖ составляла 82 и 72%, а КНТЖ – 94 и 84%, соответственно.

1.5. Лечение анемии и дефицита железа у пациентов с ХСН

Необходимость лечения анемии ДЖ у пациентов с ХСНсФВ рассматривается в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по сердечной недостаточности от 2016 г. и более поздних версиях, а также в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [72, 79]. Варианты лечения для коррекции ДЖ включают внутривенное (в/в) или пероральное введение железа [91, 211, 224, 226, 229, 230, 254].

Первым крупным многоцентровым исследованием лечения железа карбоксимальтозатом у пациентов с ХСН было исследование FAIR-HF. В этом исследовании участвовали пациенты со II классом NYHA и ФВЛЖ $\leq 40\%$ или III классом NYHA и ФВЛЖ ≤ 45 , которые были рандомизированы в соотношении 2:1 для внутривенного введения карбоксимальтозата железа или плацебо [153, 188]. Дефицит железа определялся как уровень сывороточного ферритина <100 мг/л или ферритина в диапазоне от 100 до 299 мг/л при КНТЖ $<20\%$. Наличие анемии не имело значения для включения в исследование. Внутривенное введение железа карбоксимальтозата проводилось в два этапа: первый, корректирующий этап с еженедельным внутривенным введением 200 мг карбоксимальтозата железа, за которым следовал поддерживающий этап и ежемесячное введение 200 мг препарата железа внутривенно в соответствии с индивидуально рассчитанным дефицитом железа. Через 24 недели у пациентов, получавших карбоксимальтозат железа отмечалось улучшение общей оценки состояния пациента,

функционального класса NYHA, расстояния ходьбы за 6 минут и качества жизни согласно Канзасскому опроснику по кардиомиопатии [153, 188].

Метаанализ T. Avni et al. (2012) показал заметные благоприятные результаты в группе из 370 пациентов с ХСН, получавших лечение препаратами железа (сахаратом железа или карбоксимальтозой железа), что проявлялось в улучшении КЖ, увеличении толерантности к нагрузке, уменьшении ФК ХСН NYHA, снижении уровня вчСРБ и уменьшении потребности в госпитализации [101].

Другой метаанализ, проведенный Qian et al., который включал исследования на 907 пациентах с ХСН и ДЖ, получавших внутривенное лечение карбоксимальтозой железа и сахаратом железа, подтвердил снижение риска госпитализаций пациентов по поводу ХСН и комбинированной конечной точки госпитализации по поводу ХСН и смерти [302].

В исследовании Toblli et al. (2015), после шести месяцев внутривенного введения железа сахарозного комплекса было выявлено увеличение ФВ ЛЖ, коррелирующее со снижением выраженности симптомов ХСН и улучшением функции почек [309]. У пациентов отмечалось достоверное повышение концентрации FER и КНТЖ, а также уровня гемоглобина, в то время как маркеры воспаления (вчСРБ и NT-proBNP) снижались, по сравнению с контролем.

Важность лечения препаратом железа при ХСН со сниженной ФВЛЖ нашла дальнейшее подтверждение в результатах исследования CONFIRM-HF [102], которое является исследованием с наиболее продолжительным опубликованным периодом наблюдения за пациентами, получавшими препараты железа (52 недели).

В исследовании CONFIRM-HF в качестве первичной конечной точки использовалась дистанция теста 6-минутной ходьбы. 304 пациента с ХСН II-III ФК и ФВЛЖ $\leq 45\%$ с повышенным уровнем NT-proBNP или BNP были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения от 500 до 2000 мг карбоксимальтозата железа или плацебо на этапе коррекции (исходно и на 6 неделе) и затем по 500 мг на поддерживающем этапе в 12, 24 и 36 недель, если

ДЖ все еще присутствовал, исходя из уровня ферритина и КНТЖ при данных посещениях. Лечение карбоксимальтозатом железа значительно увеличило дистанцию в Т6М на 24 неделе. Эффект лечения карбоксимальтозатом железа был одинаковым во всех подгруппах и сохранялся до 52-й недели. На протяжении всего исследования было обнаружено достоверное улучшение класса NYHA, КЖ и показателя усталости у пациентов, получавших карбоксимальтозат железа. Лечение карбоксимальтозатом железа было связано со значительным снижением риска госпитализаций по поводу ухудшения СН, однако число смертей было сопоставимо между обеими группами [102].

На основании вышеуказанных исследований, в первую очередь, FAIR-HF и CONFIRM-HF, эксперты Европейского общества кардиологов включили в рекомендации Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности от 2016 г. и в более поздних версиях рекомендацию о необходимости рассмотреть внутривенное применение карбоксимальтозата железа у пациентов с ХСНнФВ и ДЖ (FER сыворотки менее 100 мкг/л, или FER в диапазоне от 100 до 299 мкг/л и КНТЖ менее 20%) для уменьшения симптомов ХСН, повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшению КЖ жизни вне зависимости от наличия анемии [79].

В Российских рекомендациях от 2018 г. содержится рекомендация использовать внутривенные препараты железа при сопутствующей железодефицитной анемии, а в Российских рекомендациях от 2020 г. включена рекомендация использовать карбоксимальтозат железа у больных с ХСН с ДЖ [72].

Дальнейшие исследования подтвердили эффективность препаратов железа у больных с ХСН с ДЖ [141, 180, 181, 182, 225, 272]. Так, Anker et al. (2018), на основании метаанализа индивидуальных данных 839 пациентов с ХСН и ДЖ, участвовавших в 4 рандомизированных клинических исследованиях, показали снижение частоты повторных госпитализаций и смертности от сердечно - сосудистых заболеваний у пациентов с ХСН и ДЖ, получавших внутривенное введение карбоксимальтозы железа [141].

Nunes A.R. et al. (2016) установили, что восполнение количества железа в миокарде у пациентов с ХСНсФВ 2-3ФК сильно коррелирует с увеличением ФВ ЛЖ при последующем наблюдении [189].

Улучшение переносимости физической нагрузки на фоне коррекции дефицита железа у пациентов с ХСН может быть связано с влиянием на ремоделирование сердца [228].

В исследовании FERRIC-HF II установлено, что у больных с ХСН и ДЖ с наличием или отсутствием анемии через 2 недели после введения восполняющей дозы изомальтозида железа уменьшается период полувосстановления фосфокреатина скелетных мышц после нагрузки, что свидетельствует об улучшении функции митохондрий [136, 137].

В исследовании Lacombe et al. (2020) доказано отрицательное прогностическое значение ДЖ для обратного ремоделирования сердца при проведении сердечной ресинхронизирующей терапии [301]. По данным P. Martens et al. (2019), в исследовании IRON-CRT подтверждено благоприятное влияние карбоксимальтозата железа для ремоделирования после ресинхронизирующей терапии [273].

В исследовании AFFIRM-AHF приняло участие 1100 пациентов II–IIIФК и ФВЛЖ <50%, которые были госпитализированы с острой декомпенсацией ХСН с клиническими признаками объемной перегрузки или застойных явлений в легких [148]. После стабилизации состояния у пациентов определяли критерии ДЖ и назначали 500-1500 мг карбоксимальтозата железа либо плацебо. Установлено, что у железodefицитных пациентов с СН и ФВ ЛЖ <50% лечение внутривенным введением карбоксимальтозата железа, по сравнению с плацебо, приводит к клинически значимому положительному влиянию на КЖ уже через 4 недели после начала лечения, которое сохраняется до 24 недели [277, 300]. В то же время данные о влиянии терапии препаратами железа на частоту повторных госпитализаций и сердечно - сосудистой смертности в данном исследовании пока не получены.

В дальнейшем целесообразность и польза использования карбоксимальтозата железа у больных с ХСНнФВ подтверждена и в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности от 2021 г. Более того, на основании результатов исследования AFFIRM-АНФ в данное руководство внесены также рекомендации о целесообразности использования карбоксимальтозата железа после стабилизации состояния больных с ФВ < 45%, госпитализированных из-за обострения СН для улучшения симптомов, переносимости физической нагрузки и КЖ.

Кроме того, карбоксимальтозат железа рекомендуется использовать для уменьшения повторных госпитализаций при сердечной недостаточности у пациентов с ФВ ЛЖ <50%, недавно госпитализированных по поводу обострения сердечной недостаточности [68, 79].

В предыдущих разделах обзора было показано, что наибольшая доля больных с ХСН имеют сохраненную ФВ, причем, доля больных с ДЖ в этой группе не только не ниже, чем у пациентов с ХСНнФВ, но, по некоторым данным, даже больше. Учитывая позитивный эффект восполнения ДЖ у больных с ХСНнФВ, логично предположить, что терапия препаратами железа в группе с ХСНсФВ тоже будет оказывать положительное влияние. В Европейских и Российских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности отсутствуют рекомендации по использованию препаратов железа у таких больных. В доступной литературе встретилась единственная работа, посвященная этому вопросу [192]. В исследовании участвовало 82 больных с ХСНсФВ I-III ФК с ДЖ, которым вводили карбоксимальтозат железа, исходя из статуса обмена железа, в дозе от 500 мг до 1000 мг/неделю. При выявлении ДЖ на контрольных посещениях проводили дополнительное введение карбоксимальтозата железа. Результаты исследования оценивали через 12 месяцев. Исследование показало, что коррекция ДЖ с помощью карбоксимальтозата железа в когорте пациентов с хронической стабильной ХСНсФВ, по-видимому, уменьшает класс NYHA, уровень NT-proBNP и улучшает статус железа, увеличивая уровень ферритина, КНТЖ, железа и гемоглобина. Примечательно, что большинству (71%) пациентов

потребовалось только одно восполняющее лечение карбоксимальтозата железа в течение 12 месяцев.

В основе позитивного эффекта препаратов железа у больных с ХСН, по-видимому, лежит его значение для функции митохондриальных ферментов, участвующих в образовании энергии и улучшение на этом фоне работы сердечной и скелетных мышц [221, 244, 304].

Для парентеральной терапии железом доступны несколько препаратов углеводов железа. Как ранее было показано, наиболее изученными препаратами, продемонстрировавшими свою эффективность в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, как было показано выше, являются сахарат железа и карбоксимальтозат железа [82, 173, 181, 210, 212, 215].

Дополнительными преимуществами парентеральной терапии препаратами железа, по сравнению с пероральной терапией, являются следующие: более высокая эффективность, часто с более быстрым ответом; предотвращение плохой или ненадежной кишечной абсорбции, что особенно проблематично у пациентов с повышенным уровнем гепсидина; улучшенная переносимость, поскольку побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта при пероральной терапии препаратами железа избегаются.

Что касается потенциальных возможностей пероральной терапии железом у больных с ХСН и ДЖ, то для объективной оценки таких возможностей было проведено 2 клинических исследования.

Первое исследование под названием IRON-HF было опубликовано в 2013 году. В этом исследовании сравнивались плацебо, внутривенное введение железа сахарозного комплекса и пероральное введение железа сульфата у 23 пациентов с ФВ ЛЖ <40%, II–IV ФК ХСН, у которых отмечалось снижение уровня HGB до 90-120 г/л, КНТЖ <20% и ферритин <500 мкг/л. Пиковое потребление кислорода увеличилось в группе, в которой получали внутривенный препарат железа, но не в двух других. По сравнению с группой, получавшей железо перорально, внутривенное введение железа сахарозного комплекса привело к достоверно более высокому повышению уровня КНТЖ и ферритина [212].

Вторым исследованием по тестированию перорального приема железа при ХСН было исследование IRONOUT-HF, в котором приняли участие 225 пациентов с ХСН, ФВЛЖ <40% и ДЖ при уровне ферритина 15-100 мкг/л или 101-299 мкг/л при КНТЖ <20% [170]. Пациенты получали либо плацебо, либо перорально полисахарид железа в дозе 150 мг в течение 16 недель. Первичная конечная точка, которая представляла собой изменение пикового поглощения кислорода, по сравнению с исходным уровнем, и вторичные конечные точки не различались в двух группах. Кроме того, не было зарегистрировано улучшения переносимости физических нагрузок [138, 140].

Важно отметить, что пероральное введение железа плохо переносится пациентами с ХСН, у которых в 60% случаев могут возникать симптомы со стороны пищеварения и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, что во многих случаях приводит к отмене препарата.

Таким образом, рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что внутривенное введение карбоксимальтозата железа и 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 ФВ ЛЖ $\leq 45\%$. Имеющиеся данные не оправдывают пероральный прием препаратов железа при ДЖ у пациентов с ХСН, в связи с этим следует избегать их применения.

Резюме

ХСН является распространенным осложнением различных заболеваний ССС. Распространенность ХСН продолжает увеличиваться, особенно, ХСНсФВ. Для больных с ХСН характерна высокая коморбидность. ХСН является значимой проблемой общественного здравоохранения, поскольку значительно снижает качество жизни больных и является причиной частой госпитализации и высокой летальности таких больных.

ДЖ и ЖДА имеют большое распространение в популяции и являются частыми коморбидными состояниями у больных с ХСН. Дефицит железа в настоящее время рассматривается как самостоятельное клинически значимое сопутствующее состояние у больных с ХСН, которое встречается независимо от наличия или отсутствия анемии примерно у половины пациентов со стабильной ХСН. Дефицит железа у больных с ХСН, независимо от наличия анемии, ассоциируется с прогрессированием симптомов сердечной недостаточности, снижением качества жизни, физической активности, повышением ФК ХСН. В то же время, несмотря на достаточно большое число исследований, посвященных ДЖ у больных с ХСН, многие вопросы этой проблемы остаются не изученными.

В частности, практически не исследованы особенности обмена железа в зависимости от тяжести ХСН, пола, возраста, параметров эхокардиографии у больных с ХСН с наличием и отсутствием ДЖ.

Мало изучены особенности клинических проявлений и показателей крови при разной тяжести ХСН, у мужчин и женщин, в разных возрастных группах, при разном фенотипе ХСН в группах больных с ДЖ и без ДЖ.

В литературе имеются данные об особенностях параметров ЭХО-КГ при разных фенотипах ХСН, однако работы, посвященные исследованию показателей ЭХО-КГ при разных фенотипах ХСН в зависимости от наличия ДЖ у больных с разными стадиями и ФК ХСН, в разных возрастных группах, а также у мужчин и женщин отсутствуют. Изучение всех этих вопросов позволит лучше понять патогенез негативного влияния ДЖ у больных с ХСН, облегчит диагностику этого состояния и позволит выделить группы больных, нуждающихся в диспансерном наблюдении и первоочередном лечении.

Причины ДЖ при ХСН разнообразны и не до конца изучены. Причиной функционального ДЖ у пациентов с ХСН является хроническое субклиническое системное воспаление, на фоне которого активируется выработка гепсидина. Последний блокирует всасывание железа в кишечнике и его высвобождение в кровотоки из клеточных депо. Вместе с тем, несмотря на наличие работ, посвященных исследованию системного воспаления у больных с ХСН, многие

вопросы этой проблемы остаются не изученными. В частности, практически не изучены уровни маркеров воспаления (вчСРБ, ИЛ6, гепсидина) у больных с ХСН в зависимости от тяжести ХСН, пола, возраста, параметров ЭХО-КГ при наличии и отсутствии ДЖ, а также их связь с параметрами обмена железа и клиническими проявлениями ХСН. Исследование данных вопросов позволит лучше понять механизм развития ДЖ у больных с ХСН.

Многие исследователи выделяли разные факторы риска развития ДЖ у больных с ХСН, однако полученные данные носят неоднозначный, а в некоторых случаях даже противоречивый характер и, следовательно, нуждаются в уточнении и дополнительной оценке. Кроме того, необходимо проведение анализа, позволяющего оценить совокупное взаимное влияние разных факторов риска на развитие ДЖ при ХСН.

До настоящего времени не представлен профиль больного с ХСН с ДЖ. Решение всех этих вопросов позволит более целенаправленно проводить скрининг ДЖ и формировать группы больных для диспансерного наблюдения.

Несмотря на широкое распространение ДЖ у больных с ХСН, до настоящего времени не определено, какие специфические и/или неспецифические клинические, лабораторные, биохимические и эхокардиографические изменения формируют симптомокомплекс ДЖ у больных с ХСН. Знание данного вопроса облегчит более раннюю диагностику ДЖ.

По данным многих исследователей, ДЖ ассоциирован с ухудшением прогноза – увеличением числа госпитализаций, ранней повторной госпитализации, а также ухудшением выживаемости пациентов с ХСН в течение 1 или 2 лет, причем, независимо от наличия анемии. Однако, в литературе совершенно отсутствуют данные о прогностическом значении ДЖ у больных с ХСН в более длительной перспективе, например, в течение 3 и 5 лет. Вместе с тем, установление предикторов летального исхода и 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, возможно, позволит воздействовать на какие-то из этих факторов и предотвратить ухудшение состояния и отсрочить наступление летального исхода.

Учитывая позитивный эффект коррекции ДЖ у больных с ХСНнФВ и ХСНпФВ, установленный в различных исследованиях, логично предположить, что терапия препаратами железа в группе с ХСНсФВ тоже будет оказывать положительное влияние. Однако, в доступной литературе имеется всего одна работа, посвященная использованию карбоксимальтозата железа у больных с ХСНсФВ с ДЖ. Что касается сахарозы железа, то её эффект 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.

Проведение данного исследования открывает новое направление для повышения эффективности лечения больных с ХСН. Во-первых, исследование позволит лучше понять механизмы развития ДЖ у больных с ХСН, впервые будут исследованы клинические и лабораторные особенности проявлений ХСН и ДЖ при разной тяжести сердечной недостаточности у мужчин и женщин, в разных возрастных группах и при разных фенотипах ХСН. Впервые будет обосновано и сформулировано понятие «симптомокомплекс дефицита железа у больных с ХСН». В результате исследования будут установлены факторы риска, которые способствуют возникновению ДЖ и их взаимодействие в реальной клинической ситуации. Все это облегчит диагностику ДЖ и позволит выделить группы риска возникновения ДЖ. Впервые будут определены предикторы неблагоприятного среднесрочного и долгосрочного прогноза у больных с ХСН и ДЖ в плане госпитализаций и повышенной летальности. Наконец, наше исследование позволит предложить новый способ лечения больных с ХСНсФВ, позволяющий существенно улучшить эффективность терапии этой распространенной категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования. Дизайн исследования

Обследование и лечение пациентов с 2014 по 2020 гг. проводилось на базе терапевтического отделения (зав. отделением – О.В. Ромашова) ГБКУЗ 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 ГБКУЗ 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 МЗ РФ (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).

При включении в исследование пациентам была разъяснена суть исследования, пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

- Наличие клинических проявлений ХСН 2-4 ФК по данным ШОКС, развившихся на фоне ИБС и/или ГБ;
- Результаты ТбМ соответствуют 2-4 ФК ХСН;

- Уровень NT-proBNP соответствует установленным значениям для пациентов с ХСН [72];

- По результатам ЭХО-КГ у пациента имеются проявления диастолической дисфункции, снижение фракции выброса, значимые нарушения гемодинамики по клапанам, дающие основание трактовать их как признаки ХСН [72].

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 ЖКТ в анамнезе и на момент исследования, сопровождавшиеся кровотечениями и/или мальабсорбцией;
- Остеоартроз суставов нижних конечностей 3-4 степени;
- ОМНК давностью менее 6 месяцев;
- Психические заболевания в анамнезе, значительно выраженные когнитивные нарушения;
- Анемия тяжелой степени;
- Прием препаратов железа на момент исследования и в течение 6 предыдущих месяцев.

Под наблюдением в терапевтическом отделении находились 219 женщин (средний возраст $72,4 \pm 7,6$ года, длительность ХСН $5,6 \pm 3,0$ года) и 75 мужчин (средний возраст $68,4 \pm 8,8$ года, длительность ХСН $5,1 \pm 2,7$ года) с ХСН разного ФК NYHA: 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 ($>50\%$), у 38 (13%) – ХСНпФВ (40-49%), у 29 (10%) – ХСНнФВ ($<40\%$).

[19]. Все больные получали стандартную терапию ХСН в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [72].

Клиническая характеристика больных представлена в Таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	N= 294 и % от группы в целом
Женщины, n (%)	219 (74%)
Мужчины, n (%)	75 (26%)
ХСН стадия ПБ-III по Василенко-Стражеско, n (%)	159 (54%)
ХСН 3-4 ФК, n (%)	189 (64%)
ГБ, n (%)	277 (94%)
ИБС: стенокардия, n (%)	203 (69%)
ИБС: ПИКС, n (%)	57 (19%)
ФП постоянная, n (%)	64 (22%)
ФП пароксизмальная, n (%)	36 (12%)
СД2, n (%)	71 (24%)
ХБП 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 (9%)
В том числе сочетание железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний, n (%)	15 (5%)
ИАПФ в анамнезе более 1 года, n (%)	239 (81%)
ААГ в анамнезе более 1 года, n (%)	140 (48%)
ПОАК в анамнезе более 1 года, n (%)	101 (34%)

У всех включенных в исследование проводили комплексное обследование, включающее в себя клинический осмотр с оценкой ШОКС в модификации В.Ю. Мареева, Т6М, антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела). Кроме того, проводили тщательный сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и

тяжести наиболее распространенных у больных с ХСН таких коморбидных состояний, как ГБ, ИБС, СД2, ХБП, ФП, а также получаемого лечения.

Для оценки наличия и степени тяжести астении использовали шкалу астении Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) с оценкой в баллах таких проявлений астении, как общая астения (ОА), физическая астения (ФА), психическая астения (ПС), снижение мотивации (СМ), понижение активности (ПА), суммарный балл выраженности астении (СА). Для определения наличия тревоги и депрессии использовали шкалу HADS в баллах.

Всем больным проводили эхокардиографию на аппарате GE VIVID-7 (General Electric, США) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике.

У всех больных проводили общий анализ крови с определением стандартных показателей, концентрации Fe, TRF, FER в сыворотке крови, рассчитывали КНТЖ; общепринятыми методами определяли в крови уровень глюкозы, общего белка, протромбиновый индекс, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицериды, билирубин, концентрацию аланиновой и аспарагиновой трансаминаз. Лабораторные методы исследования будут далее описаны в соответствующем разделе 2.2.2.

ДЖ устанавливали, исходя из рекомендаций Европейского кардиологического общества: FER сыворотки крови <100 мкг/л или FER в диапазоне 100-299 мкг/л и КНТЖ $<20\%$ [79].

Все обследованные больные получали стандартную терапию ХСН в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [72].

Тридцать больных с подтвержденным лабораторными методами ДЖ, в дополнение к традиционному лечению ХСН, согласно Рекомендациям ВНОК, получали терапию препаратом Венофер, Vifor International Inc., Швейцария (лечебная группа) (более подробно изложено в разделе 6.1.2). У больных данной группы 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. 25 больных с подтвержденным лабораторными методами ДЖ составили группу сравнения с оценкой всех клинико-лабораторных и эхокардиографических показателей в те же сроки, что и в лечебной группе.

В дальнейшем, у всех обследованных 294 пациентов с помощью программы статистического учета было проведено ретроспективное исследование числа госпитализаций через 3 и 5 лет после участия в исследовании, а также оценено время до первой госпитализации в месяцах. Кроме этого, оценивалось количество летальных исходов через 3 и 5 лет после включения в исследование в группе с дефицитом железа и без него.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Шкала оценки клинического состояния

Для определения функционального класса (ФК) ХСН, согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1994), использовали ШОКС в модификации В.Ю. Мареева [72]. Данная шкала отличается удобством и простотой использования и позволяет оценить все имеющиеся у пациента признаки ХСН (Таблица 1.1 Приложения 1). Максимально больной мог набрать 20 баллов (терминальная ХСН), а минимально 0 баллов (полное отсутствие признаков ХСН). 1 ФК ХСН диагностируется при ≤ 3 баллов; 2 ФК при 4–6 баллах; 3 ФК – при 7–9 баллах и 4 ФК, если насчитывается >9 баллов. По данной шкале оценивали состояние пациента при поступлении и в динамике после лечения.

Тест шестиминутной ходьбы

Для определения ФК ХСН и степени толерантности пациента к физическим нагрузкам проводили Т6М в модификации Американского торакального общества [100]. Оценивалось максимальное расстояние, которое пациент может пройти за 6

мин. Каждому ФК ХСН соответствует определенная дистанция. При несоответствии баллов по ШОКС и дистанции теста 6-минутной ходьбы итоговый класс ХСН (или отсутствие ХСН) определяли по результатам пройденной дистанции.

Методика выполнения Т6М: для теста в коридоре лечебного учреждения сделана разметка через каждые 3 метра дистанции. Пациенту давалась вводная инструкция о том, что ему нужно будет ходить по коридору туда и обратно, при этом необходимо пройти за 6 минут как можно большее расстояние. Нельзя бежать или перемешаться перебежками. Если появится одышка или слабость, можно замедлить темп ходьбы, остановиться или отдохнуть, затем необходимо продолжить ходьбу. По истечении 6 мин пациента просили остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние (с точностью до 1 м).

Т6М проводили, как и ШОКС, в динамике для оценки состояния пациента на фоне лечения.

Миннесотский опросник качества жизни

С целью оценки влияния дефицита железа на качество жизни у пациентов с ХСН было проведено интервью с использованием Миннесотского опросника качества жизни (MLQ).

MLQ является предпочтительным для оценки КЖ при ХСН [274]. Опросник содержит 21 вопрос, в который входят различные стороны КЖ пациента в течение последнего месяца, особенно физическая активность (Таблица 1.2 Приложения 1). Ответы на вопросы позволяют определить, насколько ХСН ограничивала в течение последнего месяца жизни:

- 1) физические возможности с обычными повседневными нагрузками;
- 2) социально-экономические аспекты жизни и его общественные связи;
- 3) эмоциональное восприятие жизни.

Ответ на каждый вопрос представлен в виде шкалы от 0 до 5 баллов, соответствующих уровню, т.е. выраженности, ограничения определенного аспекта повседневной жизни пациента. Баллы подсчитываются по всей шкале (от 0 до 105 баллов) и отдельно по шкалам: физические возможности (вопросы 2-7,12,

13; от 0 до 40 баллов), социально-экономические аспекты (вопросы 1, 8-11, 14, 15), эмоциональное восприятие жизни (вопросы 17-21; от 0 до 25 баллов).

Максимальная сумма баллов опросника –105 – соответствует наихудшему, а 0 баллов – наилучшему КЖ. Опросник характеризуется высокой валидностью и чувствительностью к изменениям КЖ на фоне лечения [293].

Шкала субъективной оценки астении MFI-20

Для субъективной оценки астеновегетативного синдрома как одного из клинических проявлений сердечной недостаточности, использовали шкалу оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20) [306]. Шкала MFI-20 включает 20 утверждений, ответ на каждое из которых оценивается от 0 до 5 баллов (Таблица 1.3. Приложения 1). Подсчет баллов ведется по 5 подшкалам: ОА, ФА, ПА, СМ, ПС. При сумме больше 12 баллов хотя бы по одной из подшкал и при общей сумме более 60 баллов астения считается значимой.

Оценка тревоги и депрессии

С целью оценки выраженности тревоги и депрессии у пациентов с ХСН и дефицитом железа было проведено интервью с использованием шкалы HADS до и после лечения, а также на контрольных визитах [326]. Шкала представляет собой самооценочный опросник и состоит из 14 вопросов, относящихся к двум субшкалам (субшкала тревоги и субшкала депрессии) (Таблица 1.4. Приложения 1).

Каждая субшкала содержит по 7 диагностических пунктов. Пункты оцениваются по 4 категориям выраженности симптома. Общий балл по каждой из субшкал находится в диапазоне от 0 до 21 баллов.

При количестве баллов от 8 до 10 диагностируется субклиническая тревога и/или депрессия, более 10 баллов – клиническая тревога и/или депрессия.

Для оценки эффективности лечения проводили сравнение баллов по субшкалам тревоги и депрессии, полученных до начала лечения и после его окончания.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Забор венозной крови проводили натощак на следующий день после поступления в вакуумные пробирки PUTH (Chengdu Puth Medical Plastics Packaging Co., Китай) с активатором свертывания для биохимических исследований и с КЗ –ЭДТА для общего анализа крови. Для исследования использовали сыворотку и плазму, полученную путем центрифугирования на 3000 оборотах в течение 15 минут.

Анализ крови клинический

Развернутый клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе МЕК 6500 (Nihon Kohden, Япония) с определением количества эритроцитов (RBC) в $10^{12}/л$, уровень гемоглобина (HGB) в г/л, гематокрит в %, эритроцитарные индексы – средний объем эритроцита (MCV) в фл, среднее содержание (MCH) в пг и концентрацию (MCHC) в г/л гемоглобина в эритроците, распределение эритроцитов по объему (RDW) в % и в абсолютных значениях в пг. Помимо этого, оценивали количество лейкоцитов (WBC) в $10^9/л$, количество тромбоцитов (PLT) в $10^9/л$.

Определение NT-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида

NT-proBNP определяли в пг/мл на медицинском лабораторном фотометре (ИФА-ридере) Immunochem-2100 (High Technology Inc., США) иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов ИФА-БЕСТ, (Россия). Результат >125 пг/л подтверждал вывод о наличии ХСН.

Определение высокочувствительного С-реактивного белка

Концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на

анализаторе «Сапфир 400, Япония» с использованием наборов Randox (Ирландия). Референсные значения составили 0-5 мг/л.

Определение гепсидина

Уровень гепсидина в нг/мл определяли на медицинском лабораторном фотометре (ИФА-ридере) Immunochem-2100 (High Technology Inc., США) иммуноферментным методом. Референсные значения составили 0-25 нг/мл.

Определение интерлейкина-6

Уровень ИЛ6 в пг/мл определяли на указанном ранее оборудовании с помощью набора ИФА-БЕСТ (Россия) иммуноферментным методом. Референсные значения составили 0-15 пг/мл.

Определение эритропоэтина

Концентрацию ЭПО определяли в МЕ/мл на указанном ранее оборудовании с помощью набора АВСАМ (Великобритания) иммуноферментным методом. Референсные значения составили 2,7-40,7 МЕ/мл.

Определение растворимых рецепторов трансферрина

Концентрацию РРТР в нмоль/л определяли на указанном ранее оборудовании с помощью набора ACCU BIND (США) иммуноферментным методом. Референсные значения составили 8,7-28,1 нмоль/л.

Диагностика латентного дефицита железа

Для исследования показателей, отражающих обмен железа на гематологическом анализаторе Sapphire 400 Premium (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc., Япония) высокочувствительным фотометрическим методом по конечной точке определяли уровень Fe в мкмоль/л, FER в мкг/л, TRF в г/л.

КНТЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{КНТЖ} = (\text{железо сыворотки, мкмоль/л} \times 398) / \text{трансферрин, мг/дл}$$

Критерии дефицита железа 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
2. Уровень FER в пределах 100-299 мкг/л в сочетании с уменьшением КНТЖ менее 20%

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Эхокардиография

Всем пациентам проводили эхокардиографию на УЗ-сканере экспертного класса GE VIVID-7 (General Electric, США) в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике [72, 79, 220]. Оценивали размер левого предсердия (ПЗР ЛП), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размеры (КСР) левого желудочка в мм, конечный диастолический и конечный систолический объемы (КДО и КСО) в мл, ударный объем (УО) в мл, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в мм, степень укорочения левого желудочка в систолу (СтУк) в %, размер правого желудочка (ПЗР ПЖ) в мм.

В зависимости от наличия локального нарушения сократимости, фракцию выброса оценивали по методу Симпсона в %. Сократительную способность ЛЖ и ПЖ определяли в тканевом доплеровском режиме по скорости движения фиброзных колец митрального (СкФк МК) и трикуспидального (СкФк ТК) клапана в м/с. Диастолическую функцию оценивали по выраженности пиков раннего (ПикЕ) и позднего (ПикА) диастолического наполнения левого желудочка, времени изоволюметрического расслабления (ВИР) в мс, 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`

О наличии ХСН делали вывод на основании [72]:

1. Оценки ФВ ЛЖ – снижение менее 50%.
2. Признаков нарушения сократимости ЛЖ, общей и локальной.
3. Увеличения КДР левого желудочка $>55-60$ мм и/или КСР левого желудочка >45 мм
4. Снижения СтУк <25 %, как признака систолической дисфункции левого желудочка.
5. Увеличения размера левого предсердия >50 мм.
6. Увеличения МЖП и ЗСЛЖ (гипертрофии левого желудочка) $>11-12$ мм.
7. Признаков нарушения гемодинамики – стеноза или регургитации на клапанах.
8. Признаков нарушения раннего и позднего наполнения левого желудочка – изменения продолжительности ПикЕ и ПикА и их соотношения, увеличения (>15 с) или укорочения (<8 с) ВИР как признаков нарушения диастолической функции миокарда.
9. Снижения скорости движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапана как признака снижения сократительной способности миокарда левого и правого желудочка.

2.3. Лечение дефицита железа

Как уже сказано в разделе 2.1, все обследованные больные в течение времени стационарного лечения получали стандартную терапию ХСН в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (ИАПФ, БРА, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики) [72].

У 30 больных с подтвержденным лабораторными методами дефицитом железа, помимо традиционной терапии ХСН, согласно Рекомендациям ВНОК,

дополнительно проводили терапию препаратом железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер, Vifor International Inc., Швейцария), 540 мг (эквивалентно содержанию железа 20 мг), раствор для внутривенного введения, 20 мг/мл, ампула 5 мл. Индивидуальную дозу препарата Fe для пациента рассчитывали по формуле Ганзони [151] для пациентов с массой тела более 35 кг с учетом исходного уровня HGB пациента.

Формула Ганзони

Общий дефицит железа [мг] = масса тела [кг] x (целевое содержание гемоглобина [г/л] – фактическое содержание гемоглобина пациента [г/л]) x 0,24 + депонированное железо [мг], где целевое содержание гемоглобина = 150 г/л, количество депонированного железа = 500 мг.

Препарат вводили внутривенно капельно на 0,9% растворе натрия хлорида через день. Протяженность лечения составила 8-14 дней. За время проведения лечения и по его окончании оценивались возможные побочные эффекты. Аллергических реакций на введение препарата не отмечалось.

Группу сравнения для больных, получавших комплексную терапию, включавшую железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, составили 25 пациентов с подтвержденным дефицитом железа, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести ХСН, но получавших только традиционную терапию.

На день выписки из стационара в основной и контрольной группе проводили оценку уровня железа, ферритина, насыщения трансферрина железом, NT-proBNP, анализ крови, повторно оценивали клинические проявления ХСН по ШОКС и Т6М. Суждение об эффективности лечения основывалось на клинических критериях: улучшение дистанции Т6М, уменьшение баллов ШОКС, лабораторных критериях (оценка FER и PPTP), динамике параметров ЭХО-КГ. Параллельно проводилась оценка выраженности астении, тревоги, депрессии, качества жизни пациентов.

Кроме того, для повышения объективности оценки эффективности лечения в лечебной и контрольной группе использовали предложенный нами интегральный способ оценки эффективности лечения больных с ХСН с

синдромом ДЖ (патент № 2775191, дата государственной регистрации 28.06.2022). Детальное описание способа оценки эффективности лечения с использованием железа (III) гидроксид сахарозного комплекса у больных с ХСН с ДЖ приведено в разделе 6.2.

В дальнейшем после окончания лечения пациентов лечебной и контрольной групп приглашали на контрольные визиты через 2 и 6 месяцев после окончания терапии с оценкой показателей ШОКС, Т6М, выраженности астении, тревоги, депрессии, качества жизни, общего анализа крови, уровня NT-proBNP, параметров обмена железа, показателей ЭХО-КГ и расчетом интегрального показателя эффективности лечения. Сравнение полученных данных проводилось с таковыми, установленными до лечения.

2.4. Статистические методы

Анализ данных проводили с помощью программ статистической обработки «Statistica 10.0» (StatSoft 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 коэффициент корреляции гамма и r 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ХСН И ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА

3.1. Показатели обмена железа и маркеры воспаления у пациентов с ХСН и дефицитом железа

У всех пациентов, включенных в исследование, проводили оценку показателей обмена железа. Оценивали уровень сывороточного железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина, рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом. Кроме того, определяли уровень провоспалительных маркеров – вчСРБ, гепсидина, интерлейкина-6 и маркера тяжести ХСН – NT-proBNP. В зависимости от наличия ДЖ, по критериям, подробно описанным в разделе «Материалы и методы», пациенты были отнесены в две основные подгруппы – ХСН с ДЖ и ХСН без ДЖ.

Проведенное исследование показало, что ДЖ является частой коморбидной патологией у больных с ХСН. В частности, в нашем исследовании ДЖ установлен у 213 больных из 294 обследованных, т.е. у 72.4%. Анемия 1 степени диагностирована у 66 пациентов: у 53 больных в группе с ДЖ (25% от группы) и у 13 человек в группе без ДЖ (16%, $p>0,05$).

Сравнительная характеристика показателей обмена железа у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ представлены в Таблице 3.1.1.

Как видно из данных, представленных в Таблице 3.1.1, у больных с ДЖ наблюдается достоверное снижение уровня сывороточного Fe, FER и КНТЖ и повышение концентрации РРТР. Уровень гепсидина и ИЛ6, а также ЭПО у пациентов с ДЖ достоверно выше.

Далее были проанализированы исследуемые показатели обмена железа и маркеры воспаления в зависимости от стадии ХСН.

Исследование показало, что имеют место достоверные различия содержания железа (F-критерий 5,39, $p=0,005$), РРТР (H-критерий 9,85, $p=0,007$), КНТЖ (F-критерий 5,41, $p=0,004$), вчСРБ (H-критерий 22,39, $p=0,000$), гепсидина (H-

критерий 14,02, $p=0,000$), ИЛ6 (Н-критерий 31,86, $p=0,000$), эритропоэтина (Н-критерий 9,07, $p=0,010$), NT-proBNP (Н-критерий 76,24, $p=0,000$).

Таблица 3.1.1 – 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
НЕР, 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

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей обмена железа при разных стадиях ХСН по группе в целом представлены в Таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Показатели обмена железа и маркеры воспаления у пациентов с различной стадией ХСН по группе в целом

Показатели	Группы	2А стадия, N=139	2 Б стадия, N=122	3 стадия N=33	Достоверность различий, p		
		1	2	3	1-2	1-3	2-3
Fe, мкмоль/л		16,82± 6,38	15,75± 6,40	12,72± 6,87	>0,05	0,004	>0,05
FER, мкг/л		74,00 (49,00; 137,00)	69,00 (33,00; 102,00)	69,00 (33,00; 113,00)	>0,05	>0,05	>0,05
TRF, г/л		2,07 (1,86; 2,33)	1,99 (1,77; 2,39)	2,09 (1,70; 2,44)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л		20,28 (12,37; 26,05)	26,32 (18,69; 35,83)	27,48 (16,12; 53,25)	>0,05	0,048	>0,05
КНТЖ, %		32,64± 13,27	30,60± 12,61	24,81± 14,39	>0,05	0,006	>0,05
вчСРБ, мг/л		0,90 (0,30;4,10)	1,80 (0,40; 4,90)	5,70 (1,90; 13,10)	>0,05	0,001	0,001

Продолжение таблицы 3.1.2

ФЕР, нг/мл	8,74 (2,88; 21,49)	25,17 (9,29; 32,56)	27,59 (22,20; 50,35)	>0,05	0,006	>0,05
ИЛ6, пг/мл	4,21 (2,79; 11,23)	13,21 (3,62; 23,16)	28,97 (13,28; 33,64)	>0,05	0,001	0,002
ЭПО, МЕ/мл	7,33 (4,88; 13,03)	13,41 (5,42; 25,41)	19,65 (7,74; 35,87)	>0,05	0,013	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	197,21 (142,25; 260,96)	422, 93 (312,54; 591,66)	574,60 (466,03; 769,52)	0,001	0,001	>0,05

Как видно из Таблицы 3.1.2, у больных с ХСН 3 стадии достоверно меньше, чем при 2А стадии, уровень Fe и КНТЖ и больше концентрация РРТР, вчСРБ, гепсидина, ИЛ6, ЭПО и NT-proBNP. Кроме того, при 3 стадии ХСН уровень вчСРБ и ИЛ6 достоверно больше и по сравнению со 2Б стадией. Уровень NT-proBNP достоверно выше при стадии 2Б по сравнению с 2А.

Далее проанализировано влияние стадии ХСН на исследуемые показатели в группах с наличием и отсутствием дефицита железа. Установлено, что в группе больных с ДЖ имеют место достоверные различия содержания Fe (F-критерий 4,83, $p=0,008$), КНТЖ (F-критерий 4,34, $p=0,014$), вчСРБ (H-критерий 18,99, $p=0,000$), гепсидина (H-критерий 14,02, $p=0,000$), ИЛ6 (H-критерий 31,86, $p=0,000$), ЭПО (H-критерий 9,07, $p=0,010$), NT-proBNP (H-критерий 69,64, $p=0,000$). В группе без ДЖ установлены достоверные различия только для ИЛ6 (H-критерий 16,78, $p=0,000$ и NT-proBNP (H-критерий 11,43, $p=0,003$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей обмена железа и маркеров воспаления в группах с наличием и отсутствием ДЖ при разных стадиях ХСН представлены в Таблице 3.1.3. Как видно, сравнение лабораторных показателей в подгруппах пациентов с разной стадией ХСН и ДЖ выявило, что при 3 стадии достоверно меньше, чем при 2Б стадии, уровень железа и КНТЖ и больше концентрация вчСРБ и NT-proBNP.

Кроме того, при 3 стадии ХСН содержание в крови гепсидина, ИЛ6, ЭПО и NT-proBNP также достоверно больше, чем при 2А стадии. Уровень ИЛ6 и ЭПО при наличии ДЖ достоверно выше при стадии 2Б, по сравнению с 2А.

Таблица 3.1.3 – Показатели обмена железа и маркеры воспаления в зависимости от стадии ХСН и наличия ДЖ

	Стадия 2А,1	Стадия 2Б, 2	Стадия 3, 3	Достоверность различий, р		
ХСН и ДЖ						
	N=95	N=91	N=27	1-2	1-3	2-3
Fe, мкмоль/л	15,54±6,36	14,62±5,72	11,43±6,70	>0,05	>0,05	0,008
FER, мкг/л	58,00 (36,50;77,50)	49,00 (30,00; 81,00)	51,00 (31,00; 89,00)	>0,05	>0,05	>0,05
TRF, г/л	2,10 (1,89; 2,38)	2,04 (1,77; 2,44)	2,09 (1,68; 2,57)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	22,82 (17,31; 37,65)	28,54 (19,16; 43,81)	27,48 (15,58; 63,46)	>0,05	>0,05	>0,05
КНТЖ, %	29,62±13,18	28,39±12,32	22,04±12,92	>0,05	>0,05	0,029
вчСРБ, мг/л	0,90 (0,30;3,40)	1,75 (0,40; 5,00)	5,70 (1,90; 11,40)	>0,05	>0,05	0,002
НЕР, нг/мл	8,74 (2,88;28,30)	28,70 (17,85; 38,51)	29,38 (22,38; 52,65)	>0,05	0,047	>0,05
ИЛ6, пг/мл	5,85 (2,95; 13,45)	16,76 (3,26; 24,65)	30,33(15,90; 37,97)	0,007	0,000	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	8,09 (6,21; 17,89)	15,60 (10,97; 26,22)	25,91 (17,74; 66,87)	0,041	0,001	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	199,43 (134,89; 260,96)	461,45 (336,01; 615,17)	562,22 (458,61; 742,86)	>0,05	0,001	0,001
ХСН без ДЖ						
	N=44	N=31	N=6	1-2	1-3	2-3
Fe, мкмоль/л	19,60±5,56*	19,27±7,21*	17,45±4,49*	>0,05	>0,05	>0,05
FER, мкг/л	162,00 (143,00; 218,00)*	147,50 (113,00; 198,00)*	169,50 (156,00; 180,00)*	>0,05	>0,05	>0,05
TRF, г/л	1,99 (1,82; 2,18)	1,91 (1,73;2,12)	2,03 (1,78; 2,25)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	10,96 (7,62; 20,28)	22,98 (16,92; 29,78)	26,95 (16,12; 37,78)	>0,05	>0,05	>0,05
КНТЖ, %	39,19±11,00*	37,46±11,09*	37,27±15,12*	>0,05	>0,05	>0,05
вчСРБ, мг/л	1,00 (0,10; 4,60)	2,80 (0,50; 4,60)	6,40 (2,30; 13,10)	>0,05	>0,05	>0,05
НЕР, нг/мл	7,08 (2,98; 15,10)	6,85 (3,04; 18,57)*	20,07 (17,95; 22,20)	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6, пг/мл	3,67 (2,19; 4,32)*	10,13 (4,67; 14,23)	24,40 (10,91; 28,97)	>0,05	0,010	0,016
ЭПО, МЕ/мл	3,98 (2,60; 7,34)	3,47 (1,70; 6,36)*	7,75 (1,71; 13,09)	>0,05	>0,05	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	176,88 (143,78; 234,48)	315,77 (299,98; 519,35)	692,77 (645,79; 809,21)	>0,05	0,015	>0,05
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при p <0,05						

При анализе подгрупп пациентов с ХСН без ДЖ установлено увеличение при 3 стадии уровня ИЛ6, по сравнению с 2А и 2Б стадиями и NT-proBNP, в сравнении с 2А стадией.

Сопоставление исследованных показателей у больных с ДЖ и без ДЖ при аналогичных стадиях ХСН показало, что у пациентов с ХСН 2А стадии при наличии ДЖ достоверно ниже уровень железа, ферритина и КНТЖ и достоверно выше уровень ИЛ6. У больных с ХСН 2Б стадии при наличии ДЖ также достоверно меньше уровень железа, ферритина и КНТЖ и достоверно больше уровень гепсидина и эритропоэтина по сравнению с лицами без ДЖ. У обследованных с ХСН 3 стадии при наличии ДЖ достоверно ниже уровень железа, ферритина и КНТЖ.

Сходные результаты, в зависимости от тяжести ХСН, были получены и при сравнении исследуемых показателей у пациентов с учетом ФК ХСН.

В частности, по группе в целом установлено наличие достоверных различий при разных ФК ХСН содержания железа (F-критерий 6,48, $p=0,001$), РРТР (H-критерий 9,85, $p=0,007$), КНТЖ (F-критерий 5,13, $p=0,006$), ферритина (H-критерий 9,13, $p=0,010$), вчСРБ (H-критерий 22,40, $p=0,000$), гепсидина (H-критерий 15,91, $p=0,003$), ИЛ6 (H-критерий 32,45, $p=0,000$), эритропоэтина (H-критерий 11,11, $p=0,003$), NT-proBNP (H-критерий 76,24, $p=0,000$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей обмена железа, при разных ФК ХСН по группе в целом, представлены в Таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4 – Оценка лабораторных показателей у пациентов с разными ФК ХСН

Показатели \ Группы	2 ФК, N=105	3 ФК, N=142	4 ФК, N=47	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Fe, мкмоль/л	17,14± 6,03	16,12± 6,44	12,86± 6,81	>0,05	0,001	0,015
FER, мкг/л	83,00 (53,00; 152,00)	67,00 (36,00; 103,00)	60,00 (33,00; 103,00)	0,041	0,041	>0,05

Продолжение таблицы 3.1.4

TRF, г/л	2,10 (1,89;2,38)	2,00 (1,74; 2,38)	1,93 (1,66; 2,40)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	12,37(9,55; 23,36)	23,66(18,69; 35,69)	35,49(19,25; 48,29)	0,041	0,015	>0,05
КНТЖ, %	32,57 ±12,86	31,22± 12,48	25,85± 14,55	>0,05	0,003	0,033
вчСРБ, мг/л	0,90 (0,30;2,40)	1,61 (0,40;4,90)	4,70 (1,70;10,50)	0,048	0,001	0,004
НЕР, нг/мл	3,55 (2,65; 10,61)	24,47 (9,29; 32,56)	26,69 (20,07; 41,55)	0,003	0,001	>0,05
ИЛ6, пг/мл	3,66 (2,30;6,89)	12,79 (3,96; 22,61)	28,97 (10,91; 33,64)	0,001	0,001	0,030
ЭПО, МЕ/мл	6,49 (4,74; 9,56)	10,96 (4,99; 21,92)	20,88 (13,09; 35,87)	>0,05	0,013	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	175,92 (128,31; 203,34)	394,22 (289,19; 519,35)	612,43 (528,74; 809,21)	0,001	0,001	0,001

Как видно из Таблицы 3.1.4, при нарастании ФК ХСН наблюдается прогрессивное нарастание уровня NT-proBNP, ИЛ6 и вчСРБ. Кроме того, при 3 и 4 ФК ХСН достоверно выше, чем при 2 ФК, концентрация гепсидина и РРТР и меньше содержание в крови ферритина. При 4 ФК ХСН достоверно меньше, чем при 3 и 2 ФК, уровень железа и КНТЖ, и достоверно выше, чем при 2 ФК, уровень эритропоэтина.

Далее проанализировано влияние ФК ХСН на исследуемые показатели в группах с наличием и отсутствием дефицита железа. Установлено, что в группе больных с ДЖ имеют место достоверные различия уровня КНТЖ (F-критерий 5,13, p=0,006), вчСРБ (H-критерий 14,07, p=0,000), гепсидина (H-критерий 11,62, p=0,003), ИЛ6 (H-критерий 18,75, p=0,001), NT-proBNP (H-критерий 54,56, p=0,000). В группе без ДЖ выявлены достоверные различия концентрации вчСРБ (H-критерий 8,58, p=0,014), ИЛ6 (H-критерий 17,19, p=0,002) и NT-proBNP (H-критерий 19,01, p=0,001). Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей обмена железа и маркеров воспаления в группах с наличием и отсутствием ДЖ при разных ФК ХСН представлены в Таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5 – Лабораторные показатели в зависимости от ФК ХСН и наличия ДЖ

Показатели	ФК2, 1	ФК 3, 2	ФК4, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
	N=68	N=107	N=38			
Fe, мкмоль/л	15,50±5,72	14,90±6,09	11,57±6,64	>0,05	>0,05	>0,05
FER, мкг/л	59,50 (35,00;80,00)	50,50 (32,00; 79,00)	50,50 (30,00; 89,00)	>0,05	>0,05	>0,05
TRF, г/л	2,21 (1,91;2,42)	2,09 (1,82; 2,44)	1,91 (1,68; 2,43)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	17,36 (12,35; 32,61)	24,39 (19,16; 46,08)	35,49 (22,38; 53,25)	>0,05	>0,05	>0,05
КНТЖ, %	29,41±12,38	29,63±13,03	23,10±13,44	>0,05	0,010	0,013
вчСРБ, мг/л	0,75(0,30; 2,40)	1,60 (0,40; 5,10)	3,30 (1,50; 10,20)	0,039	0,001	0,001
HEP, нг/мл	5,48 (2,65;12,00)	28,80 (14,02; 36,94)	28,09 (22,38; 50,35)	0,006	0,005	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	8,58 (6,49; 13,11)	13,87 (8,09; 23,90)	27,58 (17,74; 66,87)	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6, пг/мл	4,21 (2,70;10,42)	13,74 (3,62;22,99)	30,33 (9,09; 41,23)	0,011	0,010	0,048
NT-proBNP, пг/мл	169,50 (126,14; 215,28)	411,28 (275,07; 515,48)	570,85 (513,18; 941,53)	0,001	0,001	0,003
ХСН без ДЖ						
	N=37	N=35	N=9			
Fe, мкмоль/л	20,07±5,49**	17,50±6,85**	18,30±4,69*	>0,05	>0,05	>0,05
FER, мкг/л	169,50 (147,00;248,00)**	146,50 (122,50; 202,50)***	156,50 (133,50; 172,00)*	>0,05	>0,05	>0,05
TRF, г/л	2,02 (1,81;2,24)	1,91 (1,72;2,15)	1,94 (1,80;2,12)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	9,55(9,13;12,37)*	21,59 (13,70;28,28)	26,95 (16,12;37,78)	>0,05	>0,05	>0,05
КНТЖ, %	39,71±11,17**	34,83±10,13**	37,43±13,99 *	>0,05	>0,05	>0,05
вчСРБ, мг/л	0,90 (0,10;2,50)	1,91 (0,20;4,50)	5,80 (3,30; 13,10)	>0,05	0,009	0,004
HEP, нг/мл	2,98 (2,50; 3,34)	10,14 (3,18; 19,21)*	20,07 (17,95; 22,20)	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6, пг/мл	2,79 (2,19; 3,73)*	9,83 (4,63;14,23)*	24,40 (10,91;28,97)	0,021	0,002	0,000
ЭПО, МЕ/мл	4,58 (1,34; 6,07)	3,47 (1,99; 6,85)*	7,74 (1,71; 13,09)	>0,05	>0,05	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	174,84 142,25;197,21)	315,77 (283,97;458,70)	715,34 (669,28; 773,56)	0,000	0,000	0,000
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при p <0,05, ** – при p <0,01, *** – при p <0,005						

Как видно, у больных с ХСН и ДЖ наблюдается прогрессивное достоверное увеличение уровня вчСРБ, ИЛ6 и NT-proBNP на фоне нарастания ФК ХСН. Кроме того, у больных с ДЖ концентрация гепсидина в подгруппах с 3 и 4 ФК достоверно больше, чем при 2 ФК, а вот уровень КНТЖ при 4 ФК достоверно меньше, чем при 2 и 3 ФК. У пациентов с ХСН без ДЖ также выявлено прогрессивное достоверное увеличение уровня ИЛ6 и NT-proBNP на фоне увеличения ФК ХСН. Кроме того, у больных без ДЖ с 4 ФК ХСН достоверно больше, чем при 2 и 3 ФК концентрация вчСРБ.

Сопоставление исследованных показателей у больных с ДЖ и без ДЖ при идентичных ФК ХСН выявило, что у пациентов с ХСН 2ФК при наличии ДЖ достоверно ниже уровень железа, ферритина и КНТЖ и выше концентрация ИЛ6 и РРТР. У пациентов с ХСН 3 ФК при наличии ДЖ также достоверно меньше уровень железа, ферритина и КНТЖ и выше концентрация гепсидина, эритропоэтина и ИЛ6, по сравнению с лицами без ДЖ. У обследованных с ХСН 4ФК при наличии ДЖ достоверно ниже уровень железа, ферритина и КНТЖ.

Показатели обмена железа и провоспалительные маркеры, в зависимости от пола обследуемых, представлены в Таблице 3.1.6. Как видно из данных Таблицы, у женщин достоверно ниже уровень ферритина.

Таблица 3.1.6 – Показатели обмена железа и провоспалительных маркеров у мужчин и женщин по группам в целом

Группы \ Показатели	Ж, N= 219	М, N= 75	Достоверность различий, p
Fe, мкмоль/л	15,88 ±6,31	16,12± 7,62	>0,05
FER, мкг/л	72,50 (36,00; 108,00)	89,00 (37,00; 168,50)	0,003
TRF, г/л	2,02 (1,79; 2,38)	1,94 (1,77; 2,44)	>0,05
РРТР, нмоль/л	23,33 (16,84; 33,87)	22,41 (9,92; 40,60)	>0,05
КНТЖ, %	30,81 ±12,67	31,94 ±15,63	>0,05
вчСРБ, мг/л	1,90 (0,40; 6,70)	1,60 (0,35; 5,75)	>0,05
ФЕР, нг/мл	17,51 (4,83; 28,94)	25,80 (4,09; 32,56)	>0,05
ИЛ6, пг/мл	8,29 (3,14; 19,12)	13,76 (4,21; 24,42)	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	11,33 (5,27; 19,49)	10,60 (4,88; 25,91)	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	332,00 (203,00; 529,12)	336,69 (197,75; 529,95)	>0,05

В Таблице 3.1.7 приведены результаты сравнения показателей обмена железа и провоспалительных маркеров у мужчин и женщин в зависимости от наличия ДЖ.

Таблица 3.1.7 – Показатели обмена железа и провоспалительных маркеров у мужчин и женщин в зависимости от наличия ДЖ

Группы Показатели	М без ДЖ, N=30	М с ДЖ, N=53	Достоверность различий, р
Fe, мкмоль/л	20,14±6,47	14,02±7,19	0,001
FER, мкг/л	174,00 (156,00; 250,00)	51,50 (30,50; 88,00)	0,001
TRF, г/л	1,93 (1,74; 2,18)	2,01 (1,77; 2,50)	>0,05
РРТР, нмоль/л	9,55 (9,13; 12,37)	31,66 (19,09; 43,32)	0,029
КНТЖ, %	40,37±11,10	27,40±15,54	0,001
вчСРБ, мг/л	0,90 (0,10; 3,60)	1,70 (0,40; 7,15)	>0,05
НЕР, нг/мл	3,34 (2,22; 24,54)	28,60 (17,85; 32,76)	0,008
ИЛ6, пг/мл	3,12 (2,21; 9,88)	17,73 (9,67; 26,60)	0,001
ЭПО, МЕ/мл	3,09 (1,70; 4,88)	21,60 (10,60; 31,70)	0,001
NT-proBNP, пг/мл	193,93 (168,94; 299,98)	451,20 (289,19; 567,09)	0,002
Группы Показатели	Ж без ДЖ, N=51	Ж с ДЖ, N=160	Достоверность различий, р
Fe, мкмоль/л	18,87±5,83	14,89±5,92	0,001
FER, мкг/л	149,50 (125,00; 190,00)*	55,00 (33,00; 79,00)	0,001
TRF, г/л	1,97 (1,79; 2,20)	2,09 (1,83; 2,40)	>0,05
РРТР, нмоль/л	21,59 (16,52; 26,07)	25,10 (17,54; 37,85)	>0,05
КНТЖ, %	37,05±10,90	28,30±12,02	0,001
вчСРБ, мг/л	1,80 (0,20; 5,40)	1,35 (0,50; 5,10)	>0,05
НЕР, нг/мл	10,14 (3,18; 17,95)	23,57 (5,81; 33,15)	0,049
ИЛ6, пг/мл	5,95 (3,70; 11,73)	8,91 (3,02; 19,12)*	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	6,36 (2,60; 8,08)	13,11 (6,37; 22,57)	0,007
NT-proBNP, пг/мл	350,03 (234,03; 560,10)*	342 (213,00; 610,00)	>0,05
Примечание – различия между группами сравнения М-ДЖ и Ж-ДЖ, М-БДЖ и Ж-БДЖ обозначены: * – при $p < 0,05$			

Сравнение исследуемых показателей у мужчин с ХСН в зависимости от наличия ДЖ показало достоверное снижение уровня железа, ферритина и КНТЖ, а также увеличение уровня РРТР при наличии ДЖ.

Помимо этого, у мужчин с ДЖ отмечалось достоверное увеличение уровня маркеров воспаления – гепсидина и ИЛ6, а также концентрации ЭПО и NT-проBNP. У женщин с ХСН и ДЖ достоверно ниже уровень железа, ферритина и КНТЖ и выше концентрация гепсидина и ЭПО, по сравнению с женщинами без ДЖ.

Сопоставление лабораторных показателей у мужчин и женщин при наличии и отсутствии ДЖ показало, что у мужчин с ДЖ достоверно выше уровень ИЛ6, по сравнению с женщинами с ДЖ. В подгруппе без ДЖ у мужчин достоверно выше уровень ферритина и ниже концентрация NT-проBNP, по сравнению с женщинами без ДЖ.

При сопоставлении показателей обмена железа и маркеров воспаления у больных разного возраста по группам в целом установлено наличие достоверных различий концентрации ферритина (Н-критерий 8,84, $p=0,012$), гепсидина (Н-критерий 7,64, $p=0,041$) и NT-проBNP (Н-критерий 14,63, $p=0,007$).

В Таблице 3.1.8 представлены результаты межгрупповых сравнений исследованных показателей у больных разного возраста по группам в целом.

Таблица 3.1.8 – Показатели обмена железа и провоспалительные маркеры в зависимости от возраста обследуемых

Показатели \ Группы	49-64, N=21	65-74, N=142	75 и старше N=131	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Fe, мкмоль/л	16,01± 8,12	16,53 ±6,99	15,26 ±5,99	>0,05	>0,05	>0,05
FER, мкг/л	106,00 (68,00; 215,00)	79,50 (42,50; 132,50)	59,00 (35,00; 102,00)	>0,05	0,027	>0,05
TRF, г/л	2,04 (1,72; 2,52)	2,00 (1,77; 2,37)	2,01 (1,80; 2,40)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	32,61 (12,37; 53,25)	18,69 (9,97; 29,78)	25,49 (17,27; 46,08)	>0,05	>0,05	>0,05

Продолжение таблицы 3.1.8

КНТЖ, %	31,07± 16,97	32,43 ±14,31	29,58 ±11,72	>0,05	>0,05	>0,05
вчСРБ, мг/л	2,45 (0,40; 4,30)	1,60 (0,50; 7,50)	1,70 (0,30; 5,50)	>0,05	>0,05	>0,05
НЕР, нг/мл	10,44 (5,19; 20,80)	16,12 (2,78; 26,00)	22,50 (10,99; 32,76)	>0,05	0,048	>0,05
ИЛ6, пг/мл	8,32 (3,73; 17,22)	9,57 (3,00; 18,19)	10,11 (3,27; 25,23)	>0,05	>0,05	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	7,61 (6,07; 21,28)	8,71 (4,65; 20,42)	13,27 (6,36; 25,41)	>0,05	>0,05	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	354,56 (198,29; 528,74)	260,96 (162,00; 435,04)	422,91 (305,08; 640,57)	>0,05	>0,05	0,001

Как видно из Таблицы, у больных в возрасте 75 лет и старше достоверно ниже, чем у пациентов в возрасте 49-64 года, уровень ферритина и выше концентрация гепсидина. Кроме того, у больных 75 лет и старше выше, чем у пациентов 65-74 лет, уровень NT-proBNP.

Сопоставление исследованных показателей в разных возрастных группах в зависимости от наличия ДЖ показало, что в группе больных с ДЖ достоверные отличия отсутствуют, а у больных без ДЖ имеются достоверные отличия концентрации ИЛ6 (Н-критерий 7,24, $p=0,045$). Исследование межгрупповых различий у больных без ДЖ показало (Таблица 3.1.9.), что в подгруппе 75 лет и старше уровень ИЛ6 достоверно больше, по сравнению с больными 65-74 лет.

При сопоставлении показателей у больных с ДЖ и без ДЖ в соответствующих возрастных подгруппах выявлено, что у пациентов с ДЖ в возрасте 49-64 лет достоверно ниже уровень железа, ферритина и КНТЖ и выше концентрация ИЛ6. У обследованных в возрасте 65-74 года на фоне ДЖ также достоверно ниже уровень железа, ферритина и КНТЖ и выше концентрация гепсидина, ИЛ6 и ЭПО. У пациентов более старшего возраста (75 лет и более) при наличии ДЖ достоверно ниже уровень ферритина и КНТЖ, и, как и в группе 65-74 года, достоверно выше концентрация гепсидина.

Таблица 3.1.9 – Лабораторные показатели в зависимости от возраста пациентов с ХСН и наличия ДЖ

Показатели	49-64 года, 1	65-74 года, 2	75 лет и старше, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
	N=10	N=104	N=99	>0,05	>0,05	>0,05
Fe, мкмоль/л	11,16±5,47	14,84±6,21	14,91±6,26	>0,05	>0,05	>0,05
FER, мкг/л	68,00 (23,00; 83,00)	59,00 (33,00; 83,00)	49,50 (31,00; 79,00)	>0,05	>0,05	>0,05
TRF, г/л	2,43 (1,67; 3,24)	2,08 (1,80; 2,38)	2,10 (1,82; 2,48)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	53,25 (32,61; 90,67)	25,10 (16,57; 40,01)	25,86 (19,24; 35,83)	>0,05	>0,05	>0,05
КНТЖ, %	19,66±10,99	28,85±13,32	28,47±12,35	>0,05	>0,05	>0,05
вчСРБ, мг/л	2,90 (0,50; 3,90)	1,30 (0,40; 7,50)	1,40 (0,45; 5,00)	>0,05	>0,05	>0,05
НЕР, нг/мл	14,02 (6,87; 27,59)	17,85 (4,09; 32,56)	29,05 (22,81; 42,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	21,28 (7,61; 68,87)	13,49 (6,49; 23,90)	15,49 (9,53; 25,85)	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6, пг/мл	15,33 (6,76; 31,21)	9,64 (3,02; 23,10)	13,21 (3,96; 22,89)	>0,05	>0,05	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	466,70 (320,68; 557,35)	282,90 (162,00; 451,20)	422,95 (302,03; 615,17)	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
	N=11	N=42	N=28			
Fe, мкмоль/л	20,60±7,22*	20,78±6,33*	16,54±3,98	>0,05	>0,05	>0,05
FER, мкг/л	218,00 (148,00; 290,00)*	164,50 (134,00; 212,00)*	153,00 (120,50; 180,50)*	>0,05	>0,05	>0,05
TRF, г/л	2,03 (,72; 2,18)	1,99 (1,82; 2,18)	1,91 (1,75; 2,16)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	10,75 (9,13; 12,37)	18,69 (9,24; 25,36)	19,99 (16,12 ; 26,79)	>0,05	>0,05	>0,05
КНТЖ, %	41,55±13,70*	40,54±11,67*	33,25±6,66*	>0,05	>0,05	>0,05
вчСРБ, мг/л	1,60 (0,10; 4,70)	1,60 (0,20; 4,60)	2,35 (0,20; 5,20)	>0,05	>0,05	>0,05
НЕР, нг/мл	3,51 (2,13; 3,99)	7,70 (2,78; 19,21)*	9,29 (3,18; 17,95)*	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6, пг/мл	2,97 (2,06; 6,80)*	4,32 (2,60; 7,33)*	10,59 (4,63; 14,23)	>0,05	>0,05	0,016
ЭПО, МЕ/мл	4,58 (3,09; 6,07)	4,37 (1,70; 7,33)*	4,32 (1,71; 7,75)	>0,05	>0,05	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	155,55 (112,81; 198,29)	197,21 (174,84; 318,99)	457,10 (310,51; 669,28)	>0,05	>0,05	>0,05
Пр и м е ч а н и е – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при p <0,05						

Далее были проанализированы исследуемые показатели обмена железа и маркеры воспаления в зависимости от величины ФВ левого желудочка по группе в целом. Исследование выявило достоверные различия содержания железа (F-критерий 5,69, $p=0,003$), вчСРБ (H-критерий 11,25, $p=0,003$), ИЛ6 (H-критерий 20,15, $p=0,003$), ЭПО (H-критерий 8,15, $p=0,017$) и NT-proBNP (H-критерий 17,75, $p=0,000$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей обмена железа при разной ФВ по группе в целом представлены в Таблице 3.1.10.

Таблица 3.1.10 – Показатели обмена железа и провоспалительных маркеров у пациентов с ХСН в зависимости от типа ХСН по ФВ

Показатели \ Группы	ХСНсФВ, N=227	ХСНпФВ, N=38	ХСНнФВ, N=29	Достоверность различий, р		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Fe, мкмоль/л	16,22± 6,30	12,72 ±5,86	17,63 ±8,51	0,012	>0,05	>0,05
FER, мкг/л	68,00 (36,00; 125,00)	78,00 (35,00; 98,00)	99,00 (50,00; 146,00)	>0,05	>0,05	>0,05
TRF, /л	2,01 (1,77; 2,38)	1,92 (1,78; 2,31)	2,18 (1,80; 2,40)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	22,82 (12,37; 32,61)	32,61 (27,48; 43,32)	27,32 (15,58; 49,86)	>0,05	>0,05	>0,05
КНТЖ, %	31,81± 12,87	25,70± 12,43	33,39± 16,24	>0,05	>0,05	>0,05
вчСРБ, мг/л	1,50 (0,40; 5,50)	2,50 (0,50; 4,60)	5,60 (1,70; 11,40)	>0,05	0,014	>0,05
HEP, нг/мл	17,90 (3,80; 29,07)	26,47 (8,80; 31,07)	22,38 (16,12; 34,80)	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6, пг/мл	7,06 (3,04; 17,54)	18,07 (13,36; 29,78)	25,50 (9,60; 31,49)	0,003	0,018	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	7,75 (4,88; 15,60)	23,53 (11,70; 29,25)	18,08 (7,57; 35,71)	0,037	>0,05	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	291,00 (185,42; 482,85)	440,09 (328,78; 591,66)	644,64 (387,51; 769,52)	>0,05	0,010	>0,05

Из данных Таблицы 3.1.10 видно, что у больных с ХСНпФВ достоверно меньше, чем у обследованных с ХСНсФВ, уровень железа и больше концентрация ИЛ6 и ЭПО. У обследованных с ХСНнФВ достоверно выше, чем у больных с ХСНсФВ, уровень вчСРБ, ИЛ6 и NT-proBNP.

Сопоставление исследованных показателей в зависимости от величины ФВ в подгруппах больных с наличием и отсутствием ДЖ показало, что у больных с ДЖ установлены достоверные различия концентрации ИЛ6 (Н-критерий 8,02, $p=0,017$) и NT-proBNP (Н-критерий 20,02, $p=0,003$), а у больных без ДЖ установлены достоверные отличия уровня ИЛ6 (Н-критерий 7,25, $p=0,028$) и вчСРБ (Н-критерий 9,12, $p=0,012$). Множественные межгрупповые сравнения в подгруппе с ДЖ показали, что уровень ИЛ6 при ХСНнФВ и ХСНпФВ достоверно выше, чем у пациентов с ХСНсФВ, а NT-proBNP при ХСНнФВ достоверно выше, чем при ХСНпФВ (табл.3.1.11). Межгрупповые сравнения в подгруппе без ДЖ выявили, что уровень вчСРБ при ХСНнФВ достоверно больше, чем при ХСНсФВ, а концентрация ИЛ6 при ХСНнФВ достоверно выше, чем при ХСНпФВ.

При сопоставлении показателей в группах с ДЖ и без ДЖ при одинаковой ФВ установлено, что у пациентов с ХСНсФВ при наличии ДЖ достоверно выше уровень гепсидина, РРТР, ЭПО, NT-proBNP и ниже уровень ферритина и КНТЖ. В подгруппе пациентов с ХСНнФВ с ДЖ достоверно ниже, чем у больных с такой же ФВ без ДЖ, концентрация ферритина и КНТЖ и выше уровень гепсидина.

По группе в целом установлены достоверные отрицательные корреляции между наличием ДЖ и уровнем гепсидина (-0,32) и концентрацией ИЛ6 (-0,34). Кроме того, выявлены достоверные корреляции между уровнем гепсидина и ферритина (-0,35), КНТЖ (-0,38), эритропоэтина (-0,37), РРТР (0,55), NT-proBNP (0,35), уровнем ИЛ6 и FER (-0,33), уровнем эритропоэтина и ферритина (-0,47), КНТЖ (-0,49), железа (-0,42), РРТР (0,34).

Таблица 3.1.11– Лабораторные показатели в зависимости от ФВ у пациентов с ХСН и наличия ДЖ

Показатели	ХСНсФВ, 1	ХСНпФВ, 2	ХСНнФВ, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН с ДЖ						
	N=165	N=32	N=16			
Fe, мкмоль/л	15,28 ± 6,33	12,38 ± 5,97	12,28 ± 6,97	>0,05	>0,05	>0,05
FER, мкг/л	51,00 (32,00; 79,00)	70,50 (30,50; 89,00)	55,00 (40,00; 74,00)	>0,05	>0,05	>0,05
TRF, г/л	2,09 (1,77; 2,44)	1,95 (1,82; 2,32)	2,25 (1,80; 2,50)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	23,66 (17,03; 36,74)	32,61 (27,48; 43,32)	32,78 (19,01; 47,08)	>0,05	>0,05	>0,05
КНТЖ, %	29,66 ± 13,26	24,79 ± 12,96	26,67 ± 12,62	>0,05	>0,05	>0,05
вчСРБ, мг/л	1,45 (0,40; 6,05)	2,50 (0,50; 6,10)	5,40 (1,00; 11,40)	>0,05	>0,05	>0,05
НЕР, нг/мл	25,80 (5,81; 33,15)	26,47 (8,80; 31,07)	25,20 (19,72; 36,65)	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6, пг/мл	9,53 (3,05; 19,22)	18,92 (13,45; 32,23)	29,45 (19,12; 33,64)	0,003	0,012	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	13,11 (7,04; 22,43)	23,53 (11,70; 29,25)	26,98 (14,17; 51,37)	>0,05	>0,05	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	340,27 (199,43; 527,71)	413,47 (328,78; 567,09)	636,51 (451,20; 716,21)	>0,05	>0,05	0,047
ХСН без ДЖ						
	N=62	N=6	N=13			
Fe, мкмоль/л	18,84 ± 5,47	14,88 ± 5,13	14,40 ± 8,65	>0,05	>0,05	>0,05
FER, мкг/л	162,00 (134,00; 221,00)**	181,00 (17,00; 198,00)	148,00 (128,00; 172,00)*	>0,05	>0,05	>0,05
TRF, г/л	1,93 (1,73; 2,10)	1,65 (1,64; 1,91)	2,12 (1,80; 2,25)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	16,92 (9,24; 25,36)*	21,23 (12,23; 28,94)	16,12 (10,47; 50,51)	>0,05	>0,05	>0,05
КНТЖ, %	37,84 ± 9,44**	31,52 ± 6,43	41,67 ± 16,79*	>0,05	>0,05	>0,05
вчСРБ, мг/л	1,60 (0,20; 4,70)	1,60 (0,20; 4,60)	5,80 (3,00; 13,10)	>0,05	0,023	>0,05
НЕР, нг/мл	4,42 (3,18; 17,95)*	7,24 (5,42; 13,08)	12,60 (2,91; 22,20)*	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6, пг/мл	3,73 (2,21; 9,88)	4,67 (3,25; 16,12)	10,91 (8,29; 24,40)	>0,05	>0,05	0,016
ЭПО, МЕ/мл	4,37 (1,70; 6,37)*	4,02 (2,30; 6,75)	7,69 (2,00; 24,09)	>0,05	>0,05	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	197,75 (168,94; 312,54)*	591,66 (442,32; 621,53)	691,85 (387,51; 809,21)	>0,05	>0,05	>0,05
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при p < 0,05, ** – при p < 0,01						

3.2. Клинические показатели у пациентов с ХСН и дефицитом железа

В нашем исследовании в качестве основных клинических показателей, характеризующих состояние пациентов с ХСН, были определены результат дистанции Т6М, выраженность и интенсивность клинических проявлений ХСН по данным ШОКС, оценка выраженности астении по шкале MFI-20 и тревоги и депрессии по шкале HADS.

В Таблице 3.2.1 представлены клинические показатели, характеризующие группы пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ.

Таблица 3.2.1 – Оценка клинических показателей у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ

Показатели \ Группы	Дефицит железа	Без дефицита железа	Достоверность различий, р
	N=213	N=81	
Т6М, м	232,00 (174,00; 306,00)	278,00 (180,00; 336,00)	0,009
ШОКС, балл	7,00 (4,00; 8,00)	6,00 (4,00; 8,00)	0,048
ОА, балл	14,00 (12,00; 16,00)	12,00 (10,00; 16,00)	0,041
ФА, балл	14,00 (12,00; 17,00)	13,00 (10,50; 16,00)	0,008
ПА, балл	14,00 (11,00; 16,00)	12,00 (10,00; 14,00)	0,028
СМ, балл	12,00 (10,00; 14,00)	11,00 (9,00; 13,00)	0,004
ПС, балл	11,00(8,00; 13,00)	10,00 (7,00; 12,00)	0,015
СА, балл	64,00 (53,00; 74,00)	59,00 (47,50; 69,00)	0,007
Тревога ,балл	8,00 (5,00;10,00)	7,00 (4,00; 8,50)	0,023
Депрессия, балл	9,00 (6,00; 12,00)	8,00 (4,00;10,50)	0,015
MLQ, балл	45,00 (36,00; 55,00)	38,00 (29,00; 45,00)	0,027

Как видно из данных Таблицы, 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, а также ухудшением качества жизни по MLQ.

Далее были проанализированы клинические показатели у больных с ХСН в зависимости от стадии ХСН. Исследование показало, что имеют место достоверные различия расстояния в Т6М (Н-критерий 192,78, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 216,58, $p=0,000$), ОА (Н-критерий 87,84, $p=0,000$), ФА (Н-критерий 87,05, $p=0,000$), ПА (Н-критерий 87,64, $p=0,000$), СМ (Н-критерий 87,63, $p=0,000$), ПС (Н-критерий 82,83, $p=0,000$), СА (Н-критерий 107,68, $p=0,000$), тревоги (Н-критерий 45,03, $p=0,000$), депрессии (Н-критерий 67,45, $p=0,000$), MLQ (Н-критерий 178,98, $p=0,000$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей обмена железа при разных стадиях ХСН по группе в целом представлены в Таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.2 – Клинические показатели у пациентов с различной стадией ХСН

Группы Показатели	2А стадия, N=139	2 Б стадия, N=122	3 стадия N=33	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Т6М, м	312,00 (285,00; 340,00)	190,00 (172,00; 241,00)	115,00 (96,00; 128,00)	0,001	0,001	0,001
ШОКС, балл	4,00 (4,00; 5,00)	8,00 (7,00; 9,00)	10,00 (10,00; 11,00)	0,001	0,001	0,001
ОА, балл	12,00 (10,00; 14,00)	14,00 (12,00; 16,00)	20,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
ФА, балл	12,00 (9,00; 14,00)	15,00(13,00; 17,00)	20,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
ПА, балл	12,00 (9,00; 13,00)	14,00 (11,00; 16,00)	19,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
СМ, балл	10,00 (8,00; 12,00)	12,00 (11,00; 14,00)	16,00 (13,00; 18,00)	0,001	0,001	0,001
ПС, балл	8,00 (6,00; 11,00)	11,00 (10,00; 13,00)	15,00 (13,00; 18,00)	0,001	0,001	0,001
СА, балл	53,00 (44,00; 62,00)	68,00 (59,00; 74,00)	85,00 (81,00; 90,00)	0,001	0,001	0,001
Тревога, балл	6,00 (3,00; 8,00)	8,00 (5,00; 10,00)	11,00 (9,00; 12,00)	0,001	0,001	0,001
Депрессия, балл	7,00 (4,00; 9,00)	9,00 (7,00; 12,00)	14,00 (11,00; 16,00)	0,001	0,001	0,001
MLQ, балл	33,00 (27,00; 41,00)	50,00 (43,00; 55,00)	72,00 (65,00; 75,00)	0,001	0,001	0,001

Как видно из данных, представленных в Таблице 3.2.2, у пациентов с ХСН по мере нарастания стадии ХСН отмечалось достоверное уменьшение дистанции Т6М и увеличение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС, а также усиление проявлений астении по всем шкалам опросника MFI-20 и тревоги и депрессии по шкале HADS. Качество жизни по опроснику MLQ также достоверно ухудшалось по мере нарастания стадии ХСН.

Проведено сопоставление клинических показателей у пациентов с разными стадиями ХСН с учетом наличия или отсутствия ДЖ. Установлено, что в группе больных с ДЖ имеют место достоверные различия расстояния в Т6М (Н-критерий 140,47, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 157,84, $p=0,000$), ОА (Н-критерий 65,24, $p=0,000$), ФА (Н-критерий 58,08, $p=0,000$), ПА (Н-критерий 63,83, $p=0,000$), СМ (Н-критерий 68,74, $p=0,000$), ПС (Н-критерий 65,70, $p=0,000$), СА (Н-критерий 79,76, $p=0,000$), выраженности тревоги (Н-критерий 32,09, $p=0,000$) и депрессии (Н-критерий 45,48, $p=0,000$), MLQ (Н-критерий 127,33, $p=0,000$). В группе без ДЖ также установлены достоверные различия расстояния в Т6М (Н-критерий 49,91, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 56,21, $p=0,000$), ОА (Н-критерий 19,77, $p=0,000$), ФА (Н-критерий 26,88, $p=0,000$), ПА (Н-критерий 20,77, $p=0,000$), СМ (Н-критерий 17,08, $p=0,000$), ПС (Н-критерий 15,71, $p=0,000$), СА (Н-критерий 24,63, $p=0,000$), выраженности тревоги (Н-критерий 12,04, $p=0,000$) и депрессии (Н-критерий 19,76, $p=0,000$), MLQ (Н-критерий 53,91, $p=0,000$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных клинических показателей в группах с наличием и отсутствием ДЖ при разных стадиях ХСН представлены в Таблице 3.2.3. Установлено, что как в группе с ДЖ, так и в группе без ДЖ по мере нарастания стадии ХСН наблюдается достоверное снижение дистанции Т6М и нарастание клинических проявлений по ШОКС, выраженности астении по всем шкалам, тревоги и депрессии, снижение качества жизни по MLQ.

Таблица 3.2.3 – Клинические показатели в зависимости от стадии ХСН и наличия ДЖ

	Стадия 2А,1	Стадия 2Б, 2	Стадия 3, 3	Достоверность различий, р		
ХСН и ДЖ						
	N=95	N=91	N=27	1-2	1-3	2-3
Т6М, м	308,00 (282,00; 326,00)	189,00 (170,00; 241,00)	115,00 (96,00; 128,00)	0,001	0,001	0,001
МШОКС, балл	4,00 (4,00; 5,00)	8,00 (7,00; 9,00)	10,00 (10,00; 11,00)	0,001	0,001	0,001
ОА, балл	12,00 (10,00; 14,00)	14,00 (12,00; 16,00)	20,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
ФА, балл	12,50 (10,00; 14,00)	16,00 (13,00; 18,00)	20,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
ПА, балл	12,00 (10,00; 14,00)	14,00 (12,00; 16,00)	19,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
СМ, балл	10,00 (8,00; 12,00)	12,00 (11,00; 14,00)	16,00 (13,00; 18,00)	0,001	0,001	0,001
ПС, балл	8,00 (6,00; 11,00)	11,00 (10,00; 13,00)	15,00 (13,00; 19,00)	0,001	0,001	0,001
СА, балл	53,00 (47,00; 62,00)	68,00 (59,00; 75,00)	86,00 (81,00; 96,00)	0,001	0,001	0,001
Тревога ,балл	6,00 (4,00; 8,00)	8,00 (5,00; 11,00)	11,00 (8,00; 13,00)	0,001	0,001	0,001
Депрессия, балл	7,00 (5,00; 9,00)	10,00 (7,00; 12,00)	14,00 (10,00; 16,00)	0,001	0,001	0,001
MLQ, балл	35,00 (31,00; 42,00)	51,00 (44,00; 55,00)	72,00 (66,00; 78,00)	0,001	0,001	0,000
ХСН без ДЖ						
	N= 44	N=31	N=6			
Т6М, м	326,00 (305,00; 358,00)*	202,00 (173,00; 251,00)	100,50 (96,00; 135,00)	0,001	0,001	0,001
ШОКС, балл	4,00 (3,00; 4,50)	7,00 (7,00; 9,00)	10,00 (9,00; 11,00)	0,001	0,001	0,001
ОА, балл	12,00 (10,00; 13,00)	14,00 (12,00; 16,00)	18,00 (18,00; 18,50)	0,001	0,001	0,001
ФА, балл	12,00 (8,00; 14,00)*	14,00 (12,00; 16,00)	20,00 (19,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
ПА, балл	11,00 (8,00; 12,00)	12,00 (11,00; 16,00)	19,00 (18,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
СМ, балл	10,00 (8,00; 12,00)	12,00 (10,00; 14,00)	14,00 (11,00; 15,00)*	0,001	0,001	0,001
ПС, балл	8,00 (6,00; 12,00)	10,50 (9,00; 12,00)	13,00 12,00; 15,00)*	0,001	0,001	0,001
СА, балл	54,00 (41,00; 60,00)	62,00 (56,00; 72,00)	82,00 (80,00; 84,00)	0,001	0,001	0,001
Тревога, балл	6,00 (2,00; 8,00)	7,00 (5,00; 8,00)*	10,50 (10,00; 12,00)	>0,05	0,001	0,001
Депрессия, балл	6,00 (3,00; 9,00)*	8,00 (5,00; 11,00)*	14,50 (14,00; 17,00)*	0,001	0,001	0,001
MLQ, балл	29,00 (24,50; 33,00)**	45,00 (42,00; 53,00)*	65,50 (60,00; 72,00)	0,001	0,001	0,010
Пр и м е ч а н и е – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$						

В группе лиц с ХСН 2а стадии с ДЖ, в сравнении с лицами без ДЖ, достоверно меньше дистанция Т6М, больше выраженность физической астении и депрессии и хуже качество жизни. У пациентов с ХСН 2Б стадии с ДЖ достоверно выше уровень тревоги и депрессии и хуже качество жизни по сравнению с обследованными без ДЖ.

При 3 стадии ХСН в сочетании с ДЖ достоверно выше выраженность депрессии и астении по шкалам снижения мотивации и психической астении.

Анализ клинических показателей у пациентов с ХСН разного ФК по группе в целом показал, что имеют место достоверные различия расстояния Т6М (Н-критерий 244,79, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 218,93, $p=0,000$), ОА (Н-критерий 114,71, $p=0,000$), ФА (Н-критерий 104,33, $p=0,000$), ПА (Н-критерий 115,21, $p=0,000$), СМ (Н-критерий 106,27, $p=0,000$), ПС (Н-критерий 106,66, $p=0,000$), СА (Н-критерий 136,13, $p=0,000$), выраженности тревоги (Н-критерий 54,69, $p=0,000$) и депрессии (Н-критерий 82,38, $p=0,000$), MLQ (Н-критерий 218,6, $p=0,000$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей обмена железа при разных ФК ХСН по группе в целом представлены в Таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4 – Клинические показатели у пациентов с разными ФК ХСН по группам в целом

Группы Показатели	ФК 2, N=105	ФК3, N=142	ФК4 N=47	Достоверность различий,р		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Т6М, м	325,00 (309,00; 350,00)	212,00 (180,00; 260,00)	116,00 (97,00; 135,00)	0,001	0,001	0,001
ШОКС, балл	4,00 (3,00; 4,00)	7,00 (6,00; 8,00)	10,00 (10,00; 11,00)	0,001	0,001	0,001
ОА, балл	12,00 (9,00; 13,00)	14,00 (12,00; 16,00)	19,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
ФА, балл	12,00 (8,00; 14,00)	14,00 (12,00; 16,00)	19,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
ПА, балл	10,00 (8,00;12,00)	13,00 (12,00; 15,00)	19,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001

Продолжение таблицы 3.2.4

СМ, балл	10,00 (8,00; 11,00)	12,00 (11,00; 14,00)	16,00 (14,00; 18,00)	0,001	0,001	0,001
ПС, балл	7,00 (6,00; 9,00)	11,00 (9,00; 12,00)	15,00 (12,00; 18,00)	0,001	0,001	0,001
СА, балл	50,00 (40,00; 59,00)	63,50 (56,00; 72,00)	84,00 (78,00; 92,00)	0,001	0,001	0,001
Тревога ,балл	6,00 (2,00; 8,00)	7,00 (5,00; 10,00)	11,00 (8,00; 12,00)	0,001	0,001	0,001
Депрессия, балл	6,00(3,00; 9,00)	9,00 (6,00; 11,00)	14,00 (10,00; 15,00)	0,001	0,001	0,001
MLQ, балл	32,00 (26,00; 35,00)	46,50 (42,00; 52,00)	70,00 (62,00; 75,00)	0,001	0,001	0,001

Как видно из данных Таблицы 3.2.4, на фоне нарастания тяжести ХСН и увеличения ФК наблюдается прогрессирующее увеличение выраженности клинических проявлений по ШОКС, астении по всем шкалам, тревоги и депрессии, снижение качества жизни. Функциональная активность больных по Т6М при увеличении ФК ХСН достоверно прогрессивно снижается.

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных клинических показателей в группах с наличием и отсутствием ДЖ при разных ФК ХСН представлены в Таблице 3.2.5. Выраженность всех исследованных клинических проявлений ХСН при увеличении ФК ХСН нарастает как в группе пациентов с ДЖ, так и у больных без ДЖ.

Проведено сопоставление клинических показателей у пациентов с разными ФК ХСН с учетом наличия или отсутствия ДЖ. Установлено, что в группе больных с ДЖ имеют место достоверные различия расстояния в Т6М (Н-критерий 176,95, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 155,93, $p=0,000$), ОА (Н-критерий 83,25, $p=0,000$), ФА (Н-критерий 68,95, $p=0,000$), ПА (Н-критерий 83,65, $p=0,000$), СМ (Н-критерий 79,82, $p=0,000$), ПС (Н-критерий 80,56, $p=0,000$), СА (Н-критерий 98,27, $p=0,000$), выраженности тревоги (Н-критерий 39,69, $p=0,000$) и депрессии (Н-критерий 57,11, $p=0,000$), MLQ (Н-критерий 154,98, $p=0,000$).

Таблица 3.2.5 – Клинические показатели в зависимости от ФК ХСН и наличия ДЖ

Показатели	ФК2, 1	ФК 3, 2	ФК4, 3	Достоверность различий, p		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
	N=68	N=107	N=38			
Т6М, м	319,00(307,50; 341,00)	214,00 (180,00; 264,00)	115,50 (98,00; 128,00)	0,001	0,001	0,001
ШОКС, балл	4,00 (3,50; 4,00)	7,00 (6,00; 8,00)	10,00 (10,00; 11,00)	0,001	0,001	0,001
ОА, балл	12,00 (9,00; 13,50)	14,00 (12,00; 16,00)	20,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
ФА, балл	12,00 (9,00; 14,00)	14,00 (12,00; 17,00)	19,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
ПА, балл	11,00 (8,00; 12,50)	14,00 (11,50; 15,00)	19,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
СМ, балл	10,00 (8,00; 11,50)	12,00 (11,00; 14,00)	16,00 (14,00; 18,00)	0,001	0,001	0,001
ПС, балл	7,50 (6,00; 9,00)	11,00 (9,00; 13,00)	15,00 (13,00; 19,00)	0,001	0,001	0,001
СА, балл	51,00 (42,00; 60,00)	67,00 (56,00; 73,00)	85,50 (80,00; 96,00)	0,001	0,001	0,001
Тревога ,балл	6,00 (3,00; 8,00)	7,50 (5,00; 10,00)	11,00 (8,00; 12,00)	0,005	0,001	0,001
Депрессия, балл	7,00 (4,00; 9,00)	9,00 (6,00; 11,50)	14,00 (10,00; 15,00)	0,001	0,001	0,001
MLQ, балл	33,00 (28,50; 36,00)	49,00 (42,00; 52,00)	71,50 (65,00; 75,00)	0,001	0,001	0,001
ХСН без ДЖ						
	N=37	N=35	N=9			
Т6М, м	340,00 (317,00; 360,00)**	208,00 (179,00; 256,00)	118,00 (97,00; 135,00)	0,001	0,001	0,035
ШОКС, балл	4,00 (3,00; 4,00)	7,00 (7,00; 8,00)	10,00 (9,00; 10,00)	0,001	0,001	>0,05
ОА, балл	11,00 (8,00; 12,00)	14,00 (12,00; 16,00)	18,00 (16,00; 18,00)*	0,001	0,001	0,028
ФА, балл	10,00 (8,00; 12,00)*	14,00 (12,00; 16,00)	19,00 (16,00; 20,00)	0,001	0,001	0,019
ПА, балл	10,00 (8,00; 12,00)	12,00 (11,00; 14,00)	19,00 (16,00; 19,00)	0,002	0,001	0,009
СМ, балл	9,00 (6,00; 11,00)	12,00 (10,00; 13,00)	14,00 (14,00; 15,00)*	0,001	0,001	>0,05
ПС, балл	7,00 (4,00; 8,00)	11,50 (10,00; 12,00)	13,00 (11,00; 14,00)*	0,001	0,001	>0,05
СА, балл	47,00 (38,0; 56,00)	62,00 (56,00; 71,00)	82,00 (78,00; 83,00)	0,001	0,001	0,027
Тревога, балл	5,00 (2,00; 8,00)	7,00 (5,00; 8,00)	10,00 (8,00; 12,00)	0,044	0,001	>0,05
Депрессия, балл	5,00 (2,00; 8,00)*	8,00 (5,00; 11,00)	14,00 (10,00; 15,00)	0,001	0,001	>0,05
MLQ, балл	27,00 (24,00; 31,00)***	44,00 (41,00; 46,00)**	68,00 (60,00; 72,00)	0,001	0,001	0,028
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при p <0,05, ** – при p <0,01, *** – при p <0,005						

В группе без ДЖ также установлены достоверные различия расстояния в Т6М (Н-критерий 65,32, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 61,10, $p=0,000$), ОА (Н-критерий 29,04, $p=0,000$), ФА (Н-критерий 34,21, $p=0,000$), ПА (Н-критерий 29,54, $p=0,000$), СМ (Н-критерий 24,32, $p=0,000$), ПС (Н-критерий 26,49, $p=0,000$), СА (Н-критерий 35,74, $p=0,000$), выраженности тревоги (Н-критерий 13,11, $p=0,001$) и депрессии (Н-критерий 23,19, $p=0,000$), MLQ (Н-критерий 62,55, $p=0,000$).

При этом, у лиц с ФК2 ХСН с ДЖ достоверно выше показатели ФА и депрессии, по сравнению с группой без ДЖ, а дистанция Т6М – достоверно меньше. Кроме того, у пациентов с ФК2 и ФК3 с ДЖ качество жизни достоверно хуже по сравнению с аналогичными подгруппами без ДЖ. У пациентов с ФК4 с ДЖ достоверно выше показатели ОА, СМ и ПС, в сравнении с группой ФК4 без ДЖ. При анализе гендерных различий исследованных клинических показателей у больных с ХСН по группе в целом (Таблица 3.2.6) установлена достоверно большая выраженность тревоги и депрессии у женщин.

Таблица 3.2.6 – Клинические показатели в зависимости от пола обследованных по группе в целом

Группы / Показатели	Ж, N= 219	М, N= 75	Достоверность различий, p
Т6М, м	225,00 (176,00; 302,00)	241,00 (141,00; 321,00)	>0,05
ШОКС, балл	7,00 (4,00; 8,00)	7,00 (4,00; 9,00)	>0,05
ОА, балл	14,00 (12,00; 16,00)	14,00 (10,00; 17,50)	>0,05
ФА, балл	14,00 (12,00; 17,00)	14,00 (12,00; 17,00)	>0,05
ПА, балл	13,00 (10,00; 16,00)	12,50 (10,00; 16,00)	>0,05
СМ, балл	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (8,50; 15,50)	>0,05
ПС, балл	10,00 (8,00; 13,00)	10,00 (7,50; 13,50)	>0,05
СА, балл	62,00 (53,00; 73,00)	62,50 (49,00; 79,00)	>0,05
Тревога, балл	8,00 (5,00; 10,00)	6,00 (3,00; 9,00)	0,019
Депрессия, балл	9,00 (6,00; 12,00)	8,00 (4,50; 11,00)	0,048
MLQ, балл	44,00 (35,00; 52,00)	42,00 (32,00; 56,00)	>0,05

Особенности исследованных клинических показателей у мужчин и женщин в зависимости от наличия ДЖ отражены в Таблице 3.2.7. Как видно, у мужчин с ХСН с ДЖ все изученные показатели достоверно хуже, чем у мужчин без ДЖ, в то время как у женщин достоверные отличия в подгруппах с ДЖ и без ДЖ отсутствуют.

Сопоставление клинических показателей у мужчин и женщин в подгруппах с ДЖ и без ДЖ выявило, что наличие ДЖ у мужчин приводит к уменьшению дистанции Т6М, увеличению клинических проявлений по ШОКС и нарастанию выраженности астении по шкалам ОА, ФА, ПА, СМ и суммарной выраженности астении.

Таблица 3.2.7 – Клинические показатели у мужчин и женщин в зависимости от наличия ДЖ

Группы / Показатели	М без ДЖ, N=30	М с ДЖ, N=53	Достоверность различий, р
Т6М, м	310,00 (260,00; 350,00)	190,00 (121,00; 308,50)	0,001
ШОКС, балл	4,00 (4,00; 7,00)	8,00 (4,00; 10,00)	0,004
ОА, балл	12,00 (10,00; 14,00)	16,00 (12,00; 20,00)	0,001
ФА, балл	13,00 (9,00; 15,00)	16,00 (12,00; 20,00)	0,001
ПА, балл	11,00 (8,00; 12,00)	14,00 (12,00; 19,00)	0,001
СМ, балл	10,00 (8,00; 12,00)	14,00 (10,00; 16,00)	0,003
ПС, балл	8,00 (5,00; 11,00)	11,00 (8,00; 16,00)	0,000
СА, балл	56,00 (38,00; 63,00)	70,00(54,00; 86,00)	0,001
Тревога ,балл	5,00 (2,00; 7,00)	7,00 (5,00;10,00)	0,003
Депрессия, балл	5,00 (2,00; 8,00)	9,00 (6,00; 12,00)	0,001
MLQ, балл	39,00 (35,00; 52,00)	42,00 (36,00; 56,00)	>0,05
	Ж без ДЖ, N=51	Ж с ДЖ, N=160	Достоверность различий, р
Т6М, м	231,00 (175,00; 325,00)	249,00 (180,00; 306,00)*	>0,05
ШОКС, балл	7,00 (4,00; 8,00)	7,00 (4,00; 8,00)*	>0,05
ОА, балл	13,00 (11,00 16,00)	14,00 (12,00; 16,00)*	>0,05
ФА, балл	14,00 (11,00; 16,00)	14,00 (12,00; 17,00)**	>0,05

Продолжение таблицы 3.2.7

ПА, балл	12,00 (10,00; 16,00)	13,00 (10,00; 16,00)*	>0,05
СМ, балл	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)**	>0,05
ПС, балл	10,00 (8,00; 12,00)	10,00 (8,00; 13,00)	>0,05
СА, балл	60,00 (54,00; 73,00)	62,00 (53,00; 73,00)*	>0,05
Тревога, балл	8,00 (5,00; 10,00)	8,00 (5,00; 10,00)	>0,05
Депрессия, балл	8,00 (6,00; 12,00)	9,00 (6,00; 12,00)	>0,05
MLQ, балл	44,00 (38,00; 52,00)	45,00 (38,00; 57,00)	>0,05
Примечание – различия между группами сравнения М-ДЖ и Ж-ДЖ, М-Без ДЖ и Ж-Без ДЖ обозначены: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$			

При анализе особенностей клинических показателей в зависимости от возраста по группе в целом выявлены достоверные различия расстояния Т6М (Н-критерий 23,27, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 17,56, $p=0,000$), ОА (Н-критерий 8,41, $p=0,014$), ФА (Н-критерий 7,48, $p=0,023$), ПА (Н-критерий 13,25, $p=0,001$), СМ (Н-критерий 8,57, $p=0,013$) и СА (Н-критерий 10,04, $p=0,006$), MLQ (Н-критерий 15,54, $p=0,000$).

Результаты межгрупповых сравнений исследованных клинических показателей у больных разного возраста по группе в целом представлены в таблице 3.2.8. У больных 75 лет и старше достоверно меньше, чем у пациентов двух других возрастных групп, дистанция Т6М, больше баллы ШОКС и выше баллы MLQ. Кроме того, у обследованных 75 лет и старше достоверно больше, чем у больных в возрасте 65-74 года, ОА, ФА, ПА, СМ и СА.

Изучение особенностей исследованных клинических показателей в разных возрастных группах в зависимости от наличия ДЖ показало, что у пациентов с ДЖ имеются достоверные отличия дистанции Т6М (Н-критерий 8,78, $p=0,012$), баллов ШОКС (Н-критерий 7,62, $p=0,022$), ПА (Н-критерий 7,29, $p=0,026$) и СА (Н-критерий 6,76, $p=0,038$). У больных без ДЖ в группах разного возраста имеются отличия дистанции Т6М (Н-критерий 14,79, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 10,06, $p=0,006$) и MLQ (Н-критерий 11,19, $p=0,003$).

Таблица 3.2.8 – Клинические показатели в зависимости от возраста обследуемых

Группы Показатели	49-64, N=21	65-74, N=142	75 и старше N=131	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Т6М, м	306,00 (172,00; 350,00)	266,00 (180,00; 315,00)	198,00 (168,00; 267,00)	>0,05	0,008	0,00
ШОКС, балл	4,00 (3,00; 8,00)	5,00 (4,00; 8,00)	7,00 (5,00; 8,00)	>0,05	0,008	0,001
ОА, балл	14,00 (10,00; 16,00)	12,00 (10,00; 16,00)	14,00 (12,00; 17,00)	>0,05	>0,05	0,012
ФА, балл	15,00 (8,00; 19,00)	14,00 (12,00; 16,00)	15,00 (12,00; 17,00)	>0,05	>0,05	0,020
ПА, балл	12,00 (8,00; 16,00)	12,00 (10,00; 15,00)	14,00 (12,00; 16,00)	>0,05	>0,05	0,002
СМ, балл	12,00 (6,00; 14,00)	11,00 (9,00; 14,00)	12,00 (11,00; 14,00)	>0,05	>0,05	0,015
ПС, балл	8,00 (4,00; 13,00)	10,00 (6,00; 13,00)	11,00 (8,00; 13,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СА, балл	60,00 (36,00; 78,00)	59,00 (48,00; 73,00)	68,00 (57,00; 74,00)	>0,05	>0,05	0,006
Тревога, балл	6,00 (3,00; 8,00)	7,00 (4,00; 10,00)	8,00 (6,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Депрессия, балл	5,00 (3,00; 12,00)	8,00 (5,00; 11,00)	9,00 (7,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
MLQ, балл	34,00 (24,00; 47,00)	42,00 (32,00; 52,00)	46,00 (39,00; 55,00)	>0,05	0,002	0,010

Результаты межгрупповых сравнений в группах разного возраста при наличии и отсутствии ДЖ отражены в Таблице 3.2.9. Как видно, в подгруппе больных с ДЖ в возрастной группе 75 лет и старше достоверно меньше, чем у больных 60-69 лет, дистанция Т6М и больше выраженность клинических проявлений по ШОКС, ПА и СА. Сходная динамика Т6М и ШОКС в возрастной группе 75 лет и старше, по сравнению с более молодыми подгруппами больных, наблюдается и у больных без ДЖ.

Сопоставление показателей в одинаковых возрастных подгруппах при наличии и отсутствии ДЖ выявило, что в возрастных подгруппах 49-64 года и 65-74 года при наличии ДЖ достоверно меньше дистанция Т6М и больше ФА, а также выше балл по MLQ.

Таблица 3.2.9 – Клинические показатели в зависимости от возраста и наличия ДЖ

Показатели	45-59 лет, 1	60-69 лет, 2	70 лет и старше, 3	Достоверность различий, p		
ХСН с ДЖ						
	N=10	N=104	N=99	1-2	1-3	2-3
Т6М, м	277,00 (141,00; 310,00)	273,00 (180,00; 315,00)	212,0 (170,00; 277,00)	>0,05	>0,05	0,016
ШОКС, балл	6,00 (3,00; 9,00)	5,00 (4,00; 8,00)	7,00 (5,00; 9,00)	>0,05	>0,05	0,027
ОА, балл	15,00 (12,00; 18,00)	13,00 (10,00; 16,00)	14,00 (12,00; 17,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ФА, балл	17,00 (14,00; 20,00)	14,00 (12,00; 17,00)	15,00 (13,00; 17,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПА, балл	12,00 (12,00; 16,00)	12,00 (10,00; 15,00)	14,00 (12,00; 16,00)	>0,05	>0,05	0,019
СМ, балл	12,00 (11,00; 16,00)	11,00 (9,00; 14,00)	12,00 (11,00; 14,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПС, балл	9,50 (8,00; 13,00)	10,00 (6,00; 14,00)	11,00 (8,00; 13,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СА, балл	67,50 (53,00; 81,00)	59,00 (48,00; 74,00)	68,00 (58,00; 74,00)	>0,05	>0,05	0,048
Тревога ,балл	7,00 (3,00; 11,00)	7,00 (5,00; 10,00)	8,00 (6,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Депрессия, балл	9,50 (5,00; 16,00)	9,00 (5,00; 11,00)	9,00 (7,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
MLQ, балл	41,50 (35,00; 59,00)	43,50 (34,00; 54,50)	46,00 (39,00; 55,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
	N=11	N=42	N=28	1-2	1-3	2-3
Т6М, м	350,00 (297,00; 364,00)*	304,00 (225,00; 336,00)*	203,00 (169,00; 263,00)	>0,05	0,001	0,022
ШОКС, балл	4,00 (3,00; 7,00)	4,00 (4,00; 7,00)	7,00 (6,00; 8,00)	>0,05	0,013	>0,05
ОА, балл	12,00 (9,00; 14,00)	12,00 (10,50; 14,50)	14,00 (11,00; 17,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ФА, балл	12,00 (8,00; 15,00)*	12,50 (10,00; 15,00)*	14,00 (12,00; 16,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПА, балл	9,00 (6,00; 10,00)	11,50 (10,00; 13,50)	12,00 (11,00; 16,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СМ, балл	9,00 (4,00; 14,00)	11,00 (9,50; 12,00)	12,00 (10,00; 14,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПС, балл	4,00 (4,00; 10,00)	10,00 (6,50; 12,00)	11,00 (8,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СА, балл	48,00 (35,00; 61,00)	57,50 (47,50; 63,00)	64,00 (54,00; 76,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Тревога, балл	6,00 (4,00; 6,00)	6,50 (2,50; 9,50)*	8,00 (5,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Депрессия, балл	4,00 (2,00; 5,00)*	7,00 (4,00; 11,00)	8,00 (7,00; 11,00)	>0,05	>0,05	>0,05
MLQ, балл	29,00 (24,00; 34,00)*	33,50 (29,00; 44,00)**	44,00 (38,00; 55,00)	>0,05	0,006	0,040
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при p < 0,05, ** – при p < 0,01						

Кроме того, у больных 49-64 лет с ДЖ достоверно выше проявления депрессии, а у пациентов 65-74 лет с ДЖ достоверно больше выражена тревожность. Качество жизни у пациентов с ДЖ не имело отличий по возрастным подгруппам, а в подгруппе без ДЖ у пациентов 75 лет и старше достоверно хуже по сравнению с более молодыми пациентами. При этом, баллы по MLQ у обследованных с ДЖ в возрасте 49-64 года и 65-74 года были достоверно выше по сравнению с подгруппами аналогичного возраста без ДЖ.

Оценка клинических показателей в зависимости от величины ФВ по группе в целом показала наличие достоверных различий дистанции Т6М (Н-критерий 57,82, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 55,27, $p=0,000$), ОА (Н-критерий 44,79, $p=0,000$), ФА (Н-критерий 33,41, $p=0,000$), ПА (Н-критерий 45,01, $p=0,000$), СМ (Н-критерий 29,47, $p=0,000$), ПС (Н-критерий 37,15, $p=0,000$), СА (Н-критерий 49,01, $p=0,000$), выраженности тревоги (Н-критерий 9,94, $p=0,000$) и депрессии (Н-критерий 30,62, $p=0,000$), MLQ (Н-критерий 46,28, $p=0,000$).

Результаты межгрупповых сравнений исследованных клинических показателей при разной ФВ по группе в целом представлены в Таблице 3.2.10. Как видно, снижение ФВ сопровождается ухудшением всех исследованных клинических показателей.

Сопоставление клинических показателей при разной ФВ в группах с наличием и отсутствием ДЖ показало наличие различий, сходных с таковыми по группе в целом, как у больных с ДЖ, так и без ДЖ. Так, при наличии ДЖ установлены достоверные различия расстояния в Т6М (Н-критерий 41,12, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 36,03, $p=0,000$), ОА (Н-критерий 25,20, $p=0,000$), ФА (Н-критерий 20,50, $p=0,000$), ПА (Н-критерий 25,77, $p=0,000$), СМ (Н-критерий 19,08, $p=0,000$), ПС (Н-критерий 21,83, $p=0,000$), СА (Н-критерий 29,05, $p=0,000$), выраженности тревоги (Н-критерий 6,43, $p=0,040$) и депрессии (Н-критерий 21,61, $p=0,000$), MLQ (Н-критерий 31,225, $p=0,000$).

Таблица 3.2.10 – Клинические показатели у пациентов с разными фенотипами ХСН по ФВ

Группы Показатели	ХСНсФВ, N=227	ХСНпФВ, N=38	ХСНнФВ N=29	Достоверность различий,р		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Т6М, м	277,00 (192,00; 321,00)	170,00 (141,00; 248,00)	137,00 (104,00; 203,00)	0,001	0,001	0,001
ШОКС, балл	5,00 (4,00; 8,00)	8,00 (7,00; 9,00)	9,00 (8,00; 10,00)	0,001	0,001	0,001
ОА, балл	12,00 (10,00; 15,00)	15,00 (12,00; 18,00)	18,00 (16,00; 19,00)	0,001	0,001	0,001
ФА, балл	14,00 (12,00; 16,00)	16,00 (14,00; 19,00)	18,00 (14,00; 20,00)	0,001	0,001	0,001
ПА, балл	12,00 (10,00; 14,00)	14,50 (12,00; 17,50)	16,00 (16,00; 19,00)	0,001	0,001	0,001
СМ, балл	11,00 (9,00; 13,00)	12,00 (11,00; 15,00)	14,00 (13,00; 16,00)	0,001	0,001	0,001
ПС, балл	9,50 (6,50; 12,00)	12,00 (9,00; 15,00)	13,00 (12,00; 16,00)	0,001	0,001	0,001
СА, балл	59,00 (49,00; 70,00)	70,00 (59,50; 83,50)	80,00 (72,00; 86,00)	0,001	0,001	0,001
Тревога, балл	7,00 (4,00; 10,00)	8,00 (5,50; 10,50)	8,00 (7,00; 12,00)	0,001	0,001	0,001
Депрессия, балл	8,00 (5,00; 10,50)	9,50 (6,50; 13,50)	14,00 (9,00; 14,00)	0,001	0,001	0,001
MLQ, балл	41,00 (32,00; 50,00)	52,00 (42,00; 60,00)	63,00 (45,00; 72,00)	0,001	0,001	0,001

В группе без ДЖ также установлены достоверные различия расстояния в Т6М (Н-критерий 16,30, $p=0,000$), баллов ШОКС (Н-критерий 20,88, $p=0,000$), ОА (Н-критерий 21,87, $p=0,000$), ФА (Н-критерий 14,41, $p=0,000$), ПА (Н-критерий 18,87, $p=0,000$), СМ (Н-критерий 12,98, $p=0,000$), ПС (Н-критерий 18,78, $p=0,000$), СА (Н-критерий 22,12, $p=0,000$), выраженности депрессии (Н-критерий 10,15, $p=0,000$), MLQ (Н-критерий 17,14, $p=0,000$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных клинических показателей в группах с наличием и отсутствием ДЖ при разных ФВ представлены в Таблице 3.2.11.

Таблица 3.2.11– Клинические показатели в зависимости от ФВ и наличия ДЖ

Показатели	ХСНсФВ, 1	ХСНпФВ, 2	ХСНнФВ, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН с ДЖ						
	N=165	N=32	N=16	1-2	1-3	2-3
Т6М, м	269,00 (185,00; 309,00)	169,00 (125,00; 260,50)	126,00 (102,50; 165,50)	0,001	0,001	>0,05
ШОКС, балл	6,00 (4,00; 8,00)	8,00 (7,00; 10,00)	10,00 (8,00; 11,00)	0,001	0,001	>0,05
ОА, балл	13,00 (11,00; 16,00)	15,00 (13,00; 19,00)	17,50 (15,50; 20,00)	0,012	0,001	>0,05
ФА, балл	14,00 (12,00; 16,00)	16,00 (14,00; 20,00)	17,50 (15,00; 19,00)	0,002	0,001	>0,05
ПА, балл	12,00 (10,00; 15,00)	15,00 (13,00; 18,00)	16,00 (15,50; 19,00)	0,002	0,004	>0,05
СМ, балл	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (11,00; 16,00)	14,00 (13,00; 17,00)	0,004	0,001	>0,05
ПС, балл	10,00 (7,00; 12,00)	12,00 (10,00; 16,00)	13,50 (11,50; 16,00)	0,048	0,001	>0,05
СА, балл	60,00 (51,00; 73,00)	70,00 (62,00; 85,00)	76,00 (72,00; 88,00)	0,014	0,001	>0,05
Тревога, балл	7,00 (4,00; 10,00)	8,00 (7,00; 11,00)	9,00 (7,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Депрессия, балл	8,00 (5,00; 11,00)	10,00 (8,00; 14,00)	14,00 (9,50; 15,00)	0,040	0,000	>0,05
MLQ, балл	42,50 (34,50; 52,00)	52,00 (43,5; 66,50)	70,0 (56,00; 72,00)	0,002	0,001	>0,05
ХСН без ДЖ						
	N=62	N=6	N=13	1-2	1-3	2-3
Т6М, м	312,00 (225,00; 350,00)***	181,50 (172,00; 198,00)	175,00 (118,00; 214,00)*	>0,05	0,001	>0,05
ШОКС, балл	4,00 (3,00; 7,00)*	7,50 (6,00; 9,00)	9,00 (7,00; 10,00)	>0,05	0,001	>0,05
ОА, балл	12,00 (10,00; 14,00)*	14,00 (12,00; 16,00)	18,00 (15,00; 18,00)	>0,05	0,001	>0,05
ФА, балл	12,00 (10,00; 14,50)**	15,00 (12,00; 16,00)	16,00 (14,00; 19,00)	>0,05	0,002	>0,05
ПА, балл	11,00 (8,00; 12,50)*	14,00 (11,00; 16,00)	18,00 (13,00; 19,00)	>0,05	0,001	>0,05
СМ, балл	10,50 (8,00; 12,00)**	11,00 (10,00; 14,00)	13,00 (12,00; 14,00)	>0,05	0,001	>0,05
ПС, балл	8,00 (6,00; 11,50)*	11,00 (8,00; 14,00)	13,00 (12,00; 15,00)	>0,05	0,001	>0,05
СА, балл	54,50 (40,50; 62,50)**	64,00 (54,00; 76,00)	80,00 (67,00; 83,00)	>0,05	0,001	>0,05
Тревога, балл	6,00 (2,50; 8,00)*	6,00 (4,00; 8,00)	8,00 (7,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Депрессия, балл	6,00 (3,00; 9,00)*	6,50 (5,00; 10,00)	13,00 (8,00; 14,00)	>0,05	0,004	>0,05
MLQ, балл	33,00 (26,00; 43,00)	51,50 (37,00; 55,00)	55,5 (42,00; 62,50)	>0,05	0,001	>0,05
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,005$						

Так, у пациентов с ХСНпФВ и ХСНнФВ с ДЖ, в сравнении с больными с ХСНсФВ с ДЖ установлено достоверное уменьшение дистанции Т6М, увеличение выраженности клинических проявлений по ШОКС, астении по всем шкалам опросника MFI-20, депрессии и MLQ. У пациентов без сопутствующего ДЖ аналогичные различия отмечены только при сравнении подгрупп ХСНнФВ и ХСНсФВ.

Сопоставление исследованных показателей у больных с наличием и отсутствием ДЖ при аналогичных ФВ показало, что при ХСНсФВ с ДЖ достоверно меньше дистанция Т6М и больше баллы по ШОКС, выраженность всех проявлений астении, а также тревоги, депрессии и баллов MLQ. Снижение дистанции Т6М установлено также и в группе лиц с ХСНнФВ с ДЖ, по сравнению с такой же группой без ДЖ. В группе ХСНпФВ достоверных отличий клинических проявлений в зависимости от наличия ДЖ не выявлено.

По группе в целом установлены достоверные корреляции между параметрами обмена железа и клиническими показателями. Выявлены отрицательные корреляции между уровнем Fe и ОА (-0,34), ФА (-0,33) и СА (-0,32), концентрацией ферритина и всеми показателями астении (-0,34 - -0,39), уровнем тревоги (-0,33) и баллами ШОКС (-0,36). Кроме того, установлены положительные корреляции между содержанием РРТР и всеми показателями астении (0,34-0,46), уровнем тревоги (0,33) и баллами ШОКС (0,45). Выявлены также достоверные корреляции между показателями воспаления и клиническими параметрами. Так, для гепсидина установлены положительные корреляции со всеми проявлениями астении (0,59-0,72) и 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).

3.3. Показатели общего анализа крови у пациентов с ХСН и дефицитом железа

С учетом влияния железа на эритропоэз и показатели красной крови представляется важным изучить параметры общего анализа крови у пациентов с ХСН и ДЖ.

Оценивали количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, распределение эритроцитов по объему, число лейкоцитов и тромбоцитов.

Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ представлены в Таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 – Оценка показателей общего анализа крови у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ

Показатели \ Группы	Дефицит железа	Без дефицита железа	Достоверность различий, p
	N=213	N=81	
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,46 \pm 0,59	4,59 \pm 0,60	>0,05
HGB, г/л	129,16 \pm 16,94	137,37 \pm 15,07	0,001
HCT, %	37,07 \pm 4,97	39,25 \pm 4,89	0,001
MCV, фл	83,45 (79,40; 88,10)	84,95 (82,10; 88,20)	>0,05
MCH, пг	29,40 (27,90; 30,90)	29,90 (28,80; 31,35)	0,005
MCHC, г/л	347,00(336,00; 362,00)	351,50 (338,50; 363,50)	>0,05
RDW-CV, %	13,40 (12,70; 14,30)	13,20 (12,80; 14,10)	>0,05
RDW-SD, фл	61,50 (57,70; 65,30)	62,20 (57,20; 66,30)	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,35 \pm 1,95	7,46 \pm 1,92	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	216,36 \pm 67,79	217,53 \pm 61,19	>0,05

Как видно из данных, представленных в Таблице 3.3.1, в подгруппе пациентов с ХСН с ДЖ достоверно ниже, чем у больных без ДЖ, уровень HGB, HCT и MCH.

Исследуемые показатели общего анализа крови далее были проанализированы в зависимости от тяжести ХСН.

Анализ показателей крови у пациентов с ХСН разной стадии по группе в целом выявил достоверные различия концентрации HGB (F-критерий 5,93, $p=0,002$), HCT (F-критерий 3,05, $p=0,049$), MCH (H-критерий 7,31, $p=0,025$), MCHC (H-критерий 13,33, $p=0,001$), RDW-CV (H-критерий 30,02, $p=0,000$), RDW-SD (H-критерий 9,26, $p=0,009$). Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей крови при разных стадиях ХСН по группе в целом представлены в Таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2 – Показатели общего анализа крови при разной стадии ХСН

Группы Показатели	2А стадия, N=139	2 Б стадия, N=122	3 стадия N=33	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,51± 0,59	4,47± 0,59	4,41± 0,63	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	132,88± 16,13	131,38 ±16,84	122,54 ±17,15	>0,05	0,003	0,032
HCT, %	37,98 ±4,58	37,38 ±5,42	36,53± 5,14	>0,05	0,003	0,032
MCV, фл	84,40 (80,40; 88,20)	84,20 (79,90; 88,10)	83,65 (75,80; 89,30)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,70 (28,70; 31,10)	29,50 (28,10; 31,00)	28,40 (25,80; 30,80)	>0,05	0,032	>0,05
MCHC, г/л	350,50 (338,00; 364,00)	351,00 (339,00; 363,00)	337,00 (324,00; 352,00)	>0,05	0,002	0,003
RDW-CV, %	13,00 (12,60; 13,85)	13,40 (13,00; 14,30)	15,10 (13,50; 16,30)	>0,05	0,001	0,003
RDW-SD, фл	60,30 (57,00; 65,00)	62,20 (59,00; 65,20)	64,40 (61,30; 71,30)	>0,05	0,047	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,27± 1,95	7,38 ±1,92	7,7±3 2,08	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	228,07± 58,69	208,92 ±71,01	208,03± 69,08	>0,05	>0,05	>0,05

Как видно из данных, представленных в Таблице 3.3.2, при 3 стадии ХСН у пациентов достоверно ниже, по сравнению с 2А и 2Б стадиями, уровень HGB, HCT и MCHC и больше RDW-CV. Кроме того, при 3 стадии, по сравнению с 2А стадией, достоверно меньше MCH и больше RDW-SD.

Далее проведено сопоставление показателей крови у пациентов с разной стадией ХСН с учетом наличия или отсутствия ДЖ. Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных клинических показателей в группах с наличием и отсутствием ДЖ при разных стадиях ХСН представлены в Таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3 – Показатели общего анализа крови в зависимости от стадии ХСН и наличия ДЖ

Показатели	Стадия 2А, 1	Стадия 2Б, 2	Стадия 3, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
	N=95	N=91	N=27			
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,47 \pm 0,55	4,45 \pm 0,59	4,39 \pm 0,66	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	130,82 \pm 16,29	129,32 \pm 16,56	120,25 \pm 17,00	>0,05	0,008	0,043
HCT, %	37,45 \pm 4,73	36,81 \pm 5,18	36,05 \pm 4,94	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	84,20 (79,80; 88,50)	83,10 (79,00; 87,90)	83,50 (75,40; 91,00)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,50 (28,50; 30,90)	29,20 (27,50; 30,90)	28,30 (24,90; 30,30)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	348,00 (338,00; 364,00)	350,00 (337,00; 363,00)	337,00 (321,00; 347,00)	>0,05	0,003	0,003
RDW-CV, %	13,00 (12,60; 14,00)	13,45 (13,00; 14,30)	14,20 (13,50; 16,90)	>0,05	0,001	0,011
RDW-SD, фл	60,25 (57,10; 65,60)	61,95 (58,00; 64,75)	64,85 (61,30; 70,80)	>0,05	>0,05	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,15 \pm 1,93	7,42 \pm 1,98	7,59 \pm 2,10	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	228,15 \pm 55,70	209,26 \pm 75,15	207,55 \pm 72,64	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
	N=44	N=31	N=6			
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,61 \pm 0,65	4,54 \pm 0,58	4,50 \pm 0,54	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	137,33 \pm 15,03*	138,03 \pm 16,30*	132,83 \pm 15,03*	>0,05	>0,05	>0,05
HCT, %	39,11 \pm 4,09*	39,27 \pm 5,84*	38,65 \pm 5,95	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	39,60 (37,30; 41,70)	39,20 (34,40; 44,00)	85,00 (82,10; 87,60)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,90 (28,80; 31,90)	29,90 (28,90; 31,60)*	30,05 (27,70; 31,40)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	351,00 (339,00; 364,00)	353,00 (340,00; 372,00)	350,00 (330,00; 359,00)*	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-CV, %	12,95 (12,70; 13,40)	13,30 (13,10; 14,40)	15,50 (13,10; 15,80)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-SD, фл	61,40 (56,80; 64,30)	63,10 (61,80; 66,90)	63,40 (62,50; 71,30)	>0,05	>0,05	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,53 \pm 2,05	7,26 \pm 1,72	8,38 \pm 2,03	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	227,89 \pm 65,44	207,77 \pm 56,27	210,16 \pm 55,64	>0,05	>0,05	>0,05
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при $p < 0,05$						

Установлено, что в группе больных с ДЖ имеют место достоверные различия содержания HGB (F-критерий 4,93, $p=0,008$), MCHC (H-критерий 12,98, $p=0,001$) и RDW-CV (H-критерий 19,35, $p=0,001$). В группе без ДЖ достоверные различия исследованных показателей анализа крови отсутствовали.

Как видно, в подгруппе пациентов с ДЖ при ХСН 3 стадии достоверно ниже уровень HGB и MCHC и больше RDW-CV, по сравнению с таковыми при 2А и 2Б стадиями. При сопоставлении показателей общего анализа крови у больных с ДЖ и без ДЖ, при аналогичных стадиях ХСН, установлено, что при 2А стадии ХСН у лиц с ДЖ достоверно ниже уровень HGB и HCT, при 2Б стадии ХСН с ДЖ ниже уровень HGB, HCT и MCHC, а у лиц с 3 стадией ХСН с ДЖ – ниже уровень HGB и MCHC.

Сопоставление показателей крови у пациентов с ХСН разного ФК по группе в целом показало наличие достоверных различий концентрации HGB (F-критерий 5,20, $p=0,006$), MCHC (H-критерий 12,70, $p=0,001$), RDW-CV (H-критерий 19,02, $p=0,000$) и RDW-SD (H-критерий 10,62, $p=0,004$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей крови при разных ФК ХСН по группе в целом представлены в Таблице 3.3.4.

Как видно из данных Таблицы 3.3.4, при 4 ФК ХСН уровень MCHC достоверно меньше, а RDW-CV и RDW-SD достоверно больше, чем при 2 и 3 ФК ХСН. Кроме того, при 4 ФК ХСН достоверно меньше, чем при 2 ФК, содержание HGB. При сравнении показателей крови у пациентов с разным ФК ХСН с учетом наличия или отсутствия ДЖ установлено, что в группе больных с ДЖ имеют место достоверные различия содержания HGB (F-критерий 3,71, $p=0,026$), MCHC (H-критерий 13,50, $p=0,001$), RDW-CV (H-критерий 11,30, $p=0,003$) и RDW-SD (H-критерий 8,98, $p=0,011$). В группе без ДЖ достоверные различия исследованных показателей анализа крови отсутствовали.

Таблица 3.3.4 – Оценка лабораторных показателей у пациентов с разными ФК ХСН

Группы Показатели	2 ФК, N=105	3 ФК, N=142	4 ФК, N=47	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,57± 0,59	4,49 ±0,56	4,38± 0,67	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	134,26± 16,45	131,55 ±16,34	124,82± 17,53	>0,05	0,001	>0,05
HCT, %	38,20 ±4,76	37,58 ±5,07	36,75± 5,48	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	83,65 (79,80; 88,10)	84,00 (79,90; 88,00)	84,25 (79,70; 90,90)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,70 (28,70; 31,10)	29,45 (28,20; 30,90)	28,70 (26,80; 31,30)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	352,00 (339,00; 364,00)	351,50 (337,00; 363,00)	339,50 (328,00; 353,00)	>0,05	0,001	0,007
RDW-CV, %	13,00 (12,60; 13,60)	13,40 (12,90; 14,10)	14,10 (13,30 ; 15,70)	>0,05	0,001	0,030
RDW-SD, фл	60,30 (57,00; 64,10)	61,85 (57,50; 65,40)	64,50 (62,30; 71,30)	>0,05	0,004	0,047
WBC, $\times 10^9/л$	7,22± 1,94	7,41± 1,85	7,61± 2,18	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	220,99± 56,43	217,74± 68,98	204,44± 75,57	>0,05	>0,05	>0,05

Результаты межгрупповых сравнений исследованных клинических показателей в группах с наличием и отсутствием ДЖ при разных ФК ХСН представлены в Таблице 3.3.5.

Как видно, в подгруппе пациентов с ДЖ сохраняется тенденция на ухудшение показателей общего анализа крови при нарастании ФК ХСН. В частности, при 4 ФК ХСН содержание гемоглобина в крови и МСНС достоверно ниже, а RDV-CV и RDV-SD достоверно выше, чем при 2 и 3 ФК ХСН. Сопоставление показателей общего анализа крови у больных с наличием и отсутствием ДЖ показало, что у пациентов с ДЖ при 2 ФК ХСН достоверно ниже уровень HGB и HCT, при 3 ФК ХСН достоверно меньше содержание HGB, HCT, MCV и MCH, а при 4 ФК – ниже уровень HGB, HCT и MCHC.

Таблица 3.3.5 – Показатели общего анализа крови в зависимости от ФК ХСН и наличия ДЖ

Показатели	ФК2, 1	ФК 3, 2	ФК4, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
	N=68	N=107	N=47			
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,51 \pm 0,58	4,48 \pm 0,55	4,34 \pm 0,69	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	131,69 \pm 17,60	129,97 \pm 15,84	122,68 \pm 17,45	>0,05	0,006	0,032
HCT, %	37,53 \pm 5,04	37,80 \pm 4,77	35,80 \pm 5,43	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	83,65 (79,60; 88,25)	83,30 (79,00; 87,30)	84,40 (79,70; 91,00)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,50 (28,40; 31,10)	29,30 (27,90; 30,80)	28,50 (26,70; 30,90)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	351,00 (339,00; 364,00)	353,00 (337,00; 363,00)	337,00 (326,00; 345,00)	>0,05	0,001	0,001
RDW-CV, %	13,05 (12,60; 14,00)	13,40 (12,70; 14,10)	14,10 (13,50; 15,60)	>0,05	0,002	0,035
RDW-SD, фл	60,25 (57,10; 64,10)	61,60 (57,30; 64,80)	64,70 (62,30; 73,40)	>0,05	0,010	0,025
WBC, $\times 10^9/л$	7,21 \pm 1,89	7,34 \pm 1,78	7,61 \pm 2,21	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	221,86 \pm 50,05	217,80 \pm 72,20	203,13 \pm 80,84	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
	N=37	N=35	N=9			
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,67 \pm 0,61	4,51 \pm 0,59	4,54 \pm 0,62*	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	138,91 \pm 13,11*	136,62 \pm 17,11*	133,88 \pm 15,64*	>0,05	>0,05	>0,05
HCT, %	39,75 \pm 4,01*	39,34 \pm 5,66*	38,36 \pm 5,75*	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	83,90 (80,90; 87,80)	85,50 (82,80; 90,90)*	84,10 (82,10; 85,90)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,90 (28,90; 31,15)	29,90 (28,80; 31,60)*	29,30 (28,00; 31,40)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	354,50 (343,00; 364,00)	348,00 (337,00; 360,00)	358,00 (342,00; 361,00)*	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-CV, %	12,90 (12,70; 13,30)	13,40 (13,20; 14,10)	14,25 (13,05; 15,75)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-SD, фл	60,80 (56,80; 64,30)	63,10 (58,30; 70,30)	62,60 (60,60; 71,30)	>0,05	>0,05	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,25 \pm 2,05	7,64 \pm 1,74	7,63 \pm 2,17	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	219,41 \pm 67, 18	217,54 \pm 58,20	210,00 \pm 50,74	>0,05	>0,05	>0,05
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при $p < 0,05$						

Анализ показателей общего анализа крови у больных с ХСН мужского и женского пола по группам в целом представлен в Таблице 3.3.6. Как видно, единственным достоверным отличием является меньший гематокрит у женщин.

Таблица 3.3.6 – Показатели общего анализа крови в зависимости от пола

Группы Показатели	Ж, N= 219	М, N= 75	Достоверность различий, р
	N=219	N=75	
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,47 \pm 0,54	4,58 \pm 0,72	>0,05
HGB, г/л	130,53 \pm 15,87	133,95 \pm 19,34	>0,05
HCT, %	37,24 \pm 4,84	38,88 \pm 5,43	0,018
MCV, фл	83,50 (79,80; 87,80)	84,85 (79,90; 89,90)	>0,05
MCH, пг	29,50 (28,20; 30,90)	29,50 (28,40; 31,40)	>0,05
MCHC, г/л	350,50 (337,00; 364,00)	343,50 (336,00; 360,00)	>0,05
RDW-CV, %	13,20 (12,70; 14,00)	13,40 (12,90; 15,10)	>0,05
RDW-SD, фл	61,30 (57,20; 64,70)	63,10 (58,30; 67,10)	>0,05
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	7,22 \pm 1,84	7,82 \pm 2,15	>0,05
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	216,80 \pm 63,18	216,32 \pm 74,45	>0,05

В Таблице 3.3.7 представлены показатели общего анализа крови у мужчин и женщин в зависимости от наличия ДЖ. Из данных Таблицы видно, что у мужчин с ДЖ достоверно меньше, чем у мужчин без ДЖ, число эритроцитов, уровень HGB и показатель HCT и больше RDW-CV. У женщин с ДЖ достоверно ниже, чем у женщин без ДЖ, MCV и MCH.

Среднее значение HGB в группе мужчин с ДЖ было ниже уровня, являющегося нижней границей нормы в соответствии с рекомендациями ВОЗ – 130 г/л, что может указывать на более значимое нарушение обмена железа в данной подгруппе. Средний уровень HGB в подгруппах женщин и с ДЖ, и без ДЖ был в пределах допустимых границ. Сопоставление показателей общего анализа крови у мужчин и женщин в подгруппах соответственно с ДЖ и без ДЖ показало, что у мужчин без ДЖ достоверно выше RBC, HGB и HCT по сравнению с женщинами без ДЖ. В группах с ДЖ достоверных различий показателей анализа крови у мужчин и женщин не наблюдалось.

Таблица 3.3.7 – Показатели общего анализа крови у мужчин и женщин в зависимости от наличия ДЖ

Показатели \ Группы	М без ДЖ, N=30	М с ДЖ, N=53	Достоверность различий, p
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,85 \pm 0,61	4,43 \pm 0,73	0,017
HGB, г/л	144,96 \pm 14,91	127,80 \pm 18,70	0,001
HCT, %	41,99 \pm 4,36	37,26 \pm 5,22	0,001
MCV, фл	84,50 (82,10; 88,20)	85,75 (79,70; 90,10)	>0,05
MCH, пг	29,60 (29,00; 31,00)	29,05 (27,50; 31,40)	>0,05
MCHC, г/л	352,00 (338,00; 361,00)	340,00 (332,00; 357,00)	>0,05
RDW-CV, %	13,10 (12,80; 13,40)	14,15 (12,90; 15,40)	0,016
RDW-SD, фл	62,00 (58,80; 64,45)	64,45 (58,85 ; 73,00)	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,50 \pm 1,89	8,00 \pm 2,27	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	226,48 \pm 69,69	210,95 \pm 76,26	>0,05
	Ж без ДЖ, N=51	Ж с ДЖ, N=160	Достоверность различий, p
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,46 \pm 0,56*	4,47 \pm 0,54	>0,05
HGB, г/л	133,50 \pm 13,74*	129,56 \pm 16,42	>0,05
HCT, %	37,91 \pm 4,60*	37,03 \pm 4,91	>0,05
MCV, фл	85,00 (82,10; 88,20)	82,90 (79,35; 87,75)	0,048
MCH, пг	30,00 (28,80; 31,40)	29,40 (27,90; 30,80)	0,005
MCHC, г/л	351,00 (340,00; 368,00)	349,00 (337,00; 363,00)	>0,05
RDW-CV, %	13,20 (12,80; 14,40)	13,30 (12,70; 14,00)	>0,05
RDW-SD, фл	62,60 (57,00; 66,80)	60,60 (57,70; 64,10)	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,44 \pm 1,95	7,15 \pm 1,80	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	213,15 \pm 56,79	217,97 \pm 65,23	>0,05
П р и м е ч, а н и е: различия между группами сравнения МДЖ и Ж-ДЖ, М-Без ДЖ и Ж-Без ДЖ обозначены: * – при <0,05			

Анализ показателей крови у пациентов с ХСН разного возраста по группе в целом выявил достоверные различия числа эритроцитов (F-критерий 4,90, p=0,008) и уровня HGB (F-критерий 3,53, p=0,030). Результаты межгрупповых сравнений исследованных показателей крови у больных разного возраста по

группе в целом представлены в Таблице 3.3.8. Из данных таблицы следует, что у пациентов в возрасте 65-74 года достоверно меньше, чем больных в возрасте 49-64 года, число эритроцитов и уровень гемоглобина.

Таблица 3.3.8 – Показатели общего анализа крови в разных возрастных группах

Показатели \ Группы	49-64, N=21	65-74, N=142	75 и старше N=131	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,55± 0,58	4,27± 0,54	4,55± 0,65	0,038	>0,05	>0,05
HGB, г/л	133,42 ±16,18	124,50 ±17,07	131,67± 17,66	0,014	>0,05	>0,05
HCT, %	38,04± 4,83	36,24 ±4,91	38,23 ±6,05	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	83,40 (79,40; 87,90)	86,20 (82,30; 90,60)	84,90 (81,30; 88,20)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,60 (28,40; 31,00)	29,50 (28,20; 30,90)	29,50 (28,00; 30,90)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	352,00 (338,00; 364,00)	341,00 (333,00; 354,00)	341,50 (334,00; 355,00)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-CV, %	13,10 (12,70; 13,90)	14,10 (12,95; 15,15)	13,80 (13,20; 15,50)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-SD, фл	61,35 (57,10; 64,30)	63,15 (58,30; 67,70)	63,55 (60,60; 70,30)	>0,05	>0,05	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,30± 1,93	8,04 ±2,04	7,38± 1,85	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	242,00±76,32	221,15±65,34	207,53±64,22	>0,05	>0,05	>0,05

Показатели общего анализа крови в разных возрастных группах, в зависимости от наличия ДЖ, представлены в Таблице 3.3.9.

Сопоставление показателей крови у пациентов разного возраста в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ достоверных различий не выявило. В то же время, сравнение показателей общего анализа крови у лиц с ДЖ и без ДЖ в аналогичных возрастных группах показало, что у больных с ДЖ 45-64 лет и 65-74 лет достоверно ниже уровень HGB, HCT и MCH.

Таблица 3.3.9 – Показатели общего анализа крови в зависимости от возраста и наличия ДЖ

Показатели	45-64, 1	65-74, 2	75 и больше, 3	Достоверность различий, p		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
	N=10	N=104	N=99			
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,65 ± 0,66	4,53 ± 0,60	4,37 ± 0,55	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	119,70 ± 27,82	131,31 ± 16,77	127,90 ± 15,37	>0,05	>0,05	>0,05
HCT, %	34,81 ± 5,62	37,67 ± 4,97	36,68 ± 4,85	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	74,40 (61,90; 87,50)	82,90 (79,80; 88,10)	84,80 (79,90; 88,60)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	28,10 (19,90; 30,40)	29,30 (27,50; 30,80)	29,50 (28,40; 30,90)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	338,50 (312,00; 356,00)	350,00 (337,00; 361,00)	346,00 (335,00; 363,00)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-CV, %	16,40 (12,70; 19,30)	13,50 (12,90; 14,20)	13,20 (12,50; 14,10)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-SD, фл	50,25 (47,10; 60,30)	61,90 (58,30; 65,60)	61,30 (57,70; 65,20)	>0,05	>0,05	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,93 ± 2,27	7,67 ± 1,96	6,95 ± 1,84	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	271,90 ± 82,18	219,21 ± 65,40	207,53 ± 66,30	>0,05	>0,05	>0,05
	N=11	N=42	N=28			
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,76 ± 0,59	4,66 ± 0,61	4,41 ± 0,57	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	140,81 ± 15,64*	140,15 ± 14,55*	131,90 ± 14,18	>0,05	>0,05	>0,05
HCT, %	41,02 ± 6,28*	40,70 ± 4,38*	37,54 ± 4,73	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	85,05 (80,10; 88,20)	84,50 (82,10; 89,30)	84,90 (82,10; 87,60)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,30 (28,10; 30,60)*	29,90 (28,80; 31,90)*	29,90 (28,70; 31,20)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	343,50 (334,00; 361,00)	355,00 (339,00; 367,00)	351,00 (340,00; 372,00)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-CV, %	12,65 (12,40; 14,20)	13,20 (12,80; 13,70)	13,20 (12,90; 14,40)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-SD, фл	57,00 (44,50; 69,00)	61,90 (57,45; 66,20)	62,90 (61,40; 66,80)	>0,05	>0,05	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,15 ± 1,96	7,64 ± 1,86	7,31 ± 2,01	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	209,70 ± 52,00	226,48 ± 65,74	207,51 ± 57,44	>0,05	>0,05	>0,05
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при p < 0,05						

С учетом различий клинических фенотипов ХСН, отдельно проведен анализ показателей общего анализа крови у пациентов с ХСНсФВ, ХСНпФВ и ХСНнФВ по группе в целом, в результате чего выявлены достоверные различия числа эритроцитов (F-критерий 5,52, $p=0,004$), уровня HGB (F-критерий 5,19, $p=0,006$) и RDW-CV (H-критерий 14,14, $p=0,000$). Результаты межгрупповых сравнений исследованных показателей крови у больных разного возраста по группе в целом представлены в Таблице 3.3.10.

Таблица 3.3.10 – Показатели общего анализа крови в зависимости от ФВ

Группы Показатели	ХСНсФВ N=227	ХСНпФВ N=38	ХСНнФВ N=29	p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,55 ± 0,58	4,27 ± 0,54	4,55 ± 0,65	0,030	>0,05	>0,05
HGB, г/л	133,42 ± 16,18	124,50 ± 7,07	131,67 ± 17,66	0,014	>0,05	>0,05
HCT, %	38,04 ± 4,83	36,24 ± 4,91	38,23 ± 6,05	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	83,40 (28,40; 31,00)	86,20 (82,30; 90,60)	84,90 (81,30; 88,20)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,60 (28,40; 31,00)	29,50 (28,20; 30,90)	29,50 (28,00; 30,90)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	352,00 (338,00; 364,00)	341,00 (333,00; 354,00)	341,50 (334,00; 355,00)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-CV, %	13,10 (12,70; 13,90)	14,10 (12,95; 15,15)	13,80 (13,20; 15,50)	0,025	0,030	>0,05
RDW-SD, фл	61,35 (57,10; 64,30)	63,15 (58,30; 67,70)	63,55 (60,60; 70,30)	>0,05	>0,05	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,30 ± 1,93	8,04 ± 2,04	7,38 ± 1,85	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	217,60 ± 66,42	217,58 ± 69,27	208,39 ± 60,54	>0,05	>0,05	>0,05

Как видно из Таблицы 3.3.10, у пациентов с ХСНпФВ достоверно меньше количество RBC и уровень HGB, по сравнению с обследованными пациентами с ХСНсФВ. Показатель распределения эритроцитов по объему RDW-CV у лиц с ХСНпФВ и ХСНнФВ достоверно выше, чем у пациентов с ХСНсФВ.

Результаты межгрупповых сравнений исследованных клинических показателей в группах с наличием и отсутствием ДЖ при разных ФК ХСН представлены в Таблице 3.3.11.

Таблица 3.1.11 – Показатели общего анализа крови в зависимости от ФВ ЛЖ и наличия ДЖ

Показатели	ХСНсФВ, 1	ХСНпФВ, 2	ХСНнФВ, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
	N=165	N=32	N=16			
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,50 ± 0,59	4,22 ± 0,57	4,59 ± 0,63	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	131,06 ± 16,64	122,53 ± 17,32	129,68 ± 15,35	0,047	>0,05	>0,05
HCT, %	37,37 ± 4,92	35,51 ± 5,07	38,32 ± 5,19	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	83,40 (79,20; 87,90)	84,90 (81,70; 91,00)	84,50 (78,30; 89,25)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,50 (28,00; 30,90)	24,90 (28,20; 31,60)	29,20 (26,45; 30,60)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	351,00 (335,00; 364,00)	344,00 (333,00; 356,00)	338,50 (332,50; 350,50)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-CV, %	13,20 (12,60; 14,00)	14,20 (13,25; 15,30)	13,90 (13,40; 15,50)	0,015	>0,05	>0,05
RDW-SD, фл	60,80 (57,30; 64,30)	63,20 (60,30; 67,70)	66,05 (61,30; 70,30)	>0,05	>0,05	>0,05
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	7,28 ± 1,91	8,02 ± 2,20	7,22 ± 1,83	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	214,42 ± 67,95	221,31 ± 74,47	208,87 ± 65,40	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
	N=62	N=6	N=13			
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,68 ± 0,53	4,19 ± 0,51	4,64 ± 0,62	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	139,65 ± 12,55*	128,50 ± 16,50	137,00 ± 19,78	>0,05	>0,05	>0,05
HCT, %	39,95 ± 3,96*	36,63 ± 4,75	39,42 ± 6,86	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	84,50 (81,70; 88,00)	87,45 (84,90; 89,90)	84,55 (81,95; 86,75)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,90 (28,80; 31,30)*	30,55 (30,00; 31,60)	29,25 (28,05; 30,35)	>0,05	>0,05	>0,05
MCHC, г/л	352,00 (339,00; 364,00)	343,00 (340,00; 372,00)	345,50 (332,00; 358,50)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-CV, %	13,10 (12,70; 13,40)	13,25 (12,00; 14,00)	13,80 (13,30; 15,70)	>0,05	0,047	>0,05
RDW-SD, фл	61,90 (56,90; 65,20)	62,00 (60,60; 72,60)	63,55 (58,00; 70,80)	>0,05	>0,05	>0,05
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	7,42 ± 2,03	6,93 ± 1,68	7,96 ± 1,71	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	219,36 ± 65,16	181,66 ± 36,07	222,75 ± 54,99	>0,05	>0,05	>0,05
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: * – при $p < 0,05$						

При сравнении показателей крови у пациентов с разной ФВ в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ установлено, что у больных с ДЖ имеют место достоверные различия содержания HGB (F-критерий 3,05, $p=0,049$) и RDW-CV (H-критерий 10,51, $p=0,005$), а в группе без ДЖ – только RDW-CV (H-критерий 6,39, $p=0,040$). Как видно, в подгруппе обследованных с ДЖ уровень HGB у пациентов ХСНпФВ достоверно ниже, а RDV-CV достоверно выше, чем в группе лиц с ХСНсФВ. В подгруппе обследованных без ДЖ при ХСНнФВ достоверно выше, чем у больных с ХСНсФВ, показатель анизоцитоза RDW-CV. Сопоставление показателей общего анализа крови у больных с ДЖ и без ДЖ при аналогичных ФВ выявило, что только в подгруппе пациентов с ХСНсФВ при ДЖ меньше, чем при отсутствии ДЖ, уровень HGB, HCT и MCH.

По группе в целом установлены достоверные отрицательные корреляции средней силы между количеством эритроцитов и уровнем ИЛ6 (-0,33) и NT-proBNP (-0,35), уровнем HGB и уровнем 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 уровнем гемоглобина и КНТЖ (0,38), величиной RDW-CV и уровнем ИЛ6 (0,37), вчСРБ (0,35), уровнем эритропоэтина (0,37), NT-proBNP (0,32).

3.4. Показатели эхокардиографии у пациентов с ХСН и дефицитом железа

Эхокардиография является важным исследованием для пациентов с ХСН, позволяющим оценить размеры камер сердца, выявить степень ремоделирования миокарда, изучить характеристики сократительной способности левого и правого желудочка и показатели диастолической функции. В данном разделе во всех таблицах представлены эхокардиографические показатели, характеризующие левые отделы сердца – АО, ПЗР ЛП, КДР и КСР ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ, МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, ИОТ; правый желудочек – ПЗР ПЖ; показатели диастолической функции ЛЖ и ПЖ – ПикЕ, ПикА, отношение E/A, E', ВИР,

СДЛА, ДЗЛА; показатели сократительной способности – УО, ФВ ЛЖ, СтУк, СкФк МК, СкФк ТК. Показатели, характеризующие левые отделы сердца у пациентов с ХСН, в зависимости от наличия ДЖ, представлены в Таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1 – Эхокардиографические показатели левых отделов сердца у больных с ХСН по группе в целом в зависимости от наличия ДЖ

Показатели \ Группы	Дефицит железа	Без дефицита железа	Достоверность различий, р
	N=213	N=81	
АО, мм	33,05 ± 4,24	33,41 ± 4,79	>0,05
ПЗР ЛП, мм	40,00 (35,50 47,50)	38,00 35,00 43,00	0,047
КДР ЛЖ, мм	53,50 (50,00; 58,00)	53,00 (49,00;58,00)	>0,05
КСР ЛЖ, мм	35,00 (32,00; 39,00)	34,00 (31,00; 40,00)	>0,05
КДО ЛЖ, мл	131,39 ±33,80	135,78 ±41,43	>0,05
КСО ЛЖ, мл	60,00 (45,00; 70,00)	56,00 (40,00;80,00)	>0,05
МЖП, мм	10,00 (9,00; 11,00)	9,00 (8,00; 11,00)	>0,05
ЗСЛЖ, мм	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 11,00)	>0,05
ММЛЖ, г	200,00 (167,00; 249,00)	194,00 (169,00; 235,00)	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	110,00 (89,50; 130,00)	100,00 (89,00; 118,00)	>0,05
ИОТ	0,361 ± 0,072	0,362 ± 0,077	>0,05

Установлено, что у пациентов с ДЖ достоверно больше ПЗР ЛП, по сравнению с лицами без ДЖ. Остальные показатели не имеют значимых различий

Далее проведена оценка диастолических показателей, а также показателей правого желудочка у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ (Таблица 3.4.2).

Как видно из Таблицы, у пациентов с ДЖ выявлено достоверное увеличение ПЗР ПЖ и уменьшение скорости раннего диастолического движение медиальной части митрального кольца E' по данным тканевой доплерографии, по сравнению с лицами без ДЖ. Прочие показатели в исследуемых подгруппах не имеют достоверных отличий.

Таблица 3.4.2 – Показатели оценки диастолы и правого желудочка в зависимости от наличия ДЖ

Показатели \ Группы	Дефицит железа	Без дефицита железа	Достоверность различий, р
	N=213	N=81	
МК-ПикЕ, м/с	0,825± 0,371	0,843± 0,275	>0,05
МК-ПикА, м/с	0,728 ±0,378	0,787 ±0,293	>0,05
МК Е/А	0,82 (0,70;1,10)	1,00 (0,70;1,20)	>0,05
Е`, м/с	0,06 (0,06; 0,08)	0,08 (0,07;0,09)	0,010
Е/Е`	10,00 (8,00; 10,20)	10,00 (8,00; 12,25)	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	100,00 (90,00% 110,00)	100,00 (95,50; 115,00)	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,50 (0,44; 0,70)	0,50 (0,45; 0,70)	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,50 (0,40; 0,50)	0,60 (0,30;1,00)	>0,05
ТК Е/А	1,00 (0,80;1,00)	1,00 (0,90;1,0)	>0,05
СДЛА, мм рт ст	30,00 (25,00; 40,00)	29,50 (23,00; 36,00)	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	14,00 (12,00; 16,00)	14,00 (11,90;17,80)	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	28,00 (26,00; 30,00)	27,00 (24,00; 29,00)	0,010

Для оценки влияния ДЖ на сократительную функцию сердца проведено сопоставление показателей, отражающих сократительную способность миокарда ПЖ и ЛЖ при наличии и отсутствии ДЖ (Таблица 3.4.3).

Таблица 3.4.3 – Показатели сократительной способности сердца в зависимости от наличия ДЖ

Показатели \ Группы	Дефицит железа	Без дефицита железа	Достоверность различий, р
	N=213	N=81	
УО, мл	67,00 (50,00; 80,00)	64,00 (50,00; 80,00)	>0,05
ФВ ЛЖ, %	59,00 (51,00; 68,00)	60,00 (51,00; 67,00)	>0,05
СтУк, %	31,00± 7,94	30,82 ±7,88	>0,05
СкФк МК, м/с	0,074 ±0,016	0,076 ±0,015	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,115 ±0,021	0,121 ±0,020	0,043

Как видно, у пациентов с ДЖ имеет место достоверное снижение СкФк ТК, свидетельствующее о снижении продольной сократительной способности миокарда ПЖ.

Анализ показателей ЭХО-КГ у пациентов с ХСН по группе в целом в зависимости от стадии ХСН выявил достоверные различия ПЗР ЛП (Н-критерий 38,46, $p=0,000$), КДР ЛЖ (Н-критерий 20,71, $p=0,000$), КСР ЛЖ (Н-критерий 35,64, $p=0,000$), КДО ЛЖ (F-критерий 11,95, $p=0,000$), КСО ЛЖ (Н-критерий 31,02, $p=0,000$), ММЛЖ (Н-критерий 9,93, $p=0,000$), ИММЛЖ (Н-критерий 8,84, $p=0,012$), МК-ПикЕ (F-критерий 10,31, $p=0,000$), E` (Н-критерий 11,80, $p=0,002$), ПЗР ПЖ (Н-критерий 43,90, $p=0,000$), СДЛА (Н-критерий 58,41, $p=0,000$), ДЗЛА (Н-критерий 15,14, $p=0,000$), УО (Н-критерий 17,50, $p=0,000$), ФВ ЛЖ (Н-критерий 54,00, $p=0,000$), СтУк (F-критерий 21,67, $p=0,000$), СкФк МК (F-критерий 15,54, $p=0,000$), СкФк ТК (F-критерий 7,96, $p=0,000$).

Результаты межгрупповых сравнений исследованных показателей ЭХО-КГ у больных в зависимости от стадии ХСН по группе в целом представлены в Таблице 2.1 Приложения 2. Как видно, при нарастании стадии ХСН наблюдается прогрессивное увеличение КСО ЛЖ, МК-ПикЕ, СДЛА и снижение ФВ и СтУк. Кроме этого, при 3 стадии ХСН достоверно больше КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, ПЗР ПЖ и меньше E`, по сравнению с 2А и 2Б стадиями. При 3 стадии ХСН также достоверно выше ПЗР ЛП, КДР ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и меньше УО и СкФк ТК, по сравнению с 2А стадией. Наконец, при 3 и 2Б стадиях достоверно больше, чем при 2А стадии, ДЗЛА и меньше СкФк МК

Далее проведено сопоставление показателей ЭХО-КГ у пациентов с разной стадией ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ. Установлено, что в группе больных с ДЖ имеют место достоверные различия ПЗР ЛП (Н-критерий 23,53, $p=0,000$), КДР ЛЖ (Н-критерий 21,94, $p=0,000$), КСР ЛЖ (Н-критерий 28,39, $p=0,000$), КДО ЛЖ (F-критерий 12,19, $p=0,000$), КСО ЛЖ (Н-критерий 26,48, $p=0,000$), ИОТ (F-критерий 3,65, $p=0,027$), МК-ПикЕ (F-критерий 5,86, $p=0,003$), ПЗР ПЖ (Н-критерий 41,70, $p=0,000$), УО (Н-критерий 15,17, $p=0,000$), ФВ ЛЖ

(Н-критерий 38,17, $p=0,000$), СтУк (F-критерий 17,16, $p=0,000$). В группе пациентов без ДЖ выявлены различия ПЗР ЛП (Н-критерий 14,65, $p=0,000$), КСО ЛЖ (Н-критерий 12,38, $p=0,000$) и ФВ ЛЖ (Н-критерий 16,69, $p=0,000$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей крови железа при разных стадиях ХСН в группах с наличием и отсутствие ДЖ представлены в Таблице 2.2 Приложения 2.

Как видно из представленных данных, отличия при разных стадиях ХСН в подгруппах с ДЖ и без ДЖ в общем повторяют таковые по группе в целом, однако в подгруппе с ДЖ выявлено больше достоверных отличий более тяжелых стадий ХСН, по сравнению с более легкими.

Так, в подгруппе пациентов с ДЖ наблюдается прогрессивное увеличение при нарастании стадии ХСН КСР ЛЖ и снижение ФВ и СтУк. Кроме того, при ХСН 3 стадии достоверно больше, чем при 2А и 2Б стадии, КДР, КДО, КСО, МК-ПикЕ, ПЗР ПЖ, а ФВ ЛЖ и СтУк достоверно меньше. Помимо этого, у больных с 3 стадией ХСН с ДЖ достоверно больше ПЗР ЛП и меньше ИОТ и УО по сравнению с обследованными с 2А стадией ХСН. В подгруппе без ДЖ выявлено, что у пациентов с 2Б и 3 стадией ХСН достоверно больше, чем при 2А стадии, ПЗР ЛП и меньше ФВ ЛЖ. Кроме того, при 2Б стадии достоверно выше, чем при 2А стадии, КСО.

Сопоставление изученных показателей эхокардиографии в зависимости от наличия ДЖ при соответствующих стадиях ХСН показало, что у больных с ДЖ при наличии ХСН 2А стадии достоверно меньше, чем у обследованных без ДЖ, СкФк ТК, а при 2Б стадии ХСН с ДЖ достоверно меньше Е`.

Далее было проведено сравнение исследуемых показателей эхокардиографии по группе в целом в зависимости от ФК ХСН. Исследование показало наличие достоверных различий ПЗР ЛП (Н-критерий 34,30, $p=0,000$), КДР ЛЖ (Н-критерий 23,86, $p=0,000$), КСР ЛЖ (Н-критерий 32,88, $p=0,000$), КДО ЛЖ (F-критерий 14,51, $p=0,000$), КСО ЛЖ (Н-критерий 36,78, $p=0,000$), ММЛЖ (Н-критерий 12,51, $p=0,000$), ИММЛЖ (Н-критерий 12,80, $p=0,000$), МК-ПикЕ (F-

критерий 10,81, $p=0,000$), E' (Н-критерий 12,91, $p=0,000$), ПЗР ПЖ (Н-критерий 43,80, $p=0,000$), СДЛА (Н-критерий 65,40, $p=0,000$), ДЗЛА (Н-критерий 16,54, $p=0,000$), УО (Н-критерий 14,34, $p=0,000$), ФВ ЛЖ (Н-критерий 56,74, $p=0,000$), СтУк (F-критерий 17,03, $p=0,000$), СкФк МК (F-критерий 23,17, $p=0,000$), СкФк ТК (F-критерий 8,39, $p=0,000$).

Результаты межгрупповых сравнений исследованных показателей ЭХО-КГ у больных в зависимости от стадии ХСН по группе в целом представлены в Таблице 3.4.4.

Как видно из Таблицы 3.4.4, нарастание ФК ХСН сопровождается достоверным ухудшением параметров эхокардиографии. Так, от ФК2 к ФК4 отмечается увеличение ПЗР ЛП, КДР и КСР ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ, ПЗР ПЖ, как проявление ДКМП. Как и при нарастании стадии, утяжеление ФК ХСН характеризуется увеличением МК-ПикЕ, СДЛА и ДЗЛА и уменьшением E' . Помимо этого, все показатели сократительной способности миокарда ЛЖ и ПЖ при увеличении ФК ХСН также достоверно ухудшались.

Далее проведено сопоставление показателей ЭХО-КГ у пациентов с разным ФК ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ. Установлено, что в группе больных с ДЖ имеют место достоверные различия ПЗР ЛП (Н-критерий 21,32, $p=0,000$), КДР ЛЖ (Н-критерий 24,12, $p=0,000$), КСР ЛЖ (Н-критерий 23,51, $p=0,000$), КДО ЛЖ (F-критерий 12,79, $p=0,000$), КСО ЛЖ (Н-критерий 28,58, $p=0,000$), ИОТ (F-критерий 4,52, $p=0,011$), МК-ПикЕ (F-критерий 6,84, $p=0,001$), МК-ПикА (F-критерий 3,98, $p=0,021$), E' (Н-критерий 8,53, $p=0,014$), ПЗР ПЖ (Н-критерий 38,89, $p=0,000$), УО (Н-критерий 15,96, $p=0,000$), ФВ ЛЖ (Н-критерий 37,33, $p=0,000$), СтУк (F-критерий 12,86, $p=0,000$), СДЛА (Н-критерий 43,05, $p=0,000$), ДЗЛА (Н-критерий 8,13, $p=0,017$), СкФк МК (F-критерий =15,39, $p=0,000$), СкФк ТК (F-критерий 4,72, $p=0,010$). В группе пациентов без ДЖ выявлены различия ПЗР ЛП (Н-критерий 12,54, $p=0,001$), КСО ЛЖ (Н-критерий 13,26, $p=0,001$) и ФВ ЛЖ (Н-критерий 21,97, $p=0,000$), СтУк (F-критерий 4,87, $p=0,010$), СкФк МК (F-критерий 7,83, $p=0,000$).

Таблица 3.4.4 – Показатели ЭХО при разных ФК ХСН по группе в целом

Группы Показатели	ФК 2 N=105	ФК 3 N=142	ФК 4 N=47	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
АО, мм	33,16± 4,70	33,06± 4,24	33,36± 6,68	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	37,00 (33,00; 43,00)	39,00 (36,00; 45,00)	45,00 (42,00; 50,00)	0,011	0,001	0,001
КДР ЛЖ, мм	52,00 (49,00; 56,00)	53,00 (50,00; 58,00)	57,00 (54,00; 62,00)	0,046	0,001	0,004
КСР ЛЖ, мм	33,00 (30,00; 36,00)	35,00 (32,00; 40,00)	39,00 (34,00; 47,00)	0,001	0,001	0,013
КДО ЛЖ, мл	119,47 ±25,72	134,90± 36,86	154,33 ±40,98	>0,05	>0,05	>0,05
КСО ЛЖ, мл	47,00 (40,00; 60,00)	61,95 (46,50; 78,00)	80,50 (64,00; 107,00)	0,001	0,001	0,001
МЖП, мм	10,00 (8,00; 11,00)	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (8,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 11,00)	9,00 (8,00; 11,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	186,00 (152,00; 235,00)	198,00 (169,00; 249,00)	215,00 (189,00; 249,00)	>0,05	>0,001	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	99,00 (82,00; 118,00)	107,50 (90,00; 131,00)	114,00 (105,00; 130,00)	0,044	0,001	0,001
ИОТ	0,367 ±0,057	0,362± 0,076	0,342± 0,093	>0,05	>0,05	>0,05
МК-ПикЕ, м/с	0,770± 0,261	0,846± 0,355	1,081± 0,431	>0,05	>0,05	>0,05
МК-ПикА, м/с	0,810± 0,297	0,957± 0,403	0,532± 0,492	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	0,98 (0,70; 1,13)	0,80 (0,70; 1,20)	1,00 (0,71; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,07 (0,06; 0,09)	0,06 (0,06; 0,08)	0,05 (0,05; 0,06)	>0,05	>0,05	0,001
Е/е, м/с	10,00 (7,00; 12,00)	10,00 (8,00; 12,00)	10,00 (8,00; 12,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	98,50 (96,00; 110,00)	100,00 (90,00; 111,00)	98,50 (89,00; 120,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,50 (0,45; 0,76)	0,50 (0,44; 0,70)	0,40 (0,40; 0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,50 (0,45; 1,00)	0,50 (0,12; 0,50)	0,40 (0,40; 0,45)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	0,80 (0,80; 1,00)	1,00 (0,80; 1,00)	0,80 (0,80; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	27,00 (24,00; 28,00)	28,00 (23,00; 29,00)	31,50 (28,00; 34,00)	>0,05	>0,05	0,001
СДЛА, мм рт ст	26,00 (21,00; 30,00)	30,00 (26,00; 37,50)	43,50 (36,00; 54,50)	0,001	0,001	0,001
ДЗЛА, мм рт ст	12,00 (10,00; 14,20)	14,00 (12,00; 17,00)	16,40 (12,50; 18,50)	0,002	>0,05	0,001
УО, мл	70,00 (58,00; 80,00)	65,00 (50,00; 80,00)	60,00 (41,00; 75,00)	>0,05	0,014	0,001
ФВ ЛЖ, %	63,00 (58,00; 72,00)	59,00 (51,00; 67,00)	44,00 (35,00; 53,00)	0,001	0,001	0,001
СтУк, %	33,70± 7,25	30,51± 7,72	25,22± 6,93	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк МК, м/с	0,082± 0,013	0,071± 0,015	0,067 ±0,017	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,121± 0,020	0,117 ±0,017	0,105 ±0,028	>0,05	>0,05	>0,05

Результаты межгрупповых сравнений исследованных показателей ЭХО-КГ при разных ФК ХСН в группах с наличием и отсутствием ДЖ представлены в Таблице 2.3 Приложения 2. Как видно, при разных ФК ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ наблюдается динамика, сходная с таковой по группе в целом, однако в подгруппе с ДЖ выявлено изменение значительно большего числа показателей.

Так, в подгруппе с ДЖ наблюдается прогрессивное увеличение КДО, КСО ЛЖ, СДЛА и снижение ФВ и СкФк МК при нарастании ФК. Помимо этого, при 4 ФК ХСН при наличии ДЖ достоверно выше ПЗР ЛП, КДР, КСР, МК-ПикЕ, ПЗР ПЖ и меньше ИОТ, УО, СтУк, СкФк ТК, по сравнению с 2 ФК. Кроме того, при 4 ФК с ДЖ достоверно ниже, чем при 2 ФК, МК-Пика и Е' и выше ДЗЛА. В подгруппе без ДЖ при 3 и 4 ФК достоверно выше КСО и ниже ФВ и СкФк МК, по сравнению с 2ФК. Кроме того, при 4 ФК у больных без ДЖ достоверно выше ПЗР ЛП и ниже СтУк, по сравнению с 2 ФК. Сопоставление исследованных показателей в подгруппах больных с ДЖ и без ДЖ при соответствующих ФК выявило, что у больных с 3 ФК с ДЖ достоверно меньше Е'.

В Таблице 3.4.5 представлены эхокардиографические показатели в зависимости от пола обследуемых. Как видно, все показатели, характеризующие размеры полостей сердца, у мужчин достоверно выше. У женщин достоверно больше МК-ПикЕ. Остальные показатели не имели достоверных отличий.

Таблица 3.4.5 – Показатели эхокардиографии у пациентов с ХСН в зависимости от пола

Показатели \ Группы	Ж, N= 219	М, N= 75	Достоверность различий, р
	1	2	
АО, мм	32,27± 4,25	34,69 ±3,99	0,001
ПЗР ЛП, мм	38,00 (34,00; 43,00)	42,00 (38,00; 49,00)	0,001
КДР ЛЖ, мм	52,00 (49,00; 55,00)	58,00 (54,00; 62,00)	0,001
КСР ЛЖ, мм	34,00 (31,00; 38,00)	38,00 (34,00; 42,00)	0,001
КДО ЛЖ, мл	125,99± 37,24	149,87± 37,69	0,001
КСО ЛЖ, мл	50,00 (40,00; 69,50)	67,50 (50,00; 102,00)	0,001
МЖП, мм	9,00 (8,00; 11,00)	11,00 (9,00; 12,00)	0,002
ЗСЛЖ, мм	9,00 (9,00; 10,00)	10,00 (9,00; 11,00)	0,022

Продолжение таблицы 3.4.5

ММЛЖ, г	182,00 (152,00; 217,00)	244,00 (189,00; 276,00)	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	102,50 (83,00; 122,00)	112,00 (98,00; 137,00)	0,001
ИОТ	0,363 ± 0,071	0,352 ± 0,082	>0,05
МК-ПикЕ, м/с	0,878 ± 0,377	0,770 ± 0,272	0,047
МК-ПикА, м/с	0,719 ± 0,361	0,779 ± 0,343	>0,05
МК Е/А	0,99 (0,70; 1,21)	0,80 (0,70; 1,00)	>0,05
Е`	0,07(0,06; 0,08)	0,07 (0,06; 0,08)	>0,05
Е/е, м/с	10,00 (8,00; 12,00)	10,00 (8,00; 13,00)	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	100,00 (90,00; 110,00)	100,00 (98,00; 112,00)	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,50 (0,40; 0,70)	0,50 (0,50; 0,55)	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,50 (0,40; 0,55)	0,75 (0,40; 1,00)	>0,05
ТК Е/А	1,00 (0,71; 1,00)	0,80 (0,70; 1,00)	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	27,00 (24,00; 29,00)	28,00 (28,00; 32,00)	0,001
СДЛА, мм рт ст	30,00 (25,00; 40,00)	30,00 (23,00; 39,00)	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	14,00 (12,00; 17,00)	13,70 (12,00; 14,50)	>0,05
УО, мл	67,00 (50,00; 80,00)	68,00 (54,50; 84,00)	>0,05
ФВ ЛЖ, %	60,00 (52,00; 69,00)	57,00 (44,00; 64,00)	>0,05
СтУк, %	31,54 ±8,23	29,23 ±7,46	>0,05
СКФк МК, м/с	0,075 ±0,016	0,077 ± 0,016	>0,05
СКФк ТК, м/с	0,117 ± 0,019	0,121 ± 0,021	>0,05

Далее проведено сравнение показателей эхокардиографии у пациентов разного пола в зависимости от наличия ДЖ (Таблица 2.4 Приложения 2).

Как видно из данных, представленных в Таблице, 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 Е` и МК Е/А. При сравнении параметров эхокардиографии у мужчин и женщин в подгруппах с ДЖ и без ДЖ выявлены отличия, сходные с таковыми по группе в целом. В частности, в подгруппе без ДЖ установлено, что у женщин достоверно меньше КДР, КДО, ИММЛЖ, СкФк МК и СкФк ТК и больше ИОТ и СДЛА. В подгруппе с ДЖ у женщин достоверно меньше АО, ПЗР ЛП, КДР, КСР, КДО, КСО, МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ и ПЗР ПЖ.

Сопоставление показателей эхокардиографии у пациентов с ХСН разного возраста по группе в целом выявило достоверные различия ИОТ (F-критерий 4,48, p=0,012) и СДЛА (H-критерий 9,97, p=0,006). Результаты межгрупповых

сравнений исследованных показателей ЭХО-КГ у больных разного возраста по группе в целом представлены в Таблице 3.4.6.

Таблица 3.4.6 – Эхокардиографические показатели у пациентов в зависимости от возраста

Группы Показатели	49-64, N=21	65-74, N=142	≥75, N=131	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
АО, мм	31,73± 3,76	33,30 ±4,75	32,67± 3,82	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	38,00 (34,00; 48,00)	39,00 (35,00; 45,00)	40,00 (35,00; 45,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КДР ЛЖ, мм	56,00 (50,00; 62,00)	53,00 (50,00; 56,50)	53,50 (50,00; 58,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КСР ЛЖ, мм	36,00 (30,00; 49,00)	33,00 (30,00; 37,00)	36,00 (33,00; 39,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КДО ЛЖ, мл	146,86 ± 47,42	130,91 ± 36,33	131,50 ±40,06	>0,05	>0,05	>0,05
КСО ЛЖ, мл	74,50 (47,50; 117,50)	50,00 (40,00; 70,00)	60,00 (44,00; 71,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	9,00 (8,00; 10,00)	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	187,00 (158,00; 231,00)	199,50 (169,50; 242,00)	188,50 (160,00; 241,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	98,00 (87,00; 108,00)	108,00 (89,00; 126,50)	104,50 (88,00; 127,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОТ	0,318 ± 0,067	0,370± 0,077	0,356 ±0,070	0,024	>0,05	>0,05
МК-ПикЕ	0,798 ± 0,265	0,844 ± 0,321	0,866 ±0,407	>0,05	>0,05	>0,05
МК-ПикА	0,695 ± 0,249	0,745 ±0,365	0,728 ±0,365	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	1,00 (0,78; 1,22)	0,90 (0,70; 1,11)	0,80 (0,67; 1,15)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,07 (0,07; 0,08)	0,07 (0,06; 0,08)	0,07 (0,06; 0,08)	>0,05	>0,05	>0,05
Е/Е`	9,20 (7,00; 10,00)	10,00 (8,00; 12,00)	10,00 (9,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	118,00 (89,00; 120,00)	100,00 (90,00; 110,00)	100,00 (90,50; 112,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,45 (0,38; 0,50)	0,50 (0,40; 0,70)	0,52 (0,50; 0,80)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,57 (0,45; 0,70)	0,50 (0,40; 0,55)	0,45 (0,50; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	0,86 (0,71; 1,00)	1,00 (0,70; 1,00)	1,00 (0,80; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СДЛА, мм рт ст	28,00 (22,00; 35,00)	29,00 (22,00; 36,00)	30,00 (27,00; 45,00)	>0,05	>0,05	0,010
ДЗЛА, мм рт ст	14,00 (11,60; 17,15)	12,85 (10,00; 17,00)	14,00 (13,00; 17,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	28,00 (24,00; 29,00)	28,00 (26,00; 30,00)	28,00 (25,00; 29,00)	>0,05	>0,05	>0,05

Продолжение таблицы 3.4.6

УО, мл	56,00 (42,00; 65,00)	50,50 (44,50; 75,00)	68,00 (52,00; 80,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ ЛЖ, %	62,00 (58,00; 70,00)	68,50 (52,00; 81,50)	59,50 (48,50; 66,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СтУк, %	28,81±7,97	31,85± 8,52	30,21±7,49	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк МК, м/с	0,077± 0,013	0,077 ±0,015	0,073± 0,017	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,121 ±0,018	0,118 ±0,021	0,112 ±0,018	>0,05	>0,05	>0,05

В группе пациентов 65-74 лет отмечается достоверное увеличение ИОТ, по сравнению с лицами более молодого возраста. У пациентов в возрасте 75 лет и старше достоверно выше СДЛА по сравнению с лицами 65-74 лет.

Сопоставление показателей эхокардиографии у пациентов разного возраста в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ выявило единственное достоверное различие СДЛА (Н-критерий 8,80, $p=0,012$) в подгруппе без ДЖ.

Результат межгрупповых сравнений по данному показателю представлен в таблице 2.5 Приложения 2. В частности, установлено, что у пациентов без ДЖ старше 75 лет достоверно выше СДЛА, по сравнению с лицами без ДЖ 65-74 лет. При сравнении показателей эхокардиографии у лиц с ДЖ и без ДЖ в одинаковых возрастных группах выявлено, что у пациентов 65-74 лет с ДЖ достоверно больше ПЗР ПЖ, по сравнению с лицами такого же возраста без ДЖ.

Сравнение показателей эхокардиографии в зависимости от ФВ по группе в целом выявило достоверные различия ПЗР ЛП (Н-критерий 33,13, $p=0,000$), КДР ЛЖ (Н-критерий 48,94, $p=0,000$), КСР ЛЖ (Н-критерий 93,09, $p=0,000$), КДО ЛЖ (F-критерий 31,36, $p=0,000$), КСО ЛЖ (Н-критерий 63,31, $p=0,000$), ИОТ (F-критерий 14,15, $p=0,000$), МК-ПикЕ (F-критерий 7,78, $p=0,000$), ПЗР ПЖ (Н-критерий 31,83, $p=0,002$), СДЛА (Н-критерий 37,35, $p=0,000$), ДЗЛА (Н-критерий 21,26, $p=0,000$), УО (Н-критерий 31,13, $p=0,000$), ФВ ЛЖ (Н-критерий 152,00, $p=0,000$), СтУк (F-критерий 66,99, $p=0,000$), СкФк МК (F-критерий 33,95, $p=0,000$), СкФк ТК (F-критерий 12,95, $p=0,000$). Результаты межгрупповых

сравнений исследованных показателей у больных в зависимости от величины ФВ по группе в целом представлены в Таблице 3.4.7.

Таблица 3.4.7 – Эхокардиографические показатели в зависимости от типа ХСН по ФВ

Группы Показатели	ХСНсФВ, N=227	ХСНпФВ, N=38	ХСНнФВ N=29	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
АО, мм	32,69 ±4,29	33,51 ± 3,56	33,75 ± 5,28	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	38,00 (34,00; 43,00)	43,00 (40,00;49,00)	45,00 (40,00; 50,00)	0,001	0,001	>0,05
КДР ЛЖ, мм	52,00 (49,00; 56,00)	57,00 (54,00; 61,00)	63,00 (55,00; 65,00)	0,001	0,001	>0,05
КСР ЛЖ, мм	33,00 (30,00; 36,00)	40,00 (38,00; 45,00)	44,00 (41,00; 49,00)	0,001	0,001	>0,05
КДО ЛЖ, мл	120,00 (102,00; 141,00)	154,00 (130,00; 180,50)	166,00 (118,00; 212,00)	0,001	0,001	>0,05
КСО ЛЖ, мл	47,00 (40,00; 62,00)	84,00 (64,50; 102,00)	90,00 (69,00; 149,00)	0,001	0,001	>0,05
ЗСЛЖ, мм	10,00 (9,00; 11,00)	9,00 (8,00; 10,00)	9,00 (8,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	188,00 (159,00; 233,00)	203,00 (180,00; 261,00)	220,00 (187,00; 262,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	104,00 (86,00; 122,00)	111,00 (95,00; 137,00)	111,00 (94,00; 134,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОТ	0,373 ± 0,061	0,321 ± 0,075	0,321 ± 0,110	0,001	0,001	>0,05
МК-ПикЕ, м/с	0,801 ± 0,340	1,029 ± 0,387	1,001 ± 0,332	0,001	0,001	>0,05
МК-ПикА, м/с	0,749 ± 0,351	0,723 ± 0,341	0,461 ± 0,405	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	0,90 (0,70; 1,10)	1,00 (0,80; 1,60)	0,90 (0,50; 1,20)	>0,05	>0,05	>0,05
Е', м/с	0,07 (0,06; 0,08)	0,06 (0,06; 0,08)	0,05 (0,05; 0,06)	>0,05	>0,05	>0,05
Е/Е'	10,00 (8,00; 10,20)	10,00 (8,00; 13,00)	13,00 (8,00; 16,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	100,00 (90,00; 110,00)	100,00 (86,50; 123,00)	110,00 (92,50; 128,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,50 (0,40; 0,70)	0,47 (0,44; 0,50)	0,70 (0,60; 0,75)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,50 (0,40; 0,60)	0,41 (0,12; 0,70)	0,40 (0,40;0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	0,90 (0,90; 1,00)	1,00 (0,71; 1,00)	0,90 (0,90; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СДЛА, мм рт ст	28,00 (23,00; 35,00)	40,00 (30,00; 48,00)	40,00 (30,00; 53,00)	0,001	0,001	>0,05

Продолжение таблицы 3.4.7

ДЗЛА, мм рт ст	13,70 (11,00; 15,00)	16,50 (13,70; 19,70)	17,50 (15,70; 22,50)	0,020	0,001	>0,05
ПЗР ЛЖ, мм	27,00 (24,00; 28,00)	30,00 (27,00; 33,00)	31,00 (28,00; 34,00)	0,001	0,001	>0,05
УО, мл	70,00 (59,50; 82,00)	50,50 (44,50; 75,00)	48,00 (40,00; 61,00)	0,001	0,001	>0,05
ФВ ЛЖ, %	62,00 (58,00; 70,00)	44,00 (43,00; 48,00)	34,50 (31,00; 38,00)	0,001	0,001	>0,05
СтУк, %	32,00 (29,00; 39,00)	23,00 (22,00; 25,00)	20,50 (17,00; 23,00)	0,001	0,001	>0,05
СкФк МК, м/с	0,079 ± 0,014	0,063 ± 0,014	0,058 ± 0,012	0,001	0,001	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,122 ± 0,017	0,108 ± 0,021	0,105 ± 0,023	0,001	0,001	>0,05

Как видно из данных, представленных в Таблице 3.4.7, у пациентов с ХСНпФВ и ХСНнФВ достоверно выше, по сравнению с больными с ХСНсФВ, показатели размеров полостей сердца – ПЗР ЛП, КДР и КСР ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ, ПЗР ПЖ, а также МК-ПикЕ, СДЛА и ДЗЛА и меньше ИОТ, УО, ФВ, СтУк, СкФк МК и СкФк ТК.

Далее показатели эхокардиографии у пациентов с разной ФВ были сопоставлены в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ. Установлено, что в группе больных с ДЖ имеют место достоверные различия ПЗР ЛП (Н-критерий 17,19, $p=0,000$), КДР ЛЖ (Н-критерий 33,85, $p=0,000$), КСР ЛЖ (Н-критерий 70,17, $p=0,000$), КДО ЛЖ (F-критерий 21,99, $p=0,000$), КСО ЛЖ (Н-критерий 46,98, $p=0,000$), ИОТ (F-критерий 14,11, $p=0,000$), МК-ПикЕ (F-критерий 4,06, $p=0,019$), ПЗР ПЖ (Н-критерий 24,24, $p=0,000$), СДЛА (Н-критерий 20,87, $p=0,000$), УО (Н-критерий 29,44, $p=0,000$), ФВ ЛЖ (Н-критерий 110,28, $p=0,000$), СтУк (F-критерий 41,98, $p=0,000$), СкФк МК (F-критерий 22,01, $p=0,000$) и СкФк ТК (F-критерий 9,23, $p=0,000$). В группе без ДЖ выявлены достоверные различия ПЗР ЛП (Н-критерий 18,14, $p=0,000$), КДР ЛЖ (Н-критерий 14,86, $p=0,000$), КСР ЛЖ (Н-критерий 23,49, $p=0,000$), КДО ЛЖ (F-критерий 9,11, $p=0,000$), КСО ЛЖ (Н-критерий 16,43, $p=0,000$), ПЗР ПЖ (Н-критерий 11,97, $p=0,002$), СДЛА (Н-критерий 17,89, $p=0,000$), ДЗЛА (Н-критерий 16,12, $p=0,000$), ФВ ЛЖ (Н-критерий 41,25, $p=0,000$), СтУк (F-критерий 26,59, $p=0,000$), СкФк МК (F-критерий 12,58,

$p=0,000$). Результаты межгрупповых сравнений исследованных показателей при разной ФВ в группах с наличием и отсутствием ДЖ представлены в Таблице 2.6 Приложения 2.

Как видно из данных, представленных в Таблице 2.6, динамика показателей эхокардиографии при снижении ФВ ЛЖ в подгруппах с ДЖ и без ДЖ сходна с таковой по группе в целом и между собой, однако в подгруппе с ДЖ она выражена больше. Особенно следует отметить прогрессивное снижение показателей сократительной способности при уменьшении ФВ у больных с ДЖ – УО, ФВ, СтУк. Кроме того, в подгруппе с ДЖ у больных с ХСНпФВ и ХСНнФВ достоверно больше, по сравнению с пациентами с ХСНсФВ, ПЗР ЛП, КДР, КСР, КДО, КСО, СДЛА и меньше ИОТ, СкФк МК и СкФк ТК. Помимо этого, у больных с ХСНнФВ с ДЖ достоверно больше, чем при ХСНсФВ, ПЗР ПЖ, а у пациентов с ХСНпФВ достоверно больше, чем при ХСНсФВ, МК-ПикЕ.

В подгруппе без ДЖ у больных с ХСНнФВ и ХСНпФВ достоверно больше КСР, КСО, ДЗЛА и меньше ФВ и СтУк, по сравнению с пациентами с ХСНсФВ. Помимо этого, у лиц без ДЖ с ХСНнФВ достоверно больше ПЗР ЛП, КДР, КДО, СДЛА и меньше СкФк МК, по сравнению с ХСНсФВ. Достоверных отличий исследованных параметров эхокардиографии, при наличии и отсутствии ДЖ при аналогичной ФВ, не установлено.

По группе в целом установлены достоверные положительные корреляции между показателями эхокардиографии и биохимическими показателями: РРТР и МЖП (0,43), РРТР и ИММЛЖ (0,46), РРТР и ММЛЖ (0,45). Данные корреляции свидетельствуют, что, чем выше уровень РРТР, тем больше гипертрофия левого желудочка. Кроме того, установлена отрицательная корреляция между уровнем ферритина и МК-ПикЕ (-0,34).

Помимо этого, установлены достоверные коррелятивные связи между параметрами эхокардиографии и клиническими показателями, в частности, положительные корреляции: ШОКС и КСР (0,32), ШОКС и КДО (0,34), ШОКС и КСО (0,37), ШОКС и СДЛА (0,49), ОА и СДЛА (0,35), ФА и СДЛА (0,36), ПА и

СДЛА (0,48), СМ и СДЛА (0,41), ПС и СДЛА (0,40), СА и СДЛА (0,73), тревога и СДЛА (0,31), ШОКС и ДЗЛА (0,36), Т6М и ФВ (0,47), Т6М и СкФк ТК (0,32), ШОКС и ПЖ (0,38), ОА и ПЖ (0,30), ФА и ПЖ (0,32), ПА и ПЖ (0,37), СМ и ПЖ (0,32), ПС и ПЖ (0,36), СА и ПЖ (0,33), Т6М и СкФк МК (0,46), а также достоверные отрицательные корреляции: СМ и ФВ (-0,46), ПС и ФВ (-0,48), СА и ФВ (-0,38), Т6М и ДЗЛА (-0,36), Т6М и КСР (-0,34), Т6М и КДО (-0,35), Т6М и КСО (-0,32), ШОКС и ФВ (-0,41), Т6М и СДЛА (-0,53), ОА и ФВ (-0,43), ФА и ФВ (-0,45), ПА и ФВ (-0,38), тревога и ФВ (-0,32), Т6М и ПЖ (-0,39), ШОКС и СкФк МК (-0,39), тревога и УО (-0,32).

Резюме

Проведенное исследование показало, что дефицит железа является частой коморбидной патологией у больных с ХСН – в нашем исследовании ДЖ установлен у 72,4% обследованных больных. Анемия 1 степени диагностирована у 66 пациентов: у 53 больных в группе с ДЖ (25% от группы) и у 13 человек в группе без ДЖ (16%, $p > 0,05$). У больных с дефицитом железа наблюдается достоверное снижение уровня сывороточного железа, ферритина и КНТЖ и повышение концентрации растворимых рецепторов трансферрина, а также уровня гепсидина, ИЛ6 и эритропоэтина, по сравнению с пациентами без ДЖ.

Нарастание тяжести ХСН (стадии и особенно ФК) способствует ухудшению параметров обмена железа: снижению уровня железа, ферритина, КНТЖ и повышению концентрации РРТР. Данная динамика определяется при анализе по группе больных в целом и отдельно в подгруппе пациентов с ДЖ. Кроме того, при утяжелении ХСН одновременно наблюдается нарастание уровня маркеров воспаления – вчСРБ, ИЛ6 и гепсидина, причем, увеличение концентрации провоспалительных маркеров при утяжелении ХСН определяется как по группе в целом, так и отдельно в подгруппах больных с ДЖ и без ДЖ. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что 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.

У женщин концентрация ферритина, т.е. запасов железа, ниже, чем у мужчин. У больных в возрасте 75 лет и старше достоверно ниже, чем у пациентов в возрасте 49-64 года, уровень ферритина и выше концентрация гепсидина. При наличии ДЖ в соответствующих возрастных подгруппах выше, чем у больных без ДЖ, уровень маркеров воспаления: в возрастной группе 49-64 года – ИЛ6, а в группе 75 лет и старше – гепсидина. По мере снижения ФВ, как по группе в целом, так и отдельно в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ, наблюдается нарастание уровня маркера воспаления ИЛ6, однако концентрация гепсидина у больных с ДЖ достоверно выше.

По мере снижения ФВ наблюдается снижение уровня железа и нарастание уровня маркеров воспаления, что особенно выражено в группе с ДЖ. Установлена достоверная прямая корреляция между концентрацией NT-proBNP и уровнем гепсидина, подтверждающая, что, чем больше тяжесть сердечной недостаточности, тем выше продукция такого маркера воспаления, как гепсидин, который способствует депонированию железа в макрофагальной системе. Кроме того, установлены достоверные корреляции, свидетельствующие, что, чем выше концентрация гепсидина, тем ниже уровень ферритина и КНТЖ и выше содержание РРТР.

Функциональная активность по Т6М и КЖ у больных с ХСН с ДЖ достоверно меньше, а выраженность клинических проявлений по ШОКС, астении, тревоги и депрессии больше, чем у пациентов без ДЖ. Нарастание тяжести ХСН (увеличение стадии, ФК, снижение ФВ) сопровождается снижением физической работоспособности и нарастанием клинических проявлений по шкале ШОКС, астении и депрессии. Сопутствующий ДЖ усугубляет клинические проявления ХСН при соответствующих стадиях, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, а также в возрастной группе моложе 75 лет. Негативное влияние ДЖ особенно выражено в подгруппах пациентов мужского пола и/или с ХСНсФВ. Установлены

достоверные корреляции, свидетельствующие, что нарушение обмена железа взаимосвязано с ухудшением клинических проявлений ХСН. В частности, выявлены отрицательные корреляции между уровнем Fe и ОА, ФА и СА, концентрацией ферритина и всеми показателями астении, уровнем тревоги и баллами ШОКС, а также положительные корреляции между содержанием РРТР и всеми показателями астении, уровнем тревоги и баллами ШОКС. Кроме того, установлены достоверные корреляции между показателями воспаления и клиническими параметрами. Так, для гепсидина выявлены положительные корреляции со всеми проявлениями астении и уровнем тревоги и отрицательная корреляция с Т6М; для ИЛ6 выявлена положительная корреляция с баллами ШОКС и отрицательная – с Т6М; для вчСРБ установлена положительная корреляция с ШОКС) и отрицательная – с Т6М.

Наращение тяжести ХСН (увеличение стадии и ФК, снижение ФВ) сопровождается достоверным ухудшением показателей общего анализа крови: снижением уровня HGB, HCT, MCH MCHC и нарастанием показателей анизоцитоза. ДЖ при соответствующих стадиях и ФК ХСН способствует еще большему ухудшению данных показателей общего анализа крови. 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 отрицательные корреляции средней силы между количеством эритроцитов и уровнем ИЛ6 и NT-proBNP, уровнем гемоглобина и уровнем ИЛ6, РРТР, NT-proBNP, гематокритом и NT-proBNP, MCV и РРТР, MCH и РРТР, MCHC и уровнем ИЛ6 и положительные корреляции между уровнем гемоглобина и КНТЖ, величиной RDW-CV и уровнем ИЛ6, вчСРБ, уровнем эритропоэтина, NT-proBNP.

ДЖ по группе в целом оказывает негативное влияние на эхокардиографические показатели у пациентов с ХСН, в частности, у больных с ДЖ достоверно выше ПЗР ЛП и ПЗР ПЖ и ниже E' и СкФк ТК, по сравнению с пациентами без ДЖ.

При нарастании тяжести ХСН (стадии и ФК), как по группе в целом, так и отдельно в подгруппах больных 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. Кроме того, в отличие от больных с ДЖ, 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. Помимо этого, выявлено, что при наличии ДЖ у больных с ХСН 2А стадии достоверно меньше, чем у обследованных такой же стадии без ДЖ, С_{кФк} ТК, при 2Б стадии у пациентов с ХСН с ДЖ достоверно меньше E, а у больных с ДЖ с 3 ФК достоверно меньше E', по сравнению с пациентами с 3 ФК без ДЖ.

У мужчин с ДЖ, по сравнению с мужчинами без ДЖ, достоверно выше ПЗР ЛП, ПЗР ПЖ и СДЛА и ниже С_{кФк} ТК. У женщин с ДЖ, в отличие от женщин без ДЖ, ниже E' и 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 достоверная положительная корреляция между уровнем РРТР и гипертрофией левого желудочка и отрицательная корреляция между концентрацией ферритина и МК-ПикЕ.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

4.1. Роль отдельных факторов риска в развитии дефицита железа

На развитие дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью могут оказывать влияние разнообразные факторы, роль которых в настоящее время не до конца изучена.

С целью изучения влияния разнообразных факторов риска на развитие ДЖ у пациентов с ХСН проведено сравнение исследуемых показателей с в группах с наличием ДЖ (213 человек, средний возраст – $72,03 \pm 8,06$ года, 53 мужчин и 160 женщин) и его отсутствием (81 больной – без ДЖ, средний возраст – $69,29 \pm 9,51$ года, 30 мужчин и 51 женщина).

Исследуемые группы сравнивались по различным блокам параметров. Первый блок представляли антропометрические параметры (вес, рост, индекс массы тела) и возраст пациентов. Вторую группу составили показатели оценки тяжести ХСН – стадия, функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, длительность ХСН, данные ШОКС, Т6М. В третий блок вошли параметры коморбидных ХСН состояний (наличие, стаж и степень тяжести) – ГБ, различных форм ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма), дилатационной кардиомиопатии, сахарного диабета II типа (СД2), хронической болезни почек (ХБП) – (стадия, скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ). Отдельный блок сопоставлений посвящен лекарственному анамнезу для исключения возможных побочных эффектов некоторых групп лекарственных препаратов. Все обследованные пациенты получали лечение в соответствии с национальными рекомендациями: ИАПФ или блокаторы рецепторов

ангиотензина-2, бета-адреноблокаторы, мочегонные, ААГ, ПОАК. Учитывали прием данных групп препаратов в течение более 1 года.

Еще один блок оцениваемых параметров представлен рутинными лабораторными показателями: уровень общего белка, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина, креатинина, общего холестерина, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицеридов. Следующую группу сопоставляемых параметров составили биохимические показатели: концентрация железа, трансферрина, ферритина, КНТЖ, РРТР, вчСРБ, ИЛ6, гепсидин, эритропоэтин. Последняя группа сравниваемых показателей включала параметры эхокардиографии.

В Таблице 4.1.1 представлены количественные показатели, по которым получены достоверные отличия.

Как видно из данных, представленных в Таблице 4.1.1, у больных с ХСН и дефицитом железа, в отличие от пациентов без ДЖ, больше возраст, стаж ГБ, ИБС, СД, баллы по ШОКС, уровень РРТР, гепсидина, эритропоэтина, размеры левого предсердия и правого желудочка, выраженность тревоги, депрессии и астении. Одновременно у больных с ДЖ были достоверно меньше вес, концентрация в крови Fe, FER, HGB, КНТЖ, HCT, MCV, MCH, цветовой показатель, уровень в крови общего белка, общего холестерина, триглицеридов, протромбиновый индекс, МК-Пика и СкФк ТК.

Таблица 4.1.1 – Основные количественные показатели, демонстрирующие различия в группах пациентов с ДЖ и без ДЖ

Показатели	Без ДЖ, N=81 M±SE	ДЖ, N=213 M±SE	Достоверность различий, p
Возраст, лет	69,29±9,51	72,07±7,39	0,010
Вес, кг	82,02±0,97	76,85±0,63	0,030
Стаж ГБ, лет	10,52±5,44	11,99±5,52	0,047
ИБС: стенокардия, стаж, лет	6,48±3,59	7,57±4,09	0,043
Стаж СД2, лет	4,88±3,17	5,93±4,05	0,044
Т6М, м	262,55±8,90	214,54±4,78	0,008

Продолжение таблицы 4.1.1

Показатели	Без ДЖ, N=81 M±SE	ДЖ, N=213 M±SE	Достоверность различий, p
ШОКС, баллы	5,87±0,27	6,62±0,18	0,028
РРТР, нмоль/л	21,79±3,62	35,69±4,36	0,049
Fe, мкмоль/л	19,88±0,71	14,78±0,46	0,001
FER, мг/л	178,19±8,47	56,93±2,48	0,001
КНТЖ, %	40,85±1,14	28,08±0,92	0,001
Гемоглобин, г/л	137,54±1,74	129,28±1,21	0,001
Гематокрит, %	39,24±0,59	37,13±0,35	0,002
MCV, фл	86,55±0,60	83,29±0,61	0,041
MCH, пг	30,20±0,24	29,03±0,22	0,003
Цветовой показатель, ед	0,90±0,00	0,87±0,00	0,016
Протромбиновый индекс, %	88,22±0,97	83,85±0,89	0,043
Общий белок, г/л	74,41±0,69	69,54±0,66	0,037
Триглицериды, ммоль/л	2,06±0,15	1,62±0,06	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,86±0,20	5,13±0,11	0,040
ПЗР ЛП, мм	37,88±0,90	44,33±1,00	0,037
ПЗР ПЖ, мм	26,63±0,38	28,17±0,31	0,006
МК-Пика, м/с	0,54±0,06	0,39±0,03	0,034
СкФк ТК, м/с	0,12±0,00	0,11±0,00	0,027
ОА, балл	12,84±0,42	13,98±0,27	0,030
ФА, балл	13,08±0,44	14,51±0,27	0,006
ПА, балл	12,01±0,46	13,35±0,28	0,014
СМ, балл	10,83±0,35	12,19±0,24	0,003
ПС, балл	9,37±0,39	10,77±0,29	0,010
СА, балл	58,15±1,87	64,82±1,23	0,004
Тревога, балл	6,40±0,43	7,66±0,27	0,016
Депрессия, балл	7,37±0,54	8,90±0,28	0,008
Гепсидин, нг/мл	0,23±0,18	0,29±0,21	0,035
Эритропоэтин, МЕ/мл	15,76±8,40	17,89±7,83	0,024

Проведено также сравнение исследуемых групп по категориальным признакам. Результаты сравнения категориальных показателей, по которым получены достоверные отличия в группах пациентов с ДЖ и без ДЖ представлены в Таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2 – Частота встречаемости IIб-III стадий ХСН, 3-4 ФК ХСН, ХБП 3а-3б стадий и доли больных, получавших ИАПФ, антиагреганты, антикоагулянты в анамнезе более 1 года у больных с ХСН с ДЖ и без ДЖ

Показатели	Без ДЖ, N=81 M±SE	ДЖ N=213 M±SE	Достоверность различий, p
ХСН, стадия по Василенко-Стражеско IIб-III	44%	58%	0,047
ХСН, ФК по NYHA 3-4	54%	68%	0,042
ХБП 3А-3Б по СКД-ЕРІ	35%	49%	0,044
ИАПФ в анамнезе более 1 года	72%	85%	0,025
ААГ в анамнезе более 1 года	39%	51%	0,047
ПОАК в анамнезе более 1 года	22%	39%	0,020

Как видно из данных, представленных в Таблице 4.1.2, достоверно большая часть больных с ДЖ имела IIб-III стадии ХСН, 3-4 ФК ХСН и 3А-3Б стадии ХБП. Кроме того, достоверно большие доли больных этой группы получали ИАПФ, антиагреганты и пероральные антикоагулянты в анамнезе более 1 года.

В ходе следующего этапа работы были изучены корреляционные зависимости исследованных показателей с наличием дефицита железа с определением коэффициента корреляции гамма (γ).

Показатели, по которым установлен достоверный коэффициент корреляции гамма представлены в Таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3 – Показатели, по которым установлен достоверный коэффициент корреляции гамма с ДЖ и направленность отличий в группе больных с ХСН с дефицитом железа, по сравнению с группой без ДЖ

Показатели	Направленность отличия в группе с ДЖ по сравнению с группой без ДЖ		Коэффициент корреляции гамма с ДЖ, γ	
	Направленность	P	γ	P
Возраст, лет	↑	0,010	0,381	0,001
Вес, кг	↓	0,030	-0,173	0,008
ХСН стадия	↑	0,047	0,363	0,001
ХСН ФК	↑	0,042	0,358	0,001
Стаж ГБ, лет	↑	0,047	0,498	0,007
Стаж СД2, лет	↑	0,043	0,469	0,003
ХБП, стадия	↑	0,044	0,394	0,015
ИАПФ в анамнезе более 1 года	↑	0,025	0,423	0,002
ААГ в анамнезе более 1 года	↑	0,047	0,403	0,006
ПОАК в анамнезе более 1 года	↑	0,020	0,404	0,003
Гепсидин, нг/мл	↑	0,035	0,641	0,001
Эритропоэтин, МЕ/мл	↑	0,024	0,451	0,001
Железо, мкмоль/л	↓	0,000	-0,427	0,001
Гемоглобин, г/л	↓	0,000	-0,294	0,001
Гематокрит, %	↓	0,002	-0,246	0,001
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	↓	0,003	-0,226	0,001
Цветовой показатель, ед	↓	0,016	-0,183	0,004
Триглицериды, ммоль/л	↓	0,001	-0,403	0,005
Общий холестерин, ммоль/л	↓	0,040	-0,157	0,015
Правый желудочек, размер, мм	↑	0,006	0,217	0,002
МК-пика, м/с	↓	0,034	-0,440	0,006

Продолжение таблицы 4.1.3

Показатели	Направленность отличия в группе с ДЖ по сравнению с группой без ДЖ		Коэффициент корреляции гамма с ДЖ, γ	
	Направленность	P	γ	P
ФА, балл	↑	0,006	0,346	0,001
ПА, балл	↑	0,014	0,347	0,001
СМ, балл	↑	0,003	0,230	0,001
ПС, балл	↑	0,010	0,190	0,005
СА, балл	↑	0,004	0,418	0,001
Тревога, балл	↑	0,016	0,207	0,002
Депрессия, балл	↑	0,008	0,421	0,001
Примечание – ↑ - более высокий показатель в группе с ДЖ; ↓ - более низкий показатель в группе с ДЖ.				

Как видно из Таблицы 4.1.3, установлены достоверные положительные коэффициенты корреляции гамма между наличием дефицита железа и возрастом, стадией и ФК ХСН, стажем ГБ, СД, стадией ХБП, наличием анамнеза использования более 1 года ИАПФ, антиагрегантов, антикоагулянтов, уровнем гепсидина, эритропоэтина, размером правого желудочка, выраженностью тревоги, депрессии и астении (суммарной и отдельных проявлений). Помимо этого, установлены достоверные отрицательные корреляции между наличием ДЖ и концентрацией в крови железа, гемоглобина, КНТЖ, гематокритом, средним содержанием гемоглобина в эритроците, цветовым показателем, уровнем триглицеридов, общего холестерина, максимальной скоростью позднего пика диастолического расслабления (МК-пик А).

На основании Таблицы 4.1.3 далее было проведено сопоставление показателей, имеющих достоверные корреляции с наличием ДЖ, и параметров, по которым были установлены отличия в группах больных с ДЖ и без ДЖ.

Такая перекрестная проверка показала, что по всем показателям, имеющим достоверные корреляции с ДЖ, выявлены и достоверные отличия в подгруппах больных с ДЖ и без ДЖ. Таким образом, были определены 29 показателей, для которых двумя методами статистики установлена достоверная ассоциация с ДЖ.

В частности, к таким показателям относятся возраст, антропометрические данные, тяжелая стадия и высокий функциональный класс ХСН, длительность стажа ГБ, СД 2 типа, более тяжелая стадия ХБП, анамнез приема больше 1 года ИАПФ, антиагрегантов, антикоагулянтов, увеличение размера правого желудочка и уменьшение времени позднего диастолического наполнения. Кроме того, с дефицитом железа у больных с ХСН также ассоциированы более тяжелые проявления астении, тревоги и депрессии и некоторые лабораторные показатели: меньшие уровни железа, гемоглобина, гематокрита, КНТЖ, глюкозы, общего белка, общего холестерина, триглицеридов, среднего объема эритроцитов и большая концентрация гепсидина и эритропоэтина. Различия уровня и коэффициентов корреляции ферритина и КНТЖ в данном анализе не учитывались, поскольку величины данных показателей являются критериями диагностики ДЖ.

Далее с целью оценки вероятности развития ДЖ при наличии каких-либо из выделенных 29 факторов, показавших ассоциацию с ДЖ, были рассчитаны отношения шансов для данных показателей.

На форест-диаграмме (Рисунок 4.1) представлены ОШ факторов, достоверно повышающих вероятность развития ДЖ у больных с ХСН. К этим факторам относятся возраст, высокий ФК ХСН, длительность ГБ, СД2, анамнез использования более 1 года ИАПФ, ПОАК и повышенный уровень гепсидина.

Другие факторы, показавшие ассоциацию с ДЖ двумя статистическими методами, не выявили достоверного отношения шансов увеличивать вероятность развития ДЖ у больных с ХСН. Можно предполагать, что они могут внести свой вклад в развитие ДЖ только в каких-то определенных условиях или в сочетании с другими факторами риска.

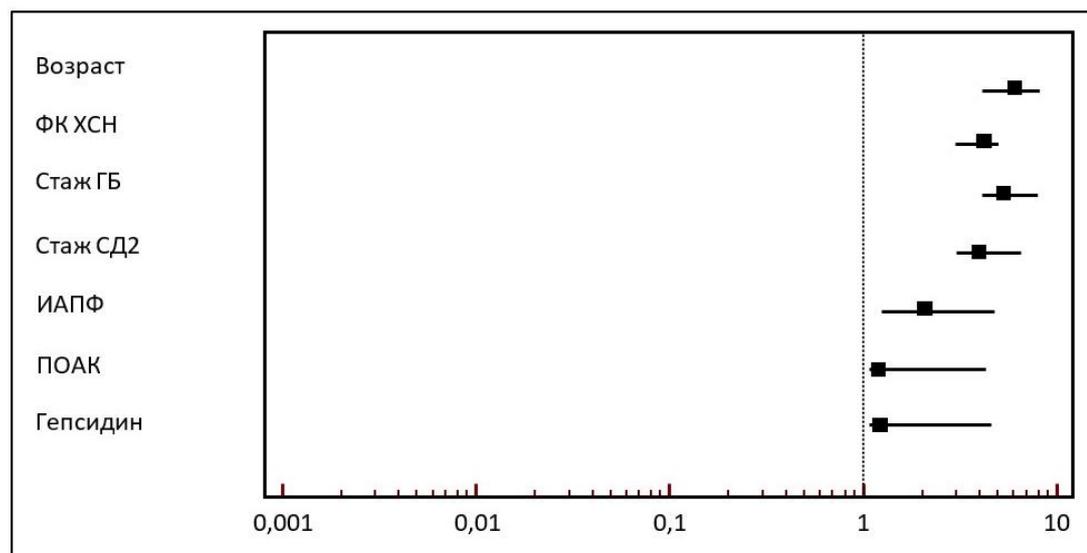


Рисунок 4.1 – ОШ факторов, достоверно повышающих вероятность развития ДЖ у больных с ХСН

С целью взвешенного оценивания взаимного влияния при разнообразных вариантах параметров установленных факторов, ассоциированных с наличием ДЖ у больных с ХСН проведен логистический регрессионный анализ (Таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4 – Многофакторный логистический регрессионный анализ для факторов, повышающих вероятность развития ДЖ у пациентов с ХСН

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	χ^2 Вальда	Уровень значимости, р
Возраст	-0,04	4,95	0,027
ФК ХСН	1,51	3,39	0,041
Стаж ГБ	0,77	4,37	0,037
Стаж СД	0,28	4,02	0,045
ХБП	0,02	0,72	0,322
ИАПФ	0,96	0,65	0,422
ААГ	-2,12	5,76	0,019
ПОАК	-2,04	4,60	0,036
Гепсидин	-0,11	7,80	0,007

При использовании многофакторного логистического регрессионного анализа установлено совокупное влияние выделенных факторов на вероятность развития ДЖ.

По результатам данного анализа построена модель логистической регрессии. В качестве результативной переменной выбрана бинарная переменная, отражающая наличие или отсутствие ДЖ, в качестве независимых переменных были выбраны ранее установленные факторы риска ДЖ. Модель имеет высокую статистическую значимость: критерий $\chi^2 = 25,42$ при $p < 0,001$.

Полученные данные позволяют представить профиль больного с ХСН с ДЖ: пациент с ХСН 3-4 ФК в возрасте $72,1 \pm 7,4$ лет, который имеет повышенный уровень гепсидина и длительный стаж ГБ ($11,9 \pm 5,5$ лет) и СД2 ($5,9 \pm 4,1$ лет). Усугубляет возможный дефицит железа использование в течение больше 1 года ИАПФ и ПОАК.

Полученные данные необходимо использовать для прогнозирования риска развития ДЖ у больных с ХСН.

4.2. Факторный анализ в характеристике клинико-лабораторного синдрома дефицита железа у пациентов с ХСН

Единственным известным и специфичным на данный момент проявлением латентного ДЖ, как показано в главе 2, является снижение уровня ферритина и КНТЖ. На определении этих показателей строится диагностика ДЖ.

Вместе с тем, как представлено в главе 3, ДЖ у пациентов с ХСН сопровождается многообразными неспецифическими клиническими, лабораторными и эхокардиографическими отличиями от больных с ХСН без ДЖ. Это позволяет предполагать, что комплекс данных неспецифических отличий клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей у больных с ДЖ представляет собой клинико-лабораторно-функциональный синдром железодефицита.

С учетом многообразия и неспецифичности проявлений синдрома ДЖ, представляет интерес выявление значимых переменных с целью оценки их конечного вклада в характеристику симптомокомплекса ДЖ.

Для компактной и всесторонней характеристики симптомокомплекса (синдрома) ДЖ целесообразно использовать факторный анализ. В ходе факторного анализа большое число переменных, относящихся к имеющимся наблюдениям, сводят к меньшему количеству независимых влияющих величин, называемых факторами. При этом в один фактор объединяются переменные, сильно коррелирующие между собой. Переменные из разных факторов слабо коррелируют между собой. С помощью факторного анализа возможно выявление скрытых (латентных) переменных факторов, связанных с изучаемым явлением, т.е. в нашем случае - с ДЖ. Поскольку разные факторы риска ДЖ, описанные в предыдущем разделе, могут оказывать различное влияние на выраженность клинических, лабораторных и эхокардиографических проявлений ДЖ, переменные, характеризующие симптомокомплекс ДЖ, могут иметь отличия при разных факторах риска. Учитывая это, факторный анализ проведен для каждого установленного фактора риска.

В ходе работы были оценены % общей дисперсии, объясняемой каждым фактором, факторные нагрузки, кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии. Общая дисперсия – это совокупность всех переменных, оцениваемых при изучаемом явлении, в данном случае, при ДЖ. Факторная нагрузка – это аналог коэффициентов корреляции, показывающих степень взаимосвязи соответствующих переменных и определенного фактора риска. Кумулятивная сумма % общей дисперсии – это показатель, показывающий, какой процент общей дисперсии определяют выделенные факторы.

В анализ не включались уровень ферритина и КНТЖ, так как данные показатели являются основополагающими для определения ДЖ у лиц с ХСН.

Исследование влияния такого выделенного ранее фактора риска, как стаж ГБ, на выраженность клинических, лабораторных и эхокардиографических

признаков ДЖ показало, что при стаже ГБ менее 1 года и 1-5 лет достоверные взаимосвязи между клиническими, лабораторными и эхокардиографическими показателями и длительностью анамнеза ГБ у пациентов с ДЖ отсутствуют, никакие факторы выделены не были. Это позволяет констатировать, что при стаже ГБ до 5 лет ДЖ у пациентов с ХСН не имеет достоверных клинических, лабораторных и эхокардиографических проявлений.

Сумма % объясненной дисперсии для лиц с ДЖ со стажем ГБ 6-10 лет составила 53%, со стажем 11-15 лет – 48%, более 15 лет – 59% (Таблицы 3.1, 3.3, 3.5 Приложения 3). Основной фактор, объясняющий наибольшую долю дисперсии, для всех групп больных со стажем ГБ более 5 лет включал в себя клинические проявления ДЖ у лиц с ХСН. Для пациентов со стажем 6-10 лет данный фактор объяснял 18,9% общей дисперсии, 11-15 лет – 17,3%, более 15 лет – 21%. Данный фактор при стаже ГБ 6-10, 11-15 и более 15 лет включал в себя такие типичные проявления ДЖ, как увеличение выраженности всех признаков астении и депрессии. Кроме того, при стаже ГБ 6-10 лет и более 15 лет данный фактор включал также уменьшение дистанции Т6М, а при стаже ГБ более 15 лет – еще и увеличение суммы баллов ШОКС. Наибольший вес данного фактора в общей дисперсии дает основание интерпретировать исследуемые клинические признаки как наиболее характерные проявления ДЖ у пациентов с ХСН при стаже ГБ от 6 лет и более (Таблицы 3.2, 3.4, 3.6 Приложения 3).

Второй фактор при стаже ГБ 6-10 лет включал в себя такие лабораторные показатели, как МСН и RDW, а при стаже более 10 лет (10-15 и более 15 лет) такие показатели эхокардиографии, как КДР, КСР, ФВ. Третий фактор при стаже ГБ 6-10 лет был представлен такими показателями ЭХО-КГ, как СДЛА, ФВ, СкФк МК, при стаже 11-15 лет – лабораторными показателями, в частности, уровнем HGB, HCT, Fe, а при стаже более 15 лет – величиной RBC, HGB, HCT, МСНС. Набор признаков для второго и третьего факторов при стаже ГБ 6-10, 11-15 и >15 лет отличался, что не позволяет дать их качественную интерпретацию. Второй фактор объясняет, соответственно, 13,7, 10,4 и 11% дисперсии при стаже ГБ 6-10,

11-15 и >15 лет, третий – 9,9, 8,1 и 10%. Четвертый фактор для лиц со стажем ГБ 6-10 лет был представлен уровнем HGB и Fe и составил 8% от общей дисперсии, пятый включал КДР и объяснял 5% от общей дисперсии. Для пациентов со стажем ГБ 11-15 лет и более 15 лет 4 и 5 фактор не выделены.

Таким образом, у пациентов с ХСН со стажем ГБ 6 и более лет выявлены достоверные взаимосвязи клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей с наличием ДЖ. Это позволяет предполагать влияние ДЖ на изменения данных показателей. Ведущее значение в симптомокомплексе ДЖ принадлежит клиническим проявлениям, учитывая высокий % общей дисперсии, обусловленный этим фактором. Помимо этого, установлено также влияние данного фактора риска на некоторые показатели общего анализа крови (МСН, RDW) и эхокардиографии (ФВ, СДЛА, СкФк МК) при синдроме ДЖ. При нарастании стажа ГБ больший удельный вес в симптомокомплексе ДЖ приобретают такие изменения параметров эхокардиографии, как КДР, КСР, ФВ, а также такие базисные лабораторные показатели, как уровень HGB, HCT, железа и даже число эритроцитов.

Изучение влияния такого фактора риска ДЖ, как стаж СД2, показало, что при стаже СД2 до 5 лет достоверных корреляций между ДЖ и исследованными показателями не обнаружено. При исследовании роли стажа СД2 6-10 лет у пациентов с ХСН установлено, что кумулятивная сумма % общей дисперсии составила 58,5% (Таблицы 3.7, 3.8 Приложения 3). Основной фактор, объясняющий наибольшую долю дисперсии, имел вес 23,5%. К данному фактору относились клинические проявления ДЖ у лиц с ХСН – дистанция Т6М, сумма баллов ШОКС, выраженность астении по всем шкалам, тревоги и депрессии. Второй фактор, имеющий вес 12,0%, включает в себя такие показатели эхокардиографии, как размер ЛП, ФВ и СДЛА. Третий фактор с весом 8,7% включает в себя уровень Fe, MCV и МСН, четвертый и пятый факторы не выделены.

При анализе показателей у пациентов с ХСН и стажем СД2 11-15 лет сумма % объясненной дисперсии составила 61,9%. Первый фактор с весом 21,3% также был представлен всеми клиническими показателями. Вторым фактором с весом 13,3% составили показатели общего анализа крови – RBC, HGB, HCT, а также ИММЛЖ, третий фактор с весом 11,0% включал RDW, ИОТ и ФВ. Четвертый и пятый факторы не выделены (Таблицы 3.9, 3.10 Приложения 3)

У пациентов со стажем СД2 более 15 лет сумма % объясненной дисперсии составила 99%. Первый фактор включал в себя клинические показатели – ШОКС и все показатели астении, кроме снижения мотивации, а также MCV и ПЗР ПЖ и объяснял 35,0% общей дисперсии. Вторым фактором представлен выраженностью тревоги и лабораторными показателями – уровнем HGB, TRF и вчСРБ с весом 26%, третий фактор – уровнем HGB и показателями эхокардиографии – ПЗР ЛП и СДЛА с весом 19%; четвертый фактор с весом 12% – выраженностью астении по шкале снижения мотивации и лабораторными показателями – Fe и МСНС, пятый фактор с весом 4% – ИММЛЖ (Таблицы 3.11, 3.12 Приложения 3).

Таким образом, по данным проведенного факторного анализа стаж сахарного диабета от 6 и более лет оказывает влияние в первую очередь на клинические проявления ДЖ у пациентов с ХСН, что подтверждается высоким вкладом этих показателей в сумму % объясненной дисперсии. Кроме того, установлено также влияние данного фактора на некоторые показатели общего анализа крови (HGB, MCV, MCH, МСНС, HCT, RDW), биохимического анализа крови (уровень железа, вчСРБ) и эхокардиографии при синдроме ДЖ, особенно, ФВ, ПЗР ЛП, СДЛА, ИММЛЖ.

При анализе влияния ФК ХСН на выраженность клинических, лабораторных и эхокардиографических проявлений ДЖ установлено, что сумма % кумулятивной дисперсии для ФК 2 составила 47%, для ФК3 – 44% и для ФК4 – 49%. Это свидетельствует, что влияние ФК ХСН на клинические, лабораторные и ЭХО-КГ проявления ДЖ у больных с ХСН несколько меньше, чем стаж ГБ > 6 лет и стаж СД2 > 5 лет (Таблицы 3.13, 3.15, 3.17 Приложения 3).

Основной фактор, объясняющий наибольшую долю дисперсии, для всех ФК включал в себя клинические проявления ДЖ. Для ФК 2 данный признак объяснял 16,7% общей дисперсии, при ФК 3 – 14,3%, при ФК 4 – 12,7%. Данный фактор при всех ФК включал в себя только все признаки астении, что несколько снижает диагностическую ценность данного фактора (Таблицы 3.14,3,16,3.18 Приложения 3). Второй фактор объясняет 10,9, 9,0 и 12,0 % дисперсии, соответственно при 2, 3 и 4 ФК ХСН, третий – 7,3, 7,9 и 9,9 %. Для 2 ФК ХСН конкретные совокупности показателей из исследованных параметров, дающие 2 и 3 факторы, не выделены, а 4 фактор с весом 6,7% составили такие лабораторные показатели, как RBC, HGB, HCT.

Второй и третий факторы для ФК 3 и ФК 4 включали в себя такие лабораторные показатели, как уровень гемоглобина, MCV и MCH, а для ФК4 – еще и MCHC. Кроме того, для ФК4 третий фактор включает также ФВ. 4 фактор для ФК3 и ФК4 не выделен. Набор признаков для второго, третьего и четвертого факторов при разных ФК ХСН, имеет отличия, что снижает диагностическую ценность этих факторов и не позволяет дать их качественную интерпретацию.

Таким образом, проведенный факторный анализ показал, что ведущее значение в проявлениях синдрома ДЖ при разных ФК ХСН имеют клинические данные. Кроме того, данный фактор риска оказывает влияние на величину различных лабораторных показателей, в первую очередь, уровень HGB, MCH, MCV, RBC, HCT, а также такой параметр ЭХО-КГ, как ФВ.

Далее проведен анализ влияния такого фактора риска ДЖ, как возраст пациентов, на клинические, лабораторные и эхокардиографические проявления ДЖ у пациентов с ХСН (Таблицы 3.19-3.24 Приложения 3). Установлено, что для пациентов в возрасте 45-59 лет первый фактор составили клинические показатели – Т6М, ШОКС, ОА, ПА, СМ, СА, а также показатели эхокардиографии – ИММЛЖ, МК Е/А, СДЛА. Данный фактор объясняет 34,9% общей дисперсии. Второй фактор с весом 14,8% составили лабораторные показатели RBC, HGB, HCT, MCHC. Третий, четвертый и пятый факторы представлены смешанными

показателями. В частности, третий фактор, объясняющий 13,1% общей дисперсии, представлен выраженностью депрессии и ИОТ, четвертый фактор с весом 11,1% – выраженностью тревоги, ВИР и ПЗР ПЖ, пятый фактор, объясняющий 9,0% общей дисперсии, включает RDW-CD и УО. Сумма % кумулятивной дисперсии данных факторов составляет 82,9% общей дисперсии, т.е. более 4/5 всех проявлений ДЖ.

Для пациентов в возрасте 60-74 года первый фактор был представлен всеми клиническими проявлениями ХСН – Т6М, ШОКС, все показатели астении, тревоги и депрессии и объяснял 30,9% общей дисперсии. Второй фактор с долей 10,5% общей дисперсии составили показатели общего анализа крови – RBC, HGB, HCT, третий фактор с долей 9,0% – СкФк ТК, четвертый фактор с долей 7,3% – MCV и MCH. Сумма кумулятивной дисперсии данных факторов составляет 63,5% общей дисперсии, т.е. более 3/5 от всей совокупности исследованных показателей.

Для пациентов в возрасте 75 лет и старше набор признаков по факторам был аналогичным с предыдущей группой, сумма % от общей дисперсии составила, соответственно, для 1,2,3,4 факторов – 32,9%, 12,5%, 10,8% и 8,2%, кумулятивная сумма дисперсии всех факторов составила 64,5%.

Таким образом, установлено достоверное влияние возраста на клинические, лабораторные и эхокардиографические проявления ДЖ. Наибольший вклад в кумулятивную дисперсию во всех возрастных группах при действии данного фактора риска оказывали клинические проявления ДЖ, причем, в группе 45-59 лет в основной фактор, помимо клинических проявлений, также вошли такие показатели ЭХО-КГ, как ИММЛЖ, МК Е/А, СДЛА. Помимо этого, возраст также оказывает влияние на лабораторные показатели, в первую очередь, уровень HGB, HCT, MCV, MCH и число эритроцитов. Влияние возраста на клинические проявления ДЖ в возрастных группах 60-74 и 75 лет и старше сходно. Определенное влияние ДЖ в этих возрастных группах, в дополнение к вышеназванным, оказывает на СкФк ТК.

Далее проанализировано влияние на клинические, лабораторные и эхокардиографические проявления ДЖ такого фактора риска ДЖ, как повышенный уровень гепсидина (Таблицы 3.25, 3.26 Приложения 3). Исследование показало, что первый (основной) фактор с весом 31% составили клинические признаки – Т6М, ШОКС, все показатели астении, кроме ФА, и выраженность депрессии. Вторым фактором с весом 16,8% представлен такими лабораторными показателями, как MCV, MCH и RDW, а также показателями эхокардиографии – ОТТ и ФВ. Третий фактор, объясняющий 13,7% общей дисперсии, составили УО, ПЗР ПЖ и вчСРБ, четвертый фактор с долей 10,9% – выраженность тревоги, HGB и HCT, пятый, с долей 7%, – уровень Fe и ЭПО. Кумулятивная сумма дисперсии этих факторов составила 80,1%.

Таким образом, установлено достоверное влияние повышенного уровня гепсидина на клинические, лабораторные и эхокардиографические проявления ДЖ.

Отдельно проведен факторный анализ с учетом лекарственного анамнеза. В группе лиц, принимающих более 1 года ИАПФ, выделенные факторы объясняли 49% общей дисперсии (Таблицы 3.27, 3.28 Приложения 3).

Первый фактор, объясняющий 23,2%, представлен клиническими показателями – Т6М, ШОКС, всеми показателями астении и выраженностью депрессии. Вторым и третьим факторами с весом, соответственно, 8,2 и 7,5 %, составили показатели общего анализа крови, RBC, HGB, HCT, MCV и MCH в сочетании с эхокардиографическими показателями – СкФк МК и СкФк ТК. 4 фактор с долей 5,8% представлен лабораторными показателями – Fe и КНТЖ; 5 фактор не выделен. Таким образом, установлено достоверное влияние приема ИАПФ более 1 года на клинические, лабораторные и эхокардиографические проявления ДЖ.

В группе пациентов, принимающих более 1 года ПОАК, выделенные факторы объясняли 64% общей дисперсии (Таблицы 3.29, 3.30 Приложения 3). Первый фактор, объясняющий 27,2% общей дисперсии, представлен

клиническими показателями – Т6М, всеми показателями астении, выраженностью тревоги и депрессии. Второй фактор составил 12,9% объясненной дисперсии, он представлен лабораторными показателями – MCV, MCH и TRF. Третий фактор с долей 9,6% также составили лабораторные показатели – RBC, HGB и HCT. Четвертый и пятый факторы с долей 7,4 и 7,1%, соответственно, составили параметры эхокардиографии – УО, ФВ, СкФк МК и СДЛА.

Таким образом, установлено достоверное влияние приема ПОАК более 1 года на клинические, лабораторные и эхокардиографические проявления ДЖ.

В результате проведенный 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, а также показатели общего анализа крови – RBC, HGB, HCT, MCV, MCH и MCHC, биохимические показатели – уровень железа, трансферрина, ЭПО, вчСРБ и, конечно, КНТЖ и ферритина.

Из большого числа исследованных показателей эхокардиографии наибольший вклад в проявления симптомокомплекса ДЖ имеют показатели сократительной способности – ФВ, УО, СкФк МК, СкФк ТК, а также ПЗР ЛП, МК Е/А, ВИР, СДЛА и ПЗР ПЖ.

Наличие совокупности специфических и неспецифических клинических, лабораторных, биохимических и эхокардиографических изменений, имеющих достоверные связи с наличием ДЖ у больных с ХСН, позволяет говорить о симптомокомплексе ДЖ.

4.3. Множественный логистический регрессионный анализ для оценки вероятности дефицита железа у пациентов с ХСН

Для решения вопроса прогнозирования (оценки вероятности) дефицита железа у больных с ХСН был проведен множественный логистический регрессионный анализ. Для этого показавшие в ходе факторного анализа

взаимосвязь с ДЖ переменные были разделены на 4 группы: клинические признаки, традиционные лабораторные, дополнительные лабораторные данные, показатели эхокардиографии. В каждую группы включались также 7 установленных нами факторов риска ДЖ.

В первой модели логистической регрессии для оценки вероятности ДЖ использовали установленные факторы риска ДЖ и клинические признаки.

Основные характеристики модели: отношения правдоподобия 328,73, χ^2 16,316 число степеней свободы 10. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,0003$). Коэффициент R2 Кокса-Снелла 0,568 отражает значительное влияние предикторов данной модели на дисперсию зависимой переменной (т.е. ДЖ). Согласно значению коэффициента аппроксимации Найджелкерка, модель учитывала до 82% исходных данных, определяющих вероятность развития ДЖ.

Рассчитанные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в Таблице 4.3.1.

Из данных, представленных в Таблице 4.3.1 видно, что в данной модели статистически значимую связь с наличием ДЖ демонстрируют возраст, стаж ГБ, стаж СД2, ФК ХСН, уровень гепсидина, Т6М, ШОКС, СА, тревога и депрессия.

Таблица 4.3.1 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии по выделенным клиническим проявлениям и факторам риска

Предикторы	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка г	χ^2 Вальда	Достоверность различий, p
Возраст	0,044572	0,060259	0,5471	0,046
Стаж ГБ	-0,026772	0,00000	0,0000	0,001
Стаж СД	0,11344	0,25981	0,1906	0,032
ХСН ФК	0,0053755	0,0033583	2,5621	0,048
Гепсидин	-0,24576	0,00000	0,0000	0,001
Т6М	-0,90460	0,34860	6,7337	0,009

Продолжение таблицы 4.3.1

ШОКС	0,034939	0,056523	0,3821	0,036
СА	0,086607	0,00000	0,0000	0,001
Тревога	0,014938	0,00000	0,0000	0,001
Депрессия	-0,034579	0,00000	0,0000	0,001
Constant	-11,81762	4,51489	6,8512	0,008

Наибольшую статистически значимую связь с наличием ДЖ показали стаж ГБ, уровень гепсидина, выраженность астении, тревоги и депрессии. Другие факторы риска и клинические показатели не показали достоверной взаимосвязи с ДЖ.

Для оценки качества построенной модели влияния клинических показателей на выраженность ДЖ был использован ROC-анализ. Порог отсечения для данной задачи соответствовал $p=0,5$. Значение показателя площади под кривой составило 0,645, 95% ДИ 0,586-0,702 (Рисунок 4.3.1).

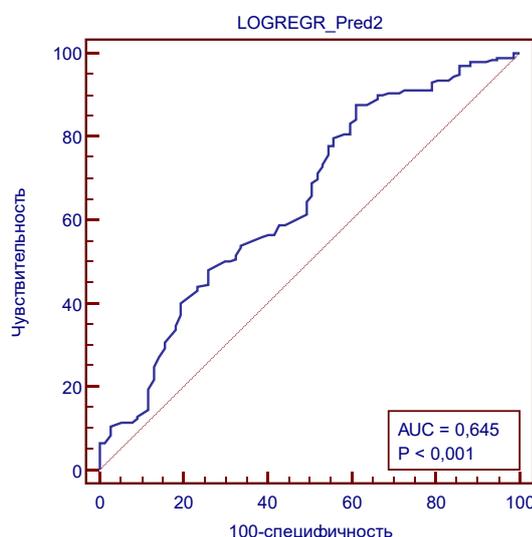


Рисунок 4.3.1 – Модель влияния клинических показателей на вероятность ДЖ

Чувствительность полученной модели составила 87,6%, специфичность 39,0%. Высокая чувствительность данной модели дает возможность ее использования для скрининга вероятного ДЖ. Вместе с тем, низкая

специфичность данной модели подтверждает необходимость подтверждения ДЖ с помощью иных методов.

Во 2 модели логистической регрессии для определения вероятности ДЖ использовали установленные факторы риска и выделенные традиционные лабораторные показатели – данные общего анализа крови и параметры обмена железа. Для данной модели получены следующие характеристики: отношения правдоподобия 312,53, χ^2 220,352, число степеней свободы 12. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,0001$). Коэффициент R2 Кокса-Снелла для 2 модели равен 0,56, что отражает значительное влияние предикторов данной модели на дисперсию зависимой переменной. Согласно значению коэффициента аппроксимации Найджелкерка, модель учитывала до 81% исходных данных, объясняющих вероятность развития ДЖ. Рассчитанные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в Таблице 4.3.2.

Таблица 4.3.2 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии по выделенным факторам риска и показателям общего анализа крови

Предикторы	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка г	χ^2 Вальда	Достоверность различий, p
Стаж ГБ	-0,48924	0,78794	0,3855	0,035
Стаж СД2	1,45096	1,24463	1,3590	0,044
ПОАК	0,031270	0,077889	0,1612	0,028
Fe	-0,14101	0,044993	9,8223	0,002
FER	0,068313	0,010322	43,8026	0,001
НСТ	0,26852	0,68214	0,1550	0,039
HGB	-0,091721	0,20016	0,2100	0,046
MCV	0,0070343	0,094402	0,005552	0,040
RDW-CD	0,066132	0,53954	0,01502	0,025
RDW-SD	0,048112	0,065140	0,5455	0,046
КНТЖ	0,024596	0,071025	0,1199	0,001
Constant	10,58950	1,56193	45,9651	0,001

Из данных, представленных в Таблице 4.3.2, следует, что в данной модели статистически значимую связь с наличием ДЖ, помимо главных показателей в диагностике ДЖ – ферритина и КНТЖ, чье влияние было наибольшим ($p < 0,0001$), также продемонстрировали стаж ГБ, стаж СД2, длительное использование ПОАК, уровень железа, гемоглобина, величина гематокрита, средний объем эритроцита, распределение эритроцитов по объему.

В тесте Хосмера-Лемешова уровень значимости был равен $p < 0,0001$, что подтверждает высокую прогностическую значимость полученной модели.

Для оценки качества построенной модели взаимосвязи выделенных лабораторных показателей и факторов риска с наличием ДЖ был использован ROC-анализ. Порог отсечения для данной задачи соответствовал $p=0,5$. Значение показателя площади под кривой составило 0,981, 95% ДИ 0,987-0,994 (Рисунок 4.3.2).

Чувствительность полученной модели составила 89,9%, специфичность 98,6%, что подтверждает ценность исследования использованных в данной модели лабораторных показателей и выделенных факторов риска для наиболее точной диагностики ДЖ у больных с ХСН.

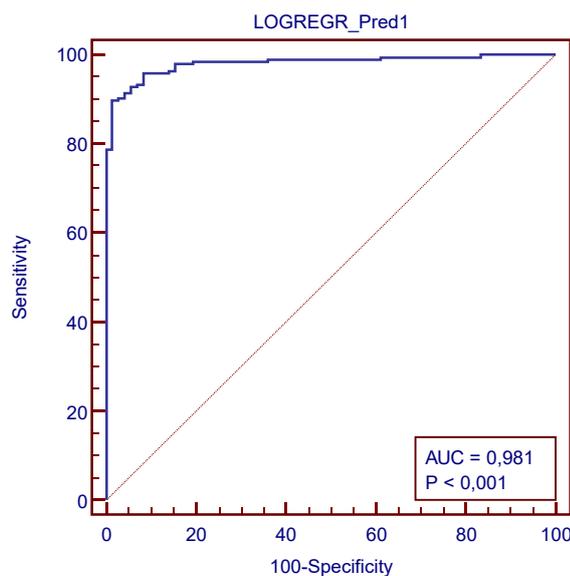


Рисунок 4.3.2 – Модель влияния стандартных лабораторных показателей на вероятность ДЖ

В 3 модели для определения вероятности ДЖ использовали установленные факторы риска ДЖ во взаимодействии с лабораторными показателями, не являющимися рутинными при выявлении ДЖ – ЭПО, гепсидина, РРТР и NT-proBNP.

Основные характеристики данной модели: отношения правдоподобия 70,74, χ^2 16,36, число степеней свободы 10. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,0412$). Коэффициент R2 Кокса-Снелла для 3 модели равен 0,418, следовательно, влияние предикторов данной модели на дисперсию зависимой переменной умеренно значимо. Согласно значению коэффициента аппроксимации Найджелкерка, модель учитывала до 63% исходных данных, объясняющих вероятность наличия ДЖ с учетом данных показателей.

Рассчитанные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в Таблице 4.3.3.

Таблица 4.3.3 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии по выделенным факторам риска и дополнительным лабораторным показателям

Предикторы	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка σ	χ^2 Вальда	Достоверность различий, p
Стаж ГБ	0,16592	0,28995	0,3275	0,043
Стаж СД	0,099256	0,10121	0,9618	0,027
ХСН ФК	-0,50316	0,80213	0,3935	0,031
Гепсидин	-0,23484	0,16843	1,9440	0,016
ИАПФ	1,09103	0,89039	1,5014	0,020
ПОАК	-0,14607	0,11074	1,7400	0,017
NT-proBNP	-0,00064440	0,0018427	0,1223	0,026
ЭПО	0,056303	0,049190	1,3101	0,025
РРТР	0,033591	0,024521	1,8766	0,017
Constant	-196,95280	134,16921	2,1549	0,042

Из данных, представленных в Таблице 4.3.3, следует, что в данной модели статистически значимую связь с наличием ДЖ показали стаж ГБ и СД2, высокий ФК ХСН, использование более 1 года ИАПФ и ПОАК, уровень гепсидина, NT-

proBNP, эритропоэтина, РРТР. Наиболее выраженную статистически значимую взаимосвязь с наличием ДЖ в этой модели проявили такие показатели, как гепсидин и РРТР, а также использование более 1 года ПОАК в анамнезе.

Далее проводили ROC анализ для оценки качества данной построенной модели определения вероятности ДЖ. Порог отсечения для данной задачи соответствовал $p=0,5$. Значение показателя площади под кривой составило 0,825, 95% ДИ 0,712-0,907 (Рисунок 4.3.3). Чувствительность полученной модели составила 84,3%, специфичность 80,0%, что подтверждает достаточно высокую прогностическую ценность данной модели для расширенной диагностики ДЖ.

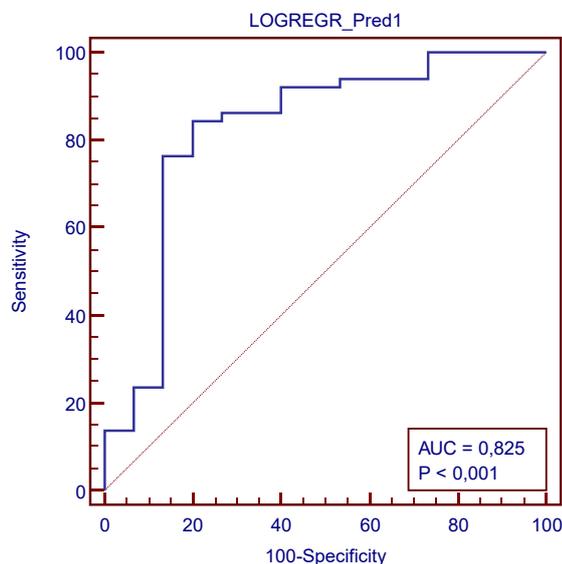


Рисунок 4.3.3 – Модель влияния дополнительных лабораторных показателей на вероятность ДЖ

В 4 выделенную модель вошли показатели эхокардиографии в сочетании с установленными факторами риска ДЖ.

Основные характеристики модели: отношения правдоподобия 46,69, χ^2 22,46, число степеней свободы 7. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,0021$). Коэффициент R^2 Кокса-Снелла для 3 модели равен 0,299, следовательно, влияние предикторов данной модели на дисперсию зависимой переменной умеренно значимо. Согласно значению коэффициента

аппроксимации Найджелкерка, модель учитывала до 45% исходных данных, объясняющих вероятность развития ДЖ с учетом данных показателей.

Рассчитанные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в Таблице 4.3.4.

Из данных, представленных в Таблице, видно, что статистически значимое влияние на наличие ДЖ в данной модели оказывают почти все установленные ФР – стаж ГБ и СД2, высокий ФК ХСН, уровень гепсидина и использование более 1 года ИАПФ и ПОАК, а также такие показатели, как ПЗР ЛП, СкФк МК, СкФк ТК, СДЛА, ФВ. Наиболее статистически значимое влияние на наличие ДЖ в данной модели проявили ПЗР ЛП и СкФк МК.

Таблица 4.3.4 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии по выделенным факторам риска и параметрам эхокардиографии

Предикторы	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка σ	χ^2 Вальда	Достоверность различий, p
Стаж ГБ	0,041074	0,10651	0,1487	0,039
Стаж СД	0,059183	0,046602	1,6129	0,020
ХСН ФК	0,41739	0,30051	1,9292	0,015
Гепсидин	-0,038960	0,043981	0,7847	0,038
ИАПФ	0,40109	0,42598	0,8865	0,046
ПОАК	-0,029744	0,050248	0,3504	0,044
ПЗРЛП	0,0068262	0,025963	0,06912	0,002
СДЛА	-0,012179	0,017625	0,4775	0,048
СкФк МК	4,64250	12,28130	0,1429	0,005
СкФк ТК	-15,42696	9,23491	2,7906	0,0248
ФВ	0,022992	0,015967	2,0736	0,049
Constant	-142,51242	60,13060	5,6171	0,018

Как и для предыдущих моделей, выполнен ROC анализ для оценки качества данной построенной модели определения вероятности ДЖ. Порог отсечения для

данной задачи соответствовал $p=0,5$. Значение показателя площади под кривой составило 0,712, 95% ДИ 0,650-0,769 (Рисунок 4.3.4).

Чувствительность полученной модели составила 57,6%, специфичность 79,7%, что подтверждает недостаточную информативность эхокардиографических показателей для оценки вероятности наличия ДЖ.

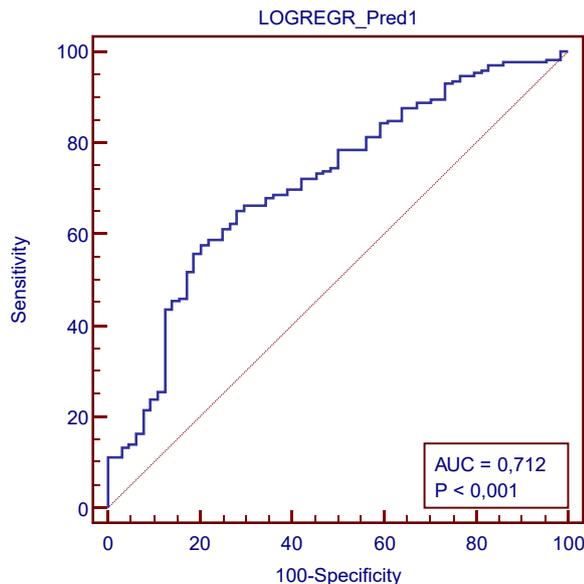


Рисунок 4.3.4 – Модель влияния эхокардиографических показателей на вероятность ДЖ

Далее был проведен ROC-анализ объединенной модели выделенных показателей с использованием полученных коэффициентов уравнений регрессии. При использовании равных весов данных коэффициентов была получена итоговая модель. Данная модель имела площадь под кривой 0,824, ДИ 0,697; 0,913 (Рисунок 4.3.5). Чувствительность объединенной модели составила 90,7%, что является наиболее высоким результатом из всех использованных моделей и дает возможность прогнозировать ДЖ у большинства пациентов с ХСН. Однако, специфичность модели оказалась умеренно высокой – 75,0%, что снижает её прогностическую ценность и значимость практического применения.

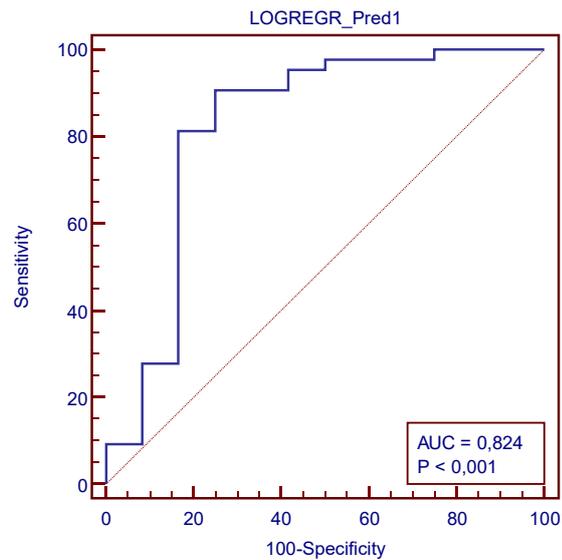


Рисунок 4.3.5 – Объединенная модель влияния эхокардиографических показателей на вероятность ДЖ

Таким образом, многомерный логистический регрессионный анализ 4 моделей, включающих установленные факторы риска ДЖ и выделенные при факторном анализе предикторы ДЖ – переменные величины из числа клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей, связанных с ДЖ, выявил, что в разных моделях имеет место разное мультипликативное взаимодействие исследованных показателей во влиянии на вероятность наличия ДЖ.

Резюме

Факторами, повышающими вероятность развития дефицита железа или, иными словами, факторами риска ДЖ у больных с ХСН являются возраст, 3-4 ФК ХСН NYHA, повышенный уровень гепсидина, длительность анамнеза ГБ, длительность СД2, прием более 1 года препаратов групп ИАПФ и ПОАК.

С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа установлено совокупное влияние выделенных факторов на вероятность развития ДЖ. По результатам данного анализа построена модель логистической регрессии, имеющая высокую статистическую значимость: критерий $X^2 = 25,42$ при $p < 0,001$.

Профиль больного с ХСН с ДЖ 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 и длительный стаж ГБ ($11,9 \pm 5,5$ лет) и СД2 ($5,9 \pm 4,1$ лет). Усугубляет возможный дефицит железа использование в течение больше 1 года ИАПФ и ПОАК.

Полученные данные необходимо использовать для прогнозирования риска развития ДЖ у больных с ХСН.

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, вчСРБ и, конечно, КНТЖ и ферритина. Из большого числа исследованных показателей эхокардиографии наибольший вклад в проявления симптомокомплекса ДЖ имеют показатели сократительной способности – ФВ, УО, СкФк МК, СкФк ТК, а также ПЗР ЛП, МК Е/А, ВИР, 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 синдроме ДЖ. Вместе с тем, синдром ДЖ не может быть охарактеризован одним универсальным симптомокомплексом при всех случаях ДЖ у больных с ХСН. Все установленные в нашем исследовании ФР ДЖ оказывают влияние на клинические, лабораторные и эхокардиографические проявления ДЖ. Однако, при разных факторах риска развития ДЖ симптомокомплекс, характеризующий это состояние, представлен разными переменными. В то же время, необходимо подчеркнуть, что при всех факторах риска ДЖ основной вклад в формирование синдрома ДЖ принадлежит клиническим показателям. Лабораторные (за исключением уровня ферритина и

КНТЖ) и эхокардиографические показатели имеют меньший вес в структуре проявлений синдрома ДЖ.

Важное практическое значение имеет оценка вероятности развития (прогноза) 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. Данный анализ показал, что в разных моделях имеет место разное мультипликативное взаимодействие исследованных показателей во влиянии на вероятность наличия ДЖ.

При разных моделях логистической регрессии вероятность наличия ДЖ связана со взаимодействием разных клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей с разными ФР ДЖ.

Такие ФР ДЖ, как стаж ГБ и СД2 оказывают влияние на вероятность наличия ДЖ во всех моделях, т.е. взаимодействуют со всеми предикторами.

Уровень гепсидина и высокий ФК ХСН влияют на вероятность наличия ДЖ во взаимодействии с клиническими показателями, уровнем ЭПО, РРТР, NT-proBNP и некоторыми показателями эхокардиографии.

Стаж использования ИАПФ и ПОАК более 1 года взаимодействует с такими предикторами, как уровень эритропоэтина, РРТР, NT-proBNP и такими параметрами эхокардиографии, как ПЗР ЛП, СкФк МК и СкФк ТК, СДЛА, ФВ. Кроме того, стаж использования ПОАК более 1 года взаимодействует также с показателями общего анализа крови и обмена железа. А вот возраст оказывает влияние на вероятность наличия ДЖ во взаимодействии только с клиническими показателями.

ROC-анализ изученных моделей показал, что разные модели обладают разной чувствительностью и специфичностью. Первая модель, учитывающая в

оценке вероятности ДЖ выделенные клинические проявления и факторы риска ДЖ, имеет высокую чувствительность (87,6%), но низкую специфичность (39,0%). Высокая чувствительность данной модели дает возможность ее использования для скрининга ДЖ. Вместе с тем, низкая специфичность данной модели свидетельствует о необходимости подтверждения ДЖ с помощью иных диагностических методов.

Почти такой же чувствительностью (89,9%) обладает 2 модель, учитывающая традиционные лабораторные показатели – данные общего анализа крови и параметры обмена железа, а также факторы риска ДЖ. Вместе с тем, высокая специфичность данной модели (98,6%) подтверждает ценность исследования использованных в данной модели лабораторных показателей и выделенных факторов риска для точной диагностики ДЖ у больных с ХСН.

Чувствительность 3 модели, учитывающей дополнительные биохимические показатели при диагностике ДЖ (гепсидин, РРТР, ЭПО, NT-proBNP), и, особенно, 4 модели, включающей показатели ЭХО-КГ, ниже, чем у 1 и 2 модели, а специфичность обеих моделей существенно ниже, чем у 2 модели, в связи с этим их практическое использование нецелесообразно.

Что касается объединенной модели, то её чувствительность даже незначительно выше, чем у 2 модели (90,7%). Однако, специфичность данной модели всего 75%, что значительно ниже, чем у 2 модели. Учитывая это, несмотря на высокую чувствительность, практическое использование данной модели не может быть рекомендовано.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что для прогноза вероятности развития ДЖ на этапе скрининга целесообразно использовать 1 модель, т.е. ориентироваться на клинические показатели, а для точного определения необходимо пользоваться второй моделью, учитывающей изменения показателя крови и параметры обмена железа.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ И ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

5.1. Оценка частоты летальных исходов у пациентов с ХСН и дефицитом железа

Дефицит железа рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН, включая смертность от всех причин и госпитализации.

Для оценки влияния ДЖ на частоту госпитализаций и летальность в нашем исследовании использовали проспективный сбор данных непосредственно по каждому пациенту. У всех пациентов, включенных в исследование через 6, 12, 18, 24, 36, 60 месяцев после включения в исследование и оценки наличия ДЖ оценивали частоту госпитализаций и жизненный статус. Для оценки использовали данные, полученные из медицинской информационной системы «Регата Плюс», карт стационарного пациента и/или при непосредственном телефонном контакте с больным или его родственниками. Наблюдение продолжалось до декабря 2021 г.

Конечными точками были определение частоты летальных исходов и частоты госпитализаций в зависимости от наличия ДЖ.

Количество летальных исходов на протяжении 3 лет удалось проанализировать у всех 294 пациентов, включенных в исследование. При этом 210 пациентов, включенных в исследование в 2015-2017 гг., были охвачены наблюдением на протяжении 5 лет (60 месяцев). Пациенты, включенные в 2018-2019 году, были охвачены только 3-летним наблюдением. Таким образом, за период 3 года проанализирован жизненный статус 294 пациентов, за период 5 лет – 210 пациентов.

В Таблице 5.1.1 представлены данные о частоте летальных исходов по годам наблюдения.

Таблица 5.1.1 – Количество летальных исходов по периодам наблюдения в течение 3 лет

Период наблюдения	Количество летальных исходов за период, N	Суммарное количество летальных исходов к концу данного периода, N	Количество выживших, N
6 месяцев	7 (2,4%)	7 (2,4%)	287 (97,6%)
7-12 месяцев	16 (5,4%)	23 (7,8%)	271 (92,2%)
13-18 месяцев	15 (4,4%)	38 (12,9%)	256 (87,1%)
19-24 месяца	10 (3,4%)	48 (16,3%)	246 (83,7%)
25-36 месяцев	14 (4,7%)	62 (20,3%)	232 (79,7%)

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.1, в конце 3-летнего периода наблюдения количество летальных исходов в группе из 294 больных составило 20,3%, то есть летальный исход наблюдался у каждого пятого больного. Наибольшее количество летальных исходов отмечалось в интервале 7-12 и 13-18 месяцев после включения в исследование.

Для оценки летальности в течение 5 лет от момента включения в исследование учитывались данные 210 пациентов. Трехлетняя летальность в этой группе составила 36 случаев (17,1%), т.е. была практически такой же, как и по группе 294 человек. К концу 4-летнего наблюдения количество летальных исходов увеличилось на 11 (5,2%), общее число летальных исходов составило 47 (22,4%) от общего числа наблюдаемых пациентов. За 5 год наблюдения отмечено еще 7 летальных исходов (3,3%), следовательно, количество летальных исходов за 5 лет увеличилось до 54, что составило 25,7% от наблюдаемой группы пациентов. Таким образом, за период наблюдения 5 лет летальный исход наблюдался у каждого четвертого больного.

Для решения вопроса о возможном влиянии ДЖ на количество летальных исходов, далее число умерших пациентов было проанализировано с учетом наличия ДЖ на момент включения в исследование. В Таблице 5.1.2 представлены данные о количестве летальных исходов за 3 года у пациентов с ХСН в зависимости от наличия или отсутствия ДЖ.

Таблица 5.1.2 – Частота летальных исходов у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ при проспективном наблюдении в течение 3-х лет

Период наблюдения	Количество летальных исходов		Достоверность различий, р
	ДЖ, N=213	Без ДЖ, N=81	
6 месяцев	7 (3,3%)	0	>0,05
12 месяцев	12 (5,6%)	4 (4,9%)	>0,05
Итого за 1 год	19 (8,9%)	4 (4,9%)	>0,05
18 месяцев	13 (6,1%)	2 (2,5%)	>0,05
24 месяца	7 (3,3%)	3 (3,7%)	>0,05
Итого за 2 года	39 (18,3%)	9 (11,1%)	>0,05
36 месяцев	12 (5,6%)	2 (2,5%)	>0,05
Итого за 3 года	51 (23,9%)	11 (13,6%)	0,045

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.2, среди пациентов с установленным на момент включения в исследование ДЖ количество летальных исходов за 3 года достоверно больше, чем у больных без ДЖ.

В Таблице 5.1.3 представлены данные о количестве летальных исходов за 3, 4 и 5 лет по группе из 210 больных в зависимости от наличия ДЖ.

Таблица 5.1.3 – Количество летальных исходов у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ при проспективном наблюдении в течение 5 лет

Период наблюдения	Количество летальных исходов		Достоверность различий, р
	ДЖ, N=156	Без ДЖ, N=54	
Итого за 3 года	37 (25,0%)	7 (12,9%)	>0,05
48 месяцев	11 (7,0%)	2 (2,5%)	>0,05
60 месяцев	7 (4,5%)	2 (2,5%)	>0,05
Итого за 5 лет	55 (35,3%)	11 (20,4%)	0,042

Как видно из данных Таблицы 5.1.3, количество летальных исходов у больных с ДЖ за 3 года в этой выборке не имело достоверных отличий от таковых пациентов без ДЖ. Из данных Таблицы также следует, что у больных с

ДЖ число летальных исходов было больше, чем у пациентов без ДЖ на протяжении 5 лет наблюдения.

Причинами летальных исходов как в группе с ДЖ, так и в группе без ДЖ, были декомпенсация СН и отек легких, инфаркт миокарда, внебольничная пневмония. Количество летальных исходов по отдельным причинам в группах с ДЖ и без ДЖ не имело достоверных отличий.

Далее было проведено сравнение числа летальных исходов в зависимости от ФК ХСН, диагностированному на момент включения в исследование. Результаты по группе пациентов, наблюдаемых на протяжении 3-х лет, представлены в Таблице 5.1.4.

Таблица 5.1.4 –Количество летальных исходов у пациентов с разными ФК ХСН в зависимости от наличия ДЖ на протяжении 3 лет от момента включения в исследование

Период наблюдения	Количество летальных исходов						Достоверность различий ДЖ+ ДЖ-
	ДЖ, N=213			Без ДЖ, N=81			
	ФК2	ФК3	ФК4	ФК2	ФК3	ФК4	
6 месяцев	0	3 (1,4%)	4 (1,9%)	0	0	0	>0,05
12 месяцев	2 (0,9%)	4 (1,9%)	6 (2,8%)	1 (1,2%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)	>0,05
18 месяцев	0	2 (0,9%)	11(3,7%)	0	1 (1,2%)	1 (1,2%)	>0,05
24 месяца	0	5 (2,3%)	2 (0,9%)	0	1 (1,2%)	2 (2,4%)	>0,05
36 месяцев	1 (0,5%)	8 (3,8%)	3 (1,4%)	0	2 (2,4%)	0	>0,05
Итого за 36 месяцев	3 (1,4%)	22 (10,3%)	26 (12,2%)	1 (1,2%)	6 (7,4%)	4 (4,9%)	>0,05

Как видно из данных Таблицы 5.1.4, число летальных исходов в группах пациентов с разными ФК ХСН в зависимости от наличия ДЖ в исследуемые периоды в течение 3 лет не имело достоверных отличий.

В Таблице 5.1.5 приведено количество летальных исходов у пациентов с разными ФК ХСН при наблюдении на протяжении 5 лет в зависимости от наличия ДЖ.

Таблица 5.1.5 – Число летальных исходов у пациентов с разными ФК ХСН в зависимости от наличия ДЖ на протяжении 5 лет от момента включения в исследование

Период наблюдения	Количество летальных исходов						Достоверность различий ДЖ+ ДЖ- , р
	ДЖ, N=156			Без ДЖ, N=54			
	ФК2	ФК3	ФК4	ФК2	ФК3	ФК4	>0,05
36 месяцев	2 (1,3%)	10 (6,4%)	25(16 %)	1 (1,9%)	2 (3,7%)	4 (7,4%)	>0,05
37-48 месяцев	4 (2,6%)	4 (2,6%)	3 (1,9%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	0	>0,05
49-60 месяцев	3 (1,9%)	2 (1,3%)	2 (1,3%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	0	>0,05
Итого за 4-5 лет	7 (4,5%)	6 (3,8%)	5 (3,2%)	2 (3,7%)	2 (3,8%)	0	>0,05
Итого за 60 месяцев	9 (5,7%)	16 (10,3%)	30 (19,2%)*	3 (5,6%)	4 (7,4%)	4 (7,4%)	0,042
Примечание – достоверность различий в подгруппах с ДЖ и без ДЖ при соответствующих ФК ХСН отмечены *							

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.5, количество летальных исходов за 5 лет у пациентов с ФК4 в подгруппе с ДЖ было достоверно больше, чем в аналогичной подгруппе без ДЖ.

В Таблице 5.1.6 представлены данные по летальности в течение 3 лет у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ и наличия ДЖ.

Как видно из Таблицы 5.1.6, число летальных исходов при наличии ДЖ в течение 3 лет в группе с нФВ достоверно больше, чем у больных без ДЖ.

Таблица 5.1.6 – Число летальных исходов у пациентов с ХСН в течение 3 лет в зависимости от ФВ и наличия ДЖ

Период наблюдения	Количество летальных исходов						Достоверность различий ДЖ+ ДЖ-, p
	ДЖ, N=213			Без ДЖ, N=81			
	сФВ, N=165	пФВ, N=32	нФВ, N=16	сФВ, N=62	пФВ, N=6	нФВ, N=13	
6 месяцев	2 (1,2%)	2 (1,4%)	3 (1,9%)	0	0	0	>0,05
12 месяцев	7 (4,2%)	0	5 (31%)	2	0	1 (7,7%)	>0,05
18 месяцев	5 (3,0%)	7 (21%)	3 (18%)	2	0	1 (7,7%)	>0,05
24 месяца	4 (2,4%)	1 (3,1%)	4 (25%)	1	0	1 (7,7%)	>0,05
36 месяцев	11 (6,6%)	1 (3,1%)		1	0	3 (23%)	>0,05
Итого за 36 месяцев	29 (17,6%)	11 (34,4%)	15 (93,8%)*	6 (9,7%)	0	6 (46,2%)	0,002
Примечание – достоверность различий в подгруппах с ДЖ и без ДЖ при соответствующих значениях ФВ отмечены *							

В Таблице 5.1.7 представлены данные по летальности в течение 5 лет у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ и наличия ДЖ.

Таблица 5.1.7 – Число летальных исходов у пациентов с разными фенотипами ХСН в зависимости от наличия ДЖ на протяжении 5 лет от момента включения в исследование

Период наблюдения	Количество летальных исходов						Достоверность различий ДЖ+ ДЖ-, p
	ДЖ, N=156			Без ДЖ, N=54			
	сФВ, N=116	пФВ, N=25	нФВ, N=15	сФВ, N=39	пФВ, N=4	нФВ, N=11	
36 месяцев	18 (15,5%)	8 (32%)	11 (73%)	3(7,6%)	0	4(36%)	>0,05
37-48 месяцев	9 (7,8%)	1 (4%)	1(6,6%)	0	1 (25%)	1 (9,0%)	>0,05

Продолжение таблицы 5.1.7

49-60 месяцев	7 (6,0%)	0	0	2 (5,1%)	0	0	>0,05
Итого за 4-5 лет	16 (13,8%)	9 (36%)	12 (80%)	2 (5,1%)	1 (25%)		>0,05
Итого за 60 месяцев	34 (29,3%)	9 (36%)	12 (80%)	5 (12,8%)	1 (25%)	5 (45%)	>0,05

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.7, по исследуемой подгруппе не наблюдалось достоверных отличий по летальности в зависимости от типа ХСН по ФВ и наличия ДЖ.

В Таблице 5.1.8 приведены данные о времени выживания по группе пациентов в целом и в подгруппе умерших в зависимости от наличия или отсутствия ДЖ при 3-летнем наблюдении. Данный показатель определялся как продолжительность жизни за период наблюдения, максимальное значение его составило 36 месяцев за 3 года наблюдения.

Таблица 5.1.8 – Время выживания у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ при проспективном наблюдении в течение 3 лет по группе в целом и в подгруппе умерших больных

	Группа с ДЖ, N=213	Группа без ДЖ, N=81	Достоверность различий, p
Время выживания за 3 года по группе в целом	31,2± 9,8	33,8± 6,7	0,027
	Группа с ДЖ с летальным исходом, N=69	Группа без ДЖ с летальным исходом, N=15	
Время выживания за 3 года у умерших больных	15,6± 9,8	19,7± 11,4	>0,05

Как видно из Таблицы 5.1.8, время выживания у больных с ДЖ по группе в целом при 3-летнем наблюдении достоверно меньше, чем у пациентов без ДЖ.

В Таблице 5.1.9 приведены данные о времени выживания по группе пациентов в целом и в подгруппе умерших в зависимости от наличия или отсутствия ДЖ при 5-летнем наблюдении. Показатель определялся как продолжительность жизни за период наблюдения, максимальное значение его составило 60 месяцев за 5 лет наблюдения.

Таблица 5.1.9 – Время выживания у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ при проспективном наблюдении в течение 5 лет по группе в целом и в подгруппе умерших больных

	Группа с ДЖ, N=213	Группа без ДЖ, N=81	Достоверность различий, p
Время выживания за 5 лет	49,7 ±18,7	53,9 ±14,4	0,046
	Группа с ДЖ с летальным исходом, N=69	Группа без ДЖ с летальным исходом, N=15	
Время выживания за 5 лет	23,8± 17,3	35,5 ±17,9	0,042

Как видно из Таблицы 5.1.9, время выживания у больных с ДЖ по группе в целом и в подгруппе умерших при 5-летнем наблюдении достоверно меньше, чем у пациентов без ДЖ.

В Таблице 5.1.10 представлены клинические показатели исходного уровня наблюдения в подгруппах с разным исходом в течение 3-х летнего наблюдения, имеющие достоверные отличия.

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.10, в группе умерших пациентов при анализе за 3 года на исходном уровне большая доля больных имела ИБ-III стадию ХСН, 3-4 ФК ХСН. Кроме того, умершие пациенты имели большую выраженность клинических проявлений ХСН по ШОКС, астении, тревоги, депрессии и меньшую функциональную способность по Т6М.

Таблица 5.1.10 – Клинические показатели исходного уровня, имеющие достоверные отличия, в группах с разным исходом при 3-х-летнем наблюдении

Показатели	Группа без летального исхода, n=232	Группа с летальным исходом, n=62	Достоверность различий, p
% больных с ДЖ	81%	68%	0,046
% больных с ПБ-III стадией ХСН	27%	40%	0,044
% больных с ФК 3-4 ХСН	60%	79%	0,006
ТбМ, м	249,6±79,1	211,1± 87,4	0,001
ШОКС, баллы	6,2 ±2,4	7,2± 2,8	0,003
ОА, баллы	13,2±3,7	15,3± 3,5	0,001
ФА, баллы	13,6±3,8	15,8 ±3,3	0,001
ПА, баллы	12,6± 3,9	14,3 3,9	0,002
СМ, баллы	11,5± 3,2	12,9± 3,5	0,002
СА, баллы	60,9 ±16,5	70,3 ±16,4	0,001
Тревога, баллы	6,9± 3,8	8,7 ±3,3	0,001
Депрессия, баллы	7,9 ±4,1	10,5± 3,9	0,001

В Таблице 5.1.11 представлены исходные показатели обмена железа и иные лабораторные показатели у пациентов с ХСН при 3-летнем наблюдении в зависимости от исхода, имеющие достоверные различия.

Таблица 5.1.11 – Лабораторные показатели исходного уровня наблюдения, имеющие достоверные отличия, в группах с разным исходом при 3-летнем наблюдении

Показатели	Группа без летального исхода, n=232	Группа с летальным исходом, n=62	Достоверность различий, p
Железо, мкмоль/л	16,2± 6,5	13,8 ±6,7	0,010
КНТЖ, %	31,7± 13,4	24,5± 12,0	0,001
МСН, пг	29,6 ±2,8	28,6± 3,2	0,028
RDW, %	17,1 ± 3,9	13,6 ±1,8	0,033

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.11, у пациентов с летальным исходом в течение 3-летнего наблюдения на момент включения в исследование были достоверно ниже такие показатели, как уровень железа, КНТЖ, МСН и RDW%.

В Таблице 5.1.12 представлены эхокардиографические показатели, имеющие достоверные отличия, по подгруппам пациентов с разным исходом при 3-летнем наблюдении.

Таблица 5.1.12 – Эхокардиографические показатели исходного уровня, имеющие достоверные отличия, в группах с разным исходом при 3-летнем наблюдении

Показатели	Группа без летального исхода, n=232	Группа с летальным исходом, n=62	Достоверность различий, p
ФВ ЛЖ, %	59,6± 11,8	50,7 ±14,9	0,001
КДР ЛЖ, мм	53,6± 6,8	56,5± 6,3	0,004
КСР ЛЖ, мм	35,0 ±6,2	38,7 ±8,0	0,001
КДО ЛЖ, мл	128,2 ±35,9	146,7±45,2	0,002
КСО ЛЖ, мл	58,5 ±28,6	83,6±39,4	0,001
УО, мл	69,6± 20,0	60,5±21,0	0,004
СДЛА, мм рт ст	32,5 ±12,7	37,3±13,7	0,012
СкФк МК, м/с	0,077 ±0,016	0,069±0,016	0,001
СкФк ТК, м/с	0,121 ±0,018	0,110± 0,021	0,001

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.12, у пациентов с летальным исходом на момент включения в исследование были достоверно ниже ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК и ТК и выше КДР, КСР, КДО, КСО и СДЛА.

Для определения наличия связи между летальным исходом и отдельными исследуемыми показателями рассчитан коэффициент корреляции гамма. Результаты представлены в Таблице 5.1.13.

Таблица 5.1.13 – Достоверные корреляционные связи между показателями исходного уровня и летальным исходом по группе 3-летнего наблюдения

Показатели	Коэффициент корреляции гамма	Достоверность различий, р
ДЖ & Исход	0,276	0,015
ХСН стадия ПБ-III & Исход	0,248	0,003
ХСН ФК 3-4 & Исход	0,477	0,001
ТбМ, м & Исход	-0,252	0,001
ШОКС, м & Исход	0,248	0,001
ОА & Исход	0,356	0,001
ФА & Исход	0,364	0,001
ПА & Исход	0,279	0,001
СМ & Исход	0,309	0,001
ПС & Исход	0,349	0,001
СА & Исход	0,347	0,001
Тревога & Исход	0,282	0,001
Депрессия & Исход	0,381	0,001
Железо & Исход	-0,232	0,001
КНТЖ & Исход	-0,342	0,001
МСН & Исход	-0,157	0,028
МСНС & Исход	-0,145	0,042
ФВ ЛЖ & Исход	-0,370	0,001
КДР & Исход	0,301	0,001
КСР & Исход	0,275	0,001
КДО & Исход	0,228	0,002
КСО & Исход	0,444	0,001
УО & Исход	-0,258	0,001
СДЛА & Исход	0,260	0,001
ДЗЛА & Исход	0,209	0,038
СкФк МК & Исход	-0,328	0,001
СкФк ТК & Исход	-0,269	0,001

Данные Таблицы 5.1.13 свидетельствуют о наличии достоверных положительных корреляций между летальным исходом и высокой стадией и ФК ХСН, баллами по ШОКС, выраженностью астении, тревоги и депрессии, увеличением КДР, КСР, КДО, КСО, СДЛА, ДЗЛА. Кроме того, выявлены достоверные отрицательные корреляции между летальным исходом и низким уровнем Fe, КНТЖ, МСН, МСНС, ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК и СкФк ТК.

Установленные достоверные коэффициенты корреляции с летальным исходом свидетельствуют о возможной негативной роли ДЖ в наступлении летального исхода, а также отрицательном влиянии такого ранее выявленного предиктора ДЖ как ФК ХСН.

Далее было проведено сопоставление показателей, имеющих достоверные корреляции с летальным исходом, и параметров, по которым были установлены отличия в группах умерших и не умерших больных. Данная перекрестная проверка выявила 24 показателя, для которых, двумя методами статистики, установлена достоверная ассоциация с летальным исходом.

Далее с целью оценки, насколько наступление летального исхода связано с присутствием каких-либо из установленных 24 факторов, показавших ассоциацию с летальным исходом двумя методами статистики, были рассчитаны отношения шансов для данных показателей.

Подгруппа пациентов с летальным исходом рассматривалась как основная, подгруппа без летального исхода – как контрольная. В Таблице 5.1.14 приведены показатели, для которых определено достоверное ОШ.

Как видно из данных Таблицы 5.1.14, достоверное ОШ получено для наличия ДЖ, 3-4 ФК ХСН, тревоги и депрессии > 9 баллов, уровня железа <12,5 мкмоль/л, КНТЖ <20%, МСН <27 пг, ФВ ЛЖ <50% и СДЛА > 35 мм.рт.ст. Другие факторы, показавшие ассоциацию с летальным исходом двумя статистическими методами, не выявили достоверного отношения шансов увеличивать вероятность летального исхода у больных с ХСН.

Таблица 5.1.14 – Достоверные отношения шансов для показателей, показавших ассоциацию с летальным исходом двумя методами статистики, у пациентов ХСН по группе 3-х летнего наблюдения

Показатель	ОШ	95% ДИ	Z-статистика	Уровень значимости p
Наличие ДЖ	2,11	1,01 до 4,41	1,999	0,045
3-4 ФК ХСН	3,284	1,70 до 6,34	3,543	0,000
Тревога >9 баллов	1,98	1,10 до 3,56	2,282	0,022
Депрессия > 9 баллов	2,59	1,46 до 4,59	3,268	0,001
Fe<12,5 мкмоль/л	4,33	2,31 до 8,11	4,574	<0,0001
КНТЖ < 20%	2,86	1,55 до 5,26	3,370	0,0008
МСН< 27 пг	2,79	1,32 до 5,88	2,697	0,007
ФВ<50%	2,970	1,62 до 5,44	3,521	0,0004
СДЛА > 35 мм.рт.ст	2,17	1,13 до 4,17	2,336	0,019

Далее факторы, для которых установлены достоверные ОШ увеличивать вероятность летального исхода (уровень значимости $p < 0,05$), были исследованы с помощью логистической регрессии (Таблица 5.1.15).

Таблица 5.1.15 – Однофакторный анализ для факторов, влияющих на наличие летального исхода у пациентов с ХСН при 3-летнем наблюдении

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	Стандартная ошибка	Достоверность различий, p
Наличие ДЖ	-12,571	5,991	0,037
3-4 ФК	-15,317	3,433	0,001
Fe<12,5 мкмоль/л	0,369	0,063	0,001
КНТЖ< 20%	0,429	0,059	0,001
МСН<27пг	0,163	0,059	0,003
ФВ ЛЖ <50%	0,729	0,108	0,001

Проведенный однофакторный анализ выявил факторы риска, влияющие на развитие летального исхода у пациентов с ХСН ($p < 0,05$).

К этим факторам относятся ДЖ, 3-4 ФК ХСН, пониженный уровень железа, КНТЖ, МСН и сниженная ФВ ЛЖ.

С целью оценки взаимного влияния при разнообразных вариантах выявленных факторов риска летального исхода у больных с ХСН проведено системное многомерное моделирование (Таблица 5.1.16). Установлено совокупное влияние выделенных факторов риска летального исхода у пациентов с ХСН. По результатам данного анализа построена модель логистической регрессии.

В качестве результативной переменной выбрана бинарная переменная, отражающая наличие или отсутствие летального исхода, в качестве независимых переменных были выбраны ранее установленные факторы риска. Модель имеет высокую статистическую значимость: критерий $X^2 = 10,53$ при $p < 0,001$.

Таблица 5.1.16 – Многофакторный логистический регрессионный анализ для факторов, повышающих вероятность летального исхода у пациентов с ХСН при 3-х летнем наблюдении

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	Стандартная ошибка	Достоверность различий, р
Fe	0,108	0,052	0,048
КНТЖ	-0,082	0,026	0,002
3-4 ФК	0,760	0,229	0,001
Постоянная	-78,70		

Учтенные в модели показатели подтверждают свое значение в вероятности летального исхода у пациентов с ХСН. Ведущее значение принадлежит 3-4 ФК ХСН, а также снижению КНТЖ и низкому уровню Fe.

Для оценки качества построенной модели взаимосвязи выделенных факторов риска с наличием летального исхода был использован ROC-анализ.

Порог отсечения для данной задачи соответствовал $p=0,5$. Значение показателя площади под кривой составило 0,717, 95% ДИ 0,661-0,770 (Рисунок 5.1.1).

Чувствительность полученной модели составила 78,7%, специфичность полученной модели составила 62,2 %, что подтверждает выбор использованных в данной модели лабораторных показателей и выделенных факторов риска для прогнозирования детальных исходов, ассоциированных с наличием ДЖ, у пациентов с ХСН при 3-летнем наблюдении.

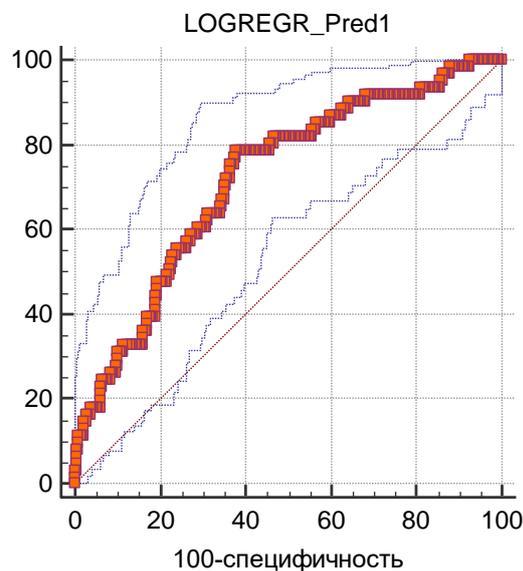


Рисунок 5.1.1 – Модель влияния выделенных показателей на вероятность летального исхода у пациентов с ХСН при 3-летнем наблюдении

Таким образом, приведенные выше данные демонстрируют, что при 3-летнем наблюдении в нашем исследовании пациенты с низким уровнем Fe и КНТЖ с 3-4 ФК ХСН имели большую частоту летальных исходов.

Далее аналогичным образом были проанализированы исследованные показатели для установления факторов риска летального исхода у больных с ХСН при 5-летнем наблюдении.

В Таблице 5.1.17 представлены клинические показатели исходного уровня наблюдения, имеющие достоверные отличия, в подгруппах с разным исходом в течение 5-летнего наблюдения.

Таблица 5.1.17 – Клинические показатели исходного уровня, имеющие достоверные отличия, в группах с разным исходом при 5-летнем наблюдении

Показатели	Группа без летального исхода, 1	Группа с летальным исходом, 2	Достоверность различий, р
% больных с ДЖ,	68%	82%	0,046
% больных с ХСН 3-4 ФК	64%	78%	0,045
Т6М, м	242,2±82,2	208,1±85,6	0,005
ШОКС, баллы	6,5± 2,6	7,4 ±2,8	0,026
ОА, баллы	13,5± 3,91	15,1 ±3,6	0,006
ФА, баллы	13,6± 4,2	15,4 ±3,2	0,002
ПА, баллы	12,7 ±4,0	14,5 ±4,1	0,002
СМ, баллы	11,9 ±3,2	13,2 ±3,1	0,003
СА, баллы	62,2±17,1	70,2 ±15,9	0,001
Депрессия, баллы	8,3 ±4,1	10,3± 4,0	0,001

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.17, в группе умерших пациентов при анализе за 5 лет на исходном уровне большая доля больных имела 3-4 ФК ХСН.

Кроме того, умершие пациенты имели большую выраженность клинических проявлений ХСН по ШОКС, астении, депрессии и меньшую функциональную способность по Т6М.

В Таблице 5.1.18 представлены исходные показатели обмена железа и иные лабораторные показатели у пациентов с ХСН при 5-летнем наблюдении в зависимости от исхода.

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.18, у пациентов с летальным исходом в течение 5-летнего наблюдения на момент включения в исследование были достоверно ниже такие показатели, как уровень железа, КНТЖ и уровень гемоглобина.

Таблица 5.1.18 – Лабораторные показатели исходного уровня наблюдения, имеющие достоверные отличия, в группах с разным исходом при 5-летнем наблюдении

Показатели	Группа без летального исхода, 1	Группа с летальным исходом, 2	Достоверность различий, р
Железо, мкмоль/л	16,7 ± 6,9	14,0± 7,0	0,035
КНТЖ, %	32,86± 13,86	26,32± 13,2	0,001
HGB, г/л	134,5± 16,2	125,9± 18,5	0,001

В Таблице 5.1.19 представлены исходные эхокардиографические показатели, имеющие достоверные отличия, по подгруппам пациентов с разным исходом при 5-летнем наблюдении.

Таблица 5.1.19 – Эхокардиографические показатели исходного уровня, имеющие достоверные отличия, по подгруппам пациентов с разным исходом при 5-летнем наблюдении

Показатели	Группа без летального исхода, 1	Группа с летальным исходом, 2	Достоверность различий, р
ФВ ЛЖ, %	58,6± 12,8	53,3± 16,1	0,011
КСР	35,2± 6,4	38,7± 8,0	0,001
КДО	136,5± 33,1	152,0 ±41,8	0,006
КСО	61,3± 30,8	79,4 ±41,8	0,001
УО	72,9 ±20,7	65,3± 23,5	0,026
ПЗР ПЖ	27,2 ±3,6	29,6± 4,9	0,001
СкФк МК	0,078 ±0,016	0,070 ±0,016	0,005
СкФк ТК	0,123± 0,001	0,113± 0,021	0,001

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.19, у пациентов с летальным исходом на момент включения в исследование были достоверно ниже ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК и ТК и выше КСР, КДО, КСО и ПЗР ПЖ.

Для определения наличия связи между летальным исходом и отдельными исследуемыми показателями рассчитан коэффициент корреляции гамма. Результаты представлены в Таблице 5.1.20.

Таблица 5.1.20 – Достоверные корреляционные связи между показателями исходного уровня и летальным исходом при 5-летнем наблюдении

Показатели	Коэффициент корреляции гамма	Достоверность различий, р
ДЖ & Исход	0,276	0,017
ХСН стадия ПБ-III & Исход	0,212	0,013
ХСН 3-4 ФК & Исход	0,340	0,001
Т6М, м & Исход	-0,226	0,001
ШОКС, м & Исход	0,214	0,001
ОА & Исход	0,257	0,001
ФА & Исход	0,2584	0,001
ПА & Исход	0,279	0,001
СМ & Исход	0,277	0,001
ПС & Исход	0,272	0,001
СА & Исход	0,614	0,001
Депрессия & Исход	0,302	0,001
Железо & Исход	-0,196	0,004
КНТЖ & Исход	-0,287	0,001
HGB & Исход	-0,296	0,001
НСТ & Исход	-0,141	0,043
МСНС & Исход	-0,215	0,002
RDW% & Исход	0,257	0,001
ФВ ЛЖ & Исход	-0,187	0,009
СДЛА & Исход	0,153	0,038
ММЛЖ & Исход	0,203	0,004
КСР & Исход	0,264	0,000
КДО & Исход	0,212	0,004
КСО & Исход	0,354	0,001

Продолжение таблицы 5.1.20

Показатели	Коэффициент корреляции гамма	Достоверность различий, р
УО & Исход	-0,202	0,007
ПЗР ПЖ & Исход	0,333	0,001
СкФк МК & Исход	-0,288	0,001
СкФк ТК & Исход	-0,308	0,001

Данные Таблицы 5.1.20 свидетельствуют о наличии достоверных положительных корреляций между летальным исходом и высокой стадией и ФК ХСН, баллами по ШОКС, выраженностью астении, тревоги и депрессии, высоким уровнем СДЛА, ММЛЖ, КСР, КДО, КСО, ПЗР ПЖ. Кроме того, выявлены достоверные отрицательные корреляции между летальным исходом и низким уровнем Fe, КНТЖ, НГВ, МСНС, ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК и СкФк ТК. Установленные достоверные коэффициенты корреляции с летальным исходом свидетельствуют о возможной негативной роли ДЖ в наступлении летального исхода, а также отрицательном влиянии такого ранее выявленного предиктора ДЖ как ФК ХСН.

Далее было проведено сопоставление показателей, имеющих достоверные корреляции с летальным исходом, и параметров, по которым были установлены отличия в группах умерших и не умерших больных. Данная перекрестная проверка выявила 21 показатель, для которых, двумя методами статистики, установлена достоверная ассоциация с летальным исходом.

В частности, к таким показателям относятся высокий функциональный класс ХСН, наличие ДЖ, пониженный ТбМ, высокий балл ШОКС, выраженные проявления ОА, ФА, ПА, СМ, СА, депрессии, пониженные уровни железа, КНТЖ, НГВ, сниженные ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК, СкФк ТК и повышенные КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ПЗР ПЖ.

Далее с целью оценки, насколько наступление летального исхода связано с присутствием каких-либо из установленных 21 фактора, показавших ассоциацию

с летальным исходом двумя методами статистики, были рассчитаны отношения шансов для данных показателей.

Подгруппа пациентов с летальным исходом рассматривалась как основная, подгруппа без летального исхода – как контрольная. В Таблице 5.1.21 приведены показатели, для которых определены достоверные ОШ.

Таблица 5.1.21 – Достоверные отношения шансов для показателей, показавших ассоциацию с летальным исходом двумя методами статистики, у пациентов ХСН по группе 5-летнего наблюдения

Показатель	ОШ	95% ДИ	Z-статистика	Уровень значимости p
ДЖ	2,24	1,07 до 4,68	2,144	0,032
3-4 ФК	2,47	1,21 до 5,03	2,484	0,013
Депрессия > 9	3,01	1,59 до 5,65	3,409	0,007
Fe <12,5мкмоль/л	3,60	1,89 до 6,86	3,904	0,001
КНТЖ < 20%	2,64	1,38 до 5,06	2,930	0,003
ФВ<50%	2,06	1,10 до 3,85	2,261	0,023
СкФк МК < 0,08 м/сек	2,381	1,27 до 4,43	2,724	0,006
СкФк ТК < 0,13 м/сек	2,04	1,13 до 3,67	2,380	0,017

Как видно из данных Таблицы 5.1.21, достоверное ОШ получено для наличия ДЖ, 3-4 ФК ХСН, депрессии > 9 баллов, пониженного уровня железа (<12,5мкмоль/л), КНТЖ (<20%), сниженной ФВ ЛЖ (<50%), СкФк МК (<0,08 м/сек) и СкФк ТК (<0,13 м/сек). Другие факторы, показавшие ассоциацию с летальным исходом двумя статистическими методами, не выявили достоверного отношения шансов увеличивать вероятность летального исхода у больных с ХСН.

На следующем этапе факторы, для которых установлены достоверные ОШ увеличивать вероятность летального исхода (уровень значимости $p < 0,05$), были исследованы с помощью логистической регрессии.

Проведенный однофакторный анализ выявил факторы риска, влияющие на развитие летального исхода в течение 5 лет у пациентов с ХСН ($p < 0,05$) (Таблица 5.1.22).

Таблица 5.1.22 – Однофакторный анализ для факторов, влияющих на наличие летального исхода у пациентов с ХСН при 5-летнем наблюдении

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	Стандартная ошибка	Уровень значимости р
ДЖ	-7,141	3,123	0,023
3-4 ФК	-13,122	4,614	0,005
Fe < 12,5 мкмоль/л	0,479	0,078	0,001
КНТЖ < 20%	0,556	0,059	0,001
ФВ ЛЖ < 50%	0,654	0,134	0,001
СкФк МК < 0,08 м/сек	0,732	0,152	0,001
СкФк ТК < 0,13 м/сек	0,968	0,205	0,001

Факторами риска летального исхода являются ДЖ, 3-4 ФК ХСН, сниженный уровень железа и КНТЖ, низкие ФВ ЛЖ, СкФк МК и СкФк ТК.

Далее, для выявления взаимного влияния при разнообразных вариантах выявленных факторов риска летального исхода у больных с ХСН проведено системное многомерное моделирование (Таблица 5.1.23).

Установлено совокупное влияние выделенных факторов риска летального исхода у пациентов с ХСН. По результатам данного анализа построена модель логистической регрессии.

В качестве результативной переменной выбрана бинарная переменная, отражающая наличие или отсутствие летального исхода, в качестве независимых переменных были выбраны ранее установленные факторы риска. Модель имеет высокую статистическую значимость: критерий $\chi^2 = 12,33$ при $p < 0,001$.

Таблица 5.1.23 – Многофакторный логистический регрессионный анализ для факторов, повышающих вероятность летального исхода у пациентов с ХСН

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	Стандартная ошибка	Уровень значимости, р
Fe	0,110	0,055	0,045
КНТЖ	-0,093	0,029	0,001
ФВ ЛЖ	-0,022	0,011	0,044
Постоянная	1,571		

Учтенные в модели показатели подтверждают свое значение в вероятности летального исхода у пациентов с ХСН. Ведущее значение принадлежит снижению КНТЖ, значение сохранили так же Fe и ФВ ЛЖ.

Для оценки качества построенной модели взаимосвязи выделенных лабораторных показателей и факторов риска с наличием летального исхода был использован ROC-анализ. Порог отсечения для данной задачи соответствовал $p=0,5$. Значение показателя площади под кривой составило 0,598, 95% ДИ 0,528-0,655 (Рисунок 5.1.2).

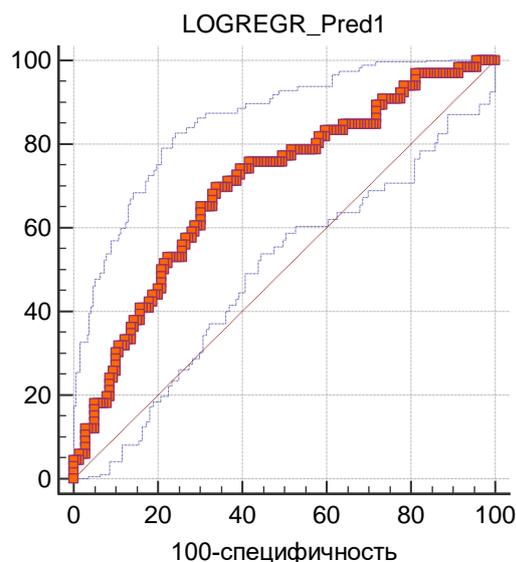


Рисунок 5.1.2 – Модель влияния выделенных показателей на вероятность летального исхода у пациентов с ХСН при 5-летнем наблюдении

Чувствительность полученной модели составила 53,2%, специфичность полученной модели составила 73,1 %, что подтверждает ценность исследования использованных в данной модели лабораторных показателей и выделенных факторов риска для прогнозирования детальных исходов, ассоциированных с наличием ДЖ, у пациентов с ХСН.

Таким образом, приведенные выше данные демонстрируют, что в нашем исследовании пациенты с низким уровнем Fe и КНТЖ с низкой ФВ ЛЖ имели большую частоту летальных исходов на протяжении 5 лет. Можно предполагать, что дополнительное назначение препаратов железа с целью коррекции уровня Fe и КНТЖ поможет снизить вероятность летальных исходов у пациентов с ХСН и ДЖ.

5.2. Оценка частоты повторных госпитализаций у пациентов с ХСН и дефицитом железа

ХСН по мере прогрессирования сопровождается ростом числа госпитализаций, что негативно сказывается на качестве жизни пациентов, а также увеличивает затраты системы здравоохранения на лечение этих больных. Уменьшение потребности в госпитализации в настоящее время считается одной из важнейших целей лечения больных с ХСН.

В нашем исследовании была изучена частота повторных госпитализаций у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ДЖ по различным временным периодам.

Частота повторных госпитализаций определялась по данным программы статистического учета и при телефонных контактах с пациентами. Учитывались только госпитализации, связанные с ухудшением течения АГ или ИБС, сопровождающиеся клиникой декомпенсации ХСН, с учетом кодов данных нозологий по МКБ-10, отраженных в данных статистического учета.

На начальном этапе были проанализированы данные о частоте повторных госпитализаций по группе в целом за 1 год наблюдения. Результаты представлены на Рисунке 5.2.1.

У 67% пациентов с ХСН за период 1 год не отмечалось госпитализаций. 97 пациентов (33%) были госпитализированы в течение 1 года после выписки. 1 госпитализация в течение года была у 64 пациентов (22%), 2 госпитализации у 29 (10%), 3 случая госпитализации – у 4 человек (1%). У 17 человек (6%) госпитализация в течение первого года сопровождалась летальным исходом.

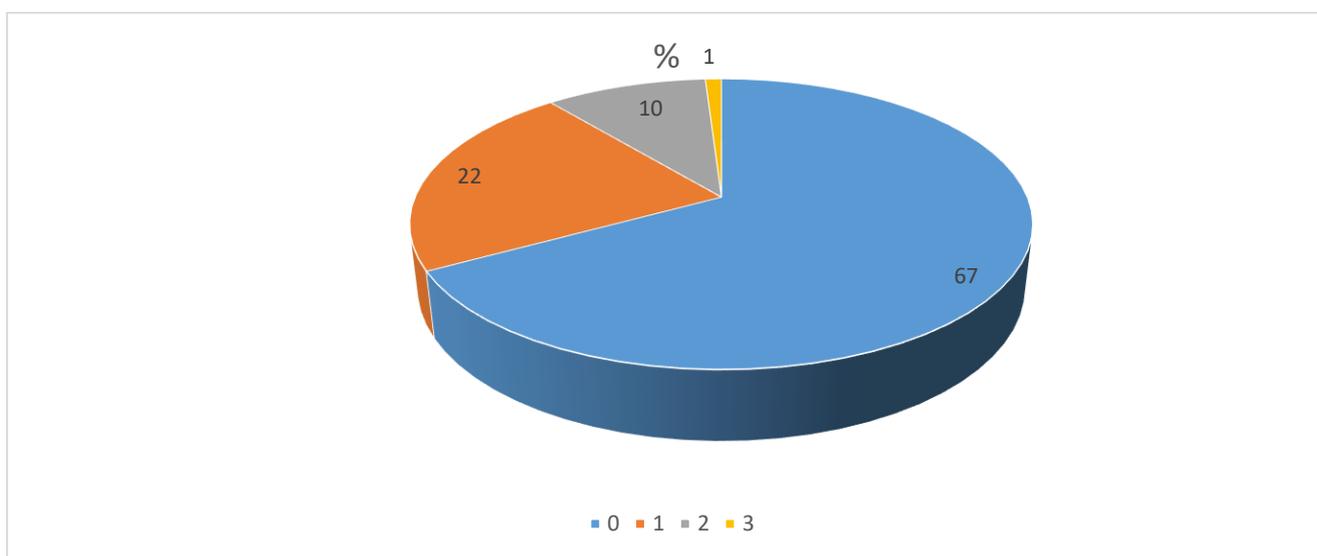


Рисунок 5.2.1 – Распределение пациентов по количеству повторных госпитализаций

Далее было проанализировано количество повторных госпитализаций за 1 год наблюдения в зависимости от наличия ДЖ. Результаты представлены в Таблице 5.2.1

Как видно, на протяжении одного года было повторно госпитализировано 97 больных. % госпитализированных пациентов в течение 1 года в группе с ДЖ достоверно выше на 10%, по сравнению с лицами без ДЖ.

Таблица 5.2.1 – Количество/% повторно госпитализированных больных в течение 1 года по группе в целом и в группах с наличием и отсутствием ДЖ

Период наблюдения	Количество/% госпитализированных пациентов по группе в целом (294 больных), n / % от группы	Количество/% госпитализированных пациентов в группе с ДЖ (213 больных), n /% от группы	Количество/% госпитализированных пациентов в группе без ДЖ (81 больной,) n / % от группы	Достоверность различий в группах с ДЖ и без ДЖ, р
Ранние госпитализации (первые 3 месяца)	25 /9%	20 /9%	5 /6%	>0,05
Поздние госпитализации (последующие 9 месяцев)	72 /21%	58 / 27%	14 /17%	>0,05
Итого	97 /33%	78 /33%	19 /23%	0,032

Причинами повторных госпитализаций как в группе с ДЖ, так и в группе без ДЖ были декомпенсация СН, ухудшение течения гипертонической болезни или ишемической болезни сердца, острый инфаркт миокарда. Частота госпитализаций по отдельным причинам в группах с ДЖ и без ДЖ не имела достоверных отличий.

Далее было проанализировано время до 1-й повторной госпитализации и среднее число госпитализаций по группе в целом и в зависимости от наличия ДЖ за период 1 год. Результаты представлены в Таблице 5.2.2.

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.2, 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.

Среднее число госпитализаций на 1 больного в подгруппах с ДЖ и без него не имело достоверных отличий.

Таблица 5.2.2 – Время до 1-й повторной госпитализации и среднее число госпитализаций в течение 1 года по группе в целом и в подгруппах с ДЖ и без ДЖ

Период наблюдения	По группе в целом	В группе с ДЖ	В группе без ДЖ	Достоверность различий в группах с ДЖ и без ДЖ, p
Время до 1 госпитализации за 1-6 мес, мес	3,4±1,3	3,2 ±1,3	4,1± 1,4	0,046
Среднее число госпитализаций по группе за 6 мес	1,4±0,6	1,6 ±0,6	1,4± 0,7	>0,05
Время до 1 госпитализации за 7-12 мес, мес	7,81±1,5	7,5 ±1,3	8,8 ±1,4	0,011
Среднее число госпитализаций по группе за 12 мес	1,4±0,6	1,4±0,6	1,3±0,6	>0,05

В Таблице 5.2.3 представлены данные о числе пациентов, имеющих повторные госпитализации, по выделенным периодам наблюдения в течение 3 лет по группе в целом.

Таблица 5.2.3 – Число пациентов, имеющих повторные госпитализации по выделенным периодам наблюдения в течение 3 лет по группе в целом

Период наблюдения	Количество госпитализаций за период	Число пациентов, имевших госпитализации за соответствующий период, n (% от группы)	Число пациентов, не имевших госпитализаций к концу данного периода нарастающим итогом, n (% от группы)
6 месяцев	66	44 (15%)	250 (85%)
7-12 месяцев	70	55 (19%)	195 (66%)
13-18 месяцев	65	48 (16%)	147 (50%)
19-24 месяца	34	30 (10%)	117 (40%)
36 месяцев	13	10 (3%)	107 (36%)

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.3, наибольшее количество повторных госпитализаций и наибольший % госпитализированных больных отмечались в течение 6-12-18 месяцев после выписки. Количество

пациентов, не имевших случаев повторной госпитализации, постепенно уменьшалось. В итоге к концу периода 3-летнего наблюдения только 36% пациентов не имели ни одной повторной госпитализации.

Количество повторных госпитализаций и % пациентов, имевших госпитализации за соответствующий период в течение 3 лет, в зависимости от наличия ДЖ, представлена в Таблице 5.2.4.

Таблица 5.2.4 – Количество повторных госпитализаций и % пациентов, имевших госпитализации, за соответствующий период в течение 3 лет в зависимости от наличия ДЖ

Период наблюдения	Количество госпитализаций				Достоверность различий, р
	ДЖ, N=213		Без ДЖ, N=81		
	Количество госпитализаций за соответствующий период	Количество пациентов, имеющих госпитализации только за данный период (N/% от группы)	Количество госпитализаций за соответствующий период	Количество пациентов, имеющих госпитализации только за данный период (N/% от группы)	
6 мес	52	34 (16%)	14	10 (12%)	>0,05
7-12 мес	58	44 (21%)	12	11(14%)	>0,05
13-18 мес	48	31 (15%)	17	17 (21%)	>0,05
19-24 мес	24	22 (10%)	10	8 (10%)	>0,05
25-36 мес	9	7(3%)	4	3 (4%)	>0,05
Всего	191	138 (64,8%)	57	49 (60,8%)	>0,05

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.4, среди пациентов с установленным на момент включения в исследование ДЖ за период наблюдения 3 года количество повторных госпитализаций составило 191 случай, без ДЖ – 57

случаев. Доля пациентов, имевших случаи повторной госпитализации за 3 года не имела отличий в группах с ДЖ и без ДЖ.

В Таблице 5.2.5 представлены данные о времени до 1-й повторной госпитализации и среднем числе случаев госпитализации в зависимости от наличия ДЖ по периодам наблюдения в течение второго и третьего года после включения в исследование.

Таблица 5.2.5 – Время до 1-й повторной госпитализации и среднее число госпитализаций за исследуемые периоды в группах с ДЖ и без ДЖ

Период наблюдения	По группе в целом	В группе с ДЖ	В группе без ДЖ	Достоверность различий в группах с ДЖ и без ДЖ, p
Время до 1 госпитализации только за 13-18 мес, мес	13,2±1,2	12,9±1,3	13,7±1,5	>0,05
Среднее число госпитализаций за 13-18 мес	1,0±0,2	1,0±0,2	1±0	>0,05
Время до 1 госпитализации итого за 18 мес, мес	8,3±4,2	7,8±4,2	9,8±4,3	0,013
Среднее число госпитализаций итого за 18 мес	1,07±0,3	1,08±0,4	1,05±0,2	>0,05
Время до 1 госпитализации только за 19-24 мес, мес	19,9±1,7	19,3±1,2	21,0±1,8	0,010
Среднее число госпитализаций итого за 19-24 мес	1,12±0,3	1,13±0,4	1,11±0,3	>0,05
Время до 1 госпитализации итого за 24 мес, мес	10,2±4,7	9,2±5,5	12,0±4,6	0,003
Среднее число госпитализаций итого за 24 мес	1,18±0,3	1,21±0,3	1,07±0,3	>0,05
Время до 1 госпитализации за 25-36 мес, мес	27,0±3,4	26,7±3,4	28,3±4,0	>0,05
Среднее число госпитализаций за 25-36 мес	1,40±0,5	1,41±0,6	1,33±0,6	>0,05
Время до 1 госпитализации итого за 36 мес, мес	11,2±7,1	10,8±7,3	13,1±7,0	0,028
Среднее число госпитализаций итого за 36 мес	1,28±0,4	1,27±0,4	1,31±0,5	>0,05

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.5, у пациентов с ДЖ время до 1 госпитализации было достоверно меньше в период наблюдения 19-24 месяца. Кроме того, в группе больных с ДЖ достоверно меньше, чем у больных без ДЖ, время до первой повторной госпитализации при сравнении суммарных данных за периоды 18 мес., 24 мес. и 36 мес. Среднее число случаев повторной госпитализации не имело достоверных различий в группах с ДЖ и без ДЖ во все исследуемые периоды на протяжении 3 лет.

На рисунке 5.2.2 представлено сравнение доли больных (%), имевших разное число случаев повторной госпитализации, за 3 года в зависимости от наличия ДЖ.

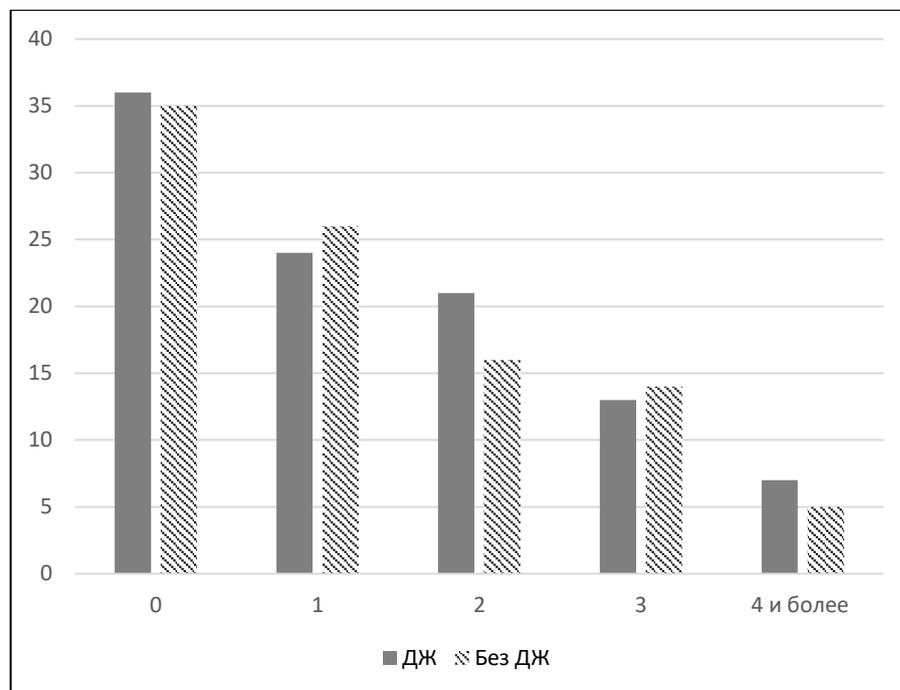


Рисунок 5.2.2 – Доля больных (%), имевших разное число случаев повторной госпитализации, за 3 года в зависимости от наличия ДЖ

Данные, представленные на Рисунке 5.2.2, демонстрируют сопоставимые доли больных (%), имевших разное число случаев повторной госпитализации, за 3 года в зависимости от наличия ДЖ.

В Таблице 5.2.6 представлены клинические показатели исходного уровня наблюдения в подгруппах больных, имевших и не имевших повторные

госпитализаций в течение 3-летнего наблюдения, по которым были получены достоверные различия при анализе выделенных подгрупп.

Таблица 5.2.6 – Клинические показатели исходного уровня, имевшие достоверные различия в группах с наличием и отсутствием повторных госпитализаций при 3-летнем наблюдении

Показатели	Группа без госпитализаций	Группа, имеющая госпитализации	Достоверность различий, р
ХСН ПБ-III стадии, %	40%	59%	0,011
3-4 ФК ХСН, %	52%	71%	0,001
Возраст, лет	69,7±9,1	72,2± 7,3	0,047
Стаж ГБ, лет	10,2± 4,5	12,1± 5,8	0,023
Стаж СД, лет	3,4 ±2,2	6,2± 3,5	0,006
Т6М, метры	244,9±85,1	221,1± 84,6	0,030
ШОКС, баллы	6,2 ±2,5	6,9± 2,7	0,042
ПА, баллы	12,6± 4,0	13,7 4,1	0,036
Тревога, баллы	6,6± 3,6	7,6 ±3,8	0,037

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.6, в группе пациентов, у которых за 3-летний период отмечались повторные госпитализации, на исходном уровне большая доля больных имела ПБ-III стадию и 3-4 ФК ХСН.

Кроме того, в данной подгруппе пациенты имели более длительный стаж ГБ и СД, большую выраженность клинических проявлений ХСН по ШОКС, астении, тревоги и меньшую функциональную способность по Т6М.

В Таблице 5.2.7 представлены исходные показатели обмена железа и иные лабораторные показатели, имевшие достоверные отличия, у пациентов с ХСН при 3-летнем наблюдении в зависимости от наличия повторных госпитализаций.

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.7, у пациентов, имевших госпитализации в течение 3-летнего наблюдения на момент включения в исследование были достоверно ниже такие показатели, как уровень железа, КНТЖ, МCV и выше ИЛ6 и NT-proBNP.

Таблица 5.2.7 – Лабораторные показатели исходного уровня наблюдения, имеющие достоверные отличия в группах с наличием и отсутствием повторных госпитализаций при 3-летнем наблюдении

Показатели	Группа без госпитализаций	Группа, имеющая госпитализации	Достоверность различий, р
Железо, мкмоль/л	15,8± 6,5	14,2 ±6,8	0,047
КНТЖ, %	31,3± 14,0	28,3± 12,0	0,046
MCV, фл	85,76 ±8,19	82,40 ± 8,35	0,010
ИЛ6, пг/мл	11,7 ±8,9	15,5± 12,9	0,022
NT-proBNP, пг/мл	335,0 ± 260,4	470,2 ±336,2	0,022

В Таблице 5.2.8 представлены эхокардиографические показатели, имевшие достоверные отличия на исходном уровне, по подгруппам пациентов с наличием и отсутствием госпитализаций при 3-летнем наблюдении.

Таблица 5.2.8 – Эхокардиографические показатели исходного уровня наблюдения, имевшие достоверные отличия, в группах с наличием и отсутствием госпитализаций при 3-летнем наблюдении

Показатели	Группа без госпитализаций	Группа, имеющая госпитализации	Достоверность различий, р
ФВ ЛЖ, %	59,6 ±11,5	55,5 ±13,8	0,046
СДЛА, мм рт ст	30,9 ±11,3	35,0±13,8	0,022
ДЗЛА, мм рт ст	13,2±3,9	15,8±5,5	0,048
СкФк МК, м/с	0,101 ±0,02	0,075±0,02	0,022

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.8, в подгруппе пациентов, имевших повторные госпитализации, на момент включения в исследование были достоверно выше СДЛА и ДЗЛА и ниже ФВ ЛЖ и СкФк МК.

Для определения существования связи между наличием повторных госпитализаций и отдельными исследуемыми показателями рассчитан коэффициент корреляции гамма. Результаты представлены в Таблице 5.2.9.

Таблица 5.2.9 – Достоверные корреляционные связи между показателями исходного уровня и наличием повторных госпитализаций по группе 3-летнего наблюдения

	Коэффициент корреляции гамма	Достоверность различий, р
ДЖ & наличие госпитализаций за 3 года	0,124	0,041
ХСН стадия & наличие госпитализаций за 3 года	0,336	0,001
ХСН ФК & наличие госпитализаций за 3 года	0,342	0,000
Возраст & наличие госпитализаций за 3 года	0,188	0,001
Стаж ГБ & наличие госпитализаций за 3 года	0,263	0,001
Стаж СД2 & наличие госпитализаций за 3 года	0,159	0,046
Т6М & наличие госпитализаций за 3 года	-0,249	0,001
ШОКС & наличие госпитализаций за 3 года	0,227	0,001
ПА & наличие госпитализаций за 3 года	0,211	0,001
СМ & наличие госпитализаций за 3 года	0,129	0,039
ПС & наличие госпитализаций за 3 года	0,168	0,007
СА & к наличие госпитализаций за 3 года	0,147	0,014
Тревога & наличие госпитализаций за 3 года	0,158	0,010
Депрессия & наличие госпитализаций за 3 года	0,125	0,041
Fe & наличие госпитализаций за 3 года	-0,122	0,039
КНТЖ & наличие госпитализаций за 3 года	-0,146	0,032
МСV & наличие госпитализаций за 3 года	-0,153	0,025
NT-proBNP & наличие госпитализаций за 3 года	0,304	0,001
ИЛ6 & наличие госпитализаций за 3 года	0,350	0,001
КСР & наличие госпитализаций за 3 года	0,124	0,048
ФВ & наличие госпитализаций за 3 года	-0,124	0,039
СДЛА & наличие госпитализаций за 3 года	0,160	0,011
ДЗЛА & наличие госпитализаций за 3 года	0,176	0,039
СкФк МК & наличие госпитализаций за 3 года	-0,166	0,018
СкФк ТК & наличие госпитализаций за 3 года	-0,153	0,025

Полученные данные свидетельствуют о наличии достоверных положительных корреляций между наличием повторных госпитализаций и наличием ДЖ, высокой стадией и ФК ХСН, возрастом, длительностью стажа ГБ и СД, баллами по ШОКС, выраженностью астении, тревоги и депрессии, уровнем ИЛ6 и NT-proBNP, величиной КСР, СДЛА, ДЗЛА. Кроме того, выявлены достоверные отрицательные корреляции между наличием повторных госпитализаций и уровнем Fe, КНТЖ, MCV, ФВ ЛЖ, СкФк МК и СкФк ТК. Установленные достоверные коэффициенты корреляции с наличием повторных госпитализаций свидетельствуют о возможной негативной роли ДЖ в декомпенсации ХСН с последующей госпитализацией.

Далее, аналогично анализу в разделе 5.1, рассчитано отношение шансов для 18 показателей, продемонстрировавших свою ассоциацию с наличием повторных госпитализаций двумя методами статистики (стадия и ФК ХСН, возраст, стаж ГБ и СД, баллы по ШОКС, выраженность ПА и тревоги, уровень Fe, КНТЖ, MCV, ИЛ6 и NT-proBNP, величина ФВ ЛЖ, СДЛА, ДЗЛА, СкФк МК). Подгруппа пациентов, имевших повторные госпитализации за 3 года, рассматривалась как основная, подгруппа без госпитализаций – как контрольная.

Таблица 5.2.10 – Достоверные отношения шансов для факторов, показавших ассоциацию с наличием повторных госпитализаций двумя методами статистики, у пациентов с ХСН по группе 3-летнего наблюдения

Показатель	ОШ	95% ДИ	Z-статистика	Уровень значимости p
3-4 ФК ХСН	2,21	1,34 до 3,63	3,148	0,002
Возраст > 70 лет	1,64	1,01 до 2,66	2,066	0,045
Стаж ГБ > 10 лет	1,96	1,14 до 3,20	2,490	0,013
Стаж СД > 5 лет	4,03	1,36 до 11,88	2,525	0,011

В Таблице 5.2.10 приведены показатели, для которых определено достоверные ОШ. Как видно, достоверные ОШ > 1 установлены для таких факторов, как 3-4 ФК ХСН, возраст >70 лет, стаж ГБ > 10 лет и стаж СД > 5 лет.

Это свидетельствует о том, что данные факторы имеют прямую связь с вероятностью госпитализации, т.е. ухудшения состояния больного. Другие факторы, показавшие ассоциацию с количеством госпитализаций двумя статистическими методами, не выявили достоверного отношения шансов увеличивать вероятность госпитализаций у больных с ХСН в данном анализе.

Далее факторы, для которых установлены достоверные ОШ, свидетельствующие о их прямой связи с вероятностью повторной госпитализации, были исследованы с помощью логистической регрессии. Проведенный однофакторный анализ выявил факторы риска, влияющие на наступление госпитализации, т.е. ухудшение состояния больного у пациентов с ХСН ($p < 0,05$) (Таблица 5.2.11).

Таблица 5.2.11 – Однофакторный анализ для факторов, влияющих на количество повторных госпитализаций у пациентов с ХСН при 3-летнем наблюдении

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	Стандартная ошибка	Уровень значимости р
3-4 ФК ХСН	-12,73	4,091	<0,0001
Стаж ГБ > 10 лет	0,475	0,055	<0,0001
Стаж СД > 5 лет	0,613	0,036	<0,0001

Как видно из данных Таблицы, сохранили свое влияние на госпитализации такие факторы, как 3-4 ФК ХСН, длительный стаж ГБ и СД.

Учитывая полученные данные, свидетельствующие о том, что у больных с ДЖ, по сравнению с пациентами без ДЖ, был достоверно больше % больных с госпитализациями за 1 год, а также достоверно меньшее время до 1 госпитализации в течение 3 лет, был проведен однофакторный анализ с помощью логистической регрессии параметров обмена железа и некоторых показателей ЭХО-КГ, для которых была показана ассоциация с повторными госпитализациями двумя методами статистики (Таблица 5.2.12). Как видно из Таблицы,

предикторами повторной госпитализации в течение 3 лет, в соответствии с данным анализом, являются уровень железа $<12,5$ мкмоль/л, КНТЖ $<20\%$, MCV <80 фл, NT-proBNP >125 пг/мл, СДЛА >25 мм.рт.ст. и ДЗЛА >14 мм.рт.ст.

Таблица 5.2.12 – Однофакторный анализ для факторов, показавших ассоциации двумя методами статистики с количеством повторных госпитализаций при 3-летнем наблюдении

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	Стандартная ошибка	Уровень значимости р
Fe $<12,5$ мкмоль/л	0,700	0,073	$<0,0001$
КНТЖ $<20\%$	0,727	0,069	$<0,0001$
MCV <80 фл	1,042	0,030	0,0007
NT-proBNP >125	0,505	0,068	$<0,0001$
СДЛА >25 мм рт ст	0,468	0,081	$<0,0001$
ДЗЛА >14 мм рт ст	0,422	0,125	0,010

С целью оценки взаимного влияния при разнообразных вариантах выявленных факторов, ассоциированных с вероятностью повторных госпитализаций у больных с ХСН проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, включающий факторы риска, установленные однофакторным регрессионным анализом, данные представлены в Таблице 5.2.13. Установлено совокупное влияние выделенных факторов риска на повторные госпитализации у пациентов с ХСН. Как видно из Таблицы, предикторами госпитализации у больных с ХСН на протяжении 3 лет являются стаж ГБ >10 лет и 3-4 ФК ХСН. По результатам данного анализа построена модель логистической регрессии.

В качестве результативной переменной выбрана бинарная переменная, отражающая наличие или отсутствие повторных госпитализаций за период наблюдения, в качестве независимых переменных были выбраны ранее установленные факторы риска. Модель имеет высокую статистическую значимость: критерий $\chi^2 = 16,34$ при $p < 0,001$.

Таблица 5.2.13 – Многофакторный логистический регрессионный анализ для факторов, повышающих вероятность повторных госпитализаций у пациентов с ХСН при 3-летнем наблюдении

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	Стандартная ошибка	Уровень значимости, р
Стаж ГБ> 10 лет	0,058	0,0247	0,0196
3-4 ФК ХСН	0,389	0,229	0,0487
Постоянная	-40,0546	20,806	0,0542

Учтенные в модели показатели подтверждают свое значение в вероятности влияния на повторные госпитализации у пациентов с ХСН. Предикторами госпитализаций являются 3-4 ФК ХСН и стаж ГБ> 10 лет.

Для оценки качества построенной модели взаимосвязи выделенных лабораторных показателей и факторов риска с наличием повторных госпитализаций был использован ROC-анализ. Порог отсечения для данной задачи соответствовал $p=0,5$. Значение показателя площади под кривой составило 0,638, 95% ДИ 0,661-0,770 (Рисунок 5.1.3).

Чувствительность полученной модели составила 59,2%, специфичность полученной модели составила 63,8 %, что подтверждает необходимость оценки данных показателей для учета количества повторных госпитализаций у пациентов с ХСН.

Учитывая результаты однофакторного регрессионного анализа нельзя исключить в качестве предикторов ухудшения состояния больных и госпитализации низкий уровень Fe, КНТЖ, MCV, а также повышенную концентрацию NT-proBNP и увеличенные СДЛА и ДЗЛА.

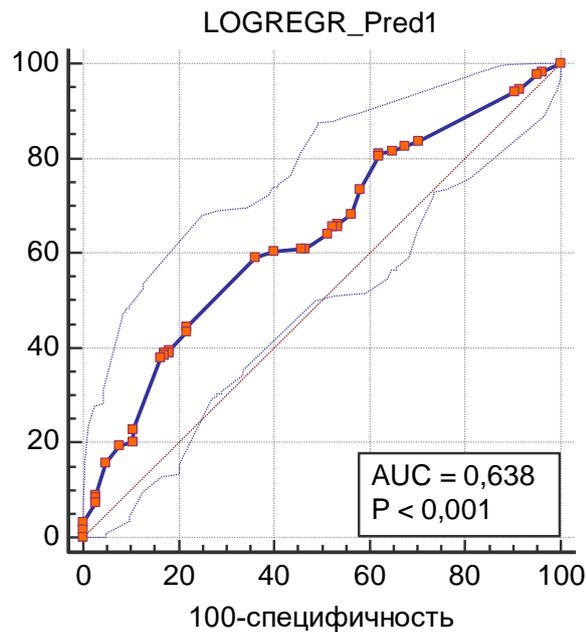


Рисунок 5.2.3 – Модель влияния выделенных показателей на вероятность повторной госпитализации у пациентов с ХСН при 3-летнем наблюдении

Таким образом, предикторами повторных госпитализаций на протяжении 3 лет у пациентов с ХСН являются такие факторы, как 3-4 ФК ХСН и длительный стаж ГБ. Можно предполагать, что роль предикторов возникновения ухудшения состояния больных и госпитализации могут выполнять также низкий уровень Fe, КНТЖ, MCV, повышенная концентрация NT-proBNP и увеличенные СДЛА и ДЗЛА. Наибольший вес в увеличение частоты госпитализаций вносит высокий (3-4) ФК ХСН и длительный стаж ГБ.

Далее аналогичным образом был проведен анализ повторных госпитализаций при 5-летнем наблюдении. Данные о количестве повторных госпитализаций за 5 лет и количестве госпитализированных пациентов по группам в зависимости от наличия ДЖ представлены в Таблице 5.2.14.

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.14, среди пациентов с установленным на момент включения в исследование ДЖ за период наблюдения 5 лет количество госпитализаций составило 333 случая, без ДЖ – 100 случаев.

Процент пациентов, имевших случаи госпитализации за 5 лет, не имел отличий в группах с ДЖ и без ДЖ.

Таблица 5.2.14 – Количество повторных госпитализаций и процент пациентов, имевших госпитализацию в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ при проспективном наблюдении в течение 5 лет

Период наблюдения	Количество госпитализаций				Достоверность различий, р
	ДЖ, N=156		Без ДЖ, N=54		
	Количество госпитализаций за период	Количество пациентов, имевших госпитализации только за данный период, n (%)	Количество госпитализаций за период	Количество пациентов, имевших госпитализации только за данный период, n (%)	
Итого за 36 мес	239	112 (71,8%)	72	33 (61,1%)	>0,05
37-48 мес	57	49 (31,4%)	21	18 (33,3%)	>0,05
49-60 мес	24	20 (12,8%)	7	7 (13,5%)	>0,05
Итого за 60 мес	333	119 (76,2%)	100	35 (64,8%)	>0,05

На Рисунке 5.2.4 представлено сравнение долей больных (%), имевших разное число повторных госпитализаций в группах с наличием и отсутствием ДЖ при 5-летнем наблюдении.

Как видно из Рисунка 5.2.4, у пациентов с ХСН не было достоверных различий долей больных (%), имевших разное число повторных госпитализаций в группах с наличием и отсутствием ДЖ при 5-летнем наблюдении.

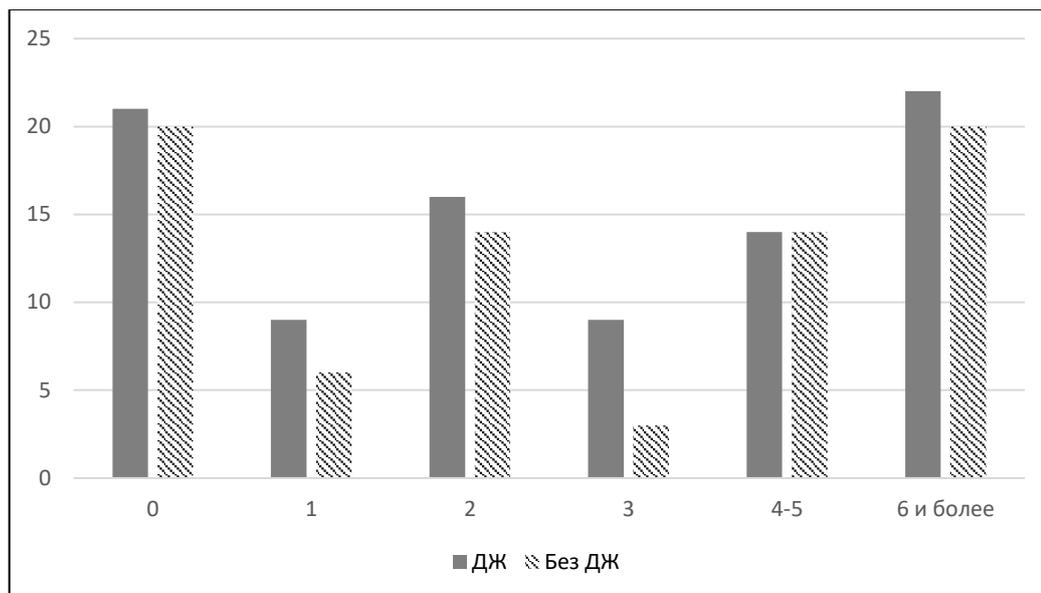


Рисунок 5.2.4 – Доли больных (%), имевших разное число повторных госпитализаций в группах с наличием и отсутствием ДЖ при 5-летнем наблюдении

В Таблице 5.2.15 представлены данные о времени до 1-й повторной госпитализации и среднем числе госпитализаций на 1 больного в соответствующие периоды наблюдения в зависимости от наличия ДЖ.

Таблица 5.2.15 – Время до 1-й повторной госпитализации и частота госпитализаций за период наблюдения 4-5 лет в зависимости от наличия ДЖ

Период наблюдения	По группе в целом, N=210	В группе с ДЖ, N=156	В группе без ДЖ, N=54	Достоверность различий между группами с ДЖ и без ДЖ, p
Время до 1 госпитализации только за 37-48 мес,	45,5±10,3	41,6±3,2	46,5±2,1	>0,05
Среднее число госпитализаций за 37-48 мес	1,3±0,6	1,6±0,5	1,5±0,7	>0,05
Время до 1 госпитализации итого за 48 мес	12,2±8,3	11,94±8,6	13,0±7,0	>0,05

Продолжение таблицы 5.2.15

Период наблюдения	По группе в целом, N=210	В группе с ДЖ, N=156	В группе без ДЖ, N=54	Достоверность различий между группами с ДЖ и без ДЖ, p
Среднее число госпитализаций всего за 48 мес	1,28±1,0	1,16±0,4	1,14±0,3	>0,05
Время до 1 госпитализации только за 49- 60 мес,	0	0	0	>0,05
Среднее число госпитализаций за 49-60 мес	1,03±0,19	1,05±0,22	1,00±0,0	>0,05
Время до 1 госпитализации всего за 60 мес	10,1±9,8	9,24±8,9	12,5±11,9	0,027
Среднее число госпитализаций всего за 60 мес	1,8±1,5	1,9±1,5	1,6±1,1	>0,05

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.15, у пациентов с ДЖ время до 1-й повторной госпитализации было достоверно меньше за весь период наблюдения 5 лет. Среднее число повторных госпитализаций у пациентов с ДЖ за период наблюдения 5 лет не отличалось от такого у лиц без ДЖ.

В Таблице 5.1.16 представлены клинические показатели исходного уровня наблюдения, имевшие достоверные отличия, в подгруппах больных с наличием и отсутствием повторных госпитализаций в течение 5-летнего наблюдения.

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.16, в группе пациентов, у которых в течение 5 лет наблюдения были повторные госпитализации, на исходном уровне большая доля больных имела 3-4 ФК ХСН. Кроме того, в данной подгруппе пациенты имели большую выраженность клинических проявлений ХСН по ШОКС, астении, депрессии и меньшую функциональную способность по Т6М.

Таблица 5.1.16 – Клинические показатели исходного уровня в группах с наличием и отсутствием повторных госпитализаций при 5-летнем наблюдении

Показатели	Группа без госпитализаций	Группа, имеющая госпитализации	Достоверность различий, p
3-4 ФК ХСН, %	64%	78%	0,045
Т6М, м	242,2±82,2	208,1±85,6	0,005
ШОКС, баллы	6,5± 2,6	7,4 ±2,8	0,026
ОА, баллы	13,5± 3,91	15,1 ±3,6	0,006
ФА, баллы	13,6± 4,2	15,4 ±3,2	0,002
ПА, баллы	12,7 ±4,0	14,5 ±4,1	0,002
СМ, баллы	11,9 ±3,2	13,2 ±3,1	0,003
СА, баллы	62,2±17,1	70,2 ±15,9	0,001
Депрессия, баллы	8,3 ±4,1	10,3± 4,0	0,001

В Таблице 5.2.17 представлены исходные показатели обмена железа и иные лабораторные показатели, имевшие достоверные отличия, у пациентов с ХСН при 5-летнем наблюдении в зависимости от наличия повторных госпитализаций.

Таблица 5.2.17 – Лабораторные показатели исходного уровня наблюдения, имеющие достоверные отличия, в группах с наличием и отсутствием повторных госпитализаций при 5-летнем наблюдении

Показатели	Группа без госпитализаций	Группа, имеющая госпитализации	Достоверность различий, p
Fe, мкмоль/л	15,8± 6,5	14,2 ±6,8	0,047
КНТЖ, %	31,3± 14,0	28,3± 12,0	0,046
MCV, фл	85,7± 8,2	82,4± 8,3	0,010
МСНС, г/л	352,2 ±27,4	345,6± 17,3	0,036
NT-proBNP, пг/мл	360,0± 224,6	455,2± 316,2	0,040

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.2.17, у пациентов, имевших повторные госпитализации в течение 5-летнего наблюдения, на момент

включения в исследование были достоверно ниже такие показатели, как уровень железа, КНТЖ, MCV, MCHC и выше NT-proBNP.

В Таблице 5.2.18 представлены исходные эхокардиографические показатели, имеющие достоверные отличия, по подгруппам пациентов с наличием и отсутствием повторных госпитализаций при 5-летнем наблюдении.

Таблица 5.2.18 – Эхокардиографические показатели исходного уровня наблюдения, имеющие достоверные отличия, в группах с наличием и отсутствием повторных госпитализаций при 5-летнем наблюдении

Показатели	Группа без госпитализаций	Группа, имеющая госпитализации	Достоверность различий, p
ПЗР ЛП, мм	39,6± 7,6	41,8±8,8	0,004
МЖП, мм	9,3 ±2,0	10,0±2,2	0,030
СДЛА, мм рт ст	32,0 ±11,2	35,5±13,2	0,022
ДЗЛА, мм рт ст	14,2±4,3	16,4±6,0	0,010

Как видно из данных, представленных в Таблице 5.1.18, у пациентов, имеющих повторные госпитализации, на момент включения в исследование были достоверно выше ПЗР ПЖ, МЖП, СДЛА и ДЗЛА.

Для определения наличия связи между наличием повторных госпитализаций за 5 лет и исследуемыми показателями рассчитан коэффициент корреляции гамма. Результаты представлены в таблице 5.1.19.

Таблица 5.1.19 – Достоверные корреляционные связи между показателями исходного уровня и наличием повторных госпитализаций при 5-летнем наблюдении

	Коэффициент корреляции гамма	Достоверность различий, p
ХСН ФК & наличие госпитализаций за 5 лет	0,220	0,012
возраст & наличие госпитализаций за 5 лет	0,178	0,033
стаж ГБ & наличие госпитализаций за 5 лет	0,225	0,005
стаж СД & наличие госпитализаций за 5 лет	0,571	0,001

Продолжение таблицы 5.1.19

	Коэффициент корреляции гамма	Достоверность различий, р
ШОКС & наличие госпитализаций за 5 лет	0,121	0,109
Тревога & наличие госпитализаций за 5 лет	0,210	0,012
Депрессия & наличие госпитализаций за 5 лет	0,218	0,010
Fe & наличие госпитализаций за 5 лет	-0,140	0,048
КНТЖ & наличие госпитализаций за 5 лет	-0,200	0,010
МСV & наличие госпитализаций за 5 лет	-0,241	0,001
МСНС & наличие госпитализаций за 5 лет	0,123	0,087
ИЛ6 & наличие госпитализаций за 5 лет	0,237	0,043
NT-proBNP & наличие госпитализаций за 5 лет	0,250	0,022
ПЗР ЛП & наличие госпитализаций за 5 лет	0,150	0,040
ИММЛЖ & наличие госпитализаций за 5 лет	0,159	0,027
ММЛЖ & наличие госпитализаций за 5 лет	0,150	0,048
СДЛА & наличие госпитализаций за 5 лет	0,190	0,048
ДЗЛА & наличие госпитализаций за 5 лет	0,242	0,023

Данные Таблицы 5.2.19 свидетельствуют о наличии достоверных положительных корреляций между наличием повторных госпитализаций и высоким ФК ХСН, длительным стажем ГБ и СД, баллами по ШОКС, выраженностью тревоги и депрессии, высоким уровнем СДЛА, ММЛЖ, ИММЛЖ, ПЗР ЛП. Кроме того, выявлены достоверные отрицательные корреляции между наличием повторных госпитализаций и низким уровнем Fe, КНТЖ, МСV. Установленные достоверные коэффициенты корреляции КНТЖ и Fe с наличием повторных госпитализаций свидетельствуют о возможной негативной роли ДЖ в декомпенсации ХСН с последующей госпитализацией.

Далее рассчитано отношение шансов для 11 показателей, показавших ассоциацию с повторными госпитализациями двумя методами статистики (высокий ФК ХСН, высокие баллы ШОКС и депрессии, низкий уровень железа, КНТЖ, МСV, МСНС, высокая концентрация NT-proBNP, высокие ПЗР ЛП, СДЛА, ДЗЛА). Подгруппа пациентов, имеющих повторные госпитализации,

рассматривалась как основная, подгруппа без госпитализаций – как контрольная. В Таблице 5.2.20 приведены показатели, для которых определено достоверное ОШ.

Таблица 5.2.20 – Отношения шансов для вероятности повторных госпитализаций у пациентов с ХСН при наблюдении в течение 5 лет

Показатель	ОШ	95% ДИ	Z-статистика	Уровень значимости p
Стаж СД > 5 лет	5,5	1,26 до 24,4	2,268	0,023
MCV < 80 фл	3,07	1,44 до 6,53	2,914	0,003

Как видно из данных Таблицы 5.2.20, достоверное ОШ > 1 получено только для таких факторов, как длительный стаж СД и сниженный MCV. Это свидетельствует о том, что данные факторы имеют прямую связь с вероятностью госпитализации, т.е. ухудшения состояния больного.

Другие факторы, показавшие ассоциацию с госпитализациями двумя статистическими методами, не выявили достоверного отношения шансов увеличивать вероятность госпитализации у больных с ХСН.

Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа для факторов, по которым установлены достоверные ОШ, подтверждают предикторную роль стажа СД > 5 лет и MCV < 80 фл для ухудшения состояния больных с ХСН и госпитализации (Таблица 5.2.21).

Таблица 5.2.21 – Однофакторный анализ для факторов, показавших достоверные ОШ с наличием госпитализаций у пациентов с ХСН при 5-летнем наблюдении

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	Стандартная ошибка	Уровень значимости p
Стаж СД > 5 лет	0,440	0,112	0,0003
MCV < 80 фл	1,541	0,317	0,0007

Далее был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ для факторов, по которым была установлена ассоциация с госпитализациями двумя методами статистики, но не было получено достоверного ОШ. Показатели, по которым получены достоверные результаты, представлены в Таблице 5.2.22.

Таблица 5.2.22 – Однофакторный анализ для факторов, по которым была установлена ассоциация с госпитализациями двумя методами статистики, но не было получено достоверного ОШ у пациентов с ХСН при 5-летнем наблюдении

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	Стандартная ошибка	Уровень значимости р
Стаж ГБ > 10 лет	0,548	0,074	<0,0001
КНТЖ < 20%	0,596	0,077	<0,0001
ИЛ6 > 15	0,588	0,088	<0,0001
NT-proBNP > 125	0,550	0,089	<0,0001
СДЛА > 25 мм рт ст	0,516	0,096	<0,0001

Как видно из данных Таблицы 5.2.22, данным методом подтверждена связь с наличием повторных госпитализаций таких факторов, как длительный стаж ГБ, низкий уровень КНТЖ, а также повышенный уровень NT-pro BNP и ИЛ6, а также СДЛА.

Многофакторная логистическая регрессия не выявила статистически значимых комбинаций предикторов вероятности повторных госпитализаций у пациентов с ХСН при 5-летнем наблюдении.

Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает негативное влияние ДЖ на количество повторных госпитализаций у пациентов с ХСН. У пациентов с ДЖ в большинстве исследованных временных периодов отмечалось достоверное уменьшение времени до 1-й повторной госпитализации. Число повторных госпитализаций у пациентов с ДЖ при 5-летнем наблюдении было достоверно выше. Негативное влияние ДЖ на частоту повторных госпитализаций дополнительно подтверждает необходимость коррекции данного состояния у пациентов с ХСН.

Резюме

Таким образом, в целом по группе обследованных больных с ХСН 3-летняя летальность составила 20,3%, а 5-летняя летальность – 25,7%. Иными словами, за 3 года умер каждый пятый больной, а за 5 лет – каждый четвертый.

У больных с ХСН с ДЖ летальность за 3 и 5 лет достоверно выше, чем у пациентов без ДЖ. При наличии ДЖ летальность достоверно выше, чем при отсутствии ДЖ, у больных с 4 ФК ХСН и пациентов с низкой ФВ.

Время выживания больных с ДЖ за 3 года и 5 лет по группе в целом достоверно меньше, чем у пациентов без ДЖ. Кроме того, при наличии ДЖ достоверно меньше время выживания умерших больных, по сравнению с умершими пациентами без ДЖ.

В группе умерших за 3 года наблюдения больных достоверно выше, чем у выживших, % пациентов с Пб-III стадией, 3-4 ФК ХСН, имеющих ДЖ, клинические проявления по ШОКС, астении (ОА, ФА, ПА, СМ, СА), тревоги, депрессии и меньше функциональная активность по Т6М. Кроме того, у умерших больных достоверно меньше, чем у выживших, уровень железа, КНТЖ, МСН, RDW%, ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК, СкФк ТК и больше КДР, КСР, КДО.КСО ЛЖ и СДЛА.

Установлены достоверные положительные корреляции между летальным исходом и высокой стадией и ФК ХСН, наличием ДЖ, баллами по ШОКС, выраженностью астении, тревоги и депрессии, КДР, КСР, КДО, КСО ЛЖ, СДЛА, ДЗЛА. Кроме того, выявлены достоверные отрицательные корреляции между летальным исходом и низким уровнем Fe, КНТЖ, МСН, МСНС, ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК и СкФк ТК.

Сопоставление показателей, имеющих достоверные корреляции с летальным исходом, и параметров, по которым установлены отличия в группах умерших и не умерших больных выявило 24 показателя, для которых двумя методами статистики установлена достоверная ассоциация с летальным исходом. К таким показателям относятся: тяжелая стадия и высокий функциональный класс ХСН, наличие ДЖ, пониженный Т6М, высокий балл ШОКС, выраженные проявления ОА, ФА, ПА, СМ, СА, тревоги, депрессии, пониженные уровни железа, КНТЖ, МСН, сниженные ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК, СкФк ТК и повышенные КДР, КСР, КДО, КСО ЛЖ, СДЛА,

В группе с летальным исходом на протяжении 3 лет установлены достоверные ОШ > 1 для следующих 9 факторов из 24, имеющих ассоциацию с летальным исходом, установленную 2 методами статистики: наличие ДЖ, 3-4 ФК ХСН, уровень тревоги и депрессии > 9 баллов, концентрация железа $< 12,5$ мкмоль/л, КНТЖ $< 20\%$, МСН < 27 пг, величина ФВ ЛЖ $< 50\%$ и СДЛА > 35 мм.рт.ст. Полученные ОШ означают, что шансы обнаружить данные факторы в группе с летальным исходом достоверно больше, чем в группе выживших больных, т.е. данные факторы имеют прямую связь с наличием летального исхода.

Однофакторный регрессионный анализ факторов, для которых установлены достоверные ОШ, выявил факторы риска, влияющие на развитие летального исхода в течение 3 лет у пациентов с ХСН: наличие ДЖ, 3-4 ФК ХСН, уровень железа $< 12,5$ мкмоль/л, КНТЖ $< 20\%$, МСН < 27 пг, ФВ ЛЖ $< 50\%$.

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 $< 20\%$. По результатам данного анализа построена модель логистической регрессии. Модель имеет высокую статистическую значимость: критерий $\chi^2 = 10,53$ при $p < 0,001$. Для оценки качества построенной модели взаимосвязи выделенных факторов риска с наличием летального исхода был использован ROC-анализ. Чувствительность полученной модели составила 78,7%, специфичность полученной модели составила 62,2 %, что подтверждает выбор использованных в данной модели лабораторных показателей и выделенных факторов риска для прогнозирования детальных исходов у пациентов с ХСН при 3-летнем наблюдении.

Анализ летальных случаев за 5 лет наблюдения показал, что в группе умерших больных за 5 лет наблюдения достоверно выше, чем у выживших, % пациентов с 3-4 ФК ХСН, имеющих ДЖ, клинические проявления по ШОКС, астении, депрессии и меньше функциональная активность по Т6М. Кроме того, у

умерших больных достоверно меньше, чем у выживших, уровень железа, КНТЖ, HGB, ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК, СкФк ТК и больше КСР, КДО.КСО ЛЖ.

Установлены достоверные положительные корреляции между летальным исходом и высокой стадией и ФК ХСН, наличием ДЖ, баллами по ШОКС, выраженностью астении (ОА, ФА, ПА, СМ, ПС, СА), депрессии, ММЛЖ, КСР, КДО, КСО ЛЖ, СДЛА. Кроме того, выявлены достоверные отрицательные корреляции между летальным исходом и низким уровнем Fe, КНТЖ, HGB, НСТ, МСНС, RDW%, ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК и СкФк ТК.

Сопоставление показателей, имеющих достоверные корреляции с летальным исходом, и параметров, по которым установлены отличия в группах умерших и не умерших больных выявило 21 показатель, для которых двумя методами статистики установлена достоверная ассоциация с летальным исходом. К таким показателям относятся: высокий функциональный класс ХСН, наличие ДЖ, пониженный ТбМ, высокий балл ШОКС, выраженные проявления ОА, ФА, ПА, СМ, СА, депрессии, пониженные уровни железа, КНТЖ, HGB, сниженные ФВ ЛЖ, УО, СкФк МК, СкФк ТК и повышенные КСР, КДО, КСО ЛЖ, ПЗР ПЖ.

В группе с летальным исходом на протяжении 5 лет установлены достоверные $OШ > 1$ для следующих 8 факторов из 21, имеющих ассоциацию с летальным исходом, установленную 2 методами статистики: наличие ДЖ, 3-4 ФК ХСН, уровень депрессии > 9 баллов, концентрация железа $< 12,5$ мкмоль/л, КНТЖ $< 20\%$, величина ФВ ЛЖ $< 50\%$, СкФк МК $< 0,08$ м/сек и СкФк ТК $< 0,13$ м/сек. Полученные ОШ означают, что шансы обнаружить данные факторы в группе с летальным исходом достоверно больше, чем в группе выживших больных, т.е. данные факторы имеют прямую связь с наличием летального исхода.

Однофакторный регрессионный анализ факторов, для которых установлены достоверные ОШ, выявил факторы риска, влияющие на развитие летального исхода в течение 5 лет у пациентов с ХСН: наличие ДЖ, 3-4 ФК ХСН, уровень железа $< 12,5$ мкмоль/л, КНТЖ $< 20\%$, ФВ ЛЖ $< 50\%$, СкФк МК $< 0,08$ м/сек и

СкФк ТК <0,13 м/сек. Многофакторный логистический регрессионный анализ, включающий факторы риска, установленные однофакторным регрессионным анализом, выявил предикторы летального исхода у больных с ХСН на протяжении 5 лет: уровень КНТЖ <20%, ФВ ЛЖ <50%, концентрация железа <12,5 мкмоль/л. По результатам данного анализа построена модель логистической регрессии с высокой статистической значимостью: критерий $\chi^2 = 12,33$ при $p < 0,001$.

Для оценки качества построенной модели взаимосвязи выделенных факторов риска с наличием летального исхода был использован ROC-анализ. Чувствительность полученной модели составила 53,2%, специфичность полученной модели составила 73,1%, что подтверждает выбор использованных в данной модели лабораторных показателей и выделенных факторов риска для прогнозирования детальных исходов у пациентов с ХСН при 5-летнем наблюдении.

Проведенное нами исследование показало, что доля госпитализированных пациентов в течение 1 года в группе с ДЖ достоверно выше на 10%, по сравнению с лицами без ДЖ. Причины и частота госпитализаций по отдельным причинам в группах с ДЖ и без ДЖ не имели достоверных отличий. 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. Доля пациентов, имевших случаи повторной госпитализации за 3 года, в группах с ДЖ и без ДЖ не имела отличий, однако у пациентов с ДЖ время до 1-й повторной госпитализации было достоверно меньше, чем у больных без ДЖ, в период наблюдения 18 месяцев, 19-24 месяца, 24 месяца и 36 месяцев.

В группе пациентов, у которых за 3-летний период отмечались госпитализации, на исходном уровне большая доля больных имела ПБ-III стадию и 3-4 ФК ХСН. Помимо этого, в данной подгруппе пациенты имели более длительный стаж ГБ и СД, большую выраженность клинических проявлений ХСН по ШОКС, астении, тревоги и меньшую функциональную способность по Т6М.

Кроме того, у пациентов с госпитализациями в течение трех лет на момент включения в исследование были достоверно ниже такие показатели, как уровень железа, КНТЖ, MCV и выше ИЛ6 и NT-proBNP, а также достоверно выше СДЛА и ДЗДА и ниже ФВ ЛЖ и СкФк МК.

Установлены достоверные положительные корреляции между наличием повторных госпитализаций и высокой стадией и ФК ХСН, наличием ДЖ, возрастом, длительностью стажа ГБ и СД, баллами по ШОКС, выраженностью астении, тревоги и депрессии, уровнем ИЛ6 и NT-proBNP, величиной КСР, СДЛА, ДЗЛА. Кроме того, выявлены достоверные отрицательные корреляции между наличием повторных госпитализаций и уровнем Fe, КНТЖ, MCV, ФВ ЛЖ, СкФк МК и СкФк ТК. Расчет отношения шансов для 18 показателей, продемонстрировавших свою ассоциацию с наличием повторных госпитализаций двумя методами статистики, показал, что достоверные ОШ > 1 установлены для таких факторов, как 3-4 ФК ХСН, возраст > 70 лет, стаж ГБ > 10 лет и стаж СД > 5 лет. Это свидетельствует о том, что данные факторы имеют прямую связь с вероятностью госпитализации, т.е. ухудшения состояния больного.

Однофакторный логистический регрессионный анализ факторов, для которых установлены достоверные ОШ, выявил предикторы повторной госпитализации в течение 3 лет: 3-4 ФК ХСН, длительный стаж ГБ и СД. Многофакторный логистический регрессионный анализ, включающий факторы риска, выявленные однофакторным регрессионным анализом, установил, что предикторами госпитализации у больных с ХСН на протяжении 3 лет с учетом совокупного влияния выделенных факторов риска являются стаж ГБ > 10 лет и 3-4 ФК ХСН.

Учитывая результаты данного однофакторного регрессионного анализа нельзя исключить в качестве предикторов ухудшения состояния больных и госпитализации низкий уровень Fe, КНТЖ, MCV, а также повышенную концентрацию NT-proBNP и увеличенные СДЛА и ДЗЛА.

Анализ госпитализаций за 5 лет наблюдения показал, что доли пациентов, имевших случаи госпитализации за 5 лет, в группах с ДЖ и без ДЖ не имели отличий, однако у пациентов с ДЖ время до 1 госпитализации за весь период наблюдения 5 лет было достоверно меньше, чем у больных без ДЖ.

На исходном уровне в группе пациентов, у которых в течение 5 лет наблюдения были госпитализации, большая доля больных имела 3-4 ФК ХСН. Кроме того, в данной подгруппе пациенты имели большую выраженность клинических проявлений ХСН по ШОКС, астении, депрессии и меньшую функциональную способность по Т6М. У пациентов, имевших госпитализации в течение 5-летнего наблюдения, на момент включения в исследование были достоверно ниже такие показатели, как уровень железа, КНТЖ, МСV, МСНС и выше NT-proBNP, ПЗР ПЖ, МЖП, СДЛА и ДЗЛА.

Установлены достоверные положительные корреляции между наличием госпитализаций и высоким ФК ХСН, длительным стажем ГБ и СД, баллами по ШОКС, выраженностью тревоги и депрессии, высоким уровнем СДЛА, ММЛЖ, ИММЛЖ, ПЗР ЛП. Кроме того, выявлены достоверные отрицательные корреляции между наличием госпитализаций и низким уровнем Fe, КНТЖ, МСV.

Расчет отношения шансов для 11 показателей, показавших ассоциацию с госпитализациями двумя методами статистики, показал, что достоверное ОШ > 1 получено только для таких факторов, как длительный стаж СД и сниженный МСV. Однофакторный логистический регрессионный анализ для факторов, по которым установлены достоверные ОШ, подтвердил предикторную роль стажа СД > 5 лет и МСV < 80 фл, а также таких факторов, как длительный стаж ГБ, низкий уровень КНТЖ, а также повышенный уровень NT-pro BNP и ИЛ6, а также СДЛА.

ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ ЖЕЛЕЗА (III) ГИДРОКСИД САХАРОЗНОГО КОМПЛЕКСА

6.1. Результаты лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа комплексной терапией, включающей назначение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса

Лечение пациентов с ХСН и ДЖ проводилось на базе терапевтического отделения ГБКУЗ ЯО «Центральная городская больница». На данном этапе были включены 55 больных ишемической болезнью сердца и/или гипертонической болезнью, осложненной ХСНсФВ 2-3 ФК (NYHA) с синдромом дефицита железа (14 мужчин и 41 женщина), средний возраст $71,88 \pm 6,90$ лет.

Критериями включения были:

- 1) наличие ХСН 2-3 ФК (NYHA);
- 2) сохраненная фракция выброса ($>50\%$);
- 3) наличие дефицита железа, определяемого в соответствии с рекомендациями ESC и Российскими клиническими рекомендациями, как описано в главе 2.

Критерии невключения представлены в Главе 2 (наличие воспалительных, аутоиммунных, онкологических и тяжелых заболеваний печени и др.).

Протокол и дизайн были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Было сформировано две группы: 1) основная; 2) группа сравнения. При формировании групп была обеспечена структурная репрезентативность.

Основную группу составили 30 пациентов с ХСН и диагностированным синдромом дефицита железа, группу сравнения – 25 пациентов с таким же

диагнозом. Общая клиничко-анамнестическая характеристика групп до начала лечения представлена в Таблице 6.1.1.

Достоверных различий основной группы и группы сравнения по возрасту, половому составу, индексу массы тела, соотношению больных с 2 и 3 ФК ХСН, сопутствующим заболеваниям, ФВ ЛЖ, уровню NT-proBNP, а также получаемой традиционной терапии ХСН не было.

Таблица 6.1.1 – Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика исследуемых групп до начала лечения

Показатели	Основная группа, N=30	Группа сравнения, N=25	Достоверность различий, р
Возраст, лет	70,37±6,60	72,86± 7,96	>0,05
Вес, кг	77,52 ±7,13	76,35 ±9,79	>0,05
Рост, см	167,80 ±8,80	167,20 ±7,98	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	27,66 ±3,20	27,36 ±3,53	>0,05
ФВ ЛЖ, %	63,15± 7,77	60,11± 9,38	>0,05
Мужской пол	7 (23%)	6 (24%)	>0,05
ХСН ФК2	14 (46%)	11 (44%)	>0,05
ХСН ФК3	16 (54%)	14 (56%)	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе	5 (15%)	4 (16%)	>0,05
Сахарный диабет в анамнезе	7 (23%)	6 (24%)	>0,05
Фибрилляция предсердий постоянная	7 (23%)	6 (24%)	>0,05
Фибрилляция предсердий персистирующая	3 (10%)	2 (8%)	>0,05
Анемия	9 (30%)	7 (28%)	>0,05

Лабораторные, клинические показатели и параметры эхокардиографии в основной группе и группе сравнения до начала лечения также не имели значимых отличий (Таблицы 6.1.2, 6.1.3, 6.1.4). Характеристика данных групп по основным клиническим признакам представлена в Таблице 6.1.2.

Таблица 6.1.2 – Основные клинические характеристики пациентов исследуемых групп на исходном этапе

Показатели	Основная группа, N=30	Группа сравнения, N=25	Достоверность различий, р
Т6М, м	302,00 (218,00; 330,00)	268,00 (210,00; 316,50)	>0,05
ШОКС, балл	4,00 (4,00;7,00)	5,00 (4,00; 6,00)	>0,05
ОА, балл	12,00 (11,00;13,00)	12,00 (11,00;14,00)	>0,05
ФА, балл	12,00 (12,00;14,00)	14,00 (11,00;16,00)	>0,05
ПА, балл	12,00 (10,00;14,00)	12,00 (10,00; 14,50)	>0,05
СМ, балл	10,00 (8,00;12,00)	10,00 (7,00;13,00)	>0,05
ПС, балл	8,00 (6,00; 10,00)	8,00 (6,50;11,00)	>0,05
СА, балл	54,00 (48,00; 60,00)	57,50 (45,00; 69,50)	>0,05
Тревога, балл	7,00 (5,00; 9,00)	8,00 (4,00;10,00)	>0,05
Депрессия, балл	7,00 (5,00; 10,00)	8,00 (4,00; 10,50)	>0,05
MLQ	45,00 (32,00; 52,00)	46,00 (37,50; 52,00)	>0,05

Как видно из данных, представленных в Таблице 6.1.2, пациенты были сопоставимы по выраженности симптомов ХСН по результатам Т6М и ШОКС. Уровень тревоги и депрессии, выраженность астении и уровень качества жизни по MLQ также не имели отличий.

В Таблице 6.1.3 представлены лабораторные характеристики сравниваемых групп.

Таблица 6.1.3 – Основные лабораторные показатели пациентов исследуемых групп на исходном этапе

Показатели	Основная группа, N=30	Группа сравнения, N=25	Достоверность различий, р
Fe, мкмоль/л	15,32± 4,16	16,79± 5,19	>0,05
FER, мкг/л	63,00 (33,00; 82,00)	81,00 (50,50; 131,00)	>0,05
TRF, г/л	2,38 (2,10; 2,65)	2,68 (2,14; 3,46)	>0,05
РРТР, нмоль/л	20,24 (8,75; 29,29)	20,57 (16,76; 25,13)	>0,05
КНТЖ, %	26,71± 9,85	27,23± 12,08	>0,05

Продолжение таблицы 6.1.3

Показатели	Основная группа, N=30	Группа сравнения, N=25	Достоверность различий, p
вчСРБ, мг/л	0,30 (0,20; 0,40)	0,15 (0,10; 0,20)	>0,05
НЕР, нг/мл	20,53 (5,25; 32,56)	21,46 (14,34; 25,86)	>0,05
ИЛ6, пг/мл	4,31 (2,9; 11,23)	8,97 (3,77; 16,76)	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	22,43 (15,37; 26,22)	21,11 (17,75; 23,09)	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	345,20 (148,20; 483,40)	322,00 (136,00; 481,39)	>0,05
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,55 \pm 0,67	4,30 \pm 0,47	>0,05
HGB, г/л	131,78 \pm 15,15	126,71 \pm 14,56	>0,05
HCT, %	38,27 \pm 3,82	36,35 \pm 5,05	>0,05
MCV, фл	82,90 (79,80; 88,10)	85,50 (81,70; 88,10)	>0,05
MCH, пг	28,90 (27,60; 30,80)	29,40 (28,10; 31,20)	>0,05
MCHC, г/л	351,00 (336,00; 368,00)	345,00 (338,00; 357,00)	>0,05
RDW-CV, %	13,20 (12,80; 13,90)	13,10 (12,90; 13,50)	>0,05
RDW-SD, фл	60,40 (56,60; 62,20)	61,20 (52,00; 63,00)	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,22 \pm 2,12	7,42 \pm 1,65	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	225,16 \pm 56,11	211,34 \pm 54,31	>0,05

Как видно из данных, представленных в Таблице 6.1.3, достоверных различий лабораторных показателей исходного уровня не выявлено.

Параметры эхокардиографии также не имели достоверных отличий в основной группе и группе сравнения.

Отдельные параметры эхокардиографии, характеризующие пациентов исследуемых групп, представлены в Таблице 6.1.4.

Пациенты основной группы во время пребывания в отделении в дополнение к традиционной терапии ХСН (ИАПФ или блокаторы АТ1-рецепторов, бета-блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, мочегонные) получали железа (III) гидроксид сахарозный комплекс 540 мг, эквивалентно содержанию железа 20 мг (Венофер, Vifor International Inc., Швейцария раствор для внутривенного введения, 20 мг/мл, ампула 5 мл).

Таблица 6.1.4 – Отдельные параметры эхокардиографии у пациентов исследуемых групп

Показатели	Основная группа, N=30	Группа сравнения, N=25	Достоверность различий, p
ФВ ЛЖ, %	62,00 (55,00;71,00)	63,00 (57,00; 66,00)	>0,05
СДЛА, мм рт ст	27,00 (22,00; 28,00)	26,00 (21,00; 29,50)	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	14,00 (12,00; 14,00)	13,00 (11,00; 14,00)	>0,05
СкФк МК, м/с	0,076± 0,013	0,071± 0,010	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,112± 0,019	0,114 ±0,016	>0,05

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, длительность лечения составила 1-2 недели. Суммарная доза железа в зависимости от исходного состояния составляла от 600 до 1000 мг железа.

В течение периода введения железа (III) сахарозного комплекса оценивали возможные побочные эффекты терапии. К наиболее частым побочным эффектам железа (III) сахарозного комплекса относятся различные диспептические жалобы (тошнота, рвота).

Все пациенты основной группы оценили переносимость железа (III) гидроксид сахарозного комплекса, как «отличную» и «хорошую». Ни у кого из пациентов лечебной группы побочных эффектов на фоне терапии препаратами железа не наблюдалось. За время проведения терапии у пациентов отмечалась высокая приверженность к лечению.

Группу сравнения составили 25 пациентов. Больные этой группы за время пребывания в стационаре получали только традиционную терапию ХСН.

Далее у всех пациентов, включенных в исследование через 2 недели после начала лечения, через два месяца после проведенного лечения и через 6 месяцев после окончания терапии повторно оценивали аналогичные лабораторные, клинические и эхокардиографические показатели. Показатели обмена железа и общего анализа крови у пациентов основной группы и группы сравнения в динамике через 2 недели и 2 месяца наблюдения представлены в Таблицах 6.1.5 и 6.1.6.

Через 2 недели лечения в основной группе установлено достоверное повышение уровня Fe, FER, КНТЖ, HGB, МСН и снижение уровня PPTP и NT-proBNP. Через 2 месяца после лечения в основной группе уровни Fe, FER, HGB, КНТЖ продолжали оставаться выше, чем до начала лечения, а показатель анизоцитоза RDW-SD стал достоверно меньше, чем в исходном состоянии. Кроме того, через 2 месяца отмечается снижение уровня PPTP и ИЛ6.

В группе сравнения через 2 недели лечения отмечалось снижение уровня NT-proBNP, динамики показателей обмена железа и крови не отмечено, а через 2 месяца уровень FER стал достоверно ниже, чем в исходном состоянии.

Уровень PPTP, ИЛ6 и NT-proBNP в основной группе через 2 недели и 2 месяца после окончания лечения был ниже, чем в группе сравнения, а концентрация HGB и FER выше. Кроме того, в основной группе через 2 недели лечения был выше КНТЖ и МСН.

В Таблице 6.1.7 представлены клинические показатели пациентов основной группы и группы сравнения в динамике через 2 недели и 2 месяца после начала лечения.

Таблица 6.1.5 – Показатели обмена железа и маркеры воспаления у пациентов основной группы и группы сравнения в динамике через 2 недели и 2 месяца

Показатели	До начала лечения, 1	Через 2 недели после лечения, 2	Через 2 месяца после лечения, 3	Достоверность различий, p		
				1-2	1-3	2-3
Основная группа, N=30						
Fe, мкмоль/л	15,32± 4,16	19,99± 3,62	18,52± 3,48	0,001	0,001	>0,05
FER, мкг/л	63,00 (33,00; 82,00)	127,00 (110,00; 145,00)	106,00 (88,00; 135,00)	0,001	0,002	0,037
TRF, г/л	2,38 (2,10; 2,65)	2,14 (1,98; 2,48)	2,46 (2,16; 2,76)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	20,24 (8,75; 29,29)	9,13 (7,45; 12,56)	8,04 (5,45; 9,15)	0,043	0,041	>0,05
КНГЖ, %	26,71± 9,85	36,28± 9,54	30,23± 9,33	0,002	0,044	0,001
вчСРБ, мг/л	0,30 (0,20; 0,40)	0,20 (0,10; 0,30)	0,18 (0,10; 0,26)	>0,05	0,006	>0,05
НЕР, нг/мл	20,53 (5,25; 32,56)	14,34 (8,24; 23,67)	15,27 (5,32; 20,34)	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6, пг/мл	4,31 (2,9; 11,23)	4,30 (2,79; 9,88)	2,56 (2,03; 4,99)	>0,05	0,012	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	22,43 (15,37; 26,22)	17,45 (15,22; 24,34)	15,22 (10,37; 22,43)	>0,05	>0,05	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	345,20 (148,20; 483,40)	216,45 (125,50; 264,34)	214,38 (118,20; 388,00)	0,000	0,000	>0,05
Группа сравнения, N=25						
Fe, мкмоль/л	16,79± 5,19	15,53± 4,69	16,98± 5,27	>0,05	>0,05	>0,05
FER, мкг/л	81,00 (50,50; 131,00)	72,50 (56,00; 119,00)*	74,50 (47,00; 106,00)*	>0,05	0,026	>0,05
TRF, г/л	2,68 (2,14; 3,46)	2,43 (2,04; 3,27)	2,39 (2,13; 3,49)	>0,05	>0,05	>0,05
РРТР, нмоль/л	20,57 (16,76; 25,13)	20,05 (15,08; 23,72)**	22,45 (19,23; 31,23)**	>0,05	>0,05	>0,05

Продолжение таблицы 6.1.5

Показатели	До начала лечения, 1	Через 2 недели после лечения, 2	Через 2 месяца после лечения, 3	Достоверность различий, p		
				1-2	1-3	2-3
КНТЖ, %	27,23± 12,08	25,09± 9,84*	27,19± 9,82	>0,05	>0,05	>0,05
вчСРБ, мг/л	0,15 (0,10; 0,20)	0,10 (0,10; 0,20)	0,10 (0,00;0,20)	>0,05	>0,05	>0,05
НЕР, нг/мл	21,46 (14,34; 25,86)	18,95 (14,56; 26,89)	20,46 (14,31; 23,86)	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6, пг/мл	8,97 (3,77; 16,76)	8,56 (3,43; 14,20)*	6,18 (2,83; 12,81)*	>0,05	>0,05	>0,05
ЭПО, МЕ/мл	21,11 (17,75; 23,09)	18,65 (16,58; 21,81)	21,23 (16,89; 23,09)	>0,05	>0,05	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	322,00 (136,00; 481,39)	302,12 (127,00; 383,27)*	310,10 (127,00; 412,00)*	0,000	0,000	>0,05
Примечание – различия между основной группой и группой сравнения обозначены: * – при p <0,05, ** – при p <0,01						

Таблица 6.1.6 – Показатели общего анализа крови у пациентов основной группы и группы сравнения в динамике через 2 недели и 2 месяца

Показатели	До начала лечения, 1	Через 2 недели после лечения, 2	Через 2 месяца после лечения, 3	Достоверность различий, p		
				1-2	1-3	2-3
Основная группа, N=30						
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,55 \pm 0,67	4,58 \pm 0,70	4,60 \pm 0,72	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	131,78 \pm 15,15	136,96 \pm 7,64	139,22 \pm 8,86	0,032	0,002	>0,05
HCT, %	38,27 \pm 3,82	41,65 \pm 5,00	39,15 \pm 2,88	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	82,90 (79,80; 88,10)	84,00 (82,10; 87,10)	86,30 (82,0; 91,00)	>0,05	>0,05	0,001
MCH, пг	28,90 (27,60; 30,80)	32,00 (29,50; 35,00)	29,15 (27,70; 32,60)	0,002	0,003	>0,05
MCHC, г/л	351,00 (336,00; 368,00)	356,00 (340,00; 368,00)	339,00 (318,00; 351,00)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-SD, фл	13,20 (12,80; 13,90)	13,50 (12,50; 13,80)	13,90 (12,15; 14,65)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-CV, %	60,40 (56,60; 62,20)	59,10 (50,10; 61,00)	56,00 (47,00; 60,60)	>0,05	0,003	>0,05
WBC, $\times 10^9/л$	7,22 \pm 2,12	7,15 \pm 1,89	7,17 \pm 1,92	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/л$	225,16 \pm 56,11	213,22 \pm 62,45	216,55 \pm 59,54	>0,05	>0,05	>0,05
Группа сравнения, N=25						
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,30 \pm 0,47	4,33 \pm 0,54	4,31 \pm 0,52	>0,05	>0,05	>0,05
HGB, г/л	126,71 \pm 14,56	128,91 \pm 15,13*	125,44 \pm 16,02*	>0,05	>0,05	>0,05
HCT, %	36,35 \pm 5,05	39,35 \pm 8,98	37,50 \pm 8,91	>0,05	>0,05	>0,05
MCV, фл	85,50 (81,70; 88,10)	85,00 (78,60; 87,65)	86,45 (80,80; 90,05)	>0,05	>0,05	>0,05
MCH, пг	29,40 (28,10; 31,20)	29,10 (28,70; 31,00)*	29,70 (27,40; 32,10)	>0,05	>0,05	>0,05

Продолжение таблицы 6.1.6

Показатели	До начала лечения, 1	Через 2 недели после лечения, 2	Через 2 месяца после лечения, 3	Достоверность различий, p		
				1-2	1-3	2-3
МНС, г/л	345,00 (338,00; 357,00)	341,00 (317,50; 356,50)	341,00 (327,00; 351,00)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-SD, фл	13,10 (12,90; 13,50)	13,80 (12,50; 14,50)	13,50 (12,30; 14,50)	>0,05	>0,05	>0,05
RDW-CV, %	61,20 (52,00; 63,00)	59,00 (53,00; 66,80)	57,00 (51,00; 61,80)	>0,05	>0,05	>0,05
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	7,42 \pm 1,65	7,35 \pm 1,89	7,42 \pm 1,65	>0,05	>0,05	>0,05
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	211,34 \pm 54,31	208,19 \pm 57,22	215,22 \pm 60,36	>0,05	>0,05	>0,05
Примечание – различия между основной группой и группой сравнения обозначены: * – при $p < 0,05$						

Таблица 6.1.7 – Клинические характеристики пациентов основной группы и группы сравнения в динамике через 2 недели и 2 месяца

Показатели	До начала лечения, 1	Через 2 недели после лечения, 2	Через 2 месяца после лечения, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
Основная группа, N=30						
Т6М, м	302,00 (218,00; 330,00)	357,00 (288,00; 389,00)	356,00 (292,00; 385,00)	0,004	0,001	>0,05
ШОКС, балл	4,00 (4,00;7,00)	2,00 (2,00;4,00)	2,00 (2,00; 4,00)	0,001	0,001	>0,05
ОА, балл	12,00 (11,00;13,00)	10,00 (8,00;11,00)	10,00 (8,00; 10,00)	0,003	0,001	>0,05
ФА, балл	12,00 (12,00;14,00)	11,00 (10,00;12,00)	11,00 (10,00;12,00)	0,019	0,001	>0,05
ПА, балл	12,00 (10,00;14,00)	10,00 (8,00;11,00)	10,00 (8,00; 11,00)	0,012	0,001	>0,05
СМ, балл	10,00 (8,00;12,00)	7,00 (6,00;10,00)	8,00 (6,00; 8,00)	0,013	0,001	>0,05
ПС, балл	8,00 (6,00; 10,00)	6,00 (4,00; 8,00)	6,00 (5,00; 8,00)	0,010	0,001	>0,05
СА, балл	54,00 (48,00; 60,00)	42,00 (40,00; 51,00)	44,00 (40,00; 49,00)	0,005	0,001	>0,05
Тревога ,балл	7,00 (5,00; 9,00)	4,00 (3,00; 5,00)	4,00 (2,00; 5,00)	0,005	0,001	>0,05
Депрессия, балл	7,00 (5,00; 10,00)	4,00 (2,00; 5,00)	4,00 (2,00; 6,00)	0,002	0,001	>0,05
MLQ, балл	45,00 (32,00; 52,00)	37,00 (25,00; 45,00)	37 (25,00; 45,00)	0,030	0,001	>0,05
Группа сравнения, N=25						
Т6М, м	268,00 (210,00; 316,50)	285,00 (225,00; 328,50)**	278,00 (218,00;325,00)***	0,000	0,021	0,025
ШОКС, балл	5,00 (4,00; 6,00)	4,00 (3,00; 5,00)**	4,50 (4,00;6,00)***	0,023	0,004	0,010
ОА, балл	12,00 (11,00;14,00)	12,00 (9,50;14,50)*	12,00 (10,00;14,00)**	>0,05	>0,05	>0,05
ФА, балл	14,00 (11,00; 16,00)	12,00 (11,00; 14,50)	13,50 (11,00; 14,00)	>0,05	>0,05	>0,05

Продолжение таблицы 6.1.7

Показатели	До начала лечения, 1	Через 2 недели после лечения, 2	Через 2 месяца после лечения, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ПА, балл	12,00 (10,00; 14,50)	12,00 (8,50; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СМ, балл	10,00 (7,00; 13,00)	10,00 (8,00; 12,00)	10,00 (7,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПС, балл	8,00 (6,50; 11,00)	8,00 (6,00; 11,00)	8,00 (6,00; 11,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СА, балл	57,50 (45,00; 69,50)	54,50 (42,00; 64,50)*	55,00 (47,00; 65,50)**	>0,05	>0,05	>0,05
Тревога, балл	8,00 (4,00; 10,00)	6,00 (4,00; 8,00)*	6,00 (4,00; 8,00)**	>0,05	>0,05	>0,05
Депрессия, балл	8,00 (4,00; 10,50)	8,00 (3,00; 10,00)**	8,00 (4,00; 9,00)***	>0,05	>0,05	>0,05
MLQ, балл	46,00 (37,50; 52,00)	45,00 (34,50; 52,00)**	45,00 (35,00; 52,00)**	>0,05	>0,05	>0,05
Примечание – различия между основной группой и группой сравнения обозначены: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,005$						

Как видно из данных, представленных в Таблице 6.1.7, 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 и выраженность различных компонентов астенического синдрома, а также тревоги и депрессии.

Через два месяца после лечения в основной группе все исследованные показатели не отличались от таковых через 2 недели лечения и были достоверно лучше, чем до начала лечения.

В группе сравнения через 2 недели возросла расстояние, проходимое за 6 минут и уменьшились клинические проявления по ШОКС. Через 2 месяца после лечения в группе сравнения расстояние, проходимое за 6 минут, достоверно снизилось, а клинические проявления по ШОКС достоверно усилились, по сравнению с таковыми через 2 недели лечения.

Все изученные клинические показатели в основной группе через 2 недели и 2 месяца после лечения были лучше, чем в группе сравнения.

Показатели ЭХО-КГ в динамике через 2 недели и 2 месяца после окончания лечения представлены в Таблице 6.1.8.

У пациентов основной группы отмечалось достоверное снижение СДЛА через 2 недели и 2 месяца после лечения, а также увеличение СкФк МК и ТК через 2 месяца после лечения. Существенных различий показателей эхокардиографии в группе сравнения не отмечалось. Сравнение показателей ЭХО-КГ в основной группе и группе сравнения через 2 недели и через 2 месяца после лечения показало, что в оба этих срока СДЛА в основной группе было меньше, а СкФк МК и СкФк ТК больше, чем в группе сравнения

На следующем этапе проведено сравнение всех исследуемых показателей через 6 месяцев после начала лечения с базисным уровнем.

Таблица 6.1.8 – Показатели эхокардиографии у пациентов основной группы и группы сравнения в динамике через 2 недели и 2 месяца

	До начала лечения, 1	Через 2 недели после лечения, 2	Через 2 месяца после лечения, 3	Достоверность различий, p		
				1-2	1-3	2-3
Основная группа, N=30						
ФВ ЛЖ, %	62,00 (55,00;71,00)	64,00 (54,00;72,00)	62,00 (53,00;70,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СДЛА, мм рт ст	27,00 (22,00; 28,00)	22,00 (20,00; 23,00)	21,00 (16,00; 23,00)	0,025	0,005	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	14,00 (12,00; 14,00)	12,00 (11,00; 13,00)	13,00 (12,00; 14,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк МК, м/с	0,076± 0,013	0,078 ±0,006	0,083 ±0,007	>0,05	0,037	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,112± 0,019	0,121± 0,011	0,134 ±0,020	>0,05	0,011	>0,05
Группа сравнения, N=25						
ФВ ЛЖ, %	63,00 (57,00; 66,00)	60,00 (55,00; 65,00)	60,00 (53,00; 65,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СДЛА, мм рт ст	26,00 (21,00; 29,50)	28,00 (26,00; 30,00)*	28,00 (25,00; 30,00)*	>0,05	>0,05	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	13,00 (11,00; 14,00)	11,00 (10,00; 12,00)	11,00 (10,00; 13,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк МК, м/с	0,071± 0,010	0,072 ±0,007*	0,071 ±0,006**	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,114 ±0,016	0,108 ±0,008**	0,110± 0,008**	>0,05	>0,05	>0,05
Примечание – различия между основной группой и группой сравнения обозначены: * – при p <0,05, ** – при p <0,01						

Через 6 месяцев после лечения достоверные отличия лабораторных показателей от таковых в исходном состоянии в основной группе и группе сравнения отсутствовали. Несмотря на это, через 6 месяцев после лечения в основной группе сохранялся позитивный эффект по всем исследованным клиническим показателям (Таблица 6.1.9).

В группе сравнения больных в этот срок наблюдения отмечено достоверное снижение физической работоспособности по Т6М, в сравнении исходными данными.

Показатели выраженности тревоги, депрессии и астении, кроме суммарной астении, не имели достоверных отличий по сравнению с начальным уровнем.

Все исследованные клинические параметры в основной группе в данный срок наблюдения были лучше, чем в группе сравнения.

Таблица 6.1.9 – Клинические характеристики пациентов исследуемых групп в динамике через 6 месяцев

	До лечения, 0	Через 6 месяцев, 6	Достоверность различий, р, 0-6
Основная группа, N=30			
Т6М, м	302,00 (218,00; 330,00)	332,00 (283,00; 383,00)	0,001
ШОКС, балл	4,00 (4,00;7,00)	3,00 (2,00; 4,00)	0,001
ОА, балл	12,00 (11,00;13,00)	10,00 (8,00; 10,00)	0,001
ФА, балл	12,00 (12,00;14,00)	12,00 (10,00;12,00)	0,001
ПА, балл	12,00 (10,00;14,00)	10,00 (8,00; 12,00)	0,001
СМ, балл	10,00 (8,00;12,00)	7,00 (6,00; 8,00)	0,001
ПС, балл	8,00 (6,00; 10,00)	6,00 (5,00; 6,00)	0,001
СА, балл	54,00 (48,00; 60,00)	44,00 (39,00; 47,00)	0,001
Тревога, балл	7,00 (5,00; 9,00)	4,00 (2,00; 6,00)	0,001
Депрессия, балл	7,00 (5,00; 10,00)	3,00 (2,00; 5,00)	0,001
MLQ, балл	45,00 (32,00; 52,00)	38,00 (25,00; 42,00)	0,001

	До лечения, 0	Через 6 месяцев, 6	Достоверность различий, р, 0-6
Группа сравнения, N=25			
Т6М, м	268,00 (210,00; 316,50)	260,00 (206,00; 313,00)***	0,043
ШОКС, балл	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,50)***	>0,05
ОА, балл	12,00 (11,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)***	>0,05
ФА, балл	14,00 (11,00; 16,00)	14,00 (12,00; 14,00)***	>0,05
ПА, балл	12,00 (10,00; 14,50)	12,00 (10,00; 14,00)***	>0,05
СМ, балл	10,00 (7,00; 13,00)	10,00 (8,00; 12,50)***	>0,05
ПС, балл	8,00 (6,50; 11,00)	8,00 (6,00; 11,00)***	>0,05
СА, балл	57,50 (45,00; 69,50)	54,50 (48,50; 67,00)*	0,007
Тревога, балл	8,00 (4,00; 10,00)	6,00 (4,50; 8,50)***	>0,05
Депрессия, балл	8,00 (4,00; 10,50)	6,00 (4,00; 10,00)***	>0,05
MLQ, балл	46,00 (37,50; 52,00)	46,00 (38,00; 53,50)***	>0,05
Примечание – различия между основной группой и группой сравнения обозначены: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,005$			

Достоверные отличия показателей эхокардиографии через 6 месяцев после лечения от таковых в исходном состоянии в основной группе и группе сравнения отсутствовали.

Достоверное улучшение клинических и лабораторных показателей, а также некоторых эхокардиографических показателей в основной группе при сравнении с аналогичными показателями, полученными в группе сравнения, подтверждает эффективность комплексной терапии ХСН, включающей назначение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса.

Таким образом, проведенное исследование установило, что включение в комплексную терапию железodefицитных больных с ХСНсФВ 2-3 ФК (NYHA) 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.

Для повышения эффективности лечения больных с ХСНсФВ и ДЖ рекомендуется проведение комплексной терапии, включающей, в дополнение к традиционному лечению ХСН, введение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса в дозе, рассчитанной по формуле Ганзони.

6.2. Способ оценки эффективности лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа при использовании комбинированной терапии, включающей препарат железа

Для оценки эффективности лечения препаратами железа различными авторами использовались разные показатели эффективности, полученные путем оценивания клинических и лабораторных показателей. Однако, практически все эти способы имеют ряд недостатков.

В некоторых методиках [136] учитывается только пиковая скорость потребления кислорода при нагрузке и длительность нагрузки, не учитываются проявления сердечной недостаточности вне нагрузки, качество жизни, наличие и выраженность астении, тревоги, депрессии, изменение параметров эхокардиографии, насыщение трансферрина железом, уровень растворимых рецепторов трансферрина; для определения пикового потребления кислорода при нагрузке (кардиореспираторный нагрузочный тест) и длительности нагрузки необходима специальная газоаналитическая аппаратура, отсутствующая во многих лечебных учреждениях [109].

В других способах [141] учитывается только уровень физической активности и качество жизни, но не учитываются другие проявления сердечной недостаточности, наличие и выраженность астении, тревоги, депрессии, уровень растворимых рецепторов трансферрина, изменение параметров эхокардиографии,

все показатели оцениваются по отдельности, нет интегральной оценки эффективности терапии.

На основании результатов исследования эффективности внутривенного введения железа (III), гидроксид сахарозного комплекса в комплексной терапии больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса и ДЖ, описанных в разделе 6.1, для повышения объективности и надежности оценки эффективности лечения препаратами железа больных с ХСН и ДЖ мы разработали новый способ интегральной оценки клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей у таких больных на фоне терапии препаратами железа.

Предлагаемый способ оценки эффективности лечения препаратами железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа осуществляется следующим образом: у пациента до и после лечения препаратом железа (в нашем исследовании, железа (III) гидроксид сахарозным комплексом) определяют показатели клинических проявлений: уровень физической активности по тесту шестиминутной ходьбы (Т6М) в метрах, уровень выраженности клинических проявлений по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в баллах, уровень качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с сердечной недостаточностью (МО) в баллах, уровень выраженности тревоги/депрессии по шкале HADS (ТД) в баллах, суммарный уровень выраженности астении по шкале MFI-20 (СА) в баллах.

Кроме того, определяют до и после лечения показатели лабораторных исследований: уровень FER в мкг/л, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) в %, растворимые рецепторы трансферрина (РРТР) в пг/мл, уровень гемоглобина (HGB) в г/л, среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) в пг.

Помимо этого, оценивают до и после лечения препаратом железа показатели эхокардиографии: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в мм рт.ст., скорость движения фиброзных колец митрального (СкФк МК) и трикуспидального клапанов в режиме тканевого доплера (СкФк ТК) в м/с.

Все показатели сопоставляются до и после лечения, определяется изменение каждого показателя (Δ), которое затем ранжируется в баллах. Для показателей клинических проявлений ранжирование осуществляется по следующей шкале: Δ Т6М – увеличение уровня физической активности: на 20% присваивают 3 балла, на 10-19% – 2 балла, на 1-9% – 1 балл; Δ ШОКС – уменьшение выраженности клинических проявлений по Шкале оценки клинического состояния: более, чем на 2 единицы присваивают 3 балла, на 2 единицы – 2 балла, на 1 единицу – 1 балл; Δ МО – изменение качества жизни по Миннесотскому опроснику: снижение на 20% и более от исходного уровня присваивают 3 балла, на 10-19% – 2 балла, на 1-9% – 1 балл; Δ ТД – уменьшение выраженности тревоги и/или депрессии по шкале HADS: на 20% и более от исходного уровня присваивают 3 балла, на 11-19% – 2 балла, на 1-10% – 1 балл; Δ СА – снижение выраженности суммарной астении по шкале MFI-20: на 20% и более от исходного уровня – 3 балла, на 11-19% – 2 балла, на 1-10% – 1 балл.

Для показателей лабораторных исследований ранжирование осуществляется по следующей шкале: Δ FER – увеличение уровня ферритина до и выше 150 мкг/л – присваивают 3 балла, до 126-149 мкг/л – 2 балла, более 100 и до 125 мкг/л – 1 балл; Δ КНТЖ – увеличение коэффициента насыщения трансферрина железом более чем на 10% от исходного уровня присваивают 3 балла, на 6-10% – 2 балла, на 1-5% – 1 балл; Δ РРТР – снижение до нормального уровня растворимых рецепторов трансферрина (<28 пг/мл) – 1 балл, Δ HGB – повышение уровня гемоглобина более чем на 10% от исходного уровня присваивают 3 балла, на 6-10% – 2 балла, на 1-5% – 1 балл; Δ МСН – увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) более чем на 10% от исходного уровня – 1 балл, на 10% и менее – 0 баллов; Δ ИЛ6/Г – снижение уровня интерлейкина-6 и/или гепсидина на 10% от исходного уровня – 1 балл, меньше 10% – 0 баллов.

Для показателей эхокардиографии ранжирование осуществляется по следующей шкале: Δ СДЛА – уменьшение величины СДЛА на 10% и больше – 1

балл, меньше, чем на 10% – 0 баллов; Δ СкФк МК – улучшение сократительной способности левого желудочка за счет увеличения СкФк МК – 1 балл; Δ СкФк ТК – улучшение сократительной способности правого желудочка за счет увеличения СкФк ТК – 1 балл.

Затем определяется сумма баллов ранжированных изменений показателей клинических проявлений (Σ_1); сумму баллов ранжированных изменений показателей лабораторных исследований (Σ_2) и сумму баллов ранжированных изменений показателей эхокардиографии (Σ_3). После этого рассчитывается коэффициент эффективности лечения препаратом железа ($K_{эф}$) по формуле: $K_{эф} = \Sigma_1 + \Sigma_2 + \Sigma_3$, и если значение $K_{эф}$ от 25 до 30 баллов, то эффективность лечения препаратом железа оценивается как высокая, от 19 до 24 баллов – как хорошая, от 13 до 18 баллов – как удовлетворительная, 8-13 баллов – незначительная, менее 8 баллов – отсутствует.

Новизна предлагаемого способа заключается в том, что впервые у больных с ХСН и ДЖ для оценки эффективности терапии, включающей препарат железа, определяется интегральный показатель – коэффициент эффективности, полученный на основе определения динамики клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей до и после лечения.

Анализ результатов исследования эффективности железа (III) гидроксид сахарозного комплекса у 30 больных с ХСНсФВ и ДЖ, изложенных в разделе 6.1, с использованием предложенного интегрального коэффициента эффективности показал, что в результате терапии были получены высокий, хороший, удовлетворительный и незначительный эффекты от лечения. Группа с незначительным эффектом состояла из 1 человека, с удовлетворительным эффектом – из 4 человек, с хорошей эффективностью – из 13 человек, с высокой эффективностью – из 12 человек. Ввиду малочисленности групп с незначительным и удовлетворительным эффектом, сравнение показателей в них не проводилось.

Показатели, характеризующие интегральный показатель эффективности у пациентов с ХСН с синдромом дефицита железа на фоне дополнительной терапии препаратом железа с хорошей и высокой эффективностью, представлены в Таблице 6.2.1.

Таблица 6.2.1 – Значения коэффициента эффективности $K_{эф}$ в группах с разной эффективностью лечения железа (III) гидроксид сахарозным комплексом

Показатели эффективности	Хорошая эффективность, N=13	Высокая эффективность, N=12	Достоверность различий, p
$K_{эф}$	22,77±0,93	25,58±0,51	0,000
Σ_1	14,08±0,76	14,75±0,45	0,014
Σ_2	7,46±1,56	9,00±0,74	0,000
Σ_3	1,23±0,60	1,83±0,39	0,007

Данные интегрального показателя эффективности позволяют более всесторонне, объективно и качественно оценить эффективность терапии железом у пациентов с ХСН.

Предлагаемый способ оценки эффективности лечения железа (III) гидроксид сахарозным комплексом (Венофером) иллюстрируется следующими примерами клинического использования.

Пример 1

Пациент Ш., 68 лет. При поступлении жалобы на одышку при незначительной нагрузке, отеки ног, сердцебиение, общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности. Диагноз: ИБС: постинфарктный кардиосклероз (ИМ без Q от 2017г.). Стабильная стенокардия II ФК. Гипертоническая болезнь, III стадия, риск IV, ХСН IIБ, ФК III с сохраненной фракцией выбора. Диагностирован синдром дефицита железа по уровню FER – 64 мкг/л и КНТЖ 18,95%.

Клинические показатели при поступлении: тест шестиминутной ходьбы (Т6М) – 248 м, шкала оценки клинического состояния (ШОКС) – 8 баллов, суммарный уровень выраженности астении (СА) – 69 баллов, уровень выраженности тревоги — 9/депрессии –10 баллов, уровень качества жизни по

Миннесотскому опроснику – 58 баллов. Лабораторные показатели при поступлении: FER – 64 мкг/л, КНТЖ – 18,95%, РРТР – 27 пг/мл, НВГ – 113 г/л, МСН – 26 пг. Эхокардиографические показатели при поступлении: СДЛА – 28 мм рт ст., СкФк МК – 0,08 м/с, СкФк ТК – 0,10 м/с.

После лечения с использованием железа (III) гидроксид сахарозного комплекса оценены клинические показатели: ТбМ – 298 м (увеличение на 20,2% – 3балла), ШОКС – 5 баллов (уменьшение на 3 балла – 3 балла), СА – 50 (уменьшение на 27,5% – 3 балла), Т – 5, Д – 4 (уменьшение Т/Д на 52,6% – 3 балла), МО – 45 (уменьшение на 22,4% – 3 балла). После лечения с использованием железа (III) гидроксид сахарозного комплекса оценены лабораторные показатели: FER – 130 мкг/л (2 балла), КНТЖ – 26,97% (увеличение на 42,3% – 3 балла), РРТР – 25 пг/мл, НВГ – 129 г/л (увеличение на 14,2% – 3 балла), МСН – 32 пг (увеличение на 23,7% – 1 балл).

Эхокардиографические показатели после проведенного лечения, включающего железа (III) гидроксид сахарозный комплекс: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 20 мм рт ст. (уменьшение на 28,6% – 1 балл), скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (СкФк МК) – 0,10 м/с (увеличение – 1 балл), трикуспидального клапана (СкФк ТК) – 0,12 м/с (увеличение – 1балл).

Затем определили сумму баллов по клиническим проявлениям:

$$\sum_1 = 3+3+3+3+3=15 \text{ баллов}$$

Сумму баллов по лабораторным проявлениям определили аналогичным образом:

$$\sum_2 = 2+3+3+1=9 \text{ баллов.}$$

Таким же образом определили сумму баллов по эхокардиографическим клиническим проявлениям:

$$\sum_3 = 1+1+1=3 \text{ балла.}$$

После чего рассчитан коэффициент эффективности $K_{эф}$ в баллах:

$$K_{эф} = \sum_1 + \sum_2 + \sum_3, = 15+9+3=27$$

Это соответствует высокой эффективности лечения с использованием железа (III) гидроксид сахарозного комплекса. На момент выписки пациент отмечал значительное улучшение состояния: одышка беспокоила меньше, стал активнее двигаться, проходит большие расстояния без усталости, уменьшились отеки ног, слабость не беспокоит. При контрольном визите через 2 месяца пациент активных жалоб не предъявляет, уровень физической активности соответствует данным при выписке, одышка беспокоит редко, слабости и сердцебиения не отмечает.

Пример 2

Пациент П., 62 года. При поступлении жалобы на одышку при умеренной нагрузке, сердцебиение, слабость, утомляемость. Диагноз: Гипертоническая болезнь, III стадия, риск IV, ХСН IIА, ФК II с сохраненной фракцией выбора. Диагностирован синдром дефицита железа по уровню FER= 36 мкг/л.

Клинические показатели при поступлении: Т6М – 341 м, ШОКС – 4 балла, СА – 37 баллов, Т – 0/Д – 3 баллов, МО – 29 баллов. Лабораторные показатели при поступлении: FER – 36 мкг/л, КНТЖ – 28,62%, РРТР – 23 пг/м, HGB – 149г/л, МСН – 28,9 пг. Эхокардиографические показатели при поступлении: СДЛА – 30 мм рт. ст., СкФк МК – 0,09 м/с, СкФк ТК – 0,15 м/с.

После лечения с использованием железа (III) гидроксид сахарозного комплекса клинические показатели: Т6М – 420 м (3балла), ШОКС – 2 балла (2 балла), СА – 24 (3 балла), Т – 0 / Д – 0 (3 балла), МО – 17 (3 балла). Лабораторные показатели после лечения: FER – 172 мкг/л (3 балла), КНТЖ — 41,16% (3 балла), РРТР – 20 пг/мл, HGB – 151г/л (1 балл), МСН – 36 пг (1 балл). Эхокардиографические показатели после лечения: СДЛА – 19 мм рт. ст., СкФк МК – 0,09 м/с, СкФк ТК – 0,15 м/с.

Затем определили сумму баллов по клиническим проявлениям:

$$\sum_1 = 3+2+3+3+3=14 \text{ баллов}$$

Сумму баллов по лабораторным проявлениям определяли аналогичным образом:

$$\sum_2 = 3+3+1+1=8 \text{ баллов.}$$

Таким же образом определили сумму баллов по эхокардиографическим клиническим проявлениям:

$$\sum_3 = 1 \text{ балл.}$$

После чего рассчитан коэффициент эффективности $K_{\text{эф}}$ в баллах:

$K_{\text{эф}} = \sum_1 + \sum_2 + \sum_3 = 14+8+1=23$ балла, что соответствует хорошей эффективности лечения с использованием железа (III) гидроксид сахарозного комплекса. При выписке пациент отмечает улучшение состояния, одышка при ходьбе не беспокоит, сердцебиения, слабости не отмечает.

На контрольном визите через 2 месяца после лечения чувствует себя хорошо, активных жалоб не предъявляет. Толерантность к физическим нагрузкам сохраняется на высоком уровне, одышки при ходьбе нет.

Пример 3

Пациентка Т., 70 лет. При поступлении жалобы на слабость, утомляемость, ощущение перебоев в сердце, одышку при быстрой ходьбе. Диагноз: Гипертоническая болезнь, III стадия, риск IV, ХСН IIА, ФК II с сохраненной фракцией выбора. Диагностирован синдром дефицита железа по уровню FER= 85 мкг/л.

Клинические показатели при поступлении: Т6М – 360 м, ШОКС – 4 балла, СА – 48 баллов, Т – 6/Д – 5 баллов, МО – 34 балла. Лабораторные показатели при поступлении: FER – 85 мкг/л, КНТЖ – 23,81%, РРТР – 32 пг/мл, HGB – 132г/л, МСН – 32,6 пг. Эхокардиографические показатели при поступлении: СДЛА – 25 мм рт ст., СкФк МК – 0,07 м/с, СкФк ТК – 0,11 м/с.

После лечения с использованием железа (III) гидроксид сахарозного комплекса клинические показатели: Т6М – 385 м (1балл), ШОКС – 2 балла (2 балла), СА – 43 (2 балла), Т – 3 / Д – 5 (3 балла), МО – 30 (2 балла). Лабораторные показатели после лечения: FER – 105 мкг/л (1 балл), КНТЖ – 31,32% (3 балла), РРТР – 25 пг/мл (1 балл), HGB – 133г/л, МСН – 34,5 пг (1 балл).

Эхокардиографические показатели после лечения: СДЛА – 27 мм рт ст., СкФк МК – 0,07 м/с, СкФк ТК – 0,11 м/с.

Определили сумму баллов по клиническим проявлениям:

$$\sum_1 = 1+2+2+3+2=10 \text{ баллов}$$

Сумму баллов по лабораторным проявлениям определили аналогичным образом:

$$\sum_2 = 1+3+1+1=7 \text{ баллов.}$$

Таким же образом определили сумму баллов по эхокардиографическим клиническим проявлениям:

$$\sum_3 = 0 \text{ баллов.}$$

После чего рассчитан коэффициент эффективности $K_{эф}$ в баллах:

$K_{эф} = \sum_1 + \sum_2 + \sum_3 = 10+7=17$ баллов, что соответствует удовлетворительной эффективности лечения с использованием железа (III) гидроксид сахарозного комплекса.

При выписке пациентка отмечает улучшение состояния – сердцебиение не беспокоит, одышка и слабость беспокоит меньше, но появляется при быстрой ходьбе и подъеме по лестнице.

На контрольном визите через 2 месяца после окончания лечения сохраняются жалобы на одышку при быстрой ходьбе, однако сердцебиения и слабости не отмечает.

Пример 4

Пациентка М., 72 года. При поступлении жалобы на слабость, утомляемость, ощущение перебоев в сердце, одышку при быстрой ходьбе, отеки ног. Диагноз: Гипертоническая болезнь, III стадия, риск IV, ХСН ИБ, ФК III с сохраненной фракцией выбора. Диагностирован синдром дефицита железа по уровню FER= 63 мкг/л.

Клинические показатели при поступлении: Т6М – 196 м, ШОКС – 7 баллов, СА – 64 балла, Т – 10/Д – 12 баллов, МО – 43 балла. Лабораторные показатели при поступлении: FER – 63 мкг/л, КНТЖ – 19,28%, РРТР – 36 пг/мл, HGB –

117г/л, МСН – 33,1 пг. Эхокардиографические показатели при поступлении: СДЛА – 32 мм рт ст., СкФк МК – 0,06 м/с, СкФк ТК – 0,10 м/с.

После лечения с использованием железа (III) гидроксид сахарозного комплекса клинические показатели: Т6М – 210 м (1балл), ШОКС – 6 баллов (1 балл), СА – 53 (1 балл), Т – 8 / Д – 10 (2 балла), МО – 43 (2 балла). Лабораторные показатели после лечения: FER – 102 мкг/л (1 балл), КНТЖ – 21,32% (1 балл), РРТР – 30 пг/мл, НGB – 120г/л, МСН – 36,7 пг (1 балл). Эхокардиографические показатели после лечения: СДЛА – 25 мм рт ст., СкФк МК – 0,07 м/с, СкФк ТК – 0,11 м/с.

Определили сумму баллов по клиническим проявлениям:

$$\sum_1 = 1+1+1+2+2=7 \text{ баллов}$$

Сумму баллов по лабораторным проявлениям определили аналогичным образом:

$$\sum_2 = 1+1+1=3 \text{ балла.}$$

Таким же образом определили сумму баллов по эхокардиографическим клиническим проявлениям:

$$\sum_3 = 1 \text{ балл.}$$

После чего рассчитан коэффициент эффективности $K_{эф}$ в баллах:

$K_{эф} = \sum_1 + \sum_2 + \sum_3, = 7+3+1=11$ баллов, что соответствует недостаточной эффективности лечения с использованием железа (III) гидроксид сахарозного комплекса.

При выписке пациентка отмечает улучшение состояния – сердцебиение беспокоит меньше, однако сохраняется одышка и слабость, отеки ног выражены меньше.

На контрольном визите через 2 месяца после окончания лечения сохраняются жалобы на одышку при ходьбе, слабость, сердцебиение.

Предлагаемый способ эффективности использования препаратов железа у пациентов с ХСН и синдромом дефицита железа применен в ГБКУЗ ЯО «Центральная Городская больница» и может быть использован на всех этапах

медицинского сопровождения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Резюме

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.

В доступной литературе отсутствуют данные о завершенных исследованиях по комбинированной терапии, включающей препарат железа, у больных с ХСНсФВ с ДЖ.

Для повышения эффективности лечения больных с ХСНсФВ и ДЖ рекомендуется проведение комплексной терапии, включающей, в дополнение к традиционному лечению ХСН, введение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса в дозе, рассчитанной по формуле Ганзони.

Предложен и апробирован новый способ оценки эффективности лечения больных с ХСН 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. Предложенный способ позволяет объективизировать оценку эффективности терапии больных с ХСН и ДЖ при комбинированной терапии, включающей препараты железа. На предложенный способ оценки эффективности лечения получен Патент на изобретение № 2775191, дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 28.06.2022.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность имеет огромную социальную значимость. Существенное снижение летальности от сердечно - сосудистых заболеваний, достигнутое в большинстве стран, не сопровождается значимым снижением летальности от ХСН и частоты госпитализаций по этой причине. Лечение ХСН связано со значительными финансовыми затратами [8, 23, 28, 27, 71, 72, 79, 94, 114, 143, 144, 278]. Снизить затраты на лечение больных ХСН и уменьшить количество госпитализаций и летальных исходов можно только используя современные методы лечения с учетом этиологии и патогенеза заболевания. Важно отметить, что для всех фенотипов ХСН одним из установленных факторов риска является системное субклиническое воспаление [30, 32, 65, 149, 157, 217, 232, 281, 305].

В РФ количество пациентов с ХСН ежегодно увеличивается и составляет, по данным эпидемиологических исследований, от 3 до 12 млн. человек. Для российских пациентов с ХСН типично преобладание ХСНсФВ [45, 72].

Существенно ухудшает клинические проявления и прогноз у пациентов с ХСН наличие большого числа сопутствующих заболеваний [81, 86, 98, 130, 161, 252]. Более, чем у половины пациентов с ХСН выявляется дефицит железа [59, 67, 154, 187, 193, 202], оказывающий неблагоприятное влияния на качество жизни и прогноз таких пациентов вне зависимости от наличия анемии [187, 188] и способствует увеличению числа госпитализаций и летальности таких больных [174, 175, 200, 207]. Использование парентеральных препаратов железа в дополнение к традиционной терапии у пациентов с ХСНнФВ, по данным исследований, сопровождается уменьшением симптоматики ХСН, улучшением качества жизни и снижением летальности и госпитализации [102, 136, 141, 148, 154, 229, 258, 300].

Однако, многие вопросы и проблемы ДЖ у больных с ХСН остаются не исследованными. В частности, практически не изучены особенности обмена

железа при разной тяжести и различных фенотипах ХСН, у мужчин и женщин разного возраста, при наличии и отсутствии ДЖ. Остаются не исследованными уровни маркеров воспаления в зависимости от тяжести ХСН, пола, возраста пациентов, параметров ЭХО-КГ и наличия ДЖ, а также их связь с параметрами обмена железа и клиническими проявлениями ХСН.

Мало изучены особенности клинических проявлений ХСН, показателей 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.

Недостаточно изучены и факторы риска ДЖ у больных с ХСН. В литературе имеются единичные сообщения о прогностическом значении ДЖ у больных с ХСН в средне-длительной перспективе, не изучена частота повторных госпитализаций и летальных исходов в течение 3 и 5 лет.

В доступной литературе имеется единственная работа, посвященная использованию карбоксимальтозата железа у больных с ХСНсФВ с ДЖ [192]. Эффективность сахарозы железа у больных с ХСНсФВ вообще не исследовалась. Вместе с тем, учитывая, что наибольшая доля больных с ХСН имеет 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.

Всего в работе проведён анализ результатов обследования и лечения 294 больных, поступивших в стационар с ХСН разного ФК НУНА (от 2 ФК до 4 ФК). Причиной госпитализации явилось ухудшение течения ИБС и/или ГБ и нарастание симптомов ХСН. Необходимо отметить, что большинство пациентов было с сохраненной ФВ (>50%), что считаем принципиальным для данного исследования. Все больные получали стандартную терапию ХСН в соответствии с национальными клиническими рекомендациями.

У всех включенных в исследование проводили комплексное обследование, включающее в себя клинический осмотр с оценкой ШОКС, Т6М, антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела), тщательный сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и тяжести наиболее распространенных у больных с ХСН таких коморбидных состояний, как ГБ, ИБС, СД2, ХБП, ФП, лекарственный анамнез.

У всех пациентов проводили общий анализ крови с определением эритроцитарных индексов, концентрацию железа, трансферрина, ферритина, концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка, рассчитывали КНТЖ в %. Дефицит железа устанавливали, исходя из рекомендаций Европейского кардиологического общества от 2020 года. Иммуноферментным методом на ИФА-ридере Immunochem-2100 определяли уровень NT-proBNP, эритропоэтина, PPTP, ИЛ6, гепсидина. Оценивали наличие и степень тяжести астении, определяли наличие тревоги и депрессии, качество жизни.

Всем больным проводили эхокардиографию в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике с определением размеров и объемов желудочков и предсердий, скорости регургитации на клапанах, трансмитральных диастолических потоков.

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

Из всех 294 пациентов была выделена отдельно группа, состоящая из 55 больных, на основании изучения которой оценивалась эффективность вновь предлагаемого подхода лечения ХСН. А именно, 30 больных с подтвержденным лабораторными методами дефицитом железа, в дополнение к традиционному

лечению ХСН в соответствии с Рекомендациями ВНОК, 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. (лечебная группа). Продолжительность лечения составила 8-14 дней. Другие 25 человек с подтвержденным лабораторными методами дефицитом железа составили контрольную группу. 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.

Проведенное исследование показало, что дефицит железа является частой сопутствующей патологией у больных с ХСН. В частности, в нашем исследовании ДЖ установлен у 72.4% пациентов, что соответствует данным многих исследователей [48, 154, 195, 207]. Важно отметить, что ДЖ не всегда сопровождается анемией, что и показало наше исследование (всего 20% больных с анемией среди всех пациентов с ДЖ). Поэтому выявление ДЖ у пациентов с ХСН имеет более важное патогенетическое значение

Сопоставление параметров обмена железа в группах больных с ХСН с наличием и отсутствием ДЖ показало, что у пациентов с ДЖ, диагностированным в соответствии с рекомендациями ЕОК и Российскими рекомендациями [28, 72, 79], наблюдается достоверное снижение уровня ферритина и КНТЖ и повышение концентрации растворимых рецепторов трансферрина, по сравнению с больными без ДЖ ($p < 0,05$). Важно отметить, что возрастание концентрации РРТР служит чувствительным маркером функционального клеточного дефицита железа [177, 199, 290], поскольку при повышении потребности клеток (преимущественно эритроидных) в железе наблюдается повышение числа рецепторов трансферрина, а это, соответственно, ведет к возрастанию РРТР в крови. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что у больных с ХСН с ДЖ имеет место снижение запасов железа в тканях, повышение потребности тканей в железе

и уменьшение доставки железа к тканям. Вместе с тем, необходимо отметить, что концентрация железа у больных с ХСН по группе в целом, хоть и была достоверно ниже, чем у больных без ДЖ, находилась в пределах нормы, т.е. у больных имел место латентный ДЖ.

Одновременно с нарушением параметров обмена железа у обследованных пациентов с ДЖ установлено достоверное повышение уровня гепсидина и ИЛ6, по сравнению с больными без ДЖ ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации субклинического системного воспаления у таких больных, что подтверждается мнением других авторов [112, 149, 158, 171, 183, 232].

Для решения вопроса о том, с какими клиническими особенностями больных с ХСН ассоциирован ДЖ, был проведен анализ показателей обмена железа и маркеров воспаления у больных с ХСН с ДЖ и без ДЖ в зависимости от тяжести ХСН, пола, возраста больных, величины ФВ.

Исследование показало, что наиболее выраженные отличия обмена железа наблюдаются при нарастании тяжести сердечной недостаточности. Нами установлено, что утяжеление ХСН (стадии и, особенно, ФК) способствует ухудшению параметров обмена железа: снижению уровня ферритина, КНТЖ и повышению концентрации РРТР. Ухудшение показателей обмена железа при утяжелении ХСН определяется как при анализе по группе больных в целом, так и отдельно в подгруппе пациентов с ДЖ. По нашему мнению, развитию ДЖ у больных с ХСН могут способствовать разные факторы: недостаточное потребление железа с пищей, плохое всасывание железа в кишечнике, потеря железа из-за желудочно-кишечного кровотечения (часто усугубляемого сопутствующей фармакотерапией, такой, как нестероидные противовоспалительные препараты и антикоагулянты), уремия, хроническое воспаление и повторные венопункции, что согласуется с данными других исследователей [2, 61, 90, 93, 116, 230, 237, 315].

Помимо нарушений обмена железа, при утяжелении ХСН одновременно наблюдается нарастание уровня вчСРБ, ИЛ6 и гепсидина. Причем, увеличение

уровня маркеров воспаления при утяжелении ХСН происходит не только в группе с ДЖ, но и в подгруппе пациентов без ДЖ. Это соотносится с данными других авторов [107, 257, 281], считающих, что воспаление является независимым фактором развития и прогрессирования сердечной недостаточности различной этиологии. В то же время, следует подчеркнуть, что у исследуемых нами больных с ДЖ концентрация маркеров воспаления при соответствующих стадиях или ФК ХСН достоверно выше, чем у пациентов без ДЖ.

Вывод об активации системного воспаления при утяжелении ХСН и связи этого процесса с ДЖ подтверждается и проведённым нами анализом исследованных показателей у больных на фоне снижения ФВ. Мы доказали, что при уменьшении ФВ, как по группе в целом, так и отдельно в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ, наблюдается нарастание уровня маркеров воспаления. В то же время, у больных с ДЖ при соответствующей ФВ концентрация маркеров воспаления больше, чем у больных без ДЖ. Мы предполагаем, что это связано с высоким уровнем системной гипоксии, что опосредованно повышает активность гепсидина. Это подтверждается и результатами наших исследований: одновременно с увеличением концентрации интерлейкина-6 по мере увеличения тяжести ХСН наблюдается возрастание уровня гепсидина, что не противоречит данным ранее проведённых зарубежных исследований [230]. Данные изменения отмечены при нарастании ФК ХСН по группам больных в целом и в подгруппах пациентов с наличием ДЖ. Результаты нашего исследования позволяют предполагать наличие подобного эффекта гепсидина у обследованных больных с ХСН: нарастание тяжести сердечной недостаточности по группе в целом одновременно сопровождается увеличением маркеров воспаления, возрастанием уровня гепсидина и снижением концентрации железа, ферритина и КНТЖ в крови.

Таким образом, все вышеперечисленные данные свидетельствуют о более интенсивном системном воспалении у больных с ХСН с ДЖ, а это, в свою очередь, позволяет предположить, что именно воспаление и может быть одним из

механизмов, способствующих развитию функционального (латентного) дефицита железа.

Данное предположение подтверждается установленными достоверными отрицательными корреляциями между уровнем ИЛ6 или гепсидина и показателями обмена железа, в частности достоверные отрицательные корреляции между наличием ДЖ и уровнем гепсидина (-0,31) и ИЛ6 (-0,34), отрицательные корреляции между уровнем гепсидина и ферритина (-0,35), КНТЖ (-0,38), эритропоэтина (-0,37), уровнем ИЛ6 и ферритина (-0,33), уровнем эритропоэтина и ферритина (-0,47), КНТЖ (-0,49), железа (-0,42) и положительные коррелятивные связи между концентрацией гепсидина и РРТР (0,55), NT-proBNP (0,35). Наличие данных корреляций свидетельствует о том, что ДЖ тем больше, чем больше уровень ИЛ6 и гепсидина, а концентрация ферритина и КНТЖ тем меньше, чем выше уровень гепсидина и ИЛ6. В противоположность этому, уровень РРТР тем больше, чем выше концентрация гепсидина. То есть, повышение уровня маркёров воспаления сопровождается ухудшением концентрации ферритина, КНТЖ и увеличением уровня РРТР, что свидетельствует о выраженном нарушении обмена железа у этих больных.

Анализ гендерных особенностей обмена железа и проявлений системного воспаления у больных с ХСН показал, что в целом у мужчин и женщин имели место сходные отличия при сопоставлении подгрупп с наличием и отсутствием ДЖ: и у мужчин, и у женщин с ДЖ были меньше, чем при отсутствии ДЖ, концентрация железа, ферритина, КНТЖ и больше уровень гепсидина. В дополнение к этому, у мужчин с ДЖ был достоверно выше, чем у мужчин без ДЖ, уровень РРТР, ИЛ6 и NT-proBNP. Эти данные свидетельствуют, что у мужчин с ХСН и ДЖ выше уровень системного воспаления и больше потребность тканей в железе, чем у мужчин без ДЖ. Хотя традиционно считается, что запасы железа у женщин, по сравнению с мужчинами, находятся на более низком уровне [154, 188, 193], полученные нами данные свидетельствуют о необходимости скрининга ДЖ у мужчин с ХСН.

Сходные данные получены нами при исследовании пациентов в разных возрастных группах: у больных в возрасте 75 лет и старше по группе в целом достоверно ниже, чем у пациентов в возрасте 49-64 года, уровень ферритина и выше концентрация гепсидина, что свидетельствует о снижении запасов железа и большей активации воспаления у пациентов 75 лет и старше, по сравнению с более молодыми больными. При наличии ДЖ в разных возрастных подгруппах выше, чем у больных без ДЖ таких же возрастных групп, уровень маркеров воспаления, в частности, в возрастной группе 49-64 года – ИЛ6, в возрастной группе 65-74 года – ИЛ6 и гепсидина, в группе 75 лет и старше – гепсидина. Эти данные также, как и приведенные выше, в очередной раз подтверждают наличие более выраженного системного субклинического воспаления у больных с ДЖ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что нарастание тяжести ХСН, более старший возраст больных (75 лет и больше) и низкая ФВ ассоциированы с ДЖ у больных с ХСН. Учитывая, что у женщин имеет место более низкое содержание запасов железа в организме, а у мужчин выше уровень маркеров воспаления, и те, и другие могут находиться в группе риска по наличию ДЖ, тогда как ранее считалось, что женский пол является фактором риска развития ДЖ [67].

Важно отметить, что тревожно-депрессивные расстройства являются частой коморбидной патологией у больных с сердечно - сосудистыми заболеваниями [19, 129, 130]. Частота выявления депрессии увеличивается с возрастом. Вместе с тем, даже клинически выраженная депрессия у больных с ХСН часто не диагностируется [37]. Одним из частых проявлений депрессии является астенический синдром.

Проведенное исследование показало, что функциональная активность у больных с ХСН с ДЖ, оцениваемая по Т6М, достоверно меньше, а выраженность клинических проявлений ХСН по ШОКС, астении, тревоги и депрессии больше, чем у пациентов без ДЖ. Помимо этого, депрессия и тревога у больных с ДЖ диагностируются достоверно чаще, чем у пациентов без ДЖ. Нарастание тяжести

ХСН, а также возраст 75 лет и старше сопровождаются снижением физической работоспособности и нарастанием клинических проявлений по шкале ШОКС, астении и депрессии. Сопутствующий ДЖ усугубляет клинические проявления ХСН при соответствующих стадиях, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, а также в возрастных группах, моложе 75 лет. Негативное влияние ДЖ особенно выражено в подгруппах пациентов мужского пола и/или с ХСНсФВ.

Значение нарушений обмена железа для нарушения функциональных возможностей больных с ХСН подтверждают установленные нами достоверные коррелятивные связи, в частности, отрицательная корреляция между уровнем ферритина и баллами ШОКС (-0,36) и положительная корреляция между содержанием РРТР и баллами ШОКС (0,45). В то же время, выявленные нами достоверные отрицательные корреляции ТбМ с уровнем гепсидина (-0,60); концентрацией ИЛ6 (-0,59), содержанием в крови вчСРБ (-0,41), а также положительные корреляции баллов ШОКС с концентрацией вчСРБ (0,32) и уровнем ИЛ6 (0,67) свидетельствуют о возможной роли активации системного воспаления, прямого или косвенного, в том числе через нарушение обмена железа, в развитии функциональных нарушений и клинических проявлений у больных с ХСН.

Снижение функциональных возможностей, работоспособности больных с ХСН при наличии ДЖ отмечали и другие исследователи [153, 193, 199]. В основе этого, по нашему мнению, могут лежать разные механизмы. Во-первых, негативная роль ДЖ при ХСН может быть обусловлена участием железа в энергетическом метаболизме клеток с высокими энергетическими потребностями (кардиомиоциты, скелетные мышцы) [166, 209, 295], поскольку железо является важнейшим кофактором многих окислительно-восстановительных ферментов. Во-вторых, дефицит железа способствует нарушению синтеза гемоглобина, что также будет способствовать нарушению функциональных способностей больного.

Более частая встречаемость и большая выраженность депрессии и тревоги при наличии ДЖ у больных с ХСН, по-видимому, может быть обусловлена

несколькими факторами. Необходимо отметить, что важное значение в развитии депрессии играет нарушение обмена таких нейротрансмиттеров, как дофамин и серотонин [106, 282]. Железо опосредованно принимает участие в синтезе дофамина и серотонина. Соответственно, на фоне ДЖ может отмечаться снижение образования нейромедиаторов и уменьшение плотности их рецепторов. [247]. В конечном итоге, нарушения образования нейротрансмиттеров способствуют развитию депрессии, тревоги и нарастанию астении, как одних из ключевых механизмов прогрессирования ХСН. Это подтверждается и данными других исследователей, утверждающих, что увеличению выраженности астении может способствовать также нарушение сократительной способности сердца при дефиците запасов железа в организме, поскольку железо является ключевым кофактором ферментов окислительно-восстановительной цепи [96, 240].

Установлены достоверные отрицательные корреляции уровня железа и ферритина со всеми показателями астении (от -0,34 до -0,39) и уровнем тревоги (-0,33). Кроме того, установлены положительные корреляции между содержанием РРТР и всеми показателями астении (от 0,34 до 0,46) и уровнем тревоги (0,33). Наличие таких корреляционных связей свидетельствует о том, что чем меньше уровень железа и ферритина и больше содержание РРТР, тем больше выражены тревога и астения. Выявлены также достоверные положительные корреляции уровня гепсидина со всеми проявлениями астении (от 0,59 до 0,72) и уровнем тревоги (0,41), что позволяет предполагать возможное значение субклинического системного воспаления для нарастания астении и тревоги у больных с ХСН.

Совокупность полученных нами данных подтверждает мнение, что дефицит запасов железа в организме у больных с ХСН является самостоятельным, независимым от выраженности ХСН, фактором, способствующим развитию депрессии, тревоги и нарастанию астении.

Проведенное исследование подтвердило негативное влияние ДЖ на показатели общего анализа крови у пациентов с ХСН. В частности, в подгруппе пациентов с ХСН с ДЖ отмечались достоверно более низкие показатели HGB,

НСТ и МСН, чем у больных без ДЖ ($p < 0,05$), несмотря на то, что доли пациентов с анемией среди пациентов этих групп не имели отличий. Подобные изменения отмечены и в более ранних исследованиях, но без учёта МСН [188, 267, 316]. А, как известно, именно гипохромия эритроцитов приводит к ухудшению оксигенации тканей, в частности скелетных мышц, что закономерно ухудшает у пациентов с ХСН и ДЖ переносимость физических нагрузок, что было показано в нашей работе.

Исследование показало, что при нарастании тяжести ХСН в группе больных с ДЖ отмечается снижение уровня HGB, НСТ, MCV, МСН и МСНС и повышение RDW-CV и RDW-SD, что подтверждает негативное влияние утяжеления ХСН на гематологические показатели.

Необходимо отметить, что большая часть данных об изменениях гематологических показателей у больных с ХСН, получена при исследовании пациентов с ХСН без анемии или больных с ХСН и анемией. Исследования, оценивающие влияние сопутствующего ДЖ у лиц с ХСН на гематологические показатели, единичны. В нашем исследовании при сопоставлении показателей крови при соответствующих стадиях и ФК в группах больных с наличием и отсутствием ДЖ установлено, что у пациентов с ДЖ достоверно ниже концентрация HGB, НСТ, MCV, МСН, МСНС. Данные отличия, с одной стороны, подтверждают отрицательное влияние именно ДЖ на показатели крови, а с другой стороны, позволяют предполагать, что установленное ухудшение гематологических показателей у пациентов с ДЖ может быть сопряжено с дополнительными негативными последствиями. В частности, есть данные, что гипоксия и снижение вязкости крови из-за низкого НСТ приводит к снижению сосудистого сопротивления, а это, в свою очередь, способствует увеличению венозного возврата к сердцу и перегрузке его объемом [6]. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что на фоне ДЖ отмечаются субклинические изменения гематологических показателей, что может способствовать более ранней диагностике и, соответственно, коррекции ДЖ.

Наши данные позволяют предполагать, что ДЖ у мужчин оказывает большее негативное влияние на показатели общего анализа крови (число эритроцитов, HGB и HCT, а также RDW-CV), чем у женщин.

Проведенное исследование показало, что у больных с ДЖ 45-64 лет и 65-74 лет имеет место достоверное снижение уровня HGB, HCT и MCH по сравнению с лицами аналогичного возраста без ДЖ. Это позволяет констатировать, что наличие ДЖ ухудшает показатели анализа крови, в частности уровень HGB, HCT и MCH у молодых и пожилых больных, но не проявляет такого действия в старческом возрасте (75 лет и старше).

В литературе отсутствуют данные об изменении гематологических показателей у пациентов с разными фенотипами ХСН на фоне сопутствующего ДЖ. В нашем исследовании сопоставление показателей общего анализа крови у больных с ДЖ и без ДЖ при аналогичных ФВ выявило, что только в подгруппе пациентов с ХСНсФВ при ДЖ меньше, чем при отсутствии ДЖ, уровень HGB, HCT и MCH. Эти данные позволяют предполагать, что ДЖ способствует ухудшению показателей крови, в первую очередь, у больных с сохраненной ФВ, т.е. на начальной стадии формирования ХСН.

Проведенное исследование выявило взаимосвязь показателей крови, обмена железа и маркеров воспаления, подтвержденные достоверными отрицательными корреляциями между уровнем РРТР и HGB (-0,37), MCV (-0,31) и MCH (-0,32) и положительными корреляциями между концентрацией HGB и КНТЖ (0,38).

В исследовании установлено, что ДЖ оказывает отрицательное влияние на показатели ЭХО-КГ у пациентов с ХСН. Так, у больных с ДЖ, по сравнению с пациентами без ДЖ, достоверно выше ПЗР ЛП и ПЗР ПЖ и ниже E' и СкФк ТК ($p < 0,05$).

Нарастание тяжести ХСН по группе в целом сопровождается увеличением полостей левого и правого желудочков и нарастанием массы миокарда, т.е. ремоделированием сердца, а также нарушением диастолической функции и сократительной способности обоих желудочков. Сходные изменения параметров

ЭХО-КГ при нарастании тяжести ХСН отмечали многие исследователи [135, 308, 325].

Различия при разных стадиях и ФК при нарастании тяжести ХСН в подгруппах с ДЖ и без ДЖ в определенной мере сходны с таковыми по группе в целом, однако, в подгруппе с ДЖ при сопоставлении более тяжелых стадий и ФК ХСН, по сравнению с более легкими, выявлены отличия значительно большего числа показателей, характеризующих ремоделирование левого и правого желудочков, нарушение диастолы и снижение сократительной способности сердца. Следует отметить, что у пациентов без ДЖ, в отличие от больных с 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.

Сравнение параметров ЭХО-КГ у мужчин и женщин с ДЖ, по сравнению, соответственно, с мужчинами и женщинами без ДЖ, показало, что наличие ДЖ у мужчин с ХСН способствует увеличению ПЗР ЛП и ПЖ, СДЛА и снижению продольной сократительной способности правого желудочка, а у женщин – изменению диастолической функции по снижению E' . При этом, в доступной литературе отсутствуют данные о гендерных особенностях влияния ДЖ на параметры ЭХО-КГ у больных с ХСН.

При сравнении показателей ЭХО-КГ пациентов разного возраста в подгруппах с наличием и отсутствием ДЖ установлены единичные отличия. В частности, у пациентов 65-74 лет с ДЖ достоверно больше ПЗР ПЖ по сравнению с лицами такого же возраста без ДЖ, что свидетельствует о ремоделировании правого желудочка в этой возрастной группе при наличии ДЖ.

Анализ динамики показателей ЭХО-КГ при снижении ФВ ЛЖ в подгруппах с ДЖ и без ДЖ показал, что при наличии ДЖ ухудшение параметров ЭХО-КГ начинает появляться раньше, уже при незначительно сниженной ФВ (ХСНпФВ). Считаем это важным, так как в доступной литературе отсутствуют данные о подобном влиянии ДЖ на параметры ЭХО-КГ.

Дефицит запасов железа в организме и связанные с ним метаболические нарушения, в первую очередь, энергетического обмена могут быть одной из причин, определяющих более раннее нарушение продольной сократительной способности сердца при относительно сохранной ФВ, что ранее не было изучено. Мы показали, что при наличии ДЖ СкФк МК и СкФк ТК при ХСНсФВ была достоверно больше, по сравнению не только с ХСНнФВ, но и с ХСНпФВ, т.е. при незначительно сниженной ФВ, в отличие от группы больных без ДЖ, у которых при ХСНсФВ достоверное отличие было только по сравнению с ХСНнФВ и касалось только СкФк МК, а достоверных отличий СкФк ТК не было вообще.

По группе в целом установлены достоверные положительные корреляции между РРТР и данными эхокардиографии (МЖП, ИММЛЖ, ММЛЖ), свидетельствующие о наличии взаимосвязи между потребностью тканей в железе и гипертрофией сердца.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ДЖ оказывает негативное влияние на эхокардиографические показатели у пациентов с ХСН, способствуя ремоделированию миокарда, снижению сократительной способности ЛЖ и ПЖ и ухудшению диастолической функции. ДЖ у больных с ХСН усугубляет гендерные и возрастные различия параметров ЭХО-КГ, а также способствует большей выраженности нарушений параметров ЭХО-КГ и более раннему их появлению при нарастании тяжести ХСН и снижении ФВ. Данные изменения параметров ЭХО-КГ на фоне ДЖ свидетельствуют, что ДЖ усугубляет тяжесть сердечной недостаточности. Это доказано и другими авторами, однако в нашей работе большинство пациентов имело ХСНсФВ, в отношении которых литературные данные отсутствуют.

По нашему мнению, отрицательное влияние ДЖ на параметры ЭХО-КГ у больных с ХСН может быть обусловлено разными механизмами. Во-первых, необходимо учитывать, нарушение окислительного метаболизма и клеточной энергетики в условиях хронического ДЖ. Считаем важным мнение других авторов, утверждающих, что это вызывает структурные и функциональные

изменения в миокарде, снижает запасы кислорода в миоглобине и уменьшает окислительные способности ткани, что приводит к снижению митохондриального потребления кислорода, дисфункции митохондрий, и кардиомиоцитов [90, 121, 161, 219; 228, 241]. Поэтому добавление железа, по нашему мнению, частично может предотвращать эти побочные эффекты. Помимо этого, необходимо, конечно, учитывать значение железа для синтеза гемоглобина и возможное последующее развитие анемии с ее отрицательным влиянием на параметры ЭХО-КГ.

Большинство работ, посвященных исследованию обмена железа у пациентов с ХСН анализируют факторы риска не ДЖ, а его конечной стадии - железодефицитной анемии [36, 117, 139, 185, 199] или непосредственно ХСН [13, 15, 74, 168, 205, 231, 275, 285]. Что касается ДЖ, то в доступной литературе имеются немногочисленные и противоречивые данные по этому вопросу.

Для установления ФР ДЖ в нашем исследовании на первом этапе были рассчитаны отношения шансов для показателей, показавших ассоциацию с ДЖ двумя методами статистики. Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов, для которых были установлены достоверные ОШ, показал, что факторами риска ДЖ у больных с ХСН являются: возраст, 3-4 ФК ХСН NYHA, повышенный уровень гепсидина, длительный анамнез ГБ и СД2, прием более 1 года препаратов групп ИАПФ и ПОАК. Выявление данных факторов позволяет детализировать профиль больного с ХСН и ДЖ.

По нашим данным он 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 и длительный стаж ГБ ($11,9 \pm 5,5$ лет) и СД2 ($5,9 \pm 4,1$ лет). Усугубляет возможный дефицит железа использование в течение больше 1 года ИАПФ и ПОАК. Полученные данные необходимо использовать для прогнозирования риска развития ДЖ у больных с ХСН.

Влияние возраста в качестве фактора, способствующего возникновению ДЖ связано с возрастными атрофическими процессами в кишечнике, приводящими к

снижению всасывания железа. Повышенная концентрация гепсидина на фоне системного субклинического воспаления при ХСН способствует нарушению высвобождения железа в кровь из желудочно-кишечного тракта и депонированию железа в макрофагах [55, 207].

На фоне нарастания тяжести ХСН причиной ДЖ может быть нарушение питания, отек слизистой кишечника, синдром мальабсорбции [2, 59, 61]. Кроме того, необходимо учитывать, что в почках фильтруется и удаляется гепсидин. При почечной недостаточности, которая наблюдается у половины больных с ХСН, особенно при высоких ФК, его концентрация увеличивается и это может способствовать развитию функционального ДЖ.

В нашей работе впервые установлена взаимосвязь длительного стажа гипертонической болезни с ДЖ у больных с ХСН. В основе данной ассоциации может лежать то, что ГБ является самой распространенной причиной развития ХСН и в значительной степени определяет тяжесть ХСН [79].

Впервые также установлена ассоциация длительности СД2 с развитием ДЖ. У пациентов с СД2 имеет место активация воспаления, о чем свидетельствует достоверное повышение таких маркеров воспаления, как СРБ, интерлейкин-6 с дальнейшей экспрессией гепсидина; способствовать развитию ДЖ может также микроангиопатия в желудочно-кишечном тракте, приводящая к нарушению всасывания железа [42].

Длительный прием ПОАК может сопровождаться развитием ДЖ на фоне частых микрокровоотечений на их фоне [89].

В нашем исследовании также впервые установлена ассоциация ДЖ и длительного использования ИАПФ у больных с ХСН. Ранее было неоднократно обнаружено, что ИАПФ являются фактором риска развития анемии у больных с ХСН за счет снижения уровня эритропоэтина [2, 90]. При длительном приеме ИАПФ способствуют повышению уровня интерлейкина-12, что приводит к увеличению продукции интерферона- γ и ФНО- α [66]. В свою очередь, интерферон- γ снижает экспрессию переносчика железа ферропортина, а

повышенный уровень ФНО- α способствует накоплению и сохранению железа в макрофагах, что может приводить к развитию ДЖ.

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, вчСРБ и, конечно, КНТЖ и ферритина. Из большого числа исследованных показателей эхокардиографии наибольший вклад в проявления симптомокомплекса ДЖ имеют показатели сократительной способности – ФВ, УО, СкФк МК, СкФк ТК, а также ПЗР ЛП, МК Е/А, ВИР, 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 у больных с ХСН. Все установленные в нашем исследовании ФР ДЖ оказывают влияние на клинические, лабораторные и эхокардиографические проявления ДЖ. В то же время, необходимо подчеркнуть, что при всех факторах риска ДЖ основной вклад в формирование симптомокомплекса ДЖ принадлежит клиническим показателям. Лабораторные (за исключением уровня ферритина и КНТЖ) и эхокардиографические показатели имеют меньший вес в структуре проявлений симптомокомплекса ДЖ. Ранее никто из исследователей не представлял характеристики симптомокомплекса ДЖ у больных с ХСН, несмотря на то, что ДЖ – частое коморбидное состояние у пациентов с ХСН. Выделение симптомокомплекса ДЖ позволит лучше понять и оценить клиническое состояние больного с ХСН с ДЖ и контролировать эффективность терапии препаратами железа.

Не вызывает сомнений, что ДЖ достоверно ухудшает прогноз больных с ХСН. У таких больных чаще возникает декомпенсация сердечной

недостаточности [131, 153, 172, 214] и достоверно выше смертность [95, 99, 176, 200, 255]. Одним из механизмов, обуславливающих неблагоприятный прогноз у больных с ДЖ, считается снижение запасов железа в кардиомиоцитах [291, 294]. Вместе с тем, механизмы, лежащие в основе уменьшения запасов железа в миокарде у больных с ХСН, изучены недостаточно. Доступность железа в кардиомиоцитах обеспечивается двумя железорегулирующими белками за счет увеличения поглощения железа, уменьшения экспорта железа и его хранения (связанного с ферритином). Необходимо отметить, что при сердечной недостаточности у человека активность железорегулирующих белков снижается [214, 280], одновременно уменьшается содержание железа в кардиомиоцитах, а это нарушает окислительное фосфорилирование и адаптацию к острым и хроническим нагрузкам [186, 234]. Поэтому логичным представляется, что препараты железа могут восстановить доступность внутриклеточного железа для нужд, в том числе и кардиомиоцитов.

Проведенное нами исследование подтвердило высокую летальность у пациентов с ХСН, при этом нам удалось доказать негативное влияние ДЖ на летальность. В нашем исследовании у больных с ДЖ летальность за 3 и 5 лет достоверно выше, чем у пациентов без ДЖ ($p < 0,05$), особенно у пациентов с 4 ФК ХСН и с низкой ФВ. Негативное влияние ДЖ на летальность дополнительно подтверждают отрицательные корреляции между летальным исходом и низким уровнем Fe и КНТЖ.

Высокую летальность у пациентов с ХСН при наличии ДЖ и анемии отмечали многие исследователи. Однако, большинство из них изучало негативные влияния именно анемии (вне зависимости от наличия ДЖ) и не оценивали летальность в среднем и долгосрочном периоде [88, 92, 97, 120, 145, 167, 188, 253, 298].

В нашем исследовании время выживания больных с ДЖ за 3 года и 5 лет по группе в целом достоверно меньше, чем у пациентов без ДЖ. Кроме того, при

наличии ДЖ достоверно меньше время выживания умерших больных, по сравнению с умершими пациентами без ДЖ.

Ранее в исследованиях установлена роль отдельных факторов как предикторов летального исхода у пациентов с ХСН [145, 176, 248].

В нашем исследовании в группе с летальным исходом на протяжении 3 лет установлены достоверные ОШ >1 для следующих 9 факторов, подтверждающих прямую связь с наличием летального исхода: наличие ДЖ, 3-4 ФК ХСН, уровень тревоги и депрессии > 9 баллов, концентрация железа <12,5 мкмоль/л, КНТЖ <20%, МСН <27 пг, величина ФВ ЛЖ <50% и СДЛА > 35 мм.рт.ст. При этом, в более ранних исследованиях других авторов можно встретить изучение лишь отдельных факторов, как предикторов летального исхода у больных с ХСН.

Проведенное исследование показало, что предикторами летального исхода в течение 3 лет по данным многофакторного логистического регрессионного анализа являются такие факторы, как 3-4 ФК ХСН, уровень железа <12,5 мкмоль/л, КНТЖ <20%. Высокие чувствительность и специфичность данных факторов по данным ROC-анализа подтверждают выбор использованных в данной модели лабораторных показателей и выделенных факторов риска для прогнозирования летальных исходов у пациентов с ХСН при 3-летнем наблюдении. В отношении выявленной нами комбинации предикторов 3-летней летальности какие-либо данные в литературе отсутствуют.

Данные о 5-летней летальности у пациентов с ХСН в литературе касаются наблюдений больных с сопутствующей анемией. Так, в исследовании Н.О. Ховасовой [70] оценивалось влияние анемии на выживаемость у пожилых пациентов в течение 5 лет. При этом другие факторы, (прежде всего ДЖ) автором не рассматривались. По данным ретроспективного исследования К. Kurz [89], наихудший прогноз имели пациенты с анемией и выраженным воспалением, пожилого возраста, низким ИМТ, мужского пола и сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Однако в этих работах не установлено отрицательное влияние тяжести ХСН, показателей обмена железа и параметров ЭХО-КГ.

В нашем исследовании впервые при оценке летальности за 5 лет установлены достоверные ОШ >1 для следующих факторов: наличие ДЖ, 3-4 ФК ХСН, уровень депрессии > 9 баллов, концентрация железа $< 12,5$ мкмоль/л, КНТЖ $< 20\%$, величина ФВ ЛЖ $< 50\%$, С_кФ_к МК $< 0,08$ м/сек и С_кФ_к ТК $< 0,13$ м/сек. Многофакторный логистический регрессионный анализ, включающий факторы, для которых установлены достоверные ОШ, выявил предикторы летального исхода у больных с ХСН на протяжении 5 лет: уровень КНТЖ $< 20\%$, ФВ ЛЖ $< 50\%$, концентрация железа $< 12,5$ мкмоль/л. Изучение КНТЖ как предиктора летального исхода в течение 7 лет ранее отмечалось в исследовании K Kurz (2020)г [89]. Однако, в отношении других предикторов 5-летней летальности, выявленных в нашем исследовании, аналогичных данных ранее получено не было.

В проведенном исследовании выявлено негативное влияние ДЖ на частоту повторных госпитализаций у пациентов с ХСН. В частности, установлено, что доля госпитализированных пациентов в течение 1 года в группе с ДЖ достоверно выше на 10%, по сравнению с лицами без ДЖ. Другие исследователи также отмечают, что пациенты с ХСН и ДЖ, вне зависимости от наличия анемии, характеризуются повышенным уровнем госпитализации из-за прогрессирования СН [10, 195, 216, 248]. Однако, категории исследуемых пациентов значительно отличались по различным признакам (экстренность, фенотип ХСН и т.д.).

В исследовании выявлено, что у пациентов с ДЖ достоверно меньше время до 1-й госпитализации как за период 6 месяцев, так и за период 7-12 месяцев по сравнению с пациентами без ДЖ. Наши данные согласуются с результатами исследований М. Tkachishin (2021) [191], Н. Nakano (2018) [175], S. Daliwal (2023) [131], Н.Г. Виноградовой (2021) [12], А. Cohen-Sola (2022) [197], в которых показано, что группы с дефицитом железа были связаны с более высоким риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности, по сравнению с контрольной группой через 1 год.

Анализ госпитализаций за три года показал, что доля пациентов, имевших повторные госпитализации за 3 года в группах с ДЖ и без ДЖ, не имела отличий, однако, у пациентов с ДЖ время до 1-й госпитализации было достоверно меньше, чем у больных без ДЖ в период наблюдения 18 месяцев, 19-24 месяца, 24 месяца и 36 месяцев.

В проведенном нами исследовании впервые установлены достоверные ОШ $>$ 1 для таких факторов, как 3-4 ФК ХСН, возраст $>$ 70 лет, стаж ГБ $>$ 10 лет и стаж СД2 $>$ 5 лет, повышающих вероятность госпитализации в течение 3 –х лет. Однофакторный логистический регрессионный анализ факторов, для которых установлены достоверные ОШ, выявил следующие предикторы повторных госпитализаций в течение 3 лет: 3-4 ФК ХСН, стаж ГБ $>$ 10 лет и стаж СД $>$ 5 лет. Многофакторный логистический регрессионный анализ, включающий факторы, выявленные однофакторным регрессионным анализом, установил, что предикторами госпитализации у больных с ХСН на протяжении 3 лет с учетом совокупного влияния выделенных факторов риска являются стаж ГБ $>$ 10 лет и 3-4 ФК ХСН. Дополнительно проведенный однофакторный логистической регрессионный анализ параметров обмена железа и некоторых показателей ЭХО-КГ, для которых была показана ассоциация с госпитализациями двумя методами статистики показал, что предикторами наступления госпитализации в течение 3 лет, в соответствии с данным анализом, являются уровень железа $<$ 12.5 мкмоль/л, КНТЖ $<$ 20%, MCV $<$ 80 фл, NT-proBNP $>$ 125 пг/мл, СДЛА $>$ 25 мм.рт.ст и ДЗЛА $>$ 14 мм.рт.ст. Полученные нами данные позволяют определять прогноз течения ХСН. При этом, имеющиеся литературные данные основаны на более коротком периоде наблюдения и на анализе более тяжелой категории пациентов [83, 172, 175, 194, 285].

Анализ госпитализаций за 5 лет наблюдения показал, что у пациентов с ДЖ время до 1-й повторной госпитализации за весь период наблюдения было достоверно меньше, чем у больных без ДЖ. Аналогичных исследований в доступной литературе не обнаружено. Установлены достоверные ОШ $>$ 1 для

таких факторов, как стаж СД > 5 лет и MCV <80 фл. Однофакторный логистический регрессионный анализ для данных факторов подтвердил предикторную роль стажа СД > 5 лет и MCV <80 фл для ухудшения состояния больных с ХСН и госпитализации. Дополнительно проведенный однофакторный логистический регрессионный анализ с теми факторами, для которых установлена ассоциация с госпитализациями за 5 лет двумя методами статистики показал, что предикторами госпитализаций в течение 5 лет являются стаж ГБ > 10 лет, уровень КНТЖ <20%, NT-proBNP BNP >125 пг/мл, ИЛ6 >15 пг/мл, а также СДЛА >25 мм.рт.ст.

Терапия внутривенными препаратами железа у пациентов с ХСНнФВ и её влияние на количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности изучено многими авторами [91, 101, 102, 115, 119, 123, 137, 141, 215, 235, 283]. Однако, в отношении пациентов с сохраненной фракцией выброса данных в современной литературе нет. Результаты нашего исследования подтверждают необходимость коррекции ДЖ у данной категории пациентов.

Эффективность сахарозы железа у больных с ХСНсФВ вообще не исследовалась. 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. Поэтому в качестве дополнительной терапии с целью лечения ХСН нами использовался железа (III) гидроксид сахарозного комплекса.

Исследование показало, что включение в комплексную терапию железodefицитных больных с ХСНсФВ 2-3 ФК (NYHA) 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 в нашем исследовании проявлялся к моменту окончания курса через 2 недели лечения и сохранялся через 2 и даже через 6 месяцев после окончания терапии.

С целью объективизации оценки эффективности лечения больных с ХСН и ДЖ комплексной терапией, включающей препарат железа, нами предложен и апробирован новый способ с определением интегрального показателя – коэффициента успешности терапии, получаемого на основе определения динамики клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей до и после лечения (патент №2775191, дата государственной регистрации 28.06.2022). Предложенный способ позволяет всесторонне объективизировать оценку эффективности терапии больных с ХСН и ДЖ при комбинированной терапии, включающей препараты железа.

Наше исследование убедительно демонстрирует положительный эффект у пациентов с ХСНсФВ комплексной терапии, включающей препарат железа (III) гидроксид сахарозный комплекс в дополнение к традиционной терапии ХСН. 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 7.1).

Важное значение для развития ДЖ у больных с ХСН имеют установленные факторы риска ДЖ и системное субклиническое воспаление. 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 [2, 59, 61]. Длительный стаж гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа способствуют развитию ХБП, которая, в свою очередь, может вести к потере белков-ферропротеинов.



Рисунок 7.1 – Патогенез ДЖ у больных с ХСН

Использование ПОАК более 1 года может способствовать развитию микрокровоотечений, которые также будут вести к возникновению ДЖ [89].

Использование ИАПФ более 1 года способствует повышению уровня ИЛ-12, который увеличивает уровень ФНО-α и интерферона гамма [66]. Повышенная концентрация ФНО-α усиливает депонирование железа в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах, а усиленное образование интерферона гамма ведет к снижению образования ферропортина, что также усиливает депонирование железа в этих клетках.

Такие факторы риска ДЖ, как возраст и повышенный уровень гепсидина, могут быть вовлечены в развитие ДЖ через активацию системного субклинического воспаления [149]. Развитию последнего способствует сама ХСН и пожилой возраст. Активация системного субклинического воспаления сопровождается увеличением образования ИЛ6 и ФНО-α [40, 42, 53, 73, 107]. Возрастание уровня ИЛ6 приводит к увеличению образования гепсидина,

который способствует деградации ферропортина и депонированию железа в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах [55, 207]. К этому же приводит, как было показано выше, увеличение уровня ФНО- α . Пожилой возраст, наряду со снижением аппетита, ведет к увеличению продукции ИЛ-17 с последующим возрастанием образования ИЛ6 и увеличением образования гепсидина и депонированием железа в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах. Все эти механизмы способствуют развитию ДЖ [149].

Клиническое значение ДЖ у больных с ХСН представлено на рисунке 7.2.

Во-первых, дефицит железа 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 [166, 209, 295].

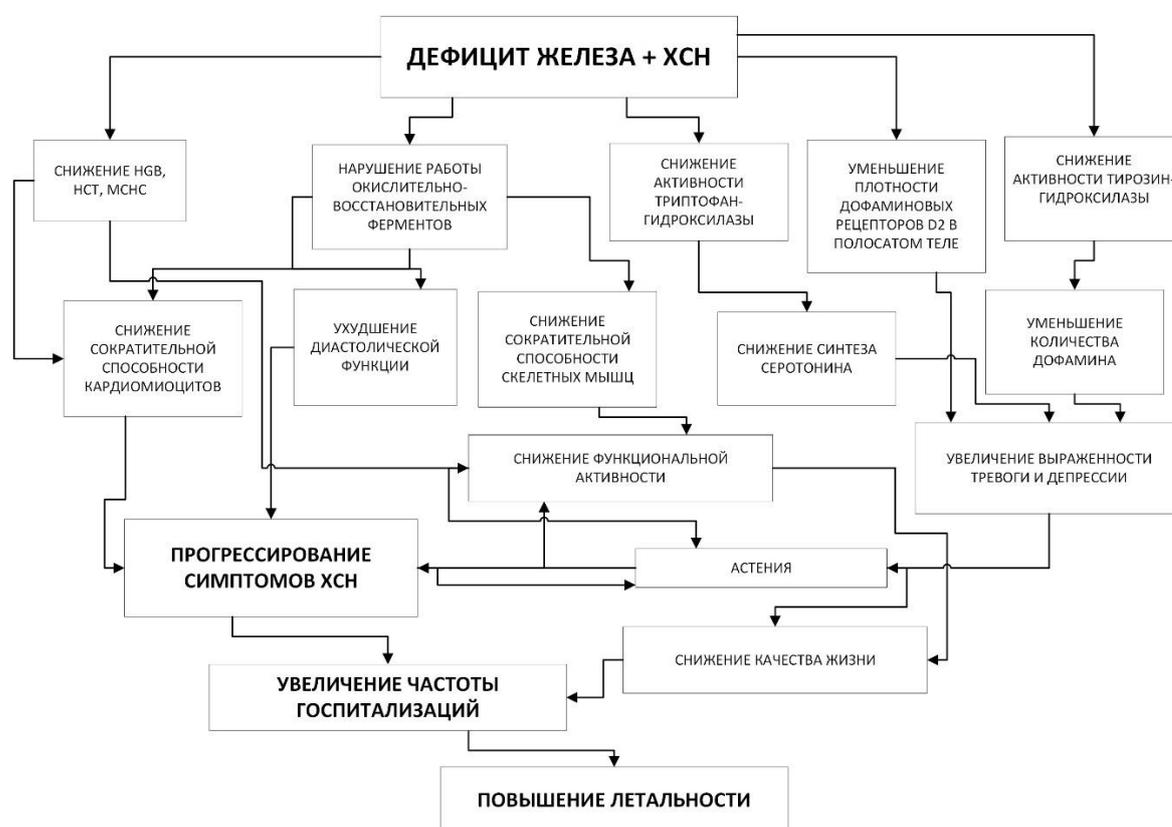


Рисунок 7.2 – Клиническое значение ДЖ у больных с ХСН

К 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 [247, 282].

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 железа, ферритина и КНТЖ ($p < 0,0001$) и выше концентрация РРТР, а также уровень гепсидина, интерлейкина-6 и эритропоэтина, 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 интерлейкина-6 (-0,34), между концентрацией гепсидина и уровнем ферритина (-0,35), КНТЖ (-0,38), эритропоэтина (-0,37) и положительные взаимосвязи с содержанием РРТР (0,55), NT-proBNP (0,35).

2. Нарастание стадии и ФК ХСН сопровождается снижением уровня железа, ферритина, КНТЖ и повышением концентрации РРТР ($p < 0,05$), а также нарастанием уровня маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6 и гепсидина), особенно у больных с ДЖ ($p < 0,05$). У женщин концентрация ферритина в 1,2 раза ниже, чем у мужчин ($p = 0,003$), а у больных 75 лет и старше уровень ферритина 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 интерлейкина-6 выше ($p < 0,05$). По мере снижения фракции выброса у больных с ХСН наблюдается увеличение уровня маркеров воспаления и уменьшение концентрации железа, 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, ФК ХСН NYHA, уровень гепсидина, длительность анамнеза ГБ и СД2, длительность приёма 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 ферритина, 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 ХСН с 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 железа $<12,5$ 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., стаж СД2 > 5 лет. При этом в 3-летний период необходимо учитывать наличие в качестве предикторов 3-4 ФК ХСН, ДЗЛА > 14 мм. рт. 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 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 СОКРАЩЕНИЙ

ААГ – антиагреганты

АО – аортальный объем, мм

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л

ДЖ – дефицит железа

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, мм рт ст

Е/е – отношение раннего трансмитрального пика Е к скорости движения миокарда в начале диастолы

Е` – скорость раннего диастолического движение медиальной части митрального кольца, м/с`

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, мм

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИЛ6 – интерлейкин-6, пг/мл

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, г/м²

ИОТ – индекс относительной толщины стенки левого желудочка

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

МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, мм

МК E/A – отношение раннего и позднего пиков диастолического наполнения на митральном клапане

МК-ПикА – поздний пик диастолического наполнения на митральном клапане, м/с

МК-ПикЕ – ранний пик диастолического наполнения на митральном клапане, м/с

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

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

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

СтУк – степень укорочения, %

Т6М – тест 6-минутной ходьбы, м

ТК E/A – отношение раннего и позднего пиков диастолического наполнения на трикуспидальном клапане

ТК-ПикА – поздний пик диастолического наполнения на трикуспидальном клапане, м/с, м/с

ТК-ПикЕ – ранний пик диастолического наполнения на трикуспидальном клапане, м/с, м/с

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

ХБП – хроническая болезнь почек

ШОКС – шкала оценки физического состояния, балл

ЭПО – эритропоэтин, МЕ/мл

Fe – железо, мкмоль/л

FER – ферритин, мкг/л

IRE – железорегулирующий элемент

IRP – железорегулирующий белок

HCT – гематокрит, %

HEP – гепсидин, нг/мл

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

PLT – тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$

RBC – эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$

RDW-CV – распределение эритроцитов по объему, %

RDW-SD – распределение эритроцитов по объему, фл

TRF – трансферрин, г/л

WBC – лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей / М.В. Галайко, М.Н. Зенина, С.П. Казаков [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2021. – 352 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

2. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, И.В. Канишева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2019. – Т.59, №4S. – С.4-20. DOI:10.18087/cardio.2638

3. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации / В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова, Е.В. Крюков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т.12, №3. – С.344–349. DOI:10.21320/2500-2139-2019-12-3-344-349

4. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина, Н.Г. Бенделиани. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2019. – Т. 8, №. – С. 68–73. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-68-73

5. Анемия хронических заболеваний: приговор или защитная реакция организма / А.Д. Валитова, З.М. Кадырова, В.Н. Ослопов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т.04, №3. – С.393–401. DOI:10.17816/КМЖ114869

6. Анемия, эритроцитоз и дефицит железа как прогностические маркеры течения хронической сердечной недостаточности / Н.В. Абросимова, Н.С. Мещерина, Т.С. Леонтьева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный //

Медицинский совет. – 2022. – Т.16, №17. – С. 34–43. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-17-34-43

7. Баранов, И.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г. / И.И. Баранов, И.А. Сальникова, Л.А. Нестерова. – Текст (визуальный): непосредственный // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 2. – С.56-64. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64

8. Бойцов, С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет / С.А. Бойцов. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94, №1. – С.5–8. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201317

9. Быкова, О.В. Ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью: акцент на анемический синдром / О.В. Быкова, Н.В. Орлова, М.В. Соловьева. – Текст (визуальный): непосредственный // Справочник поликлинического врача. – 2018. – №1. – С.18–21.

10. Веклич, А.С. Особенности острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при анемии и латентном железодефиците / А.С. Веклич, Н.А. Козиолова. – Текст (визуальный): непосредственный // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т.2, №4. – С.33–42. DOI: 10.21886/2712–8156–2021–2–4–33–42

11. Виноградова, Н. Г. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике / Н.Г. Виноградова, Д.С. Поляков, И.В. Фомин. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т.60, №4. – С.91–100.

12. Виноградова, Н.Г. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции / Н.Г. Виноградова, А.И. Чесникова. – Текст (визуальный): непосредственный // Южно-

Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т.4, №1. – С.7-18.
DOI:10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18

13. Возраст и возрастзависимые предикторы при ризкометрии хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста / Л.И. Малинова, Т.Е. Липатова, А.А. Жук [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т.16, №1. – С.172–176.

14. Волчкова, Н.С. Диагностика и лечение анемий в общей врачебной практике: связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Н.С. Волчкова, С.Ф. Субханкулова. – Текст (визуальный): непосредственный // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2022. – Т.10, №34. – С. 44–53. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-44-53

15. Гайсёнок, О.В. Индекс гетерогенности эритроцитов как биомаркер тяжести хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов (оригинальное исследование) / О.В. Гайсенок, М.В. Леонова. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский совет. – 2021. – №14. – С.134-140. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-134-140

16. Гендерные и возрастные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике / Е.В. Резник, Н.А. Ушакова, Н.С. Ершов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинское обозрение. – 2023. – Т.7, №1. – С.13-21. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-13-21

17. Драпкина, О.М. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. / О.М. Драпкина, О.Н. Джиева. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19, №2. – С.66-74.

18. Егорова, Н.А. Железо, его метаболизм в организме человека и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы. Часть 1 / Н.А.

Егорова, Н.В. Канатникова. – Текст (визуальный): непосредственный // Гигиена и санитария. – 2020. – Т.99, №4. – С.412–417. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-4-412-417

19. Ефремова, Е.В. Коморбидность и клинико-психологическое функционирование больных хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Ефремова, И.А. Сабитов. – Текст (визуальный): непосредственный // Сердечная Недостаточность. – 2015. – Т.16, №2. – С.111–117.

20. Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога и хирурга: актуальные аспекты диагностики и лечения / Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, В.А. Никоненко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Consilium Medicum. – 2020. – Т.22, №8. – С.71-77. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200357

21. Железодефицитная анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью и пути ее коррекции / Э.С. Рагимова, А.Б. Бахшалиев, Н.З. Бабаева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинские новости. – 2017. – №8. – С. 65–68.

22. Железодефицитная анемия у пациентов пожилого и старческого возраста / А. Н. Богданов, С. В. Волошин, В. В. Тыренко, А. С. Поляков. – Текст (визуальный): непосредственный // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 6. – С. 1150-1157.

23. Жиров, И. В. Коррекция дефицита железа у пациентов после острой декомпенсации: новая цель в лечении сердечной недостаточности / И.В. Жиров, Н.В. Сафронова, С.Н. Терещенко. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, № 2S. – С.60-69.DOI: :10.15829/1560-4071-2022-4949

24. Интерлейкин-6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов. – Текст (визуальный): непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 3. – С. 318-327.

25. Качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и симптомом бендопноэ / Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, Г.П. Арутюнов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2019. – Т.59, №6S. – С.24–32.

26. Клинические ассоциации анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Р. Раджеш, А.А. Гаскина, С.В. Виллевальде [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т.27, №4. – С.12-16.

27. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия» 2021-2022-2023 (09.09.2021), разработанные Национальным гематологическим обществом, Национальным обществом детских гематологов и онкологов - Утверждены Минздравом РФ. – Текст (визуальный): электронный. – URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii__2021_god_

28. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национальное общество специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020) / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Т.М. Ускач [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – №3. – С.6-76. DOI:10.38109/ 22251685-2020-3-6-76

29. Клиническое значение некардиальной коморбидности у больных с хронической сердечной недостаточностью / О.Н. Антропова, И.В. Осипова, И.Л. Маркина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапия. – 2020. – №3. –С.63-68. DOI: 10.18565/therapy.2020.3.63-68

30. Кожевникова, М.В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. / М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2021. – Т.61, №5. – С.4–16.

31. Кочнева, Е.В. Железодефицитные состояния и их экспресс-диагностика в повседневной клинической практике / Е.В. Кочнева, М.В.

Кралевска. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы диетологии. – 2017. – Т.7, №2. – С.58–63. DOI: 10.20953/2224-5448-2017-2-58-63

32. Кужелева, Е.А. Паттерны иммунологических реакций в патогенезе хронической сердечной недостаточности: обзор литературы / Е.А. Кужелева, В.А. Федюнина, А.А. Гарганеева. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2021. – Т.61, №12. – С.94–104.

33. Купряшов, А.А. Анемия, ассоциированная с недостаточностью кровообращения: эпидемиология, патогенез, прогноз / А.А. Купряшов, М.И. Ривняк. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая физиология кровообращения. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 172-182.

34. Купряшов, А.А. Гипоксия и дефицит железа: синергичные эффекты на организм / А.А. Купряшов, М.И. Ривняк. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая физиология кровообращения. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 57-69.

35. Лазарева, Н.В. Коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра ХСН) / Н.В. Лазарева, Е.В. Ощепкова, С.Н. Терещенко. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиологический вестник. – 2016. – Т.11, №4. – С. 24-31.

36. Ларина, В.Н. Анемия в практике врача-терапевта: новый взгляд на старую проблему / В.Н. Ларина. – Текст (визуальный): непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2019. – №12. – С. 44-50.

37. Ларина, В.Н. Концептуальный подход к пониманию проблемы хронической сердечной недостаточности: монография / В.Н. Ларина. – М.: РАН, 2020. – 224 с. –Текст (визуальный): непосредственный.

38. Ларина, В.Н. Современная система взглядов на проблему хронической сердечной недостаточности у лиц старшего возраста / В.Н. Ларина. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – №1. – С.65-75. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-65-75

39. Ли́ла, А. М. Патофизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии / А.М. Ли́ла, Е.А. Галушко, А.С. Семашко.

– Текст (визуальный): непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т. 60, № 5. – С. 519-525.

40. Насонов, ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии / Е.Л. Насонов. – Текст (визуальный): непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61, № 4. – С.397–420.

41. Новые возможности патогенетической коррекции анемии при хронической сердечной недостаточности / А.А. Гуркина, Н.И. Стуклов, Н.Д. Кислый [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101, № 7-8. – С. 387-394. – DOI 10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-387-394

42. Особенности параметров воспаления, феррокинетики и структуры анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом / Н.Н. Мусина, Т.В. Саприна, Т.С. Прохоренко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Профилактическая медицина. – 2020. – Т.23, №6. – С.72-80.

43. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом / Б.А. Орынбасарова, Г.М. Шалгумбаева, Д.Х. Даутов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Наука и Здравоохранение. – 2020. – Т.22, №2. – С. 93-99. DOI: 10.34689/SH.2020.22.2.011

44. Поляков, Д.С. Оценка предикторов долгосрочного прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от возраста: результаты исследования ЭПОХА-Д-ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, А.Р. Вайсберг. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, №3-4. – С.39-47. DOI: 10.26347/1607-2499201903-04039-047

45. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в общемедицинской практике / О.А. Полякова, М.В. Клепикова, С.Н. Литвинова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Профилактическая медицина. – 2022. – Т.25, №12. – С.127–134. DOI: 10.17116/profmed202225121127

46. Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности / В.А. Костенко, М.Ю. Ситникова, Е.А. Скородумова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.12, №152. – С.26–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-26-30

47. Распространенность анемии и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ / Н.О. Ховасова, Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный Терапевтический архив. – 2022. – Т.94, №1. – С.24–31. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201316

48. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования / В.Ю. Мареев, Ю.Л. Беграмбекова, Ю.В. Мареев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2022. – Т.62, №5. – С.4-8. DOI: 10.18087/cardio.2022.5.n2083

49. Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа / Ж.Д. Кобалава, А.А. Лапшин, В.В. Толкачева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94, №7. – С.844–849. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201716

50. Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / Е.А. Смирнова, Е.В. Седых, С.С. Якушин, С.В. Субботин. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 38-43.

51. Резолюция Совета экспертов «Железодефицитная анемия» / А.И. Мартынов, А.Г. Малявин, Е.А. Лукина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 5(67). – С. 142-147.
52. Резолюция экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» / О.М. Драпкина, А.И. Мартынов, А.П. Байда [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – №19(5). – С. 236-244.
53. Роль интерлейкина-17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? / Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева, Т.В. Коротаева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т.61, № 2. – С.165–180.
54. Роль гепсидина в метаболизме ионов железа / Р.Р. Загитов, Р.А. Халикова, Е.А. Киреева, О.А. Князева. – Текст (визуальный): непосредственный // European Journal of NaturalHistory. – 2020. – № 4. – С. 44-47.
55. Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте / Н.И. Соломахина, Е.С. Находнова, В.И. Ершов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т.58, №3. – С.20–27.
56. Силивончик, Н.Н. Железодефицитная анемия как проблема гастроэнтерологии / Н.Н. Силивончик. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинские новости. – 2021. – №10. – С.13-15.
57. Современный взгляд на лечение дефицита железа и фолиевой кислоты / А.И. Мартынов, Е.А. Лукина, А.Г. Малявин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, №7. – С.80-87.
58. Современный взгляд на проблему дефицита железа / А.И. Мартынов, Г.Н. Гороховская, В.Л. Юн [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Поликлиника. – 2022. – № 6-2. – С. 16-20.

59. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции / В.Ю. Мареев, С.Р. Гиляревский, Ю.В. Мареев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т. 60, №1. – С.99-106. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n961

60. Стуклов, Н.И. Учебник по гематологии / Н. И. Стуклов, Н.Д. Кислый. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2022. – 352с. – Текст (визуальный): непосредственный.

61. Стуклов, Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью / Н.И. Стуклов. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. –Т.3, №5. – С.651-660. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660

62. Тарасова, Н. А. Дефицит железа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Н.А. Тарасова, Н.Р. Хасанов // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 15-20. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-15-20

63. Терапия железodefицитной анемии в гериатрической практике / О.Е. Кропова, Т.С. Шиндина, М.Л. Максимов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2020. – №9. – С.59-64.

64. Ткаченко, Е.И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции / Е.И. Ткаченко, Н.Ю. Боровкова, М.В. Буянова. – Текст (визуальный): непосредственный // Доктор.Ру. – 2019. – № 2(157). – С. 31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36

65. Токмачев, Р.Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р.Е. Токмачев, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. – Т.88, №9. – С.106-110.

66. Трошина, Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма / Е.А. Трошина. – Текст

(визуальный): непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т.67, №2. – С.4-9.

67. Ускач, Т.М. Значение дефицита железа при хронической сердечной недостаточности / Т.М. Ускач. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94, №4. – С.572-578. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201451

68. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата карбоксимальтозата железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа в Российской Федерации / С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Главврач. – 2022. – № 6. – С. 30–43.

69. Характеристика анемии при хронической сердечной недостаточности: обмен железа, активность эритропоэза и маркеры воспаления / А.А. Гуркина, Н.И. Стуклов, Н.Д. Кислый [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т.22, №1. – С.14-20. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3332>

70. Ховасова, Н.О. Анемия у лиц пожилого возраста: влияние на физический, функциональный статус и прогноз / Н.О. Ховасова, А.В. Наумов, О. Н. Ткачева // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 3. – С. 501-506.

71. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2021. – Т.61, №4. – С.4–14.

72. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, №11. – С.311-374. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083

73. Цитокин-индуцированное воспаление при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.И. Ткаченко, Н.Ю. Боровкова, М.В.

Буянова, Н.Н. Боровков. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая медицина. – 2020. – Т.98, № 2. – С.122–129.

74. Ширина распределения эритроцитов как предиктор низкой толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Каранадзе, Ю.Л. Беграмбекова, Е.Н. Борисов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2022. – Т.62, №4. – С.30–35.

75. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А.В. Концевая, О.М. Драпкина, Ю.А. Баланова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т.14, №2. – С.156-166.

76. Эритропоэтин в диагностике анемий при хронической болезни почек / Е.А. Перистая, М.А. Васильчук, И.А. Жубусупбекова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Казанского ГМУ. – 2017. – № 4. – С.68-72.

77. Яковлев, А.А. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у лиц старших возрастных групп / А.А. Яковлев // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 1. – С.259-293.

78. 10-Year Risk Equations for Incident Heart Failure in the General Population / S.S. Khan, H. Ning, S.J. Shah [et al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol.73. – P.2388-97. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.057

79. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. – Text: visual // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, N 36. – P.3599-3726.

80. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / T. Maddox, J.L. Januzzi, L.A. Allen [et

al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 77, N 6. – P.772-810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022

81. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study / C.A. Lawson, F. Zaccardi, I. Squire [et al.]. – Text: visual // *Lancet.* – 2019. – Vol. 4. – P.406–420.

82. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes / J. Comín-Colet, S. Ruiz, M. Cladellas [et al.]. – Text: visual // *J Card Fail.* – 2009. – Vol. 15, N 9. – P.727-735. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.05.010

83. A reduced transferrin saturation is independently associated with excess morbidity and mortality in older adults with heart failure and incident anemia / A.P. Ambrosy, J.K. Fitzpatrick, G.H. Tabada [et al.]. – Text: visual // *Int J Cardiol.* – 2020. – Vol. 15, N 309. – P.95-99. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.020

84. Acute heart failure and iron deficiency: a prospective, multicentre, observational study / D.H van Dalen, J.A Kragten, M.E Emans [et al.]. – Text: visual // *ESC Heart Fail.* – 2022. – Vol. 9, N 1. – P.398-407. DOI: 10.1002/ehf2.13737

85. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study / J. Tromp, S.M.A. Paniagua, E.S. Lau [et al.]. – Text: visual // *BMJ.* – 2021. – Vol. 372. – P.461. DOI: 10.1136/bmj.n461

86. Age-specific trends in incidence, mortality, and comorbidities of heart failure in Denmark, 1995 to 2012 / M.N. Christiansen, L. Kober, P. Weeke [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2017. – N 135. – P.1214–1223.

87. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P.A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145, N 18. – P:895-1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063

88. Anaemia of chronic disease in chronic heart failure: the emerging evidence / D. Okonko, D. Van Veldhuisen, P. Pool-Wilson [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P.2213—2214.
89. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure / K. Kurz, L. Lanser, M. Seifert [et al.]. – Text: visual // *ESC Heart Failure.* – 2020. – Vol. 7. – P.1880–1890. DOI: 10.1002/ehf2.12755
90. Anand, I. Anemia and iron deficiency in heart failure. Current concepts and emerging therapies / I. Anannd, P. Gupta. – Text: visual // *Circulation.* – 2018. – N 138. – P.80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
91. Anand, I. How I treat anemia in heart failure / I. Anannd, P. Gupta. – Text: visual // *Blood.* – 2020. – Vol.13, N 136(7). – P.790-800. DOI: 10.1182/blood.2019004004
92. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role / D. Magri, F. De Martino, F. Moscucci [et al.]. – Text: visual // *Heart Fail Clin.* – 2019. – Vol. 15, N 3. – P.359-369. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.02.005
93. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation / N. Hanna-Rivero, S.J. Tu, A.D. Elliott [et al.]. – Text: visual // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 204. DOI: 10.1186/s12872-022-02633-6
94. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges / O. Sîrbu, M. Floria, P. Dascalita [et al.]. – Text: visual // *Anatol J Cardiol.* – 2018. – Vol. 20, N 1. – P.52-59. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634
95. Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? / P. Moliner, C. Enjuanes, M. Tajés [et al.]. – Text: visual // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, N 4. – P.010887.
96. Association between serum ferritin concentrations and depressive symptoms in Japanese municipal employees / S. Yi, A. Nanri, K. Poudel-Tandukar [et al.]. – Text: visual // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol. 189, N 3. – P.368-372. DOI: 10.1161/JAHA.118.010887

97. Association of anaemia and all-cause mortality in patients with ischaemic heart failure varies by renal function status / A. Cai, Z. Wu, L. Xu [et al.]. – Text: visual // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8, N 3. – P.2270-2281. DOI: 10.1002/ehf2.13325
98. Association of heart failure and its comorbidities with loss of life expectancy / M. Drozd, S. D. Relton, A. Walker [et al.] // Heart (British Cardiac Society). – 2021. – №107 (17). – P. 1417–1421.
99. Association of iron deficiency with incident cardiovascular diseases and mortality in the general population / B. Schrage, N. Rübsamen, F.M. Ojeda [et al.]. – Text: visual // ESC Heart Failure. – 2021. – Vol. 8. – P.4584– 4592. DOI: 10.1002/ehf2.13589
100. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test // Am.J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. –N 166. – P. 111–117.
101. Avni, T. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: Systematic review and meta-analysis / T. Avni, L. Leibovici, A. Gafter-Gvili. – Text: visual // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – N 14. – P.423–429.
102. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency / P. Ponikowski, D.J. van Veldhuisen, J. Comin-Colet [et al.]. – Text: visual // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36, N 11. – P.657-668. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
103. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults / J. Snook, N. Bhala, I.L.P. Beales [et al.]. – Text: visual // Gut. – 2021. – Vol. 70, N 11. – P.2030-2051. DOI: /10.1136/gutjnl-2021-325210
104. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database / M. Smeets, B. Vaes, P. Mamouris [et al.]. – Text: visual // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9. – P.0229-72.
105. Camaschella, C. Iron deficiency / C. Camaschella. – Text: visual // Blood. – 2019. – N 133. – P.30-39. DOI: 10.1182/blood2018-05-815944
106. Can Iron Play a Crucial Role in Maintaining Cardiovascular Health in the 21st Century? / M. Szklarz, K. Gontarz-Nowak, W. Matuszewski, E. Bandurska-

Stankiewicz. – Text: visual // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol.19, N 19. – P.11990. DOI: 10.3390/ijerph191911990

107. Cappellini, M.D. I. Iron status in chronic inflammatory disease: therapeutic implications / M.D. Cappellini, N. Scaramellini, I. Motta. – Text: visual // *Pol Arch Intern Med*. – 2023. – Vol. 133. – P.1643-50.

108. Cappellini, M.D. Iron deficiency anaemia revisited / M.D. Cappellini, K.M. Musallam, A.T. Taher. – Text: visual // *J Intern Med*. – 2020. – Vol. 287, N 2. – P.153-170. DOI: 10.7759/cureus.30348

109. Cardiopulmonary exercise testing and heart failure: a tale born from oxygen uptake / M. Mapelli, E. Salvioni, I. Mattavelli [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J Suppl*. – 2023. – Vol. 25 (Suppl. C). – P.319-325.

110. Cause of Death in Heart Failure Based on Etiology: Long-Term Cohort Study of All-Cause and Cardiovascular Mortality / G. Spitaleri, E. Zamora, G. Cedieli [et al.]. – Text: visual // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, N 3. – P.784. DOI: 10.3390/jcm11030784

111. Causes of anemia in Polish older population – results from the PolSenior study / A. Styszyński, J. Chudek, M. Mossakowska [et al.]. – Text: visual // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, N 8. – P.21-67. DOI: 10.3390/cells10082167

112. Chaikijurajai, T. Reappraisal of Inflammatory Biomarkers in Heart Failure / T. Chaikijurajai, W.H. Wilson Tang. – Text: visual // *Curr Heart Fail Rep*. – 2020. – Vol. 17, N 1. – P.9–19. DOI: 10.1007/s11897-019-00450-1

113. Chan, D.Z.L. Temporal trends in the burden of heart failure / D.Z.L. Chan, A.J. Kerr, R.N. Doughty. – Text: visual // *Intern Med J*. – 2021. – Vol.51, N 8. – P.1212-1218. DOI: 10.1111/imj.15253

114. Chaparro, C.M. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries / C.M. Chaparro, P.S. Suchdev. – Text: visual // *Ann N Y Acad Sci*. – 2019. – Vol. 1450, N 1. –P.15-31. DOI: 10.1111/nyas.14092

115. Chopra, VK. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers / V.K. Chopra, S.D. Anker. – Text: visual // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7, N 5. – P.2007-2011.

116. Chronic Heart Failure: Clinical Implications of Iron Homeostasis Disturbances Revisited / LP. Suciadi, J. Henrina, ICS Putra [et al.]. – Text: visual // Cureus. – 2022. – Vol. 14, N 1. – P.21224. DOI: 10.7759/cureus.21224

117. Comorbidities in Heart Failure / H.H. van der Wal, V.M. van Deursen, P. van der Meer, A.A. Voors. – Text: visual // Handb Exp Pharmacol. – 2017. – Vol. 243. – P.35-66. DOI: 10.1007/164_2017_27

118. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey / V.M. Van Deursen, R. Urso, C. Laroche [et al.]. – Text: visual // Eur J Heart Fail. – 2014. – Vol. 16, N 1. – P.103–111. DOI:10.1002/ejhf.30

119. Comparative efficacy of intravenous and oral iron supplements for the treatment of iron deficiency in patients with heart failure: A network meta-analysis of randomized controlled trials / Z. Mei, J. Chen, S. Luo [et al.]. – Text: visual // Pharmacol Res. – 2022. – Vol.182. – P.106345. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106345

120. Comparison of the red blood cell indices based on accuracy, sensitivity, and specificity to predict one-year mortality in heart failure patients / M. Hosseinpour, M.R. Hatamnejad, M.N. Montazeri [et al.]. – Text: visual // BMC Cardiovasc Disord. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P.532. DOI: 10.1186/s12872-022-02987-x

121. Corradi, F. Iron and stable ischemic heart disease - lessons from heart failure / F. Corradi, I. Fischetti, R. De Caterina. – Text: visual // G Ital Cardiol (Rome). – 2019. – Vol. 20, N 10. – P.559-573. DOI: 10.1714/3228.32055

122. Crespo-Leiro, M.G. Advanced Heart Failure: Definition, Epidemiology, and Clinical Course / M.G Crespo-Leiro, E. Barge-Caballero. – Text: visual // Heart Fail Clin. – 2021. – Vol. 17, N 4. – P.533-545. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.06.002

123. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure / G. Masini, FJ. Graham, P. Pellicori [et al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 79, N 4. – P.341-351. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.039

124. Cuthbert, J.J. Re-defining iron deficiency in patients with heart failure. / J.J. Cuthbert, N. Ransome, Al. Clark. – Text: visual // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2022. – Vol.20, N 8. – P.667-681.

125. Cytokines for evaluation of chronic inflammatory status in ageing research: reliability and phenotypic characterisation / L. Koelman, O. Pivovarova-Ramich, A. Pfeiffer [et al.]. – Text: visual // *Immun Ageing.* – 2019. – Vol.21, N 16. – P.11.

126. Declining In Hospital Mortality and Increasing Heart Failure Incidence in Elderly Patients With First Myocardial Infarction / J.A. Ezekowitz, P. Kaul, J.A. Bakal [et al.]. – Text: visual // *JACC.* – 2009. – Vol. 53, N 1. – P. 13–20.

127. Defining Advanced Heart Failure: A Systematic Review of Criteria Used in Clinical Trials / J.B. Bjork, K.K. Alton, V.V. Georgiopoulou [et al.]. – Text: visual // *Journal of Cardiac Failure.* – 2016. – Vol. 22, N 7. – P.569–577. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114661

128. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients / N. Grote Beverborg, I.T Klip, W.C. Meijers [et al.]. – Text: visual // *Circ Heart Fail.* – 2018. – Vol. 11, N 2. – P.004519. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519

129. Depression and heart failure: an intricate relationship / G. Aloisi, A. Zucchelli, B. Aloisi [et al.]. – Text: visual // *Arch Chest Dis.* – 2019. – Vol. 89, N 3. DOI: 10.4081/monaldi.2019.1029

130. Depression and heart failure: the lonely comorbidity / M. Sbolli, M. Fiuzat, D. Cani, C.M O'Connor. – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22, N 11. – P.2007-2017. DOI: 10.1002/ejhf.1865

131. Dhaliwal, S. Markers of Iron Metabolism and Outcomes in Patients with Heart Failure: A Systematic Review / S. Dhaliwal, A.P. Kalogeropoulos. – Text: visual // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol.15, N 24(6). – P.5645. DOI: 10.3390/ijms24065645

132. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals / T. Ohkuma,

Y. Komorita, S. Peters, M. Woodward. – Text: visual // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62. – P.1550–1560.

133. Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency in Heart Failure: OFICSel study by the French Heart Failure Working Group / T. Pezel, E. Audureau, J. Mansourati [et al.]. – Text: visual // *ESC Heart Fail*. – 2021. – Vol. 8, N 2. – P.1509-1521. DOI: 10.1002/ehf2.13245

134. Dysregulation of iron metabolism in cardiovascular diseases: From iron deficiency to iron overload / Y. Bi, A. Ajoolabady, L.J. Demillard [et al.]. – Text: visual // *Biochem Pharmacol*. – 2021. – N 190. – P.1146-61. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114661

135. Echocardiography in Advanced Heart Failure for Diagnosis, Management, and Prognosis / E. Melillo, D. Masarone, J.K. Oh [et al.]. – Text: visual // *Heart Fail Clin*. – 2021. – Vol. 17, N 4. – P.547-560. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.05.001

136. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial / D. Okonko, A. Grzeslo, T. Witkowski [et al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 51, N 2. – P.103-112. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036

137. Effect of iron isomaltoside on skeletal muscle energetics in patients with chronic heart failure and iron deficiency / G. Charles-Edwards, N. Amaral, A. Sleigh [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2019. – Vol.139, N 21. – P. 2386–2398. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038516

138. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial / G.D. Lewis, R. Malhotra, A.F. Hernandez [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317. – P.1958–1966. DOI: 10.1001/jama.2017.5427

139. Effective blood hemoglobin level to predict prognosis in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: results of the Japanese heart failure syndrome with preserved ejection fraction registry / K. Okuno, Y. Naito, M. Asakura [et

al.]. – Text: visual // Heart Vessels. – 2019. – Vol. 34, N 7. – P.1168-1177. DOI: 10.1007/s00380-019-01349-6

140. Effects and Safety of Oral Iron for Heart Failure with Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis / N. Tan, Y. Cai, J. Liu [et al.]. – Text: visual // Cardiovasc Ther. – 2022. – Vol.17. –P. 64421-22. DOI: 10.1155/2022/6442122

141. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis / S.D. Anker, B.A Kirwan, D.J van Veldhuisen [et al.]. – Text: visual // Eur J Heart Fail. – 2018. – Vol.20, N 1. – P.125-133. DOI: 10.1002/ejhf.823

142. Emmons-Bell, S. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review / S. Emmons-Bell, C. Johnson, G. Roth. – Text: visual // Heart. – 2022. – Vol. 11, N 108(17). – P.1351-1360.

143. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd, A.W. Hoes. – Text: visual // Eur J Heart Fail. – 2020.– Vol.22, N 8. – P.1342-1356.

144. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Japan / M. Obokata, H. Sorimachi, T. Harada [et al.]. – Text: visual // J Card Fail. –2023. – Vol.29, N 3. – P.:375-388.

145. Expansion of the red cell distribution width and evolving iron deficiency as predictors of poor outcome in chronic heart failure / N. Aung, H.Z Ling, A.S Cheng [et al.]. – Text: visual // Int J Cardiol. – 2013. – Vol.3, N 168(3). – P.1997-2002.

146. Expression of Iron Metabolism Proteins in Patients with Chronic Heart Failure / B. Kozłowska, B. Sochanowicz, L. Kraj [et al.]. – Text: visual // J Clin Med. – 2022. – Vol.5, N 11(3). – P.837. DOI: 10.3390/jcm11030837

147. Fabjan, T.H. Anemia on admission and long-term mortality risk in patients with acute ischemic stroke / T.H. Fabjan, M. Penko, R. Hojs. – Text: visual // Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2019. – Vol. 28, N 10. – P.1419–1424. DOI: doi.org/10.17219/acem/1045

148. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial / P. Ponikowski, B.A. Kirwan, S.D. Anker [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, N 10266. – P.1895-1904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4

149. Ferrucci, L. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty / L. Ferrucci, E. Fabbri. – Text: visual // *Nat Rev Cardiol*. – 2018. – Vol. 15, N 9. – P.505-522.

150. Freedland, K.E. Improving Quality of Life in Heart Failure / K.E. Freedland, M.W Rich, R.M Carney. – Text: visual // *Curr Cardiol Rep*. – 2021. – Vol 1, N 23(11). – P.159. DOI: 10.1007/s11886-021-01588-y

151. Ganzoni, A.M. Iron deficiency and iron deficiency anemia / A.M. Ganzoni. – Text: visual // *ZFA (Stuttgart)*. – 1977. – Vol. 20, N 53(11). – P.613-617.

152. Goldstein, D. Diastolic Heart Failure: A Review of Current and Future Treatment Options / D. Goldstein, W.H Frishman. – Text: visual // *Cardiol Rev*. – 2021. – Vol. 29, N 2. – P.82-88. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000303

153. González-Costello, J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial // J González-Costello, J. Comín-Colet. – Text: visual // *Eur J Heart Fail*. – 2010. – Vol.12, N 11. – P.1159-1162. DOI: 10.1186/s12872-018-0942-x

154. Gstrein, C. Iron substitution in the treatment of chronic heart failure / C. Gstrein, M. Meyer, P. Anabitarte. – Text: visual // *Swiss Med Wkly*. – 2017. – Vol. 23, N 147. – P.144-53. DOI: 10.4414/smw.2017.14453

155. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children / A. Fletcher, A. Forbes, N. Svenson [et al.]. – Text: visual // *Br J Haematol*. – 2022. – Vol. 196, N 3. – P.523-529. DOI: 10.1111/bjh.17900

156. Gunawardena, S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure / S. Gunawardena, M.E. Dunlap. – Text: visual // *Current Heart Failure Reports*. – 2012. – Vol. 9, N 4. – P.319–327. DOI:10.1007/s11897-012-0112-x

157. Halade, G.V. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure / G.V. Halade, D.H. Lee. – Text: visual // EBioMedicine. – 2022. – N 79. – P.103992. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103992

158. Hanna, A. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure / A. Hanna, N.G. Frangogiannis. – Text: visual // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2020. – Vol. 34, N 6. – P.849-863. DOI: 10.1007/s10557-020-07071-0

159. Health status improvement with ferric carboxymaltose in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency / J. Butler, M.S. Khan, T. Friede [et al.]. – Text: visual // Eur J Heart Fail. – 2022. – Vol. 24, N 5. – P. 821-832. DOI: 10.1002/ejhf.2478

160. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries / I. Johansson, P. Joseph, M. Kumar [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2021. – Vol. 143. – P.2129–2142. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050850

161. Heart failure with preserved ejection fraction based on aging and comorbidities / Y. Lin, S. Fu, Y. Yao [et al.]. – Text: visual // J Transl Med. – 2021. – Vol. 19, N 1. – P.291. DOI: 10.1186/s12967-021-02935-x

162. Heart failure with preserved ejection fraction expert panel report: current controversies and implications for clinical trials / K.S. Parikh, K. Sharma, M. Fiuzat [et al.]. – Text: visual // JACC Heart Fail. – 2018. –Vol. 6. – P.619–632.

163. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes / K.S. Shah, H. Xu, R.A. Matsouaka [et al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2017. –Vol. 70. – P.2476–2486.

164. Hepcidin: A key regulator of iron / S. Saneela, R. Iqbal, A. Raza, M.F. Qamar. – Text: visual // J Pak Med Assoc. – 2019. –Vol. 69, N 8. – P. 1170-1175. PMID: 31431773.

165. Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination / B. Qiao, P. Sugianto, E. Fung [et al.]. – Text: visual // *Cell Metab.* – 2012. – Vol. 15, N 6. – P.918–924. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.03.018

166. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure / A. Cohen-Solal, T. Damy, M. Terbah [et al.]. – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2014. – Vol.16. – P.984–991. DOI: 10.1002/ejhf.139

167. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality / R. Sierpinski, K. Josiak, T. Suchocki [et al.]. – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2021. – Vol. 23, N 6. – P.919-932. DOI: 10.1002/ejhf.2036

168. Highlights in heart failure / D. Tomasoni, M. Adamo, C.M. Lombardi, M. Metra. – Text: visual // *ESC Heart Fail.* – 2019. –Vol.6, N 6. – P.1105-1127. DOI: 10.1002/ehf2.12555

169. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction / J. Tromp, B.D. Westenbrink, W. Ouwerkerk [et al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol.72. – P.1081–1090.

170. Identifying responders to oral iron supplementation in heart failure with a reduced ejection fraction: a post-hoc analysis of the IRONOUT-HF trial / A.P. Ambrosy, G.D. Lewis, R. Malhotra [et al.]. – Text: visual // *J Cardiovasc Med.* – 2019. – Vol. 20, N 4. – P.223-225. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.020

171. Immunity, Inflammation and Heart Failure: Their Role on Cardiac Function and Iron Status / M. Perticone, R. Zito, S. Miceli. [et al.]. – Text: visual // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P.2315.

172. Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype / S. Fitzsimons, T.J. Yeo, L.H. Ling [et al.]. – Text: visual // *ESC Heart Fail.* – 2021. – N 8. –P.4572–4583.

173. Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection fraction / R. López-Vilella, P. Arenas Martín, P. Jover–Pastor [et al.]. – Text: visual // *ESC heart failure.* – 2022. – №9 (1). – P. 133–145.

174. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction / P. Martens, P. Nijst, F.H. Verbrugge [et al.]. – Text: visual // *Acta Cardiol.* – 2018. – Vol.73, N 2. – P.115-123. DOI: 10.1080/00015385.2017.1351239

175. Impact of iron deficiency on long-term clinical outcomes of hospitalized patients with heart failure / H. Nakano, T. Nagai, V. Sundaram [et al.]. – Text: visual // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 261. – P.114-118. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.039

176. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study / J. González-Costello, J. Comín-Colet, J. Lupón [et al.]. – Text: visual // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P.206. DOI: 10.1186/s12872-018-0942-x

177. Increased Serum Soluble Transferrin Receptor Levels Were Associated With High Prevalence of Cardiovascular Diseases: Insights From the National Health and Nutrition Examination Survey 2017-2018 / S. Zhu, C. Liu, C. Zhao [et al.]. – Text: visual // *Front Cell Dev Biol.* – 2022. – Vol. 10. DOI: 10.3389/fcell.2022.874846

178. Interleukin 6 and Development of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the General Population / Y.C. Chia, L.M Kieneker, G. van Hassel [et al.]. – Text: visual // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, N 11. – P.018549. DOI: 10.1161/JAHA.120.018549

179. Interleukin-6, infection and cardiovascular outcomes in acute heart failure: Findings from the EDIFICA registry / F. Vasques-Nóvoa, J. Pedro Ferreira, P. Marques [et al.]. – Text: visual // *Cytokine.* – 2022. – Vol.160. – P.156053. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156053

180. Intravenous iron for heart failure with evidence of iron deficiency: a meta-analysis of randomised trials / F.J Graham, P. Pellicori, I. Ford [et al.]. – Text: visual // *Clin Res Cardiol.* – 2021. – Vol. 110, N 8. – P.1299-1307. DOI: 10.1007/s00392-021-01837-8

181. Intravenous iron therapy among patients with heart failure and iron deficiency: An updated meta-analysis of randomized controlled trials / M. Hamed, S.A.

Elseidy, A. Ahmed [et al.]. – Text: visual // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9, N 6. – P.017245. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17245

182. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions / K. Ghafourian, J.S Shapiro, L. Goodman, H. Ardehali. – Text: visual // *JACC Basic Transl Sci.* – 2020. – Vol.5, N 3. – P.300-313. DOI: 10.1016/j.jacbts.2019.08.009.

183. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management / M.D. Cappellini, J. Comin-Colet, A. de Francisco [et al.]. – Text: visual // *Am J Hematol.* – 2017. – N 92. – P.1068–1078.

184. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management / A. Kumar, E. Sharma, A. Marley [et al.]. – Text: visual // *BMJ Open Gastro.* – 2022. – Vol. 9. – P.000759. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000759

185. Iron deficiency and cardiovascular disease / G. Savarese, S. von Haehling, J. Butler [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2023. – Vol. 44, N 1. –P.14-27. DOI:10.1093/eurheartj/ehac569

186. Iron Deficiency and Deranged Myocardial Energetics in Heart Failure / M. Tkaczyszyn, K.M. Górniak, W.H. Lis [et al.]. – Text: visual // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19, N 24. – P.17000. DOI: 10.3390/ijerph192417000

187. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study / C. Enjuanes, I. Klip, J. Bruguera [et al.]. – Text: visual // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 174. – P. 268-275. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169

188. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives / E.A. Jankowska, S. von Haehling, S.D. Anker [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 816-829.

189. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure / J. Núñez, J. Comín-Colet, G. Miñana [et al.]. – Text: visual // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P.798–802.

190. Iron Deficiency Anemia Due to the Long-term Use of a Proton Pump Inhibitor / R. Imai, T. Higuchi, M. Morimoto [et al.]. – Text: visual // Intern Med. – 2018. – Vol. 57, N 6. – P. 899-901. DOI: 10.2169/internalmedicine.9554-17

191. Iron deficiency as an emerging therapeutic target in patients stabilized after an episode of acute heart failure / M. Tkaczyszyn, T. Skrzypczak, J. Michałowicz [et al.]. – Text: visual // Cardiol J.– 2021. – Vol. 28, N 6. – P.962-969. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0165

192. Iron deficiency correction in heart failure patients with preserved ejection fraction: a case series study / E.R. Cosentino, A.F.G. Cicero, C. Bentivenga [et al.]. – Text: visual // Arch Med Sci. – 2021. – Vol.5, N 17(4). –P.1137-1139. DOI: 10.5114/aoms/136068

193. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study / J.M. Beattie, R. Khatib, C.J. Phillips [et al.]. – Text: visual // Open Heart. – 2020. – Vol. 11, N 7(1). – P. 001153. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001153

194. Iron Deficiency in Acute Decompensated Heart Failure / A. Beale, D. Carballo, J. Stirnemann [et al.]. – Text: visual // J. Clin. Med. – 2019. – N 8. – P.1569.

195. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis / I.T. Klip, J. Comin-Colet, A.A. Voors [et al.]. – Text: visual // Am Heart J. – 2013. – Vol.4. – P.575–582. DOI: /10.1016/ j.ahj.2013.01.017

196. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF / K.F. Docherty, P. Welsh, S. Verma [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2022. – Vol. 27, N 146(13). – P.980-994. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060511

197. Iron deficiency in heart failure patients: the French CARENFER prospective study / A. Cohen-Solal, J.L. Philip, F. Picard [et al.]. – Text: visual // ESC Heart Fail. – 2022. – Vol. 9, N 2. – P.874-884. DOI: 10.1002/ehf2.13850

198. Iron deficiency in heart failure / G. Loncar, D. Obradovic, H. Thiele [et al.]. – Text: visual // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8, N 4. – P.2368-2379. DOI: 10.1002/ehf2.13265
199. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview / S. von Haehling, N. Ebner, R. Evertz [et al.]. – Text: visual // JACC Heart Fail. – 2019. – Vol. 7, N 1. – P.36-46. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.015
200. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology / R. Alnuwaysir, M.F. Hoes, D.J. van Veldhuisen [et al.]. – Text: visual // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, N 1. – P.125. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11010125>
201. Iron Deficiency in Heart Failure: What Do We Know So Far? / A. Elkammash, R.M. Farahat, A.Al. Sattouf [et al.]. – Text: visual // Cureus. – 2022. – Vol. 16, N 14(10). – P.30348.
202. Iron Deficiency in Korean Patients With Heart Failure / J.J. Park, M. Yoon, H.W. Cho [et al.]. – Text: visual // J Korean Med Sci.– 2023. – Vol. 38, N 23. – P.177. DOI:10.3346/jkms.2023.38.e177
203. Iron Deficiency in Patients with Advanced Heart Failure / M. Bakosova, J. Krejci, J. Godava [et al.]. – Text: visual // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 31, N 58(11). – P.1569. DOI: 10.3390/medicina58111569
204. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use / H. H. van der Wal, N. Grote Beverborg, K. Dickstein [et al.]. – Text: visual // European heart journal. – 2019. – №40 (44). – P. 3616–3625
205. Iron deficiency is an independent risk factor of increased myocardial energy expenditure in chronic heart failure patients / F. Lin, Y. Huang, D. An [et al.]. – Text: visual // Ann Palliat Med. – 2021. – Vol. 10, N 12. – P.12061-12071. DOI: 10.21037/apm-21-2297.
- 206.** Iron deficiency / S. R. Pasricha, J. Tye–Din, M. Muckenthaler [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 2021. – №397 (10270). – P. 233–248.

207. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure / C. Rizzo, R. Carbonara, R. Ruggieri [et al.]. – Text: visual // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 10, N 8. – P.709872. DOI: 10.3389/fcvm.2021

208. Iron Deficiency: Impact on Functional Capacity and Quality of Life in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / A. Alcaide-Aldelano, A. Garay, S. Jiménez-Marrero [et al.]. – Text: visual // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 22, N 9. –P.1199. DOI: 10.3390/jcm9041199

209. Iron homeostasis in the heart: Molecular mechanisms and pharmacological implications / J. Zhang, Y. Song, Y. Li [et al.]. – Text: visual // *J Mol Cell Cardiol.* – 2023. – Vol.174. – P.15-24. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.11.001

210. Iron Sucrose: A Wealth of Experience in Treating Iron Deficiency / I.C. Macdougall, J. Comin-Colet, C. Breyman [et al.]. – Text: visual // *Adv Ther.* – 2020. – Vol. 37, N 5. – P.1960-2002. DOI: 10.1007/s12325-020-01323-z

211. Iron Supplementation Improves Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure / X. Zhou, W. Xu, Y. Xu, Z. Qian. – Text: visual // *Am J Med.* – 2019. – Vol. 132, N 8. – P.955-963. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.02.018

212. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia / L. Beck-da-Silva, D. Piardi, S. Soder [et al.]. – Text: visual // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 9, N 168(4). – P.3439-42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.181.

213. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency / N. Koleini, JS Shapiro, J. Geier, H. Ardehali. –Text: visual // *J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 131, N 11. – P.148671. DOI: 10.1172/JCI148671

214. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure / S. Haddad, Y. Wang, B. Galy [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 1, N 38(5). – P.362-372. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw333

215. Ismahel, H. Iron replacement therapy in heart failure: a literature review / H. Ismahel, N. Ismahel. – Text: visual // *Egypt Heart J.*– 2021. – Vol. 73, N 1. – P.85. DOI: 10.1186/s43044-021-00211-3

216. Jankowska, E.A. Intravenous iron supplementation: novel anti-remodelling therapy for patients with heart failure? / J.A. Jankowska, P. Ponikowski. – Text: visual // *Eur Heart J.*– 2021. – Vol. 42, N 48. – P.4915-4918. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab624
217. Jarrah, A. The duality of chemokines in heart failure / A. Jarrah, S. Tarzami. – Text: visual // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 11, N 4. – P. 523-536. DOI: 10.1586/1744666x.2015.1024658
218. Kempf, T. Iron supplementation in acute heart failure: energize your life / T. Kempf. – Text: visual // *Eur Heart J.*– 2021. – Vol.42, N 31. – P.3021-3022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab365
219. Kumar, V. Mitochondrial membrane transporters and metabolic switch in heart failure / V. Kumar, T.R. Santhosh Kumar, C.C. Kartha. – Text: visual // *Heart Fail Rev.*– 2019. – Vol. 24, N 2. – P.255-267. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000759
220. La Canna, G. New and old echographic parameters in heart failure. / G. La Canna, I. Scarfo. – Text: visual // *European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology.* – 2020. – №22 (Suppl L). – P. 86–92.
221. Lakhali-Littleton, S. Iron Deficiency as a Therapeutic Target in Cardiovascular Disease / S. Lakhali-Littleton. – Text: visual // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2019. – Vol. 12, N 3. – P.125. DOI: 10.3390/ph12030125
222. Lavoie, A.J. Iron deficiency in heart failure: getting to the guidelines / A.J. Lavoie. – Text: visual // *Curr Opin Cardiol.* – 2020. – Vol. 35, N 2. – P.133-137. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000714
223. Low Hemoglobin Levels and the Onset of Cognitive Impairment in Older People: The PRO.V.A. Study / C. Trevisan, N. Veronese, F. Bolzetta [et al.]. – Text: visual // *Rejuvenation Res.* – 2016. – Vol. 19, N 6. – P.447-455.
224. Lupu, M. Iron metabolism and cardiovascular disease: Basic to translational purviews and therapeutical approach / M. Lupu, D. Tudor, A. Filip. – Text: visual // *Rev Port Cardiol.* – 2022. – Vol.41, N 12. – P.1037-1046. DOI: 10.1016/j.repc.2021.09.022

225. Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions / M. Nikolaou, C. Chrysohoou, T.A. Georgilas [et al.]. – Text: visual // *Eur J Intern Med.* – 2019. – Vol. 65. – P.17-25.

226. Management of noncardiovascular comorbidities in patients with heart failure with reduced ejection fraction / S.E. Gale, A. Mardis, M.E. Plazak [et al.]. – Text: visual // *Pharmacotherapy.* – 2021. – Vol. 41, N 6. – P.537-545.

227. Manuel, R.S.J. Sexual dimorphism in immunometabolism and autoimmunity: Impact on personalized medicine / R.S.J. Manuel, Y. Liang. – Text: visual // *Autoimmun Rev.* –2021. – Vol. 20, N 4. – P.102775.

228. Martens, P. The Effect of Iron Deficiency on Cardiac Function and Structure in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / P. Martens. – Text: visual // *Card Fail Rev.* – 2022. – Vol. 16, N 8. – P. 06. DOI: 10.15420/cfr.2021.26

229. Martin, R.C. Iron Deficiency in Heart Failure: Characteristics and Treatment / R.C. Martin, D. Lisi. – Text: visual // *Curr Geriatr Rep.* – 2021. – Vol.10, N 4. – P.196-205. DOI: 10.1007/s13670-021-00370-w

230. McDonagh, T. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? / T. McDonagh, I.C. Macdougall. – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 3. – P.248–262. DOI: 10.1002/ejhf.236

231. Mean corpuscular haemoglobin concentration and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction / M. Choy, Z. Zhen, B. Dong [et al.]. – Text: visual // *ESC Heart Fail.* – 2023. – Vol. 10, N 2. – P.1214-1221.

232. Mesquita, T. Chronic low-grade inflammation in heart failure with preserved ejection fraction / T. Mesquita, Y.N. Lin, A. Ibrahim. – Text: visual // *Aging Cell.* –2021. – Vol.20, N 9. – P.13453.

233. Mistry, R.H. Correction of iron deficiency in hospitalized heart failure patients does not improve patient outcomes / R.H. Mistry, A. Kohut, P. Ford. – Text: visual // *Ann Hematol.* – 2021. – Vol. 100, N 3. – P.661-666. DOI: 10.1007/ s00277-020-04338-2

234. Mitochondrial Iron Metabolism: The Crucial Actors in Diseases / G. Duan, J. Li, Y. Duan [et al.]. – Text: visual // *Molecules*. – 2022. – Vol. 21, N 28(1). – P.29.

235. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights / D. Girelli, S. Ugolini, F. Busti [et al]. – Text: visual // *Int J Hematol*. – 2018. – Vol. 107, N 1. – P.16-30. DOI: 10.1007/s12185-017-2373-3

236. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study / S. Yusuf, P. Joseph, S. Rangarajan [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P.795–808.

237. Moore, R.A. Faecal blood loss with aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors: systematic review of randomized trials using autologous chromium-labelled erythrocytes / R.A. Moore, S. Derry, H.J. McQuay. – Text: visual// *Arthritis Res Ther*. – 2008. – Vol.10. – P.7. DOI: 10.1186/ar2355

238. Morbach, C. Update on diastolic heart failure / C. Morbach, C. Wanner, S. Störk. – Text: visual // *Inn Med (Heidelb)*. –2022. – Vol. 63, N 7. – P.798-804. DOI: 10.1007/s00108-022-01286-z.

239. Mortality after hospital admission for heart failure: improvement over time, equally strong in women as in men / J. Buddeke, G.B. Valstar, I. Dis [et al.]. – Text: visual // *BMC Public Health*. –2020. – Vol.20, N 1. – P.36. DOI: 10.1186/s12889-019-7934-3

240. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure: implicatins for anemia accompanying heart failure / M.T. Maeder, O. Khammy, C. Remrdios, D.M. Kaye. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol.58, N 5. – P.474-480. DOI: 10/1016/j.jacc.2011.01.059

241. Myocardial Iron Deficiency and Mitochondrial Dysfunction in Advanced Heart Failure in Humans / H. Zhang, KL Jamieson, J. Grenier [et al.]. – Text: visual // *J Am Heart Assoc*. – 2022. – Vol. 11, N 11. – P.022853. DOI: 10.1161/JAHA.121.022853.

242. Myocardial iron homeostasis and hepcidin expression in a rat model of heart failure at different levels of dietary iron intake / J. Petrak, T. Havlenova, M. Krijt [et al.]. – Text: visual // *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* – 2019. – Vol. 1863, N 4. – P.703-713. DOI: 0.1016/j.bbagen.2019.01.010

243. National Guideline Centre (UK). Chronic Heart Failure in Adults: Diagnosis and Management. – London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2018. – Text: electronic. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536075> (4 May 2020).

244. Neglected Comorbidity of Chronic Heart Failure: Iron Deficiency / H. Manceau, J. Ausseil, D. Masson [et al.]. – Text: visual // *Nutrients.* – 2022. – Vol.14, N 15. – P.3214. DOI: 10.3390/nu14153214

245. Nemeth, E. Heparin and Iron in Health and Disease / E. Nemeth, T. Ganz. – Text: visual // *Annu Rev Med.* – 2023. – Vol. 74. – P.261-277.

246. Ning, S. Management of iron deficiency / S. Ning, M.P. Zeller. – Text: visual // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2019. – Vol. 6. – P.315-322. DOI: 10.1182/hematology.2019000034

247. Nnah, I.C. Brain Iron Homeostasis: A Focus on microglial / I.C. Nnah, M. Wessling-Resnick. – Text: visual // *Iron. Pharmaceuticals (Basel).* – 2018. – Vol. 11, N 4. – P.129-155. DOI: 10.3390/ph11040129

248. Non-anemic iron deficiency predicts prolonged hospitalisation following surgical aortic valve replacement: a single-centre retrospective study / M.C. Frise, D.A. Holdsworth, M.S. Sandhu [et al.]. – Text: visual // *J Cardiothorac Surg.* – 2022. – Vol. 16, N 17(1). – P.157. DOI: 10.1186/s13019-022-01897-5

249. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction / K.W. Streng, J.F. Nauta, H.L. Hillege [et al.]. – Text: visual // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 271. – P.132-139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001

250. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction / R.J. Mentz, J.P. Kelly, T.G. von Lueder [et al.]. – Text:

visual // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64, N 21. – P.2281-2293. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.036

251. Non-cardiovascular comorbidities in heart failure patients and their impact on prognosis / M. Correale, S. Paolillo, V. Mercurio [et al.]. – Text: visual // Kardiol Pol. – 2021. – Vol.79, N 5. – P.493-502. DOI: 10.33963/KP.15934

252. Omote, K. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies / K. Omote, F.H. Verbrugge, B.A Borlaug. – Text: visual // Annu Rev Med. – 2022. – Vol. 73. – P.321-337. DOI: 10.1146/annurev-med-042220-022745

253. One-year mortality after hospitalization for acute heart failure: Predicting factors (PRECIC study subanalysis) / I. Marques, R. Lopes Ramos, D. Mendonça, L. Teixeira. – Text: visual // Rev Port Cardiol. – 2023. – Vol. 42, N 6. – P.505-513.

254. Packer, M. Dosing of iron supplementation for iron-deficient patients with heart failure: should we prefer more intensive or less intensive repletion targets? / M. Packer. – Text: visual // Eur J Heart Fail. – 2023. – Vol. 25, N 4. – P.454-456. DOI: 10.1002/ejhf.2816.

255. Paolillo, S. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation / S. Paolillo, A.B Scardovi, J. Campodonico. – Text: visual // Eur J Prev Cardiol. – 2020. – Vol. 27 (Suppl. 2). – P.27-34. DOI: 10.1177/2047487320960288

256. Paterek, A. Iron and the heart: A paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities / A. Paterek, U. Mackiewicz, M. Mączewski. – Text: visual // J Cell Physiol. – 2019. – Vol. 234, N 12. – P.21613-21629. DOI: 10.1002/jcp.28820

257. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W.J. Paulus, C. Tschupe. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P.263–271.

258. Pereira, G.A.R. Iron Deficiency in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment / G.A.R. Pereira, L. Beck-da-Silva. – Text: visual // *Arq Bras Cardiol.* – 2022. – Vol. 118, N 3. – P.646-654.

259. Pfeffer, M.A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective / M.A. Pfeffer, A.M. Shah, B.A. Borlaug. – Text: visual // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 124. – P.1598–1617.

260. Practical Guidance for Diagnosing and Treating Iron Deficiency in Patients with Heart Failure: Why, Who and How? / A. Sindone, W. Doehner, N. Manito [et al.]. – Text: visual // *J Clin Med.* – 2022. – Vol.11, N 11. – P.2976.

261. Prevalence and association of iron deficiency with anemia among patients with heart failure in the USA: NHANES 2017-2018 / M.D. Chobufo, E. Rahman, V. Gayam [et al.]. – Text: visual // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* – 2021. – Vol.26, N 11(1). – P.124-127. DOI: 10.1080/20009666.2020

262. Prevalence and risk factors of heart failure with preserved ejection fraction: a population-based study in Northeast China / L. Guo, X. Guo, Y. Chang [et al.]. – Text: visual // *Int J Environ Res Public Health.* – 2016. – Vol.13. – P.770.

263. Prevalence of anemia among elderly inpatients and its association with multidimensional loss of function / J. Zilinski, R. Zillmann, I. Becker [et al.]. – Text: visual // *Ann Hematol.* – 2014. – Vol. 93, N 10. – P.1645-1654.

264. Prevalence of anemia and its association with frailty, physical function and cognition in community-dwelling older adults: findings from the HOPE study / C.T. Lee, M.Z. Chen, C.Y.C. Yip [et al.]. – Text: visual // *The Journal of Nutrition, Health & Aging.* –2021. – Vol.25, N 5. –P.679-687. DOI: 10.1007/s12603-021-1625-3

265. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial / S.D. Anker, A. Voors, D. Okonko [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.*– 2009. – Vol.30, N 11. – P.1331-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp116

266. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community / V. Xanthakis, D.M. Enserro, M.G. Larson [et al.]. – Text:

visual // JACC: Heart Failure. – 2016. – Vol. 4, N 9910. – P.808–815. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.05.001

267. Prognostic implications of relative hypochromia in ambulatory patients with chronic systolic heart failure / C. Simbaqueba, K. Shrestha, M. Patarroyo [et al.]. – Text: visual // Congest Heart Fail. – 2013. – Vol. 19, N 4. – P.180-185. DOI: 10.1111/chf.12010

268. Prognostic role of transferrin saturation in heart failure patients / J. Campodonico, F. Nicoli, I. Motta [et al.]. – Text: visual // Eur J Prev Cardiol. – 2021. – Vol.29, N 28(15). – P.1639-1646. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa112

269. Quality of life in patients with heart failure / S. Kurtalić, N. Kurtalić, F. Baraković [et al.]. – Text: visual // Acta Medica Croatica: Casopis Hrvatske Akademije Medicinskih Znanosti. –2013. – Vol.67, N 1. – P.13–18.

270. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis / M. Moradi, F. Daneshi, R. Behzadmehr [et al.]. – Text: visual // Heart Fail Rev. – 2020. – Vol. 25, N 6. – P.993-1006. DOI: 10.1007/s10741-019-09890-2

271. Rajab, I.M. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression / I.M. Rajab, P.C. Hart, L.A. Potempa. – Text: visual // Front Immunol. – 2020. – Vol. 10, N11. – P.2126.

272. Rationale and design of a randomised trial of intravenous iron in patients with heart failure / P.R. Kalra, J.G. Cleland, M.C. Petrie [et al.]. – Text: visual // Heart. – 2022. – Vol. 108, N 24. – P.1979-1985.

273. Rationale and design of the IRON-CRT trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy / P. Martens, M. Dupont, J. Dauw [et al.]. – Text: visual // ESC Heart Fail. – 2019. – Vol. 6, N 6. – P.1208-1215. DOI: 10.1002/ehf2.12503

274. Rector, T.S. Patients selfassessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart failure Questionnaire / T.S. Rector, S.H. Kubo, J.N. Cohn. – Text: visual // Heart Failure. – 1987. – Vol.3. – P.198-207.

275. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute / D.S. Lee, P. Gona, R.S. Vasan [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, N 24. – P.3070-3077. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944

276. Retrospective analysis into differences in heart failure patients with and without iron deficiency or anaemia / C. Jacob, J. Altevers, I. Barck [et al.]. – Text: visual // *ESC Heart Fail*. – 2019. – Vol. 6, N 4. – P. 840-855. DOI: 10.1002/ehf2.12485

277. Robson, A. Iron supplementation reduces re-hospitalization for heart failure / A. Robson. – Text: visual // *Nat Rev Cardiol*. – 2021. – Vol. 18, N 2. – P.72-73. DOI: 10.1038/s41569-020-00490-4

278. Roger, V.L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective / V.L. Roger. – Text: visual // *Circ Res*. – 2021. – Vol. 128, N 10. – P.1421-1434.

279. Role of Iron Deficiency in Heart Failure-Clinical and Treatment Approach: An Overview / C.E. Singer, C.M. Vasile, M. Popescu [et al.]. – Text: visual // *Diagnostis (Basel)*. – 2023. – Vol. 13, N 2. – P.304. DOI: 10.3390/diagnostics13020304

280. Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload / H. Zhang, P. Zhabyeyev, S. Wang, G.Y. Oudit. – Text: visual // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. – 2019. – Vol. 1865, N 7. – P.1925-1937. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.08.030

281. Rosenblum S.L. Inflammation, dysregulated iron metabolism, and cardiovascular disease / S.L. Rosenblum. – Text: visual // *Front Aging*. – 2023. – Vol. 4. – P.1124178. DOI: 10.3389/fragi.2023.1124178

282. Saltiel, P.F. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine / P.F. Saltiel, D.I Silvershtein. – Text: visual // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2015. – Vol. 11. – P.875-888. DOI: 10.2147/NDT.S73261

283. Samsky, M.D. Review: In HF with iron deficiency, iron supplementation reduces HF admissions and improves cardiac function / M.D. Samsky, L.K Newby. –

Text: visual // *Ann Intern Med.* – 2019. – Vol. 171, N 4. – P.9. DOI: 10.7326/ACPJ201908200-019

284. Sawicki, K.T. Iron Metabolism in Cardiovascular Disease: Physiology, Mechanisms, and Therapeutic Targets / K.T Sawicki, A. De Jesus, H. Ardehali. – Text: visual // *Circ Res.*– 2023. – Vol. 132, N 3. – P.379-396. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321667

285. Serum iron: a new predictor of adverse outcomes independently from serum hemoglobin levels in patients with acute decompensated heart failure / T. Ueda, R. Kawakami, K. Nogi [et al.]. – Text: visual // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, N 1. – P.2395. DOI: 10.1038/s41598-021-82063-0

286. Sex and N-terminal pro B-type natriuretic peptide: The potential mediating role of iron biomarkers / F. Khatami, T. Muka, D. Groothof [et al.]. – Text: visual // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. –V ol. 9. – P. 897148. DOI: 10.3389/fcvm.2022.897148

287. Sex differences in heart failure / C.S. Lam, C. Arnott, A.L. Beale [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – P.3859–3868.

288. Sex-based differences in heart failure across the ejection fraction spectrum: phenotyping, and prognostic and therapeutic implications / D. Stolfo, A. Uijl, O. Vedin [et al.]. – Text: visual // *JACC Heart Fail.* – 2019. – Vol. 7. – P.505–51.

289. Should we use ferritin in the diagnostic criteria of iron deficiency in heart failure patients? / J. Gentil, C.G. Fabricio, D.M. Tanaka [et al.]. – Text: visual // *Clinical nutrition ESPEN.* – 2020. – №39. – P. 119–123. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.07.008

290. Soluble Transferrin Receptor as Iron Deficiency Biomarker: Impact on Exercise Capacity in Heart Failure Patients / M.D.M. Ras-Jiménez, R. Ramos-Polo, J. Francesch Manzano [et al.]. – Text: visual // *J Pers Med.*– 2023. – Vol. 13, N 8. – P.1282.

291. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart / K.A. Kobak, M. Radwańska, M. Dzięgała [et al.]. – Text: visual // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Vol.24, N 2. – P.269-277. DOI: 10.1007/s10741-018-9738-4

292. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N.N. Jones, A.K. Roalfe, I. Adoki [et al.]. – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21. – P.1306–1325.

293. Synergistic Effect of Disease Severity, Anxiety Symptoms and Elderly Age on the Quality of Life of Outpatients with Heart Failure / J.H.C. Figueiredo, G.M.M. Oliveira, B.B. Pereira [et al.]. – Text: visual // *Arq Bras Cardiol.* – 2020. – Vol. 114, N 1. – P.25-32. DOI: 10.5935/abc.20190174

294. Systemic iron deficiency does not affect the cardiac iron content and progression of heart failure / A. Paterek, M. Oknińska, E. Chajduk [et al.]. – Text: visual // *J Mol Cell Cardiol.* –2021. – Vol. 159. – P.16-27. DOI: 10.1002/jcp.28820

295. Targeting Iron Metabolism and Ferroptosis as Novel Therapeutic Approaches in Cardiovascular Diseases / Y. Chen, X. Li, S. Wang [et al.]. – Text: visual // *Nutrients.* – 2023. – Vol.23, N 15(3). – P.591. DOI: 10.1155/2022/2102496

296. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals / N. Conrad, A. Judge, J. Tran [et al.]. – Text: visual // *Lancet.* – 2018. – N 391. – P.572–580.

297. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction / C.W. Tsao, A. Lyass, D. Enserro [et al.]. – Text: visual // *JACC Heart Fail.* – 2018. – Vol.6, N 8. – P. 678-685.

298. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal–anaemia axis: scope of a problem and its consequences / I.T. Klip, E.A. Jankowska, C. Enjuanes [et al.]. – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2014. – Vol.16. – P.655–662.

299. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSSTAT-CHF study / G. Markousis-Mavrogenis, J. Tromp, W. Ouwerkerk [et al.]. – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21, N 8. – P.965-973. DOI: 10.1002/ejhf.1482

300. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF

study / J.A. Jankowska, B.A. Kirwan, M. Kosiborod [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, N 31. – P.3011-3020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab234

301. The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT Study / P. Lacour, P.L. Dang, D.A. Morris [et al.]. – Text: visual // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol.7, N 3. – P.1072-1084. DOI: 10.1002/ehf2.12675

302. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Qian, B. Wei, J. Ding [et al.]. – Text: visual // *Can. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 32. – P.151–159.

303. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million in habitants in Sweden / R. Zarrinkoub, B. Wettermark, P. Wandell [et al.]. – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15. – P.995–1002.

304. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure / N. Ebner, E.A. Jankowska, P. Ponikowski [et al.]. – Text: visual // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 15, N 205. – P.6-12.

305. The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) scientific statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC / S. Frantz, I. Falcao-Pires, J.L. Balligand [et al.]. – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20. –P.445–459.

306. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E.M. Smets, B. Garsen, B. Bonke, J.C. De Haes. – Text: visual // *J Psychosom Res.*–1995. –Vol.39, N 3. – P.315–325.

307. The role of iron homeostasis in remodeling immune function and regulating inflammatory disease / Q. Mu, L. Chen, X. Gao [et al.]. – Text: visual // *Science bulletin.* – 2021. – №66. – P. 1806–1816.

308. The Value of Echocardiography Combined with NT-pro BNP Level in Assessment and Prognosis of Diastolic Heart Failure / S. Chen, Y. Zhou, X. Wu [et al.]. – Text: visual // *Comput Math Methods Med.* – 2022. – N 4. – P.2102496.

309. Toblli, J.E. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron / J.E. Toblli, F. Di Gennaro, C. Rivas. – Text: visual // Heart Lung Circ. – 2015. – Vol. 24, N 7. – P.686-695. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.12.161

310. Tomasz, G. Biomarkers of iron metabolism in chronic kidney disease / G. Tomasz, W. Ewa, M. Jolanta // International urology and nephrology. – 2021. – №53 (5). – P. 935–944.

311. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes / B.A. Steinberg, X. Zhao, P.A. Heidenreich [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2012. – Vol. 126, N 1. – P.65-75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.

312. Truby, L.K. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches / L.K. Truby, J.G. Rogers. – Text: visual // JACC Heart Fail. – 2020. – Vol. 8, N 7. – P.523-536. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.01.014

313. UNICEF/UNU/WHO. WHO Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. A guid for programme managers (WHO/NHD/01.3). – Geneva: World Health Organization, 2008. – Text: electronic. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control>

314. Uppal, N.N. A New View of Iron Management in Heart Failure: What Nephrologists Need to Know / N.N. Uppal, S. Fishbane. – Text: visual // Clin J Am Soc Nephrol. – 2021. – Vol. 16, N 4. – P.502-504. DOI: 10.2215/CJN.01850221

315. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study / A. Tran-Duy, N.J. Connell, F. Vanmolkot [et al.]. – Text: visual // Journal of internal medicine. – 2019. – №285 (2). – P. 205–214.

316. Usefulness of Relative Hypochromia in Risk Stratification for Nonanemic Patients With Chronic Heart Failure / M. Hammadah, M.L. Brennan, Y. Wu [et al.]. – Text: visual // Am J Cardiol. – 2016. – Vol. 117, N 8. – P.1299-1304. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.023

317. Van Linthout, S. Inflammation – cause or consequence of heart failure or both? / S. Van Linthout, C. Tschöpe. – Text: visual // *Curr Heart Fail Rep.* – 2017. – Vol. 14. – P.251–265.

318. Vela, D. Keeping heart homeostasis in check through the balance of iron metabolism / D. Vela. – Text: visual // *Acta Physiol (Oxf).* – 2020. – Vol. 228, N 1. – P.13324. DOI: 10.1111/apha.13324

319. Vlahakos, D.V. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis / D.V. Vlahakos, K.P. Marathias, N.E. Madias. – Text: visual // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – Vol.56, N 3. – P.558–565. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.12.042

320. Walther, C.P. Iron deficiency and iron therapy in heart failure and chronic kidney disease. / C.P. Walther, J.L. Triozzi, A. Deswal. – Text: visual // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* –2020. – Vol. 29, N 5. – P.508-514. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000630

321. Warner, M.J. Iron Deficiency Anemia / M.J. Warner, M.T. Kamran. – Text: visual // *StatPearls [Internet].* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – Text: visual. – PMID: 28846348.

322. Weiss, G. Anemia of inflammation / G. Weiss, T. Ganz, L.T. Goodnough. – Text: visual // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, N 1. – P.40-50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500

323. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and population. – Geneva: World Health Organization, 2020. – Text: electronic. – URL:<https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>

324. WHO Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Geneva: World Health Organization, 2020. – Text: electronic. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241596657>

325. Zhang, Y. Diagnostic value of echocardiography combined with serum C-reactive protein level in chronic heart failure / Y. Zhang. – Text: visual // *J Cardiothorac Surg.* – 2023. – Vol. 18, N 1. – P.94. DOI: 10.1186/s13019-023-02176-7

326. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith R. – Text: visual // Acta Psychiat. Scand. – 1983. – N 6. – P.361-370.

327. Zusman, O. Management of Iron Deficiency in Heart Failure / O. Zusman, O. Itzhaki Ben Zadok, A. Gafter-Gvili. – Text: visual // Acta Haematol. – 2019. – Vol. 142, N 1. –P.51-56. DOI: 10.1159/000496822

Приложение 1

Таблица 1.1 – Шкала оценки клинического состояния при ХСН

	Клинические проявления ХСН	Оценка признака в баллах			
		0	1	2	3
1.	Одышка	Нет	При нагрузке	В покое	
2.	Изменился ли за последнюю неделю вес?	Нет	увеличился		
3.	Жалобы на перебои в работе сердца	Нет	Есть		
4.	В каком положении находится в постели	Горизонтально	С приподнятым изголовьем (+2 подушки)	Просыпается от удушья	Сидя
5.	Набухшие шейные вены	Нет	Лежа	стоя	
6.	Хрипы в легких	Нет	Нижние отделы (до 1/3)	До лопаток (до 2/3)	Над всей поверхностью легких
7.	Наличие ритма галопа	Нет	Есть		
8.	Печень	Не увеличена	До 5 см	Более 5 см	
9.	Отеки	Нет	пастозность	отеки	Анасарка
10.	Уровень САД	>120 мм рт ст	100-120 мм рт ст	< 100 мм рт ст	
	Всего	баллов, что соответствует		ФК ХСН	

Таблица 1.2 – Миннесотский опросник качества жизни (MLQ)

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:

1	Отеков голени, стоп?	0,1,2,3,4,5	11	Ограничений в диете?	0,1,2,3,4,5
2	Необходимости отдыхать днем?	0,1,2,3,4,5	12	Чувства нехватки воздуха?	0,1,2,3,4,5
3	Трудности подъема по лестнице?	0,1,2,3,4,5	13	Необходимости лежать в больнице?	0,1,2,3,4,5
4	Трудности работать по дому?	0,1,2,3,4,5	14	Чувства слабости, вялости?	0,1,2,3,4,5
5	Трудности с поездками вне дома?	0,1,2,3,4,5	15	Необходимости платить?	0,1,2,3,4,5
6	Нарушение ночного сна?	0,1,2,3,4,5	16	Побочного действия лекарств?	0,1,2,3,4,5
7	Трудности общения с друзьями?	0,1,2,3,4,5	17	Ощущения себя обузой для родных?	0,1,2,3,4,5
8	Снижения заработка?	0,1,2,3,4,5	18	Чувства потери контроля?	0,1,2,3,4,5
9	Невозможности заниматься спортом, хобби?	0,1,2,3,4,5	19	Чувства беспокойства?	0,1,2,3,4,5
			21	Чувства депрессии?	0,1,2,3,4,5

Варианты ответов: 0-нет; 1-очень мало; 5-очень много

(лучшее качество жизни- 0 баллов; худшее качество жизни-105 баллов).

Таблица 1.3 – Шкала самооценки астении MFI-20

1. Я чувствую себя здоровым	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
2. Физически я мало на что способен	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
3. Я чувствую себя активным	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
4. Все, что я делаю, доставляет мне удовольствие	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
5. Я чувствую себя усталым	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
6. Мне кажется, я многое успеваю за день	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
7. Когда я занимаюсь чем-либо, я могу сконцентрироваться на этом	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
8. Физически я способен на многое	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
9. Я боюсь дел, которые мне необходимо сделать	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
10. Я думаю, что за день выполняю очень мало дел	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
11. Я могу хорошо концентрировать внимание	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
12. Я чувствую себя отдохнувшим	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
13. Мне требуется много усилий для концентрации внимания	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
14. Физически я чувствую себя в плохом состоянии	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
15. У меня много планов	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
16. Я быстро устаю	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
17. Я очень мало успеваю сделать	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
18. Мне кажется, что я ничего не делаю	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
19. Мои мысли легко рассеиваются	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда
20. Физически я чувствую себя в прекрасном состоянии	Да, это правда - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - Нет, это неправда

Таблица 1.4 – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)	
Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.	
Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
<p>1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю</p> <p>2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 - определенно это так, и страх очень велик 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю</p> <p>3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда</p> <p>4. Я легко могу присесть и расслабиться 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь изредка, это так 3 - совсем не могу</p> <p>5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто</p> <p>6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться 3 - определенно, это так 2 - наверно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю</p> <p>7. У меня бывает внезапное чувство паники 3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает</p>	<p>1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так</p> <p>2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен</p> <p>3. Я испытываю бодрость 3 - совсем не испытываю 2 - очень редко 1 - иногда 0 - практически все время</p> <p>4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 - практически все время 2 - часто 1 - иногда 0 - совсем нет</p> <p>5. Я не слежу за своей внешностью 3 - определенно, это так 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 - я слежу за собой так же, как и раньше</p> <p>6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения 0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так не считаю</p> <p>7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко</p>
Количество баллов здесь _____	Количество баллов здесь _____
0-7 баллов → 8-10 баллов → «субклинически выраженная тревога / депрессия» 11 баллов и выше → «клинически выраженная тревога / депрессия»	

Приложение 2

Таблица 2.1. – Показатели эхокардиографии при разных стадиях ХСН по группе в целом

Группы Показатели	2А стадия, N=139	2 Б стадия, N=122	3 стадия N=33	Достоверность различий, p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
АО, мм	33,27 ± 4,79	32,86± 4,11	34,09± 3,76	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	37,00 (34,00; 42,00)	40,00 (37,00; 46,00)	45,00 (42,00; 50,00)	>0,05	0,007	>0,05
КДР ЛЖ, мм	52,00 (50,00; 56,00)	54,00 (50,00; 58,00)	58,00 (54,00; 63,00)	>0,05	0,001	>0,05
КСР ЛЖ, мм	33,00 (30,00; 36,00)	36,00 (33,00; 40,00)	41,50 (34,00; 48,50)	>0,05	0,001	0,001
КДО ЛЖ, мл	123,98 ±29,98	134,39± 36,00	167,57± 50,24	>0,05	0,001	0,026
КСО ЛЖ, мл	50,00 (40,00; 62,00)	64,00 (46,50; 77,00)	90,00 (63,50; 115,50)	0,006	0,001	0,023
МЖП, мм	10,00 (8,50; 11,00)	10,00 (9,00; 11,00)	10,50 (8,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 11,00)	9,00 (8,00; 11,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	190,00 (155,50; 242,50)	194,00 (169,00; 241,00)	234,00 (194,50; 251,50)	>0,05	0,025	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	103,00 (82,50; 124,00)	106,00 (91,00; 130,00)	114,50 (106,00; 133,00)	>0,05	0,010	>0,05
ИОТ	0,367 ±0,062	0,359 ±0,075	0,339± 0,104	>0,05	>0,05	>0,05
МК-ПикЕ, м/с	0,759± 0,272	0,888± 0,400	1,093 ±0,317	0,033	0,001	0,004
МК-ПикА, м/с	0,749 ±0,326	0,773 ±0,368	0,390± 0,458	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	0,90 (0,70; 1,15)	0,80 (0,70; 1,10)	1,00 (0,80; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,07 (0,06; 0,08)	0,07(0,06; 0,08)	0,05 (0,05; 0,06)	>0,05	0,007	0,023
Е/е, м/с	10,00 (7,00; 12,00)	10,00 (8,00; 12,00)	11,00 (8,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	100,00 (96,00; 110,00)	100,00 (90,00; 112,00)	97,00 (89,00; 110,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,50 (0,40; 0,70)	0,50 (0,44; 0,70)	0,45 (0,40; 0,60)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,50 (0,40; 1,00)	0,50 (0,20; 0,50)	0,45 (0,40; 0,80)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	1,00 (0,80; 1,00)	1,00 (0,80; 1,00)	0,80 (0,80; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05

Продолжение таблицы 2.1

Группы Показатели	2А стадия, N=139	2 Б стадия, N=122	3 стадия N=33	Достоверность различий, р		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
ПЗР ПЖ, мм	27,00 (25,00; 28,00)	28,00 (25,00; 29,00)	32,00 (30,00; 35,00)	>0,05	0,001	0,001
СДЛА, мм рт ст	27,00 (22,00; 32,00)	31,50 (26,00; 40,00)	45,00 (40,00; 56,00)	0,001	0,001	0,001
ДЗЛА, мм рт ст	12,00 (10,00; 14,50)	14,00 (12,00; 17,80)	16,40 (13,85; 17,85)	0,014	0,014	>0,05
УО, мл	70,00 (58,00; 80,00)	63,00 (48,00; 80,00)	60,00 (43,00; 75,00)	>0,05	0,001	>0,05
ФВ ЛЖ, %	63,00 (56,00; 71,00)	58,00 (47,00; 64,00)	42,00 (33,00; 51,00)	0,001	0,001	0,001
СтУк, %	33,46 ±7,65	29,47± 7,00	24,14± 7,07	0,002	0,001	0,005
СкФк МК, м/с	0,079 ±0,014	0,070 ±0,015	0,067± 0,017	0,001	0,009	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,119 ±0,019	0,116± 0,018	0,102 ±0,030	>0,05	0,016	>0,05

Таблица 2.2 – Эхокардиографические показатели в зависимости от стадии ХСН и наличия ДЖ

Показатели	Стадия 2А, 1	Стадия 2Б, 2	Стадия 3, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
АО, мм	33,36 ±4,47	32,68 ±4,04	34,07 ± 3,94	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	38,00 (34,00; 43,00)	40,50 (36,00; 48,00)	45,00 (42,00; 50,00)	>0,05	0,002	>0,05
КДР ЛЖ, мм	52,00 (50,00; 56,00)	53,50 (50,00; 58,00)	58,00 (54,00; 64,00)	>0,05	0,001	0,005
КСР ЛЖ, мм	33,00 (31,00; 36,00)	36,00 (32,00; 39,00)	42,00 (35,00; 49,00)	0,008	0,001	0,046
КДО ЛЖ, мл	122,17 ± 28,20	131,04 ± 32,76	160,88 ± 39,59	>0,05	0,001	0,007
КСО ЛЖ, мл	50,00 (42,00; 62,00)	61,95 (45,00; 70,00)	90,00 (67,00; 140,00)	>0,05	0,001	0,001
МЖП, мм	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 12,00)	11,00 (8,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 11,00)	9,00 (8,00; 11,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	194,00 (153,00; 249,00)	193,50 (169,00; 248,00)	234,00 (197,00; 254,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	107,00 (83,00; 126,00)	109,00 (90,00; 131,00)	114,00 (109,00; 134,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОТ	0,372 ± 0,056	0,361 ± 0,077	0,328 ± 0,096	>0,05	0,011	>0,05
ХСН без ДЖ						
АО, мм	33,08 ± 5,51	33,44 ± 4,33	34,20 ± 2,94	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	36,00 34,00 41,00	40,00 (38,00; 45,00)	44,00 (44,00; 52,00)	0,043	0,018	>0,05
КДР ЛЖ, мм	52,00 (49,00; 56,00)	57,00 (49,00; 62,00)	58,00 (48,00; 58,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КСР ЛЖ, мм	33,00 (30,00; 36,00)	38,00 (33,00; 43,00)	33,00 (32,00; 48,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КДО ЛЖ, мл	128,14 ± 33,79	144,55 ± 43,54	156,20 ± 72,00	>0,05	>0,05	>0,05
КСО ЛЖ, мл	45,00 (39,00; 60,00)	78,00 (48,00; 107,00)	69,00 (60,00; 109,00)	0,011	>0,05	>0,05
МЖП, мм	10,00 (8,00; 11,00)	9,00 (8,00; 10,00)	10,00 (8,00; 14,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	10,00 (8,00; 11,00)	9,00 (9,00; 11,00)	11,00 (10,0; 13,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	188,00 (158,00; 214,00)	198,00 (169,00; 241,00)	217,00 (188,00; 248,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	97,00 (82,00; 117,00)	100,00 (91,00; 129,00)	115,00 (103,00; 129,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОТ	0,357 ± 0,074	0,353 ± 0,072	0,398 ± 0,135	>0,05	>0,05	>0,05

	Стадия 2А, 1	Стадия 2Б, 2	Стадия 3, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
МК-ПикЕ, м/с	0,76 ± 0,27	0,88 ± 0,44	1,08 ± 0,32	>0,05	0,001	0,005
МК-ПикА, м/с	0,72 ± 0,35	0,77 ± 0,39	0,36 ± 0,44	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	0,82 (0,70; 1,14)	0,83 (0,60; 1,50)	1,00 (0,70; 1,25)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,07 (0,06; 0,08)	0,06 (0,06; 0,07)	0,05 (0,05; 0,06)	>0,05	>0,05	>0,05
Е/е, м/с	10,00 (8,00; 10,00)	10,00 (8,00; 12,00)	9,20 (8,00; 11,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	100,00 (95,00; 110,00)	100,00 (90,00; 120,00)	94,50 (88,00; 110,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,50 (0,50; 0,62)	0,50 (0,40; 0,70)	0,50 (0,30; 0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,45 (0,40; 0,50)	0,50 (0,12; 0,50)	0,40 (0,30; 0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	1,00 (0,80; 1,10)	1,00 (0,80; 1,00)	1,00 (0,90; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	28,00 (25,00; 29,00)	28,00 (25,00; 30,00)	33,00 (30,00; 35,00)	>0,05	0,001	0,001
СДЛА, мм рт ст	27,50 (23,00; 33,00)	31,50 (26,00; 40,00)	42,00 (40,00; 55,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	12,85 (11,00; 15,00)	14,00 (12,00; 17,00)	16,00 (13,70; 17,70)	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
МК-ПикЕ, м/с	0,749 ± 0,272	0,910 ± 0,233	1,114 ± 0,360	>0,05	>0,05	>0,05
МК-ПикА, м/с	0,807 ± 0,272	0,757 ± 0,300	0,500 ± 0,707	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	0,90 (0,70; 1,20)	1,00 (0,70; 1,30)	0,50 (0,30; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,07 (0,07; 0,09)	0,08 (0,07; 0,09)*	0,05 (0,05; 0,06)	>0,05	>0,05	>0,05
Е/е, м/с	9,70 (6,50; 12,25)	10,00 (8,00; 14,00)	13,50 (12,00; 15,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	99,00 (96,00; 118,00)	100,00 (90,00; 111,00)	117,50 (95,00; 140,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,50 (0,40; 1,00)	0,50 (0,50; 0,62)	0,50 (0,30; 0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,80 (0,52; 1,00)	0,30 (0,30; 0,70)	0,40 (0,30; 0,40)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	1,00 (0,50; 1,00)	1,00 (0,71; 1,40)	1,00 (0,80; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	27,00 (24,00; 28,00)	28,00 (24,00; 30,00)	31,00 (26,00; 31,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СДЛА, мм рт ст	26,00 (20,00; 30,00)	32,00 (26,50; 40,00)	53,00 (50,00; 60,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	12,00 (10,00; 13,00)	14,50 (14,00; 22,50)	17,00 (14,00; 20,00)	>0,05	>0,05	>0,05

Продолжение таблицы 2.2

	Стадия 2А, 1	Стадия 2Б, 2	Стадия 3, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
УО, мл	69,50 (60,00; 80,00)	65,00 (48,00;80,00)	56,50 (43,00;70,00)	>0,05	0,032	>0,05
ФВ ЛЖ, %	64,00 (57,00; 70,00)	58,00 (48,00; 65,00)	43,00 (32,00; 52,00)	0,04	0,000	0,001
СтУк, %	33,73± 7,74	29,70 ± 6,70	24,27 ± 7,52	0,012	0,000	0,006
СкФк МК, м/с	0,079 ± 0,015	0,070 ± 0,015	0,067 ± 0,018	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,117 ± 0,019	0,116 ± 0,018	0,101 ± 0,031	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
УО, мл	77,00 (51,00; 87,00)	60,50 (49,00; 75,00)	64,00 (61,00; 79,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ ЛЖ, %	62,00 (56,00; 72,00)	55,00 (44,00; 63,00)	36,50 (33,00; 39,00)	0,033	0,002	>0,05
СтУк, %	32,78 ± 7,49	28,57 ± 8,16	23,32 ± 8,45	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк МК, м/с	0,081 ± 0,013	0,070 ± 0,016	0,068± 0,013	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,124 ± 0,019*	0,117 ± 0,021	0,110 ± 0,024	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 2.3 – Эхокардиографические показатели в зависимости от ФК ХСН и наличия ДЖ

Показатели	ФК2, 1	ФК 3, 2	ФК4, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
АО, мм	33,22 ± 4,44	32,71 ± 4,19	33,68 ± 4,06	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	37,00 (33,00; 43,00)	40,00 (36,00; 45,50)	45,00 (42,00 50,00)	>0,05	0,001	0,017
КДР ЛЖ, мм	52,00 (49,00; 56,00)	53,00 (50,00; 57,50)	56,50 (54,00; 62,00)	>0,05	0,001	0,001
КСР ЛЖ, мм	33,00 (30,00; 36,00)	35,00 (32,00; 39,00)	39,00 (35,00; 45,00)	>0,05	0,001	0,004
КДО ЛЖ, мл	118,51 ± 24,71	131,31 ± 33,26	154,73 ± 37,61	0,043	0,001	0,004
КСО ЛЖ, мл	47,43 (40,00; 60,00)	60,00 (46,50; 70,00)	84,50 (65,00; 100,00)	0,007	0,001	0,000
МЖП, мм	9,50 (8,00; 11,00)	10,00 (9,00; 12,00)	10,00 (8,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 11,00)	9,00 (8,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	182,00 (152,00; 249,00)	199,50 (169,00; 252,00)	213,00 (192,00; 249,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	100,5 (80,00; 123,00)	111,00 (90,50; 133,50)	112,50 (105,00; 130,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОТ	0,37 ± 0,05	0,36 ± 0,07	0,32 ± 0,08	>0,05	0,008	0,006
ХСН без ДЖ						
АО, мм	33,05 ± 5,23	34,23 ± 4,30	31,87 ± 4,54	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	36,00 (34,00; 43,00)	38,50 (37,00 ;41,00)	44,50 (42,00; 48,50)	>0,05	0,002	>0,05
КДР ЛЖ, мм	52,00 (49,00; 56,00)	57,00 (49,00; 63,00)	57,50 (49,00; 58,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КСР ЛЖ, мм	33,00 (30,00; 36,00)	36,00 (32,00; 43,00)	38,50 (32,50; 48,00)	0,010	>0,05	>0,05
КДО ЛЖ, мл	121,35 ± 27,93	146,20 ± 45,19	152,62 ± 56,24	>0,05	>0,05	>0,05
КСО ЛЖ, мл	45,00 (39,00; 56,00)	78,00 (46,50 105,50)	69,50 (61,00;108,00)	0,004	0,042	>0,05
МЖП, мм	10,00 (8,00; 11,00)	9,00 (8,00; 10,00)	10,00 (7,50; 13,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	10,00 (8,00; 11,00)	9,00 (9,00; 10,00)	11,00 (10,00; 13,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	188,00 (158,00; 214,00)	196,00 (169,00; 214,00)	229,00 (188,50; 255,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	97,00 (85,00; 117,00)	99,50 (88,00; 129,00)	122,00 (98,00; 132,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОТ	0,37 ± 0,06	0,34 ± 0,07	0,40 ± 0,11	>0,05	>0,05	>0,05

	ФК 2, 1	ФК 3, 2	ФК 4, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
МК-ПикЕ, м/с	0,78 ± 0,28	0,83 ± 0,37	1,08 ± 0,46	>0,05	0,002	0,005
МК-ПикА, м/с	0,78 ± 0,33	0,74 ± 0,39	0,42 ± 0,41	>0,05	0,028	>0,05
МК Е/А	0,95 (0,70; 1,12)	0,80 (0,70; 1,10)	1,00 (0,80; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,07 (0,06; 0,08)	0,06 (0,06; 0,07)	0,05 (0,05; 0,06)	>0,05	0,015	>0,05
Е/е, м/с	10,00 (8,00; 10,00)	9,50 (8,00; 10,20)	9,60 (8,00; 11,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	98,00 (90,00; 110,00)	100,00 (90,00; 111,00)	99,00 (89,00; 120,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,50 (0,50; 0,64)	0,50 (0,40; 0,70)	0,50 (0,40; 0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,50 (0,40; 0,50)	0,50 (0,26; 0,50)	0,50 (0,30; 0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	1,00 (1,00; 1,15)	1,00 (0,80; 1,00)	1,00 (0,70; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	27,00 (25,00; 28,00)	28,00 (26,00; 29,00)	32,00 (28,00; 35,00)	>0,05	0,001	0,001
СДЛА, мм рт ст	27,00 (22,00; 31,00)	30,00 (26,00; 38,00)	42,00 (35,00; 54,00)	0,001	0,001	0,001
ДЗЛА, мм рт ст	12,00 (11,00; 14,50)	14,00 (12,00; 16,30)	16,00 (12,00; 18,00)	>0,05	0,021	>0,05
ХСН без ДЖ						
МК-ПикЕ, м/с	0,75 ± 0,22	0,87 ± 0,29	1,06 ± 0,30	>0,05	>0,05	>0,05
МК-ПикА, м/с	0,86 ± 0,21	0,66 ± 0,27	0,85 ± 0,62	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	1,00 (0,76; 1,20)	0,95 (0,65; 0,86)	0,75 (0,25; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,08 (0,07; 0,09)	0,08 (0,06; 0,09)*	0,05 (0,05; 0,06)	>0,05	>0,05	>0,05
Е/е, м/с	9,20 (6,20; 12,00)	10,00 (8,00; 14,00)	13,50 (12,00; 15,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	100,00 (96,00; 118,00)	100,00 (90,00; 112,00)	95,00 (80,00; 140,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,47 (0,40; 1,00)	0,56 (0,50; 0,66)	0,55 (0,50; 0,60)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,80 (0,52; 1,00)	0,30 (0,30; 0,70)	0,50 (0,40; 0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	1,00 (0,70; 1,00)	1,00 (0,85; 1,00)	1,00 (0,90; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	27,00 (24,00; 28,00)	28,00 (24,00; 30,00)	29,50 (25,50; 32,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СДЛА, мм рт ст	24,00 (20,00; 30,00)	30,00 (25,00; 36,50)	53,00 (37,00; 65,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	12,00 (10,00; 14,20)	14,50 (14,00; 22,00)	17,00 (14,00; 20,90)	>0,05	>0,05	>0,05

	ФК 2, 1	ФК 3, 2	ФК 4, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
УО, мл	70,00 (60,00; 80,00)	67,00 (50,00; 80,00)	53,00 (40,00; 70,00)	>0,05	0,002	0,025
ФВ ЛЖ, %	63,50 (58,00; 72,00)	60,00 (52,00; 67,00)	47,50 (38,00; 53,00)	0,036	0,001	0,001
СТУк, %	33,80 ± 7,49	31,00 (25,00; 37,00)	23,00 (21,00; 30,00)	>0,05	0,001	0,001
СкФк МК, м/с	0,082 ± 0,015	0,070 ± 0,014	0,067 ± 0,018	0,001	0,001	0,001
СкФк ТК, м/с	0,119 ± 0,020	0,116 ± 0,017	0,105 ± 0,029	>0,05	0,006	>0,05
ХСН без ДЖ						
УО, мл	70,00 (52,50; 81,50)	61,50 (50,00; 80,00)	64,00 (55,00; 80,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ ЛЖ, %	63,00 (58,00; 72,00)	56,00 (44,00; 64,00)	37,00 (34,00; 46,00)	0,008	0,001	>0,05
СТУк, %	33,48 ± 6,85	29,11 8,26	23,00 (21,00; 24,00)	>0,05	0,027	>0,05
СкФк МК, м/с	0,082 ± 0,011	0,070 ± 0,016	0,067 ± 0,013	0,002	0,018	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,125 ± 0,019	0,119 ± 0,020	0,107 ± 0,023	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 2.4 – Показатели эхокардиографии в зависимости от пола и наличия ДЖ

Группы Показатели	М без ДЖ, N=30	М с ДЖ, N=53	Ж без ДЖ, N=51	Ж с ДЖ, N=160	Достоверность различий, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
АО, мм	34,73± 3,82	34,89± 4,16	32,68± 5,15	32,49 ±4,12	>0,05	>0,05	>0,05	0,001
ПЗР ЛП, мм	39,50 (36,00; 45,00)	44,50 (39,50; 51,50)	38,00 (34,00; 43,00)	39,00 (34,00; 45,00)	0,025	>0,05	>0,05	0,001
КДР ЛЖ, мм	57,50 (54,00; 62,00)	58,00 (54,00; 61,50)	51,00 (48,00; 57,00)	52,00 (50,00; 56,00)	0,05	>0,05	0,003	0,001
КСР ЛЖ, мм	35,50 (33,00; 42,00)	38,50 (34,50; 41,50)	33,00 (31,00; 39,00)	34,00 (31,00; 37,50)	>0,05	>0,05	>0,05	0,004
КДО ЛЖ, мл	150,12 ±39,52	146,07± 37,70	128,13± 40,80	127,20± 31,50	>0,05	>0,05	0,015	0,001
КСО ЛЖ, мл	60,00 (50,00; 100,00)	69,00 (55,00; 90,00)	48,00 (40,00; 78,00)	56,00 (44,00; 70,00)	>0,05	>0,05	>0,05	0,038
МЖП, мм	10,00 (8,00; 12,00)	11,00 (9,00; 12,25)	9,00 (8,00; 10,00)	10,00 (8,00; 11,00)	>0,05	>0,05	>0,05	0,002
ЗСЛЖ, мм	10,00 (10,00; 11,00)	10,00 (9,00; 11,05)	9,00 (8,00; 11,00)	10,00 (9,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	222,50 (192,00; 264,00)	249,00 (192,50; 279,50)	182,00 (148,00; 214,00)	187,50 (153,00; 232,50)	>0,05	>0,05	>0,05	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	107,00 (95,00; 129,00)	120,50 (100,00; 137,50)	97,00 (82,00; 117,00)	105,50 (87,00; 126,50)	>0,05	>0,05	0,001	0,004
ИОТ	0,356 ± 0,075	0,353± 0,085	0,363 ± 0,078	0,363 ± 0,068	>0,05	>0,05	0,027	>0,05
МК-ПикЕ, м/с	0,711 ±0,178	0,821 ±0,239	0,902 ± 0,297	0,870 ± 0,391	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
МК-ПикА, м/с	0,863 ± 0,228	0,734 ±0,411	0,741 ±0,321	0,727 ± 0,372	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	0,90 (0,75; 1,10)	0,80 (0,70; 1,00)	1,00 (0,70; 1,30)	0,90 (0,70; 1,20)	>0,05	0,039	>0,05	>0,05
Е`	0,08 (0,07; 0,08)	0,06 (0,06; 0,07)	0,08 (0,06; 0,09)	0,07 (0,06; 0,08)	>0,05	0,026	>0,05	>0,05
Е/е, м/с	9,70 (7,20; 12,00)	10,00 (8,00; 11,50)	10,00 (8,00; 14,00)	9,55 (8,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	101,00 (96,00; 110,00)	100,00 (98,00; 112,00)	99,00 (95,00; 118,00)	100,00 (89,00; 110,00)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,75 (0,50; 1,00)	0,50 (0,50; 0,55)	0,50 (0,42; 0,66)	0,50 (0,40; 0,70)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,65 (0,30; 1,00)	0,75 (0,50; 1,00)	0,60 (0,45; 0,70)	0,50 (0,40; 0,50)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	1,00 (1,00; 1,50)	1,00 (0,80; 1,00)	1,00 (0,85; 1,00)	1,00(0,70; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	28,00 (26,00; 29,00)	30,00 (28,00; 33,00)	27,00 (24,00; 28,00)	28,00 (25,00; 29,00)	0,022	>0,05	>0,05	0,001
СДЛА, мм рт ст	26,00 (20,00; 30,00)	30,00 (25,00; 40,00)	30,00 (24,00; 40,00)	30,00 (26,00; 39,00)	0,017	>0,05	0,049	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	12,00 (10,00; 14,50)	13,35 (12,00; 14,30)	14,00 (12,50; 19,85)	14,00 (12,00; 16,40)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Продолжение таблицы 2.4

Группы Показатели	М без ДЖ, N=30	М с ДЖ, N=53	Ж без ДЖ, N=51	Ж с ДЖ, N=160	Достоверность различий, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
УО, мл	65,00 (58,00; 85,00)	67,00 (48,00; 82,00)	62,50 (49,50; 80,00)	66,50 (52,00; 80,00)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ ЛЖ, %	58,00 (55,00; 64,00)	55,50 (43,50; 64,50)	60,00 (49,00; 71,00)	60,00 (52,00; 68,00)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
СтУк, %	30,85 ±7, 13	28,57± 7,38	30,80 ±8,31	31,71 ±7,98	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк МК, м/с	0,081 ±0,014	0,074 ±0,016	0,073 ±0,015	0,074 ±0,016	>0,05	>0,05	0,029	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,128 ±0,017	0,114 ±0,023	0,117 ±0,021	0,115 ±0,021	0,014	>0,05	0,014	>0,05

Таблица 2.5 – Эхокардиографические показатели в зависимости от возраста и наличия ДЖ

Показатели	45-64 года, 1	65-74 года, 2	75 лет и старше, 3	Достоверность различий, p		
				1-2	1-3	2-3
ХСН с ДЖ						
	N=10	N=104	N=99			
АО, мм	33,90 ±5,02	33,38 ± 4,57	32,56 ± 3,76	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	33,00 (30,00; 38,00)	40,00 (36,00; 46,00)	41,00 (35,00; 47,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КДР ЛЖ, мм	58,00 (51,00; 62,00)	53,00 (50,00; 56,00)	54,00 (51,00; 58,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КСР ЛЖ, мм	37,00 (31,00 ; 49,00)	34,00 (31,00; 37,50)	36,00 (33,00; 39,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КДО ЛЖ, мл	144,55 ± 33,51	129,43 ±33,38	132,44 ±34,38	>0,05	>0,05	>0,05
КСО ЛЖ, мл	67,50 (50,00; 91,50)	55,00 (44,00; 70,00)	61,90 (45,00; 71,00)	>0,05	>0,05	>0,05
МЖП, мм	10,00 (8,00; 12,00)	10,00 (9,00; 11,10)	10,00 (9,00; 11,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	9,50 (9,00; 10,00)	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 11,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	192,50 (176,00; 254,00)	200,00 (169,50; 248,50)	200,00 (164,00; 249,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	104,00 (95,00; 134,00)	109,50 (92,00; 128,50)	110,00 (89,00; 130,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОТ	0,320 ± 0,071	0,371 ± 0,077	0,356 ±0,067	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
	N=11	N=42	N=28			
АО, мм	31,27 ± 3,52	33,78 ± 5,41	33,80 ±4,17	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	38,00 (34,00; 40,00)	38,00 (35,00; 44,00)	40,00 (37,00; 43,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КДР ЛЖ, мм	57,00 (50,00; 63,00)	53,00 (50,00; 57,00)	55,00 (48,00; 61,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КСР ЛЖ, мм	34,00 (30,00; 43,00)	33,00 (30,00; 36,00)	38,00 (33,00; 40,00)	>0,05	>0,05	>0,05
КДО ЛЖ, мл	147,44 ±50,55	134,91 ±35,73	132,80 ± 46,29	>0,05	>0,05	>0,05
КСО ЛЖ, мл	70,00 (55,00; 85,00)	50,00 (40,00; 78,00)	62,00 (40,00; 91,00)	>0,05	>0,05	>0,05
МЖП, мм	9,00 (7,00; 10,00)	10,00 (8,00; 11,00)	9,00 (9,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	9,00 (8,00; 10,00)	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	187,00 (158,00; 231,00)	210,00 (181,00; 241,00)	188,00 (160,00; 222,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	97,00 (87,00; 107,00)	106,00 (89,00; 126,00)	96,00 (90,00; 129,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОТ	0,326 ±0,064	0,373 ± 0,075	0,358 ±0,082	>0,05	>0,05	>0,05

	45-64 года, 1	65-74 года, 2	75 лет и старше, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
МК-ПикЕ, м/с	0,878 ± 0,313	0,869 ± 0,337	0,844 ± 0,428	>0,05	>0,05	>0,05
МК-ПикА, м/с	0,660 ± 0,384	0,738 ± 0,414	0,724 ± 0,340	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	1,00 (0,63; 1,00)	0,82 (0,71; 1,10)	0,80 (0,70; 1,12)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,06 (0,05; 0,07)	0,06 (0,06; 0,08)	0,07 (0,06; 0,07)	>0,05	>0,05	>0,05
Е/е, м/с	8,50 (7,00; 10,00)	10,00 (8,00; 11,00)	10,000 (9,00; 12,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	89,00 (80,00; 112,00)	100,00 (80,00; 110,00)	100,00 (96,00; 111,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,48 (0,40; 1,00)	0,50 (0,40; 0,70)	0,51 (0,50; 0,80)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,50 (0,45; 0,70)	0,50 (0,40; 0,50)	0,50 (0,40; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	0,80 (0,70; 1,10)	1,00 (0,80; 1,00)	1,00 (0,80; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	28,00 (24,00; 29,00)	28,00 (26,00; 31,00)	28,00 (26,00; 29,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СДЛА, мм рт ст	30,00 (24,50; 40,00)	30,00 (23,00; 37,00)	30,00 (26,00; 45,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	12,00 (11,20; 20,00)	13,00 (11,00; 16,80)	14,00 (12,00; 16,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
МК-ПикЕ, м/с	0,773 ± 0,209	0,780 ± 0,251	0,938 ± 0,311	>0,05	>0,05	>0,05
МК-ПикА, м/с	0,752 ± 0,124	0,804 ± 0,199	0,782 ± 0,444	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	1,00 (1,00; 1,23)	0,92 (0,74; 1,13)	0,79 (0,55; 1,30)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,07 (0,07; 0,09)	0,08 (0,06; 0,09)	0,08 (0,07; 0,09)	>0,05	>0,05	>0,05
Е/е, м/с	9,20 (7,70; 10,70)	11,00 (7,00; 13,00)	10,00 (9,00; 13,25)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	118,00 (110,00; 126,00)	100,00 (96,00; 104,00)	99,00 (89,50; 111,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,45 (0,38; 0,50)	0,60 (0,50; 1,00)	0,62 (0,50; 0,70)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,57 (0,45; 0,70)	0,80 (0,45; 1,00)	0,50 (0,40; 0,55)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	0,71 (0,70; 1,00)	1,00 (0,80; 1,00)	0,80 (0,80; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	28,00 (24,00; 30,00)	27,00 (24,00; 28,00)**	28,00 (24,00; 28,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СДЛА, мм рт ст	26,50 (17,00; 30,00)	25,00 (20,00; 34,00)	30,00 (29,00; 40,00)	>0,05	>0,05	0,022
ДЗЛА, мм рт ст	14,00 (14,00; 18,00)	12,00 (10,50; 14,50)	14,00 (14,00; 19,70)	>0,05	>0,05	>0,05
Примечание – различия между подгруппами с ДЖ и без ДЖ обозначены: ** – при р < 0,01						

	45-64 года, 1	65-74 года, 2	75 лет и старше, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
УО, мл	69,00 (50,00; 91,00)	64,00 (48,00; 80,00)	69,00 (52,00; 80,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ ЛЖ, %	47,00 (42,00; 60,00)	60,00 (52,00; 68,00)	60,00 (52,00; 80,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СТУк, %	28,87 ± 8,00	31,44 ± 8,41	30,69 ± 7,47	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк МК, м/с	0,081 ± 0,012	0,076 ± 0,016	0,073 ± 0,017	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,121 ± 0,014-	0,114 ± 0,024	0,116 ± 0,018	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
УО, мл	57,50 (49,00; 62,00)	72,00 (54,00; 87,00)	62,50 (49,50; 80,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ ЛЖ, %	61,00 (49,00; 62,00)	61,00 (56,00; 73,00)	55,50 (44,00; 61,00)	>0,05	>0,05	>0,05
СТУк, %	29,70 ± 7,79	32,84 ± 8,27	28,28 ± 6,73	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк МК, м/с	0,072 ± 0,013	0,078 ± 0,014	0,074 ± 0,017	>0,05	>0,05	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,117 ± 0,022	0,123 ± 0,019	0,120 ± 0,22	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 2.6 – Эхокардиографические показатели в зависимости от ФВ ЛЖ и наличия ДЖ

Показатели	ХСНсФВ, 1	ХСНпФВ, 2	ХСНнФВ, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
АО, мм	32,60 ± 4,18	33,31 ± 3,75	34,81 ± 4,76	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	39,00 (34,00; 45,00)	44,00 (40,00; 48,00)	45,50 (39,50; 51,00)	0,005	0,032	>0,05
КДР ЛЖ, мм	52,00 (49,00; 55,00)	56,50 (53,50; 60,50)	63,50 (56,50; 65,00)	0,001	0,001	>0,05
КСР ЛЖ, мм	34,00 (30,50; 36,00)	40,00 (38,00; 44,50)	45,50 (42,00; 51,00)	0,001	0,001	>0,05
КДО ЛЖ, мл	124,93 ± 28,30	149,63 ± 32,24	169,20 ± 47,35	0,001	0,004	>0,05
КСО ЛЖ, мл	50,86 (40,00; 65,90)	73,00 (61,00; 91,00)	91,50 (75,00; 129,00)	0,001	0,001	>0,05
МЖП, мм	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (8,00; 11,00)	8,50 (7,50; 11,75)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	10,00 (9,00; 11,00)	9,00 (8,00; 10,00)	8,00 (7,50; 9,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	105,00 (87,50; 124,00)	116,00 (94,00; 134,50)	112,50 (97,00; 133,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	188,00 (163,00; 234,00)	213,00 (177,50; 263,00)	214,00 (179,50; 263,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОТ	0,375 ± 0,06	0,32 ± 0,08	0,29 ± 0,09	0,001	0,001	>0,05
ХСН без ДЖ						
АО, мм	33,36 ± 4,71	34,50 ± 3,39	32,90 ± 6,23	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ЛП, мм	37,00 (34,00; 41,00)	44,00 (37,00; 45,00)	43,00 (28,00; 46,00)	0,009	0,003	>0,05
КДР ЛЖ, мм	51,00 (48,90; 57,00)	59,50 (55,00; 62,00)	63,00 (58,00; 65,00)	>0,05	0,009	>0,05
КСР ЛЖ, мм	33,00 (30,00; 36,00)	40,00 (38,00; 45,00)	48,00 (42,00; 54,00)	0,027	0,000	>0,05
КДО ЛЖ, мл	125,64 ± 31,21	158,83 ± 44,33	174,36 ± 55,96	>0,05	0,034	>0,05
КСО ЛЖ, мл	48,00 (40,00; 68,00)	91,00 (62,00; 104,00)	107,00 (69,00; 149,00)	0,001	0,003	>0,05
МЖП, мм	10,00 (8,00; 11,00)	9,00 (9,00; 13,00)	8,00 (7,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ЗСЛЖ, мм	10,00 (9,00; 11,00)	10,50 (9,00; 13,00)	10,00 (8,00; 10,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ММЛЖ, г	188,00 (158,00; 222,00)	230,00 (198,00; 262,00)	198,00 (170,00; 258,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	98,00 (83,00; 117,00)	121,00 (97,00; 142,00)	103,00 (93,00; 141,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОТ	0,368 ± 0,067	0,325 ± 0,083	0,32 ± 0,10	>0,05	>0,05	>0,05

Продолжение таблицы 2.6

	ХСНсФВ, 1	ХСНпФВ, 2	ХСНнФВ, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
МК-ПикЕ, м/с	0,80 ± 0,37	0,84±0,33	0,98 ± 0,31	>0,05	0,016	>0,05
МК-ПикА, м/с	0,72 ± 0,38	0,725 ±0,381	0,46 ± 0,44	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	0,81 (0,70; 1,10)	1,00 (0,80;1,00)	0,90 (0,37; 1,80)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,06 (0,06; 0,08)	0,06 (0,06;0,07)	0,05 (0,05; 0,07)	>0,05	>0,05	>0,05
Е/е, м/с	10,00 (8,00; 10,00)	10,00 (8,00; 12,00)	13,00 (8,00; 16,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	99,00 (90,00; 110,00)	100,00 (85,00; 126,00)	110,00 (100,00; 135,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,50 (0,40; 0,70)	0,44 (0,40; 0,44)	0,70 (0,50; 0,80)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,50 (0,40; 0,50)	0,12 (0,12; 0,30)	0,45 (0,45;0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	1,00 (0,80; 1,00)	1,00 (0,80; 1,00)	1,00 (0,70; 1,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	28,00 (26,00; 29,00)	30,00 (26,00; 33,00)	32,50 (29,50; 34,50)	>0,05	0,003	>0,05
СДЛА, мм рт ст	29,00 (24,00; 36,00)	40,00 (30,00; 48,00)	40,00 (30,00;50,00)	0,004	0,002	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	13,00 (11,20; 16,00)	14,50 (13,00; 18,00)	15,70 (14,30; 17,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ХСН без ДЖ						
МК-ПикЕ, м/с	0,78 ± 0,23	1,03 ± 0,30	1,04 ± 0,37	>0,05	>0,05	>0,05
МК-ПикА, м/с	0,81 ± 0,26	0,95 ± 0,35	0,46 ± 0,43	>0,05	>0,05	>0,05
МК Е/А	1,00 (0,75; 1,20)	1,05 (0,50; 1,60)	0,75 (0,6; 1,20)	>0,05	>0,05	>0,05
Е`	0,08 (0,07; 0,09)	0,09 (0,08;0,09)	0,07 (0,06; 0,07)	>0,05	>0,05	>0,05
Е/е, м/с	10,00 (7,50; 12,00)	14,00 (12,00; 14,00)	14,00 (12,00; 16,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР ЛЖ, мс	100,00 (96,00; 112,00)	110,00 (100,00; 110,00)	95,00 (90,00; 126,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикЕ, м/с	0,50 (0,42; 0,81)	0,50 (0,50; 0,60)	0,70 (0,60; 0,70)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК-ПикА, м/с	0,52 (0,30; 1,00)	0,70 (0,60;0,70)	0,40 (0,30; 0,40)	>0,05	>0,05	>0,05
ТК Е/А	1,00 (0,80; 1,00)	0,8 (0,70;1,0)	1,00 (0,90; 1,10)	>0,05	>0,05	>0,05
ПЗР ПЖ, мм	27,00 (24,00; 28,00)	29,50 (28,00; 32,00)	30,00 (26,00; 31,00)	0,027	>0,05	>0,05
СДЛА, мм рт ст	26,50 (21,00; 30,00)	37,00 (36,00; 59,00)	39,00 (30,00; 53,00)	>0,05	0,001	>0,05
ДЗЛА, мм рт ст	13,50 (10,00;14,20)	22,50 (19,85; 27,50)	21,45 (18,95; 22,25)	0,044	0,008	>0,05

Продолжение таблицы 2.6

	ХСНсФВ, 1	ХСНпФВ, 2	ХСНнФВ, 3	Достоверность различий, р		
				1-2	1-3	2-3
ХСН и ДЖ						
УО, мл	70,00 (60,00; 81,00)	51,00 (45,00; 70,00)	43,00 (33,00; 67,00)	0,001	0,001	0,001
ФВ ЛЖ, %	62,00 (58,00; 70,00)	44,50 (42,50; 48,00)	33,00 (23,50; 36,50)	0,001	0,001	0,001
СТУк, %	33,36 ± 7,28	23,21 ± 2,09	20,36 ± 6,08	0,001	0,001	0,001
СкФк МК, м/с	0,079 ± 0,015	0,063 ± 0,013	0,060 ± 0,014	0,001	0,001	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,119 ± 0,017	0,104 ± 0,027	0,100 ± 0,024	0,042	0,001	>0,05
ХСН без ДЖ						
УО, мл	70,00 (54,00; 81,50)	85,00 (40,00; 90,00)	55,00 (49,00; 62,00)	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ ЛЖ, %	62,00 (57,00; 71,00)	44,50 (44,00; 46,00)	35,50 (34,00; 38,00)	0,001	0,001	>0,05
СТУк, %	33,42 ± 6,29	22,25 ± 2,06	19,44 ± 2,74	0,036	0,001	>0,05
СкФк МК, м/с	0,080 ± 0,013	0,060 ± 0,017	0,061 ± 0,009	>0,05	0,001	>0,05
СкФк ТК, м/с	0,124 ± 0,019	0,104 ± 0,021	0,111 ± 0,021	>0,05	>0,05	>0,05

Приложение 3

Таблица 3.1 – Факторный анализ для пациентов с ГБ при стаже 6-10 лет

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	7,423375	19,03430	7,42338	19,03430
2	4,731596	12,13230	12,15497	31,16659
3	3,771930	9,67161	15,92690	40,83821
4	2,860506	7,33463	18,78741	48,17284
5	2,285280	5,85969	21,07269	54,03253

Таблица 3.2 – Факторные нагрузки для пациентов с ГБ при стаже 6-10 лет

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Т6М	-0,754898	0,046165	0,166894	0,036584	-0,085417
ОА	0,868377	0,095871	-0,106814	-0,084833	-0,127727
ФА	0,815817	0,058127	0,038276	0,064756	-0,172020
ПА	0,855944	0,089742	-0,010907	-0,025896	-0,207454
СМ	0,841118	0,051726	0,098199	-0,009866	0,066919
ПС	0,886069	0,056812	0,005892	-0,006817	0,007804
СА	0,963911	0,079870	0,003557	-0,013949	-0,101109
RVС	-0,086822	-0,908695	-0,166454	-0,080184	-0,063234
HGB	-0,099915	-0,766990	-0,145101	-0,298000	0,298879
HCT	-0,053265	-0,803678	-0,216427	0,012857	0,232033
Fe	-0,039549	-0,109549	0,053560	-0,811557	-0,104119
KCP	0,136153	0,079360	0,720525	-0,210370	-0,222810
ФВ сим	-0,092259	-0,133058	-0,785676	0,223998	0,028103
КНТЖ	0,023345	-0,152208	-0,010826	-0,856145	0,093118

Таблица 3.3 – Факторный анализ для пациентов с ГБ при стаже 11-15 лет

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	7,265653	17,29917	7,26565	17,29917
2	4,362746	10,38749	11,62840	27,68666
3	3,396562	8,08705	15,02496	35,77372
4	2,868054	6,82870	17,89301	42,60242
5	2,434970	5,79755	20,32798	48,39996

Таблица 3.4 – Факторные нагрузки для пациентов с ГБ при стаже 11-15 лет

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
ОА	0,854752	0,005344	0,172639	-0,136463	-0,131860
ФА	0,718416	-0,061882	0,215448	-0,171658	-0,250776
ПА	0,836436	0,081642	0,190710	-0,082894	-0,113206
СМ	0,809832	0,015803	0,021257	-0,099300	-0,011468
ПС	0,883483	0,014032	-0,060868	-0,169179	-0,103041
СА	0,949047	0,012716	0,122190	-0,154718	-0,144697

Продолжение таблицы 3.4

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
HGB	-0,135142	-0,045440	-0,827656	0,356249	-0,020594
HCT	-0,022734	-0,120656	-0,750758	0,516095	0,028578
Fe	-0,089023	-0,063028	-0,720793	-0,109662	-0,304899
КНТЖ	-0,156969	-0,025857	-0,745978	-0,206890	-0,073354
КДР	0,039664	0,766354	0,106150	0,063148	0,330708
КСР	-0,046071	0,716835	-0,084185	-0,075614	0,178295
ФВ сим	-0,075262	-0,800331	-0,104159	0,018475	-0,194547

Таблица 3.5 – Факторный анализ для пациентов с ГБ при стаже более 15 лет

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	7,313491	17,41307	7,31349	17,41307
2	4,763311	11,34122	12,07680	28,75429
3	3,298760	7,85419	15,37556	36,60848
4	2,928448	6,97250	18,30401	43,58098
5	2,420216	5,76242	20,72423	49,34340

Таблица 3.6 – Факторные нагрузки для пациентов с ГБ при стаже более 15 лет

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
T6M	-0,771679	0,042083	0,094913	0,098982	0,025121
ШОКС	0,712795	0,009960	-0,042459	-0,087185	0,017120
ОА	0,898527	-0,045699	-0,007919	0,047404	0,085413
ФА	0,869542	-0,009687	-0,004921	-0,033112	0,013594
ПА	0,802886	0,008179	0,032180	0,029880	0,170539
СМ	0,751135	-0,014063	-0,019693	-0,017036	0,053098
ПС	0,742004	0,029045	0,017683	-0,053814	0,061525
ОА	0,957002	-0,006906	0,005292	-0,005484	0,092965
RBC	-0,117963	0,112494	0,810009	-0,352764	0,117397
HGB	-0,137982	0,000084	0,814812	0,352018	0,013768
HCT	-0,087070	0,057985	0,894895	0,099670	0,016450
МСН	-0,017000	-0,077336	-0,064292	0,892369	-0,107009
КСР	0,044744	-0,789313	-0,017846	0,207579	0,102909
ФВ ЛЖ	-0,006945	0,743405	0,047456	-0,102685	-0,102252

Таблица 3.7 – Факторный анализ для пациентов с СД2 при стаже 6-10 лет

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	8,921069	23,47650	8,92107	23,47650
2	4,541444	11,95117	13,46251	5,42766
3	3,322857	8,74436	16,78537	44,17202
4	2,851501	7,50395	19,63687	51,67597
5	2,575802	6,77843	22,21267	58,45440

Таблица 3.8 – Факторные нагрузки для пациентов с СД2 при стаже 6-10 лет

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Т6М	-0,840787	0,019964	-0,149581	0,063976	-0,071169
ШОКС	0,777237	-0,020469	0,136348	-0,336514	-0,075050
ОА	0,926713	0,001833	0,031462	0,056262	-0,048936
ФА	0,857787	0,012460	-0,017124	0,073001	0,129013
ПА	0,939622	0,103645	-0,034105	0,051777	0,010123
СМ	0,817099	-0,128147	-0,074535	0,054735	-0,159350
ПС	0,928118	-0,018010	-0,049489	0,001292	0,029931
СА	0,969467	-0,002273	-0,030556	0,049370	-0,002573
МСV	0,000643	0,028910	-0,828492	0,043674	-0,084630
МСН	-0,150010	-0,048435	-0,801078	-0,137922	0,045324
ПЗР ЛП	0,136212	0,708423	0,182886	0,022685	-0,249157
ФВ ЛЖ	0,043847	-0,869381	0,012197	0,005937	0,153631
СДЛА	-0,020573	0,778695	0,005958	-0,014071	-0,396897

Таблица 3.9 – Факторный анализ для пациентов с СД2 при стаже 11-15 лет

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	8,304152	21,29270	8,30415	21,29270
2	5,205418	13,34723	13,50957	34,63992
3	4,278439	10,97036	17,78801	45,61028
4	3,366828	8,63289	21,15484	54,24317
5	2,999375	7,69071	24,15421	61,93388

Таблица 3.10 – Факторные нагрузки для пациентов с СД2 при стаже 11-15 лет

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
ОА	-0,855698	-0,004872	0,051123	0,014766	0,235400
ФА	-0,845971	0,041374	-0,275325	-0,038379	0,065123
ПА	-0,818243	0,015936	0,139371	-0,079720	-0,177284
СМ	-0,797295	0,287394	0,077491	0,252797	-0,125317
ПС	-0,780482	0,062133	0,146688	0,187421	-0,135092
СА	-0,955842	0,075477	0,036174	0,068319	-0,031620
RBC	-0,128122	0,787200	-0,304917	0,115211	-0,124221
HGB	0,007822	0,735054	0,390299	-0,237063	0,171211
HCT	-0,031976	0,836227	0,235872	0,140921	-0,190523
RDW%	-0,066357	0,057849	-0,788460	0,226137	-0,234868
КНТЖ	0,335844	0,108256	0,111617	-0,296082	0,728303
ИММЛЖ	0,017519	0,739775	-0,049941	-0,143669	0,270486
ОТТ	-0,100476	0,136091	0,757040	0,160154	-0,174132
ФВ ЛЖ	0,049537	-0,212094	0,717288	0,091843	-0,268142

Таблица 3.10 – Факторный анализ для пациентов с СД2 при стаже более 15 лет

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	8,997369	35,98948	8,99737	35,9895
2	6,708070	26,83228	15,70544	62,8218
3	4,813074	19,25230	20,51851	82,0741
4	3,053962	12,21585	23,57247	94,2899
5	1,427525	4,71010	25,00000	99,0000

Таблица 3.11 – Факторные нагрузки для пациентов с СД2 при стаже более 15 лет

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
ШОКС	0,853694	-0,498111	0,142112	0,012292	0,052394
ОА	0,859028	-0,458344	-0,058023	0,161626	-0,150003
ФА	0,971809	0,194849	-0,041226	0,059490	0,111280
СМ	0,482887	-0,099463	0,278856	-0,822750	-0,047420
ПС	0,746369	-0,140627	0,266541	-0,054134	-0,590917
СА	0,995217	0,017958	0,047245	-0,063076	0,054858
Тревога	-0,237162	0,922368	-0,172806	-0,152240	0,199881
RBC	-0,033081	0,064328	-0,925497	0,133996	0,346798
HGB	0,219706	0,724543	-0,515532	0,187475	0,354748
MCV	0,845783	0,435379	-0,036404	0,162598	-0,259486
MCH	0,314685	0,933542	0,156157	-0,011768	0,070351
MCHC	-0,473361	0,075645	0,348429	-0,804837	0,032281
Fe	-0,392137	0,053772	-0,125768	-0,846730	0,332518
вчСРБ	0,009969	-0,909423	0,045496	0,288351	-0,296030
TRF	0,339922	-0,897881	-0,013492	-0,112303	0,255870
ПЗР ЛП	0,054260	-0,351407	0,926659	0,109696	0,053287
ИММЛЖ	0,107873	-0,095681	0,530477	0,121204	-0,826506
ФВ ЛЖ	-0,512204	-0,196806	0,112962	0,788012	0,255327
ПЗР ПЖ	0,944511	-0,162613	-0,221390	-0,121279	-0,133171
СДЛА	-0,025976	0,511420	0,829109	-0,145417	-0,170899

Таблица 3.12 – Факторный анализ для пациентов с ХСН 2 ФК

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	6,468299	16,58538	6,46830	16,58538
2	3,550359	9,10348	10,01866	25,68886
3	2,834980	7,26918	12,85364	32,95804
4	2,420811	6,20721	15,27445	39,16525
5	2,091056	5,36168	17,36550	44,52693

Таблица 3.13 – Факторные нагрузки для пациентов с ХСН 2 ФК

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
ОА	0,880694	0,118091	0,048422	-0,116583	0,020299
ФА	0,781714	0,142140	0,148768	-0,271202	0,010456
ПА	0,795674	0,255312	0,069936	-0,126729	-0,198266
СМ	0,741376	-0,014908	-0,108983	0,286836	0,042132
ПС	0,813124	0,068221	-0,072477	0,083767	0,086695
СА	0,962259	0,143134	0,028916	-0,050429	-0,015556
Депрессия	0,757242	0,149856	0,077767	-0,096550	0,169248
RBC	-0,106795	-0,832126	0,393398	-0,069125	0,152895
HGB	-0,170443	-0,889114	-0,140677	-0,101184	0,088794
HCT	-0,123098	-0,879188	-0,052631	-0,313681	0,053333
MCV	0,008966	0,044493	-0,719541	-0,350395	-0,166676
MCH	-0,064516	0,007627	-0,821722	-0,130144	-0,065217
ИММЛЖ	0,020975	-0,099030	-0,101953	0,062716	-0,700054

Таблица 3.14 – Факторный анализ для пациентов с ХСН 3 ФК

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	5,576529	14,29879	5,57653	14,29879
2	3,528720	9,04800	9,10525	23,34679
3	3,084660	7,90938	12,18991	31,25618
4	2,809109	7,20284	14,99902	38,45902
5	2,175720	5,57877	17,17474	44,03779

Таблица 3.15 – Факторные нагрузки для пациентов с ХСН 3 ФК

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
ОА	-0,813892	0,077845	0,023749	0,011497	0,200358
ФА	-0,826202	-0,091659	0,056249	0,098133	0,075538
ПА	-0,777949	0,075718	0,124835	0,082577	-0,032217
СМ	-0,742227	-0,095034	0,110362	-0,082485	0,133982
ПС	-0,787006	0,138385	-0,073735	-0,141825	0,102335
СА	-0,967021	0,031647	0,053910	-0,003986	0,113835
HGB	0,106506	0,719706	0,012997	0,138676	-0,537153
MCV	-0,052866	-0,023102	-0,721772	-0,187879	-0,405231
MCH	-0,057948	0,128175	-0,817310	-0,223233	-0,285513
Fe	0,042920	0,845214	-0,057825	0,036892	0,067488
КНТЖ	0,134675	0,834182	-0,221415	0,025798	0,076765
СДЛА	0,013256	-0,131691	-0,086743	0,764058	0,049610

Таблица 3.16 – Факторный анализ для пациентов с ХСН 4 ФК

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	4,949970	12,69223	4,94997	12,69223
2	4,689321	12,02390	9,63929	24,71613
3	3,851023	9,87442	13,49031	34,59055
4	3,246103	8,32334	16,73642	42,91389
5	2,654256	6,80578	19,39067	49,71967

Таблица 3.17 – Факторные нагрузки для пациентов с ХСН 4 ФК

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
ОА	0,757517	-0,079844	0,109501	0,087223	0,033079
ПА	0,768456	0,179074	-0,041033	-0,049281	0,177093
СМ	0,744978	0,009685	0,034783	-0,032834	-0,091585
ПС	0,780381	-0,271414	0,084299	0,050363	-0,019473
СА	0,979814	-0,074992	0,011210	0,032065	0,027401
RBC	-0,025609	-0,071014	0,077232	-0,951781	0,011303
НСТ	0,098288	0,107225	0,206391	-0,768528	-0,309575
МСНС	-0,122315	0,726455	0,036899	0,367548	-0,047794
Fe	0,058254	0,809186	0,201459	-0,064950	0,286679
КНТЖ	0,064380	0,887752	0,116279	-0,062504	0,069836
ФВ ЛЖ	0,309700	-0,070770	-0,708784	0,220420	-0,213777
ТДСМ МК	-0,048866	-0,146930	-0,737590	-0,049464	-0,206454
ТДСМ ТК	0,095443	0,086789	-0,781062	0,005161	0,005309

Таблица 3.18 – Факторный анализ для пациентов в возрасте 45-59 лет

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	11,52949	34,93784	11,52949	34,93784
2	4,86876	14,75381	16,39825	49,69166
3	4,32468	13,10509	20,72292	62,79674
4	3,65662	11,08066	24,37954	73,87740
5	2,98755	9,05319	27,36709	82,93059

Таблица 3.19 – Факторные нагрузки для пациентов в возрасте 45-59

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Т6М	-0,704021	0,335757	0,289871	-0,302342	0,005015
ШОКС	0,796917	0,307913	0,369847	0,113432	-0,175041
ОА	0,870120	0,271740	0,051816	0,054705	0,355141
ПА	0,773618	0,024526	0,440684	-0,365446	0,122785
СМ	0,852170	0,016282	-0,012165	0,127647	0,085116
СА	0,855692	0,261648	0,382314	-0,139657	0,158031
Тревога	0,008535	-0,234316	-0,076610	0,789278	0,333983

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Депрессия	0,056178	-0,137245	0,877848	0,217959	-0,128347
RBC	0,326864	0,890241	0,034253	-0,195182	0,107835
HGB	0,478716	0,738087	0,060758	0,017326	-0,231628
HCT	0,204665	0,903438	-0,034315	0,218586	-0,161350
MCHC	-0,010528	-0,764792	0,052714	0,021544	-0,038367
RDW%	0,248876	-0,105318	0,012803	0,014086	0,828120
Fe	0,758748	0,130996	0,607088	-0,163580	0,050659
TRF	0,061146	0,000664	0,089235	-0,774267	0,124029
КНТЖ	0,734084	0,146882	0,606908	0,181802	0,013232
ИММЛЖ	0,764557	0,304413	-0,324393	0,269302	0,186700
ОТТ	0,005327	-0,088014	-0,861432	-0,211915	-0,071491
УО	0,362877	-0,234679	0,163803	0,296661	0,711009
ПЗР ПЖ	0,398110	-0,000312	-0,174638	-0,841460	0,173301
МК Е/А	-0,745180	0,334336	0,099552	0,134024	0,152677
ВИР	0,261158	0,252211	0,187159	0,770490	0,136609
СДЛА	0,858901	0,357792	-0,184868	-0,193426	-0,094851
СкФк ТК	0,035934	0,281609	-0,745957	0,277234	0,472235

Таблица 3.20 – Факторный анализ для пациентов в возрасте 60-74 лет

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	9,782216	30,56943	9,78222	30,56943
2	3,357480	10,49213	13,13970	41,06155
3	2,874208	8,98190	16,01390	50,04345
4	2,340031	7,31260	18,35394	57,35605
5	1,978889	6,18403	20,33282	63,54008

Таблица 3.21 – Факторные нагрузки для пациентов в возрасте 60-74 лет

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Т6М	-0,775311	-0,212626	0,257000	0,016361	-0,121375
ОА	0,918367	0,074776	0,160399	0,062389	0,057604
ФА	0,864170	0,107563	-0,001561	-0,083969	0,167844
ПА	0,864832	0,223320	0,027038	-0,068768	0,110823
СМ	0,805221	-0,105043	0,076239	-0,009653	-0,238055
ПС	0,840373	0,069122	0,167571	0,160904	0,076204
СА	0,969176	0,097587	0,094054	0,010608	0,060073
Тревога	0,711329	0,015121	-0,204647	0,110648	-0,050735
Депрессия	0,836167	0,109386	-0,275791	0,004129	0,014368
RBC	-0,274805	-0,831577	-0,007463	-0,356108	-0,078444
HGB	-0,310424	-0,869660	0,021925	0,021892	-0,027989
HCT	-0,159610	-0,941157	0,020371	0,082732	-0,031470
MCV	0,103438	0,050451	0,057092	0,797800	0,085070
MCH	-0,040572	0,393376	0,097232	0,734181	-0,010571
ПЗР ПЖ	0,261925	-0,016369	-0,068182	0,057520	0,812486
СкФк ТК	-0,147443	-0,153739	0,756211	-0,024108	0,128526

Таблица 3.22 – Факторный анализ для пациентов в возрасте 75 лет и старше

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	9,782216	30,56943	9,78222	30,56943
2	3,357480	10,49213	13,13970	41,06155
3	2,874208	8,98190	16,01390	50,04345
4	2,340031	7,31260	18,35394	57,35605
5	1,978889	6,18403	20,33282	63,54008

Таблица 3.23 – Факторные нагрузки для пациентов в возрасте 75 лет и старше

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Т6М	-0,775311	-0,212626	0,257000	0,016361	-0,121375
ОА	0,918367	0,074776	0,160399	0,062389	0,057604
ФА	0,864170	0,107563	-0,001561	-0,083969	0,167844
ПА	0,864832	0,223320	0,027038	-0,068768	0,110823
СМ	0,805221	-0,105043	0,076239	-0,009653	-0,238055
ПС	0,840373	0,069122	0,167571	0,160904	0,076204
СА	0,969176	0,097587	0,094054	0,010608	0,060073
Тревога	0,711329	0,015121	-0,204647	0,110648	-0,050735
Депрессия	0,836167	0,109386	-0,275791	0,004129	0,014368
RVС	-0,274805	-0,831577	-0,007463	-0,356108	-0,078444
HGB	-0,310424	-0,869660	0,021925	0,021892	-0,027989
HCT	-0,159610	-0,941157	0,020371	0,082732	-0,031470
MCV	0,103438	0,050451	0,057092	0,797800	0,085070
MCH	-0,040572	0,393376	0,097232	0,734181	-0,010571
ПЗР ПЖ	0,261925	-0,016369	-0,068182	0,057520	0,812486
СкФк ТК	-0,147443	-0,153739	0,756211	-0,024108	0,128526

Таблица 3.24 – Факторный анализ для пациентов с повышенным уровнем гепсидина

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	11,71907	31,67317	11,71907	31,67317
2	6,23000	16,83784	17,94907	48,51101
3	5,06669	13,69375	23,01576	62,20475
4	4,03709	10,91105	27,05285	73,11580
5	2,59797	7,02155	29,65082	80,13735

Таблица 3.25 – Факторные нагрузки для пациентов с повышенным уровнем гепсидина

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Т6М	-0,77852	-0,445346	-0,092760	0,117552	0,040754
ШОКС	0,72778	0,502596	-0,043735	0,043446	-0,180269
ОА	0,93061	0,104965	-0,040622	0,072460	-0,052229
ПА	0,77364	0,105437	0,220684	-0,322525	0,018829
СМ	0,89483	0,077453	0,010927	0,080492	0,015336
ПС	0,96746	0,033750	0,141084	0,029904	-0,013223
СА	0,97370	0,114548	0,087304	0,057369	0,084001
Тревога	0,59938	0,187653	0,169903	-0,703938	-0,179041
Депрессия	0,91742	0,121253	0,260979	-0,178654	0,034852

Продолжение таблицы 3.25

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
HGB	0,09286	-0,417899	-0,262940	-0,803609	-0,110459
HCT	0,07030	0,010922	-0,019438	-0,902196	-0,060783
MCV	-0,32403	-0,724491	0,288211	-0,073371	0,272211
MCH	-0,32361	-0,821536	0,154724	-0,082639	0,192159
RDW1	-0,02163	-0,795133	0,509424	0,171138	-0,108422
Fe	0,26499	0,286048	0,333023	-0,034561	-0,786463
вчСРБ	0,43351	-0,236553	0,749860	0,113853	-0,085452
КНТЖ	0,30713	0,031641	0,211575	-0,251523	-0,874251
NT-proBNP	0,88181	0,027757	-0,033580	-0,013769	0,085379
ЭПО	0,14703	-0,029697	0,119584	0,027339	0,914214
ИММЛЖ	0,40341	-0,188829	0,277341	0,718075	-0,314067
ОТТ	-0,10075	-0,891292	-0,074609	0,306302	0,145151
УО	-0,20603	-0,137923	-0,708583	0,192167	-0,176457
ФВ ЛЖ	-0,34382	-0,729591	-0,309506	-0,085565	0,337682
ПЗР ПЖ	0,16020	-0,362968	0,752848	0,166898	0,074787

Таблица 3.26 – Факторный анализ для пациентов с длительным приемом ИАПФ

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	9,000985	23,68680	9,00098	23,68680
2	3,017738	7,94142	12,01872	31,62822
3	2,787381	7,33521	14,80610	38,96343
4	2,019207	5,31370	16,82531	44,27713
5	1,849707	4,86765	18,67502	49,14478

Таблица 3.27 – Факторные нагрузки для пациентов с длительным приемом ИАПФ

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Т6М	-0,714792	0,065214	-0,041001	-0,348168	0,041245
ОА	0,898184	0,017709	0,090925	0,124237	0,013154
ФА	0,861876	-0,079273	0,063611	0,079540	0,062855
ПА	0,851412	-0,057393	0,062573	0,210770	0,015398
СМ	0,845367	0,030646	0,109067	0,082652	0,030336
ПС	0,871405	0,046770	0,112192	0,104922	0,060746
СА	0,963194	-0,009801	0,097127	0,135388	0,040845
Депрессия	0,745265	-0,148583	0,054855	0,156236	0,026845
RBC	-0,113630	0,141477	-0,907798	-0,023514	-0,155454
HCT	-0,165852	0,358031	-0,729744	0,007607	0,276732
Fe	-0,107686	0,735419	-0,123304	-0,108616	0,032227
КНТЖ	-0,068454	0,852165	-0,104713	-0,061012	0,031394

Таблица 3.28 – Факторный анализ для пациентов с длительным приемом ПОАК

№ фактора	Значение фактора	% общей дисперсии	Совокупное значение	Кумулятивная (объясненная) сумма % общей дисперсии
1	9,835170	28,92697	9,83517	28,92697
2	4,075637	11,98717	13,91081	40,91414
3	3,033229	8,92126	16,94404	49,83540
4	2,443533	7,18686	19,38757	57,02226
5	2,276070	6,69432	21,66364	63,71659

Таблица 3.29 – Факторные нагрузки для пациентов с длительным приемом ПОАК

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Т6М	-0,775164	0,228601	0,052927	-0,303264	0,193814
ОА	0,916558	-0,020323	-0,062482	0,011778	0,090396
ФА	0,864513	-0,144965	-0,085095	0,136563	0,004469
ПА	0,890008	0,042251	0,111991	0,136517	0,049270
СМ	0,952276	0,108156	0,016538	0,082494	0,018852
ПС	0,871391	0,080835	0,122942	0,048875	-0,066999
СА	0,975849	0,020059	0,029565	0,088748	0,015397
Тревога	0,732961	-0,103102	-0,177565	0,316005	-0,053516
Депрессия	0,767276	-0,207215	-0,210096	0,319333	0,152027
RBC	-0,082883	-0,264316	0,903065	0,009405	0,132765
HGB	-0,207196	0,482922	0,731351	0,002474	0,131893
HCT	-0,065978	0,333297	0,872440	0,121340	0,253995
MCV	0,035666	0,871593	0,071482	0,242117	0,182549
MCH	-0,156058	0,909849	-0,228420	0,014713	-0,012440
УО	-0,336813	-0,091575	-0,053008	-0,729637	0,063625
СДЛА	0,123336	-0,068276	-0,183911	0,139103	0,730505
СкФк МК	-0,140754	0,075345	0,023872	-0,721305	-0,154454