

*На правах рукописи*

**Смирнова Марина Петровна**

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

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Ярославль – 2024

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

**Научный консультант:**

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

**Официальные оппоненты:**

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

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

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

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

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

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

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

О.Д. Песков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертации и степень ее разработанности

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

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

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

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

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

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

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

### **Научная новизна исследования**

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

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

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

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

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

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

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

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

### **Методология и методы исследования**

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

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

### **Основные положения, выносимые на защиту**

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



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

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

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

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

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

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

### **Внедрение в практику**

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

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

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

### **Степень достоверности**

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

### **Апробация результатов**

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

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

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

### **Публикации**

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

### **Личное участие автора в получении научных результатов**

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

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

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

### **Объем и структура диссертации**

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

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

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

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

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

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

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

Таблица 1 – Клиническая характеристика 294 пациентов, включенных в исследование

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

### **Статистическая обработка данных**

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

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

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

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

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинико-лабораторные характеристики пациентов с ХСН и ДЖ

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

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

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

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

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

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

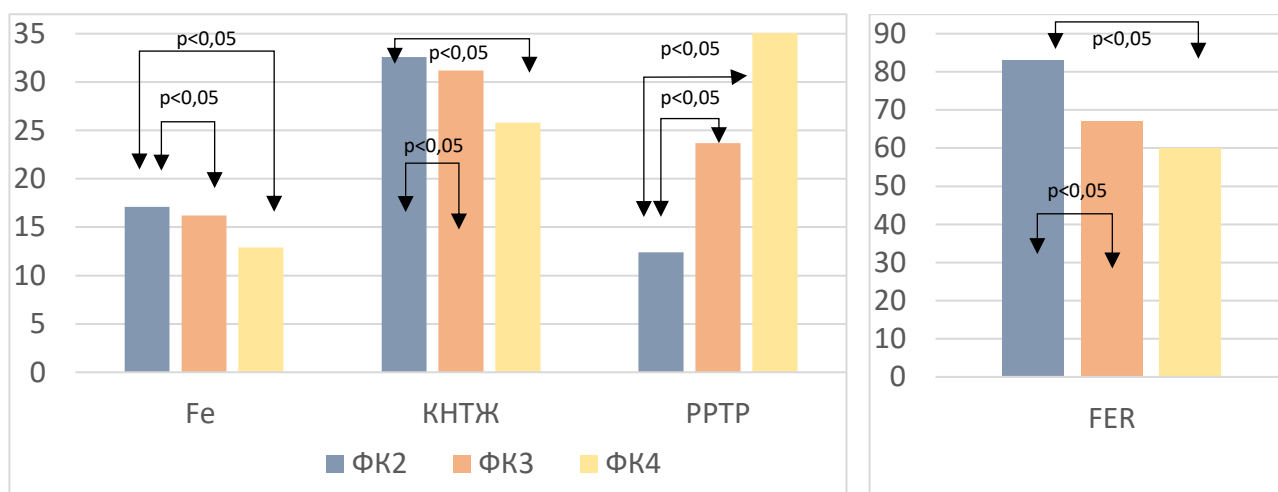


Рисунок 1 – Показатели обмена железа при разных ФК ХСН

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

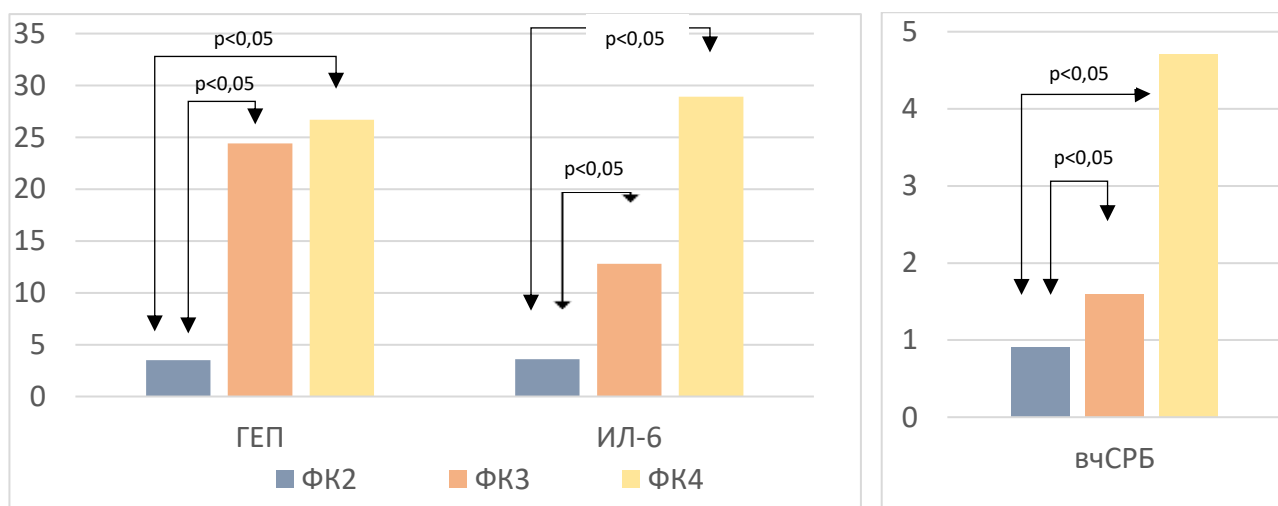


Рисунок 2 – Уровень маркеров воспаления при разных ФК ХСН

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

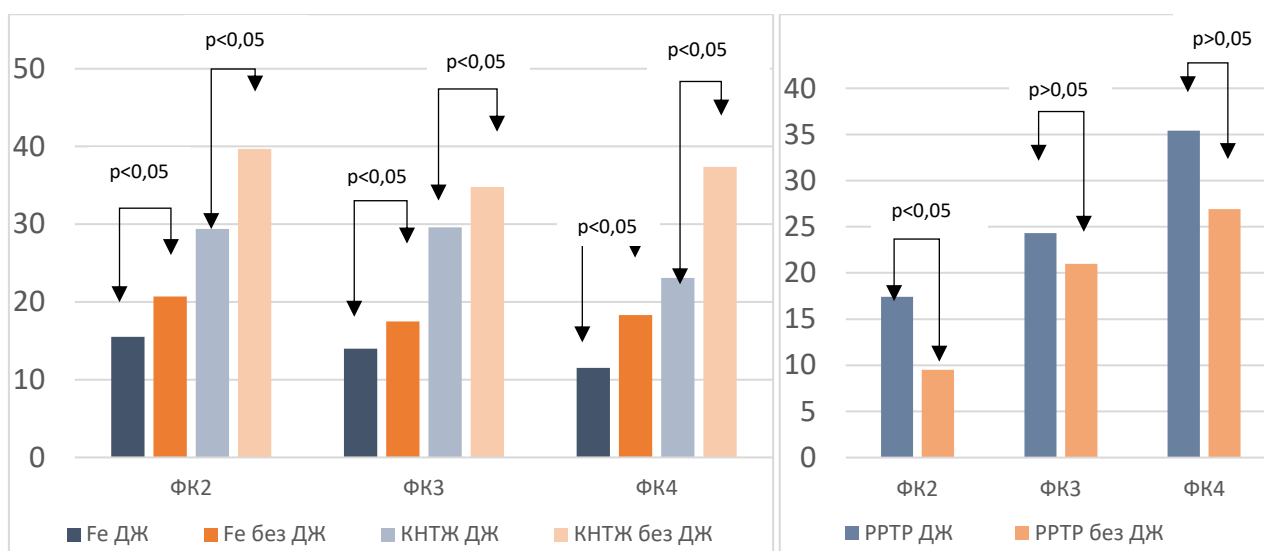


Рисунок 3 – показатели обмена железа при разных ФК в зависимости от наличия ДЖ

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

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

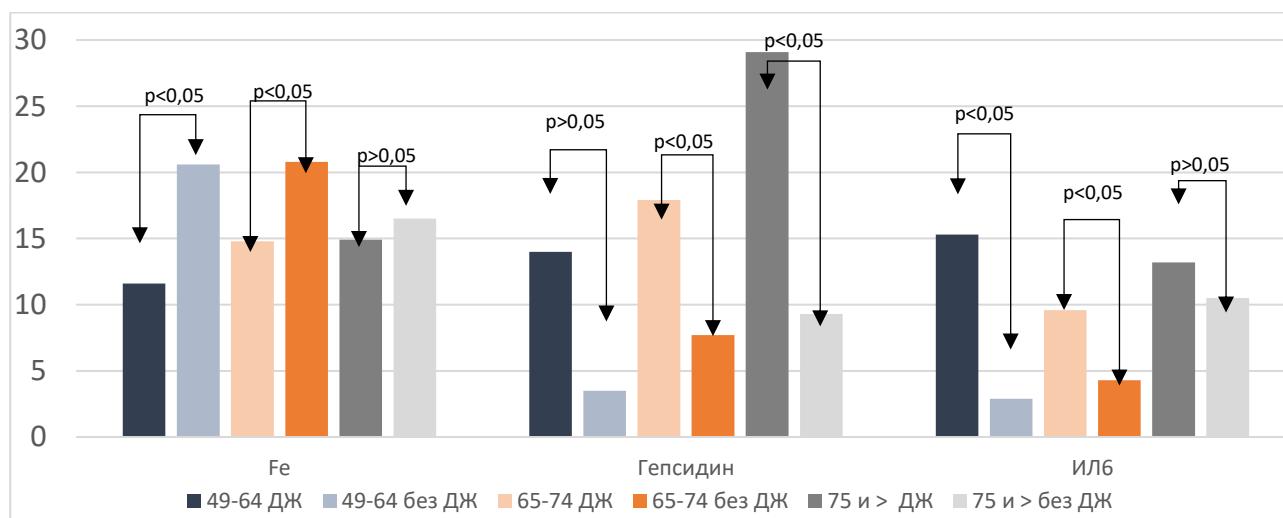


Рисунок 4 – Показатели обмена железа и маркеры воспаления в разных возрастных группах в зависимости от наличия ДЖ

