

Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

**Лапшин Артем Алексеевич**

**Дефицит железа у пациентов с сердечной недостаточностью: клинические ассоциации, влияние внутривенного карбоксимальтозата железа на показатели миокардиальной работы**

3.1.20. Кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Жанна Давидовна Кобалава

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>12</b>
1.1. Значение дефицита железа у пациентов с СН.....	12
1.2. Особенности метаболизма железа.....	13
1.3. Механизмы возникновения дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью.....	14
1.3.1. Недостаточное поступление железа с пищей и причины низкой биодоступности.....	15
1.3.2. Нарушения всасываемости железа в ЖКТ.....	15
1.3.3. Роль провоспалительных цитокинов и гепсидина.....	16
1.3.4. Повышенная потеря железа.....	17
1.4. Негативные эффекты дефицита железа на молекулярном уровне..	18
1.5. Диагностика дефицита железа.....	19
1.6. Коррекция дефицита железа.....	22
1.7. Роль эхокардиографии в ведении пациентов с сердечной недостаточностью.....	26
1.8. Перспективные эхокардиографические параметры для оценки изменения систолической и диастолической функций сердца.....	29
1.8.1. Двухмерная эхокардиография.....	29
1.8.2. Трёхмерная эхокардиография.....	34
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>37</b>
2.1. Дизайн исследования.....	37
2.2. Статистический анализ результатов исследования.....	50
2.3. Расчёт мощности исследования.....	51
2.4. Ограничения исследования.....	52
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>53</b>
3.1. Оценка частоты дефицита железа у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности.....	53
3.2. Клинико-лабораторные ассоциации ДЖ.....	55
3.3. Оценка динамики частоты ДЖ, выявленного по разным критериям, у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН.....	65
3.4. Оценка прогностического значения дефицита железа, диагностированного по разным критериям ДЖ в развитии сердечно-сосудистых осложнений за 12-месячный период наблюдения.....	66
3.5. Определение динамики изучаемых ЭХО КГ показателей между группой пациентов, получавших ЖКМ и контрольной группой (ОМТ).....	72
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>77</b>
Заключение.....	84
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>86</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>88</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>89</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>93</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Дефицит железа (ДЖ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) является фактором, снижающим качество жизни, толерантность к физической нагрузке, повышающим частоту повторных госпитализаций и смертность независимо от факта наличия анемии. Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о высокой частоте ДЖ среди пациентов со стабильной СН и ещё более высокой при декомпенсированной СН [34, 110].

Важной представляется проблема диагностики истинного ДЖ. Традиционно для это используются такие сывороточные маркеры обмена железа, как железо сыворотки, ферритин и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ). Следует учитывать, что ферритин не только отражает запасы железа в организме, но может повышаться, как белок острой фазы. КНТЖ и в ещё большей степени железо сыворотки подвержены определённым циркадным изменениям. Эти факторы усложняют диагностику ДЖ.

Терапия с применением пероральных препаратов железа по данным исследования IRONOUT HF незначительно повышает уровень ферритина и достоверно не влияет на толерантность к физической нагрузке, качество жизни, частоту повторных госпитализаций и смертность [81].

На неэффективность пероральных препаратов железа могут оказывать влияние застойные явления в венах кишечника. Которые приводят к гипоперфузии, отеку слизистой кишечника, ишемии и нарушению проницаемости его стенки. В результате снижается усвоение микроэлементов, в том числе железа. Дефицит железа ухудшает течение СН, приводя в том числе к более выраженному застою по большому кругу. Возникает порочный круг.

Клинические исследования FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF установили, что назначение карбоксимальтозата железа (ЖКМ) внутривенно у пациентов со стабильной СН, ДЖ и ФВЛЖ <45% позволяет уменьшить симптомы

СН, улучшить толерантность к физической нагрузке и качество жизни. У пациентов с декомпенсированной СН, ДЖ и ФВЛЖ <50% такое лечение снижает риск повторных госпитализаций по поводу СН. Однако ещё ни одним исследованием не выявлено влияние на жёсткие конечные точки. Поэтому соответствующие рекомендации РКО и ESC относятся ко второму классу.

Немногочисленные работы демонстрируют, что частота ДЖ у пациентов с СН связана со стадией компенсации СН [150]. В связи с этим, учитывая высокую стоимость внутривенных препаратов железа, важным с фармакоэкономической точки зрения представляется проблема оптимального момента назначения препаратов железа [10].