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

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

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

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

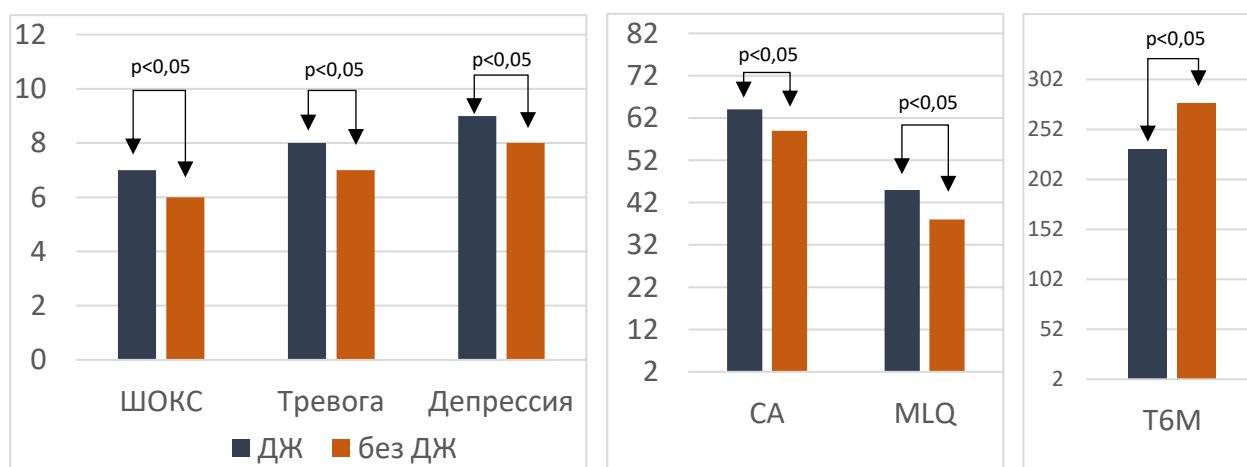


Рисунок 5 – Выраженность клинических проявлений в зависимости от наличия ДЖ

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

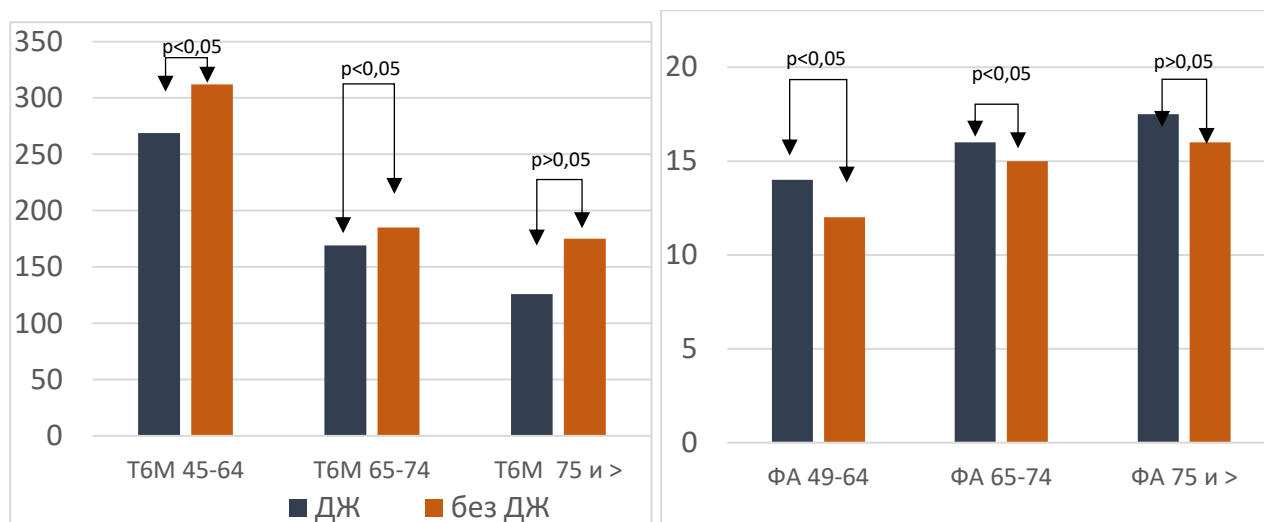


Рисунок 6 – Выраженность клинических проявлений в разных возрастных подгруппах в зависимости от наличия ДЖ

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

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

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

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

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



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

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

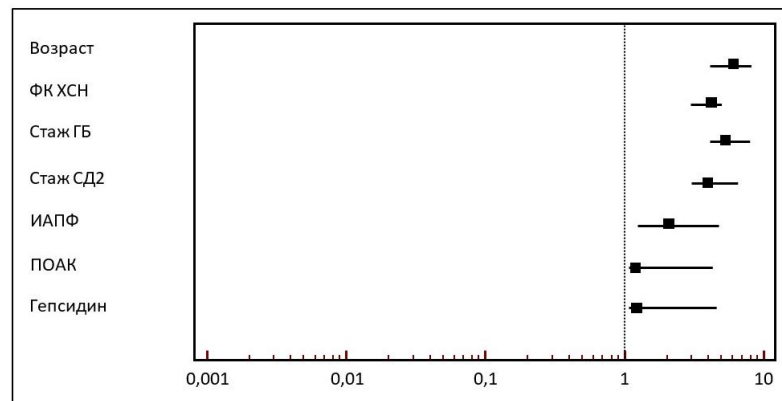


Рисунок 7 – ОШ факторов, достоверно повышающих вероятность развития ДЖ у больных с ХСН

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

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

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

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

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

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

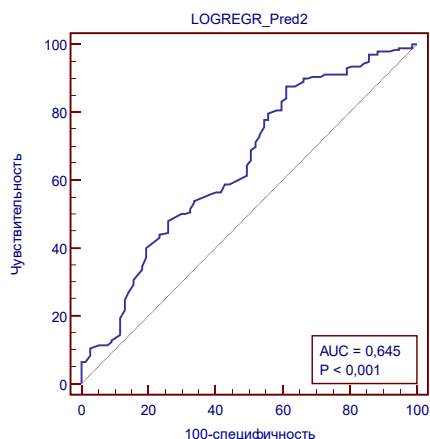


Рисунок 8 – Модель влияния клинических показателей на вероятность ДЖ

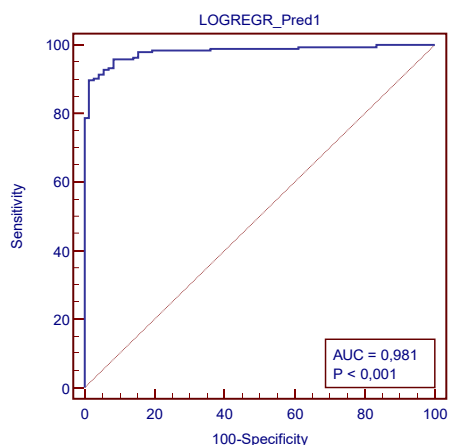


Рисунок 9 – Модель влияния показателей общего анализа крови, уровня FER и КНТЖ на вероятность ДЖ

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

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

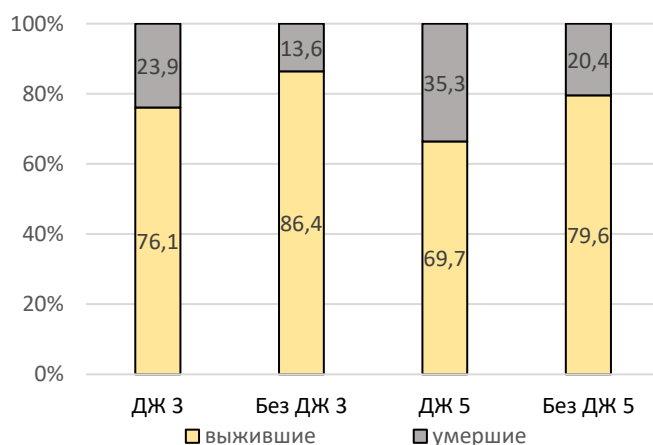


Рисунок 10 – Процент летальных исходов в зависимости от наличия ДЖ

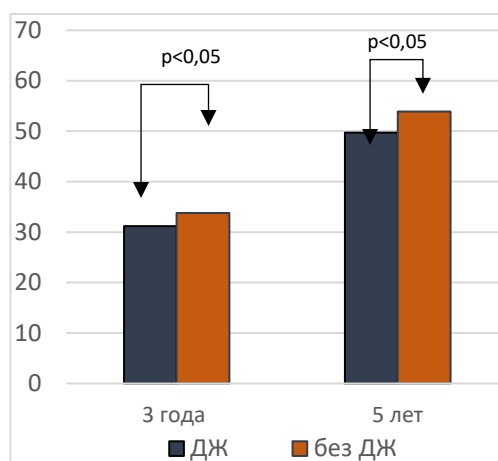


Рисунок 11 – Время выживания в месяцах в зависимости от наличия ДЖ

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

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

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

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

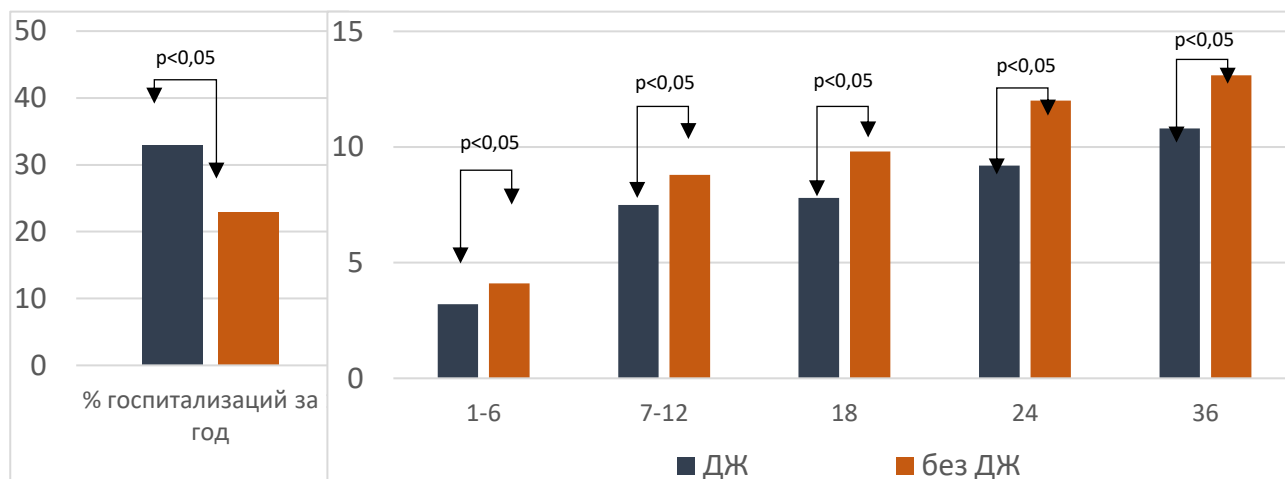


Рисунок 12 – Доля повторно госпитализированных за 1 год и время до первой повторной госпитализации в месяцах в зависимости от наличия ДЖ

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

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

Установлены достоверные положительные корреляции между наличием повторных госпитализаций за 3 и 5 лет и высокой стадией и ФК ХСН, наличием ДЖ, возрастом, длительностью стажа ГБ и СД<sub>2</sub>, баллами по ШОКС, выраженностью астении, тревоги и депрессии, уровнем ИЛ6 и NT-proBNP, величиной КСР, СДЛА, ДЗЛА, ПЗР ЛП, ИММЛЖ, ММЛЖ. Кроме того, выявлены достоверные отрицательные корреляции между наличием госпитализаций и уровнем Fe, КНТЖ, MCV, MCHC, ФВ ЛЖ, СкФк МК и СкФк ТК. Однофакторный логистический регрессионный анализ установил, что предикторами повторных госпитализаций на протяжении 3 и 5 лет являются: длительность анамнеза ГБ >10 лет; длительность анамнеза СД<sub>2</sub> >5 лет; КНТЖ <20%; MCV <80 фл; NT-proBNP >125 пг/мл; СДЛА >25 мм.рт.ст. Кроме того, предикторами повторных госпитализаций больных с ХСН на протяжении 3 лет являются 3-4 ФК ХСН, ДЗЛА >14 мм.рт.ст. ст и уровень железа <12.5 мкмоль/л, а в течение 5 лет – концентрация ИЛ6 >15 пг/мл.

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

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

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

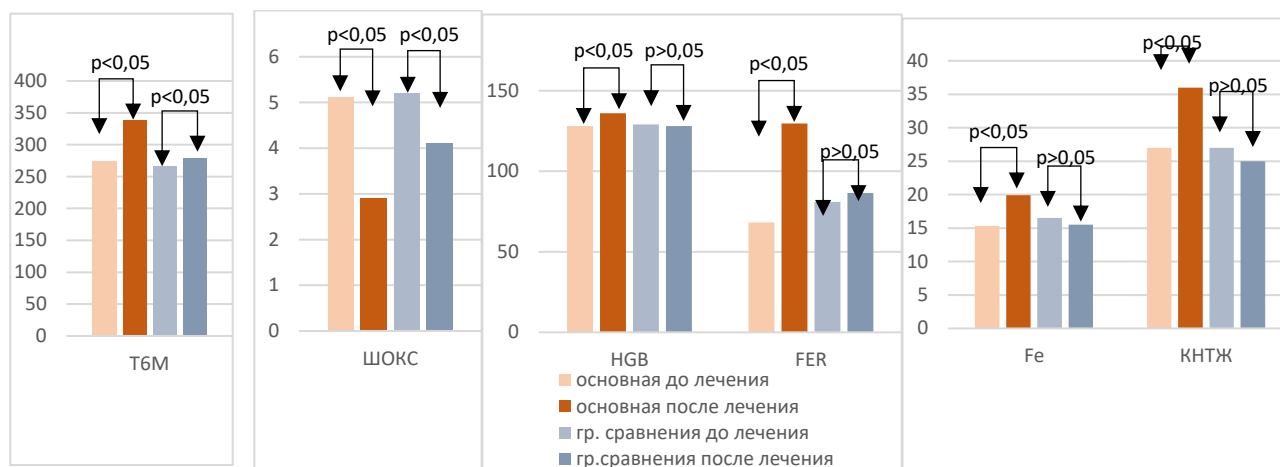


Рисунок 13 – Клинические и лабораторные показатели через 2 недели после лечения

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

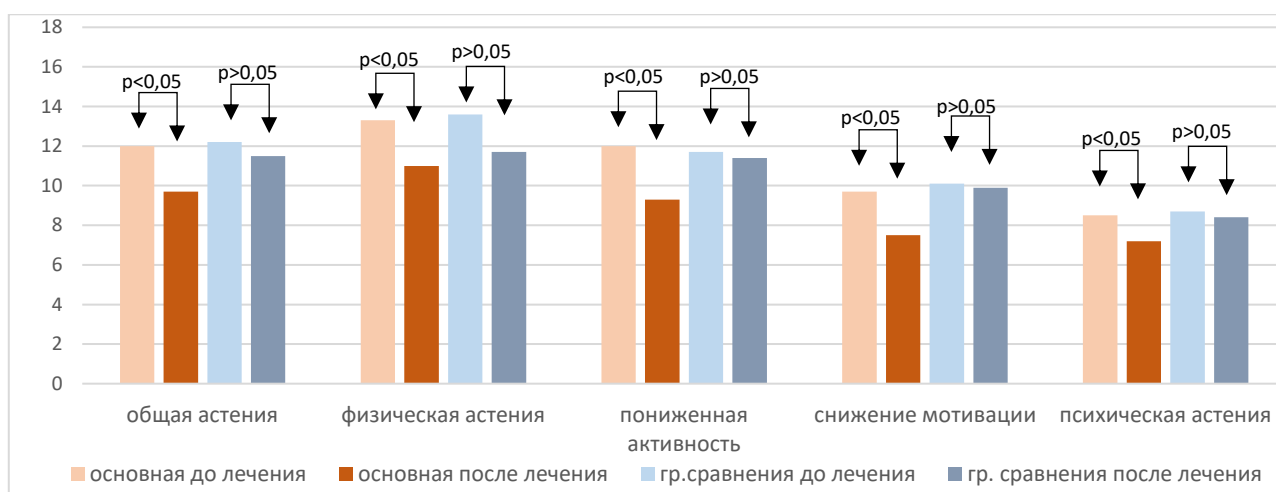


Рисунок 14 – Показатели астении через 2 недели после лечения

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

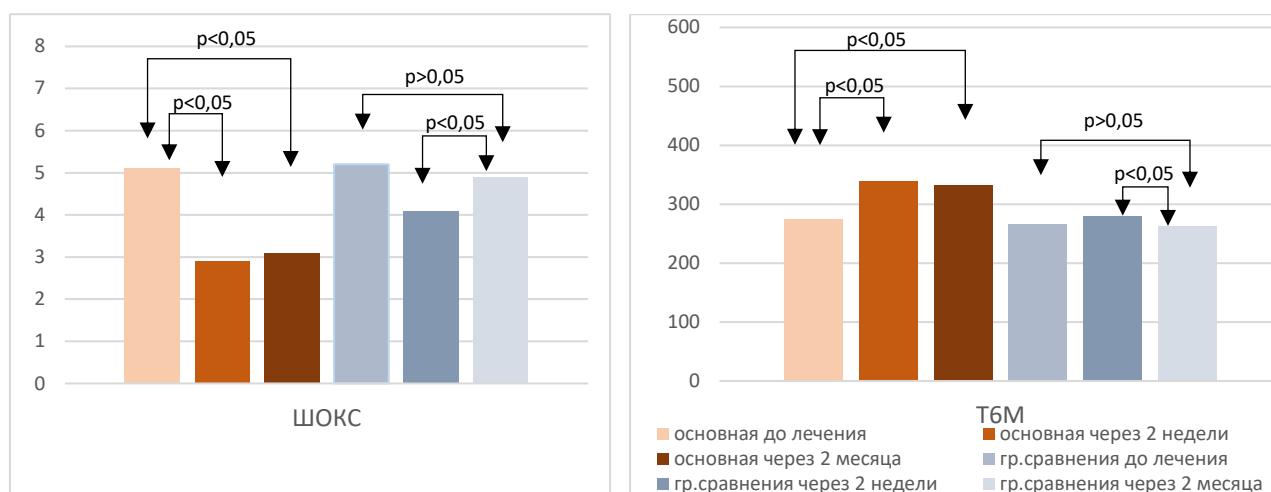


Рисунок 15 – Клинические показатели в динамике через 2 недели и 2 месяца после лечения

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

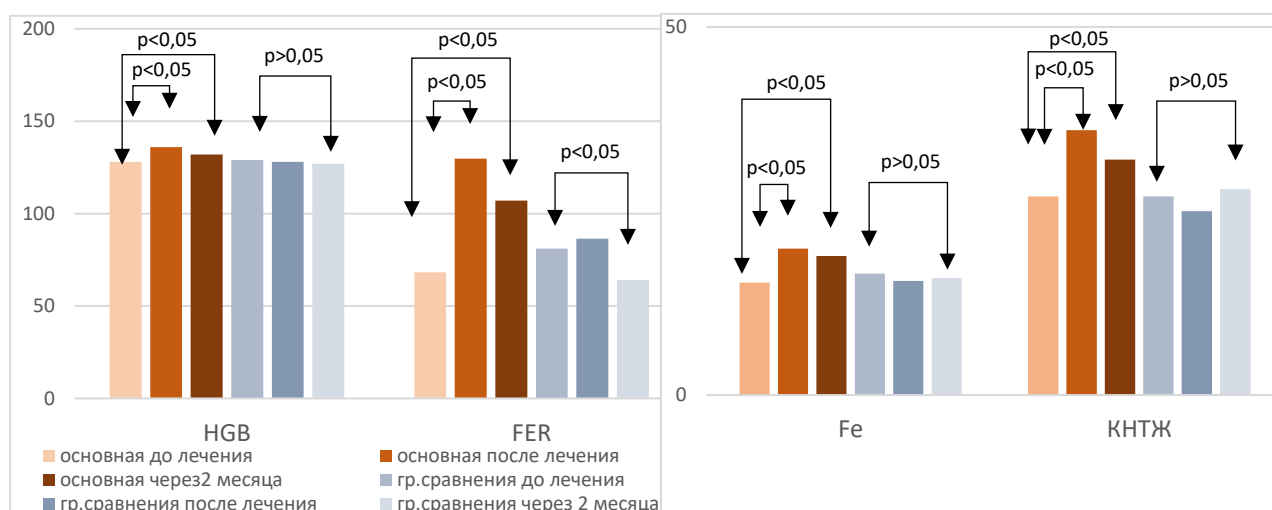


Рисунок 16 – Лабораторные показатели в динамике через 2 недели и 2 месяца после лечения

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

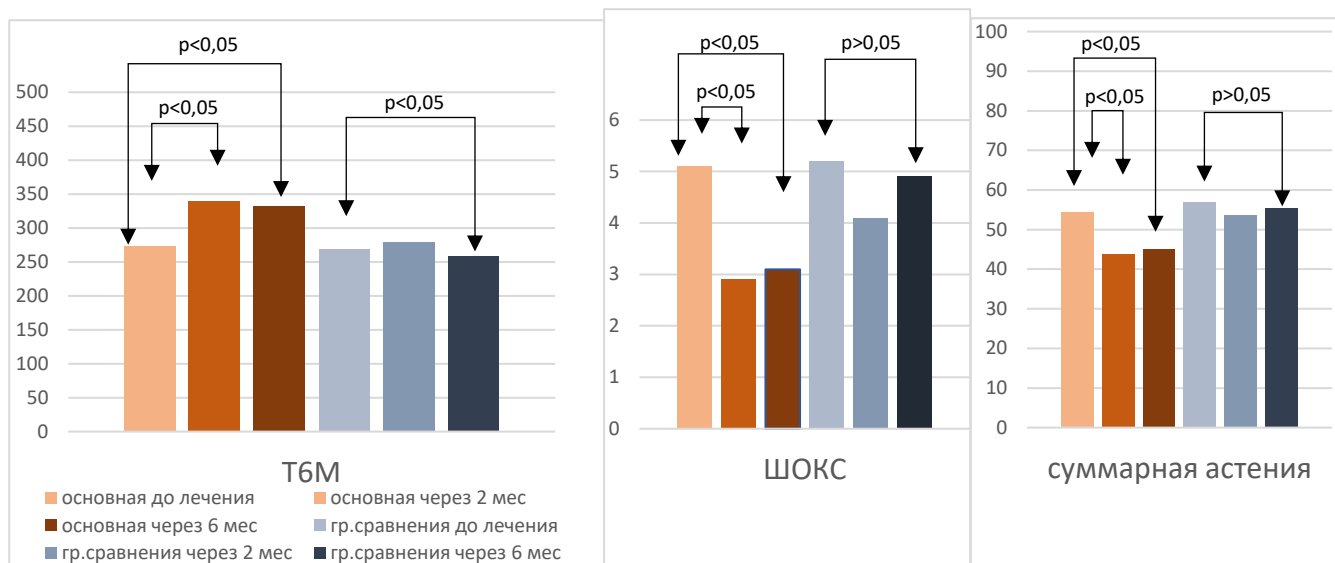


Рисунок 17 – Клинические показатели в динамике через 2 и 6 месяцев после лечения

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

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



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

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



Рисунок 18 – Патогенез ДЖ у больных с ХСН

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

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

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

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

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

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

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



Рисунок 19 – Клиническое значение ДЖ у больных с ХСН

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

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

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