ДЖ приводит к снижению эффективности работы кардиомиоцитов. Для оценки улучшения миокардиальной функции на фоне лечения ДЖ наиболее современным и удобным методом представляется эхокардиография (ЭХО КГ). Традиционно для мониторинга сердечной функции используется показатель фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Однако он не учитывает постоянно изменяющиеся условия пред- и постнагрузки, поэтому в условиях их значимого изменения, ФВЛЖ не даёт представления о реальной контрактильности миокарда. В связи с этим большой интерес представляет изучение динамики индексов миокардиальной работы, учитывающих изменение постнагрузки.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время существует рекомендованный международными клиническими рекомендациями ESC и РКО критерий ДЖ (в настоящей работе - критерий 1), который был принят после успешного использования в ряде крупных РКИ, однако он не проходил валидацию по биопсии костного мозга. Традиционно по критерию РКО выделяют абсолютный и функциональный ДЖ. В результате валидации маркёров обмена железа по данным биопсии костного мозга для диагностики ДЖ было предложено использовать уровни насыщения трансферрина железом КНТЖ <20% и железа сыворотки <13 мкмоль/л (в настоящей работе -

критерий 2) [53]. В соответствие с критерием РКО частота ДЖ у стабильных пациентов составляет около 50% и может достигать 80% при декомпенсации СН [33, 68, 110, 122]. Данные о частоте ДЖ по критерию, валидированному по биопсии костного мозга, ограничены двумя исследованиями (40% и 47% соответственно) [53, 95]. Динамика статуса железа у пациентов с СН ранее изучалась, однако применялся только критерий РКО [150]. Было установлено, что частота ДЖ от момента госпитализации постепенно снижается даже у пациентов, не принимающих препараты железа.

Прогностическое значение ДЖ по критерию РКО, у пациентов с СН изучалось ранее [67, 107]. Было установлено, что ДЖ у больных СН ухудшает прогноз и повышает частоту повторных госпитализаций независимо от наличия анемии. Долго считалось, что снижение ферритина – главный маркёр ДЖ, обладающий прогностической ценностью. Однако, по-видимому, снижение КНТЖ, а не ферритина, является независимым маркёром неблагоприятных исходов [29, 95].

Существуют данные об увеличении фракции выброса левого желудочка у пациентов с СН и ДЖ после терапии ЖКМ [85]. Также изучалось влияние такой терапии на изменение глобальной продольной деформации ЛЖ [25]. Влияние лечения ЖКМ на индексы миокардиальной работы ранее не изучалось.

**Цель исследования:** изучить клинические ассоциации и прогностическое значение ДЖ у пациентов с СН, определить изменение систолической и диастолической функции сердца после терапии карбоксимальтозатом железа (ЖКМ) по данным современных эхокардиографических параметров.

#### **Задачи исследования**

У пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности:

1. Оценить распространенность ДЖ, диагностированного разными методами, частоту функционального и абсолютного ДЖ.

2. Исследовать клинико-лабораторные ассоциации ДЖ, диагностированного разными методами.
3. Изучить динамику частоты ДЖ, диагностированного разными методами у пациентов, не получающих препараты железа, с учётом фенотипов ДЖ.
4. Изучить прогностическое значение ДЖ, диагностированного разными методами, в отношении развития смерти и повторных госпитализаций за 12-месячный период.
5. Определить и сравнить динамику изучаемых ЭХО КГ показателей между группой пациентов, получавших ЖКМ и контрольной группой (ОМТ).

### **Научная новизна**

Впервые определена частота ДЖ в российской популяции больных с декомпенсированной СН с использованием различных критериев ДЖ. Выявлена высокая частота ДЖ по критерию РКО (89%), превышающая ранее публиковавшиеся данные. По валидированному по биопсии костного мозга критерию частота ДЖ также была высокой (70%). Установлено, что преобладает абсолютный ДЖ (69%).

Выявлено, что пациенты с ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию достоверно отличаются от пациентов без ДЖ по уровням NT-proBNP и sST2, что предполагает нахождение в группе с ДЖ пациентов с более тяжёлой СН. Впервые выявлена ассоциация ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию с повышением расчётного объёма плазмы крови, с умеренно повышенным нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением и повышением СРБ.

Впервые оценена динамика ДЖ в разные стадии компенсации СН с использованием различных критериев ДЖ и при выявлении фенотипов ДЖ в соответствие с критерием РКО. Установлено, что частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН, независимо от критерия или фенотипа, снижается к моменту

выписки и продолжает снижаться в дальнейшем на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) СН без назначения препаратов железа.

Установлено, что ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию ассоциирован с предшествовавшей в предыдущие 6 месяцев госпитализацией по поводу СН.

Установлено прогностическое значение наличия сопутствующей анемии, уровня ферритина и КНТЖ на смерть от всех причин в течение 1 года. А также прогностическое значение уровня ферритина, анемии и ДЖ по альтернативному критерию на комбинированную конечную точку (смерть + госпитализации по всем причинам). Достоверных различий между клиническими исходами пациентов с абсолютным и функциональным ДЖ по данным многофакторной логистической регрессии выявлено не было.

Впервые изучена динамика индексов миокардиальной работы, показателей трёхмерной ЭХО КГ у пациентов с СН и ДЖ, получавших ЖКМ, по сравнению с контрольной группой. Выявлено достоверное улучшение индексов миокардиальной работы (GWI, GCW, GWE) что говорит об улучшении истинной контрактильности миокарда, и по данным трёхмерной эхокардиографии установлено улучшение показателей диастолической функции сердца (вращение, скручивание) через 3 месяца после назначения 1500 мг ЖКМ внутривенно.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Продемонстрировано, что ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию ассоциирован с более тяжёлым течением СН, так как эти пациенты имеют более высокие баллы ШОКС, уровень NT-proBNP, проходят меньшую дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы.

При диагностике ДЖ важно определять уровни ферритина и КНТЖ, так как эти показатели влияют на смертность от всех причин и комбинированную конечную точку (госпитализация + смерть от всех причин) в течение 1 года. При чём прогноз

был хуже при уменьшении КНТЖ и увеличении ферритина. Ферритин продемонстрировал прогностическую ценность как общевоспалительный маркёр, а не как маркёр ДЖ.

На достижение жёстких конечных точек влияли: ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию, анемия, СНнФВ, снижение КНТЖ, повышение ферритина.

У пациентов с СН и ДЖ, получивших 1500 мг ЖКМ внутривенно, на фоне ОМТ выявлено улучшение показателей систолической (на основании показателей ФВЛЖ, MAPSE, показателей деформации миокарда и миокардиальной работы) и диастолической функции ЛЖ (на основании показателей, отражающих эффект присасывания в диастолу - вращение и скручивание). Данный эффект, вероятно, обусловлен уменьшением объёмной перегрузки благодаря ОМТ и улучшением энергетики кардиомиоцитов, приводящей к повышению контрактильности миокардиальных волокон.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. По валидированному по биопсии костного мозга критерию ДЖ обнаружен у 70% пациентов, тогда как по критерию РКО – у 89%. Таким образом, частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН остаётся высокой и варьирует в зависимости от применённого критерия ДЖ. Абсолютный ДЖ (69% n=153) преобладает над функциональным ДЖ (20% n=46), наличие анемии не влияет на их частоту.

2. Группа с ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию значимо отличалась от группы без ДЖ по уровням NT-proBNP, sST2 и набранным баллам по шкале ШОКС, что предполагает нахождение в группе с ДЖ пациентов с более тяжёлой СН. Группа с ДЖ по критерию РКО значимо не отличалась от группы без ДЖ по уровням NT-proBNP и sST2, баллам ШОКС, но отличалась по пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы. У пациентов с декомпенсацией СН и ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию, ДЖ был ассоциирован с предшествовавшей в последние 6 месяцев госпитализацией по



поводу СН, а также с повышением расчётного объёма плазмы крови ( $>5$ л), с умеренно повышенным нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением ( $>6$ ) и повышением СРБ ( $>5$  мг/л). По критерию РКО достоверные ассоциации с ДЖ выявлены не были.

3. Частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН снижается без назначения препаратов железа от момента госпитализации до момента выписки (на 9% по критерию РКО и на 10% по валидированному по биопсии костного мозга критерию) и позднее – спустя 3 месяца (на 14% и на 17% соответственно). Отмечено уменьшение частоты обоих фенотипов ДЖ по критерию РКО – функционального и абсолютного ДЖ.

4. Вероятность повторной госпитализации по поводу всех причин в течение 1 года достоверно возрастает у пациентов с ФВЛЖ  $\leq 40\%$  и с ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию. Вероятность смерти от всех причин достоверно возрастает у пациентов с ФП, возрастает с увеличением ферритина и снижается с повышением КНТЖ. Вероятность достижения комбинированной конечной точки (госпитализация по всем причинам + смерть от всех причин) достоверно возрастает у пациентов с ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию, с ФВЛЖ  $\leq 40$ , возрастает с увеличением ферритина и снижается с увеличением гемоглобина.

5. Продемонстрировано улучшение насосной (ФВЛЖ) и контрактильной (GLS, GWI, GCW, GWE) функции миокарда левого желудочка, а также улучшение диастолической функции ЛЖ по данным трёхмерной ЭХО КГ (вращение, скручивание) у пациентов на фоне терапии внутривенным ЖКМ по сравнению с ОМТ. Выявлены значимые положительные корреляции между уровнями ферритина, КНТЖ, сывороточным железом и показателями глобальной деформации, миокардиальными индексами.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу «Центра сердечной недостаточности» МИ РУДН на базе ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ, кардиологического отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии для пациентов кардиологического профиля ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. При проведении исследования использованы сертифицированные приборы, методики отработаны.

### **Апробация результатов**

Апробация работы проведена 11.01.2023 на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГБУЗ ГКБ В.В. Виноградова ДЗМ. Материалы диссертации представлены на Европейском конгрессе по Сердечной Недостаточности (2021) и в ходе очного выступления на VI межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в практике врачей различных специальностей» г. Рязань 30.09 – 2.10.2021 г.

### **Публикации**

По результатам диссертации опубликовано 7 работ, из них 6 – в изданиях, индексируемых в Международной базе данных Scopus/Web of Sciences, 1 работа – в издании из перечня ВАК/РУДН.

### **Личное участие автора**

Автор самостоятельно спланировал дизайн диссертационного исследования, цель и задачи, провел сбор клинического материала, работал с плазмой и сывороткой крови, проводил иммуноферментный анализ, производил все инструментальные обследования (ЭХО-КГ), создал базу данных, осуществил анализ полученных результатов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 111 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 161 литературный источник, в том числе 16 отечественных и 145 иностранных авторов. Работа содержит 24 таблицы и 20 рисунков.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Значение дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой инвалидизирующий синдром с высокой распространенностью от 1% до 2%. Среди лиц старше 65 лет частота СН достигает 10% и всё чаще её диагностируют у более молодых пациентов [128]. Декомпенсация СН является частой причиной повторных госпитализаций. Вследствие этого расходы на лечение высоки, а пациенты страдают из-за ухудшения качества жизни; смертность может достигать 75% за 5 лет [41, 136]. У пожилых пациентов с СН часто имеются сопутствующие заболевания в том числе, не связанные с сердечно-сосудистой системой, что ещё сильнее снижает качество жизни, клинические исходы и затраты на лечение [152, 42].

Одним из распространённых сопутствующих заболеваний у пациентов с СН является железодефицитная анемия (ЖДА), наличие которой связано с худшим прогнозом и функциональным статусом [15, 52]. В последние годы было показано, что дефицит железа (ДЖ) часто встречается у пациентов с СН, в том числе без анемии [76]. Его частота у стабильных у стабильных пациентов достигает 55%, у пациентов с декомпенсацией СН - 88% [33]. Было показано, что ДЖ независимо от анемии связан со снижением качества жизни, толерантности к физическим нагрузкам, повышенным риском повторных госпитализаций и смерти [6, 67, 107].

У пациентов с СН выделяют два типа ДЖ с различными механизмами возникновения: абсолютный и функциональный. Абсолютный ДЖ возникает при истощении запасов железа в организме. При этом предполагается нормальное функционирование механизмов транспорта железа [50]. Функциональный дефицит железа развивается при наличии хронического воспалительного процесса, который приводит к усиленной выработке гепсидина, что нарушает процессы переноса железа.

## 1.2 Особенности метаболизма железа

За сутки с пищей человек потребляет около 10–20 мг железа, из которых в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки всасывается лишь около 2 мг железа. Железо в пище имеет степень окисления 3+, прежде, чем оно сможет попасть в эритроцит (как и в любую другую клетку), железо должно окислиться до степени 2+ под воздействием фермента железоредуктазы STEAP3. После чего биологически доступное и более растворимое железо 2+ импортируется в клетку через транспортер двухвалентного металла 1 (DMT1) и может быть использовано для нужд клетки: в процессе репликации, трансляции, в биосинтезе железосерных кластеров и гема, в окислительно-восстановительных процессах в митохондриях, в свободно-радикальных реакциях Гарбера-Вейса. Избыток несвязанного железа 2+ может приводить к развитию окислительного стресса. Развитию этого процесса препятствует белок ферритин, железопротеид, выполняющий роль депо железа в клетках млекопитающих. Этот белок содержится практически во всех клетках организма. Одна молекула ферритина содержит до 4000 атомов железа в более нейтральной форме 3+. Когда внутриклеточная концентрация ионов железа снижается, коактиватор ядерного рецептора 4 связывается с тяжёлой цепью ферритина и, выполняя роль переносчика, связывается с ATG8 рецептором на поверхности фагосомы, в результате высвобождается окисленное железо 2+. Из эритроцитов и насыщенных депонированным железом клеток железо экспортируется благодаря белку ферропортину и ферроксидазам: церулоплазмину и гепестину, которые восстанавливают железо до трёхвалентной формы. Трёхвалентное железо наконец связывается с трансферрином - гликозилированным белком, главная функция которого заключается в переносе железа из мест его поглощения, в основном от клеток кишечника и из разрушенных старых эритроцитов и клеток ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) в селезёнке, ко всем остальным клеткам [37]. Таким образом происходит постоянная рециркуляция железа в организме. Потери железа возникают в результате шелушения кожи, отслоения эпителиальных клеток

кишечника и кровопотери. В человеческом организме отсутствуют механизмы выведения железа, поэтому контроль уровня железа осуществляется за счёт регулирования всасывания. Важно отметить, что главным регулятором метаболизма железа является небольшой пептидный гормон гепсидин, вырабатываемый в печени. Когда уровень железа в организме низкий или нормальный, выработка гепсидина снижена. Если уровень железа в организме повышен, усиливается выработка гепсидина, который связывается с ферропортином на поверхности клеток и приводит к его деградации, препятствуя тем самым выходу ионов железа в системную циркуляцию. Таким образом гепсидин нарушает процессы всасывания железа в кишечнике и блокирует путь рециркуляции железа в клетках РЭС, поглощающих его из старых погибших эритроцитов [104]. Выработка гепсидина усиливается под воздействием различных цитокинов, уровни которых повышаются при хронических воспалительных процессах [99]. Гипоксия напротив ингибирует биосинтез гепсидина [75].

### **1.3 Механизмы возникновения ДЖ у пациентов с СН**

Высокая частота ДЖ у пациентов с СН предполагает взаимодействие многих разных факторов, приводящих к его развитию [14]. Было показано, что частота ДЖ ассоциирована с пожилым возрастом, женским полом, недостаточным питанием, почечной недостаточностью, хроническим воспалением, тяжестью СН, повышенной потерей и недостаточной всасываемостью железа [13, 76, 66].

Интересно, что частота ДЖ у пациентов с СН наиболее высока в момент декомпенсации и может снизиться даже за период между поступлением и выпиской без назначения препаратов железа, особенно это касается функционального ДЖ. При продолжительном наблюдении отмечается ещё большее снижение частоты ДЖ в отсутствие попыток его коррекции [150].

Так как статус железа зависит от его поступления и выведения из организма, с учётом того, что процесс выведения железа никак не контролируется, причины ДЖ можно объединить в 4 группы: 1) недостаточное поступление железа с пищей

и его низкая биодоступность, 2) нарушения всасываемости железа в ЖКТ, 3) эффекты высоких уровней провоспалительных цитокинов и гепсидина, 4) повышенная потеря железа.

### **1.3.1 Недостаточное поступление железа с пищей и причины низкой биодоступности**

Метаанализ данных 2357 пациентов с СН показал, что чем меньше белка поступает с пищей, тем выше частота ДЖ [54]. Следовательно, недостаточное питание само по себе является одной из основных причин ДЖ. Потребление белка снижено (по данным дневников питания) у 46% пациентов с СН. Частота этого снижения коррелирует с ФК NYHA [64]. Чем тяжелее СН, тем выше частота ДЖ.

Важно отметить, что усвояемость железа неразрывно связана с его биодоступностью. Существуют разные формы железа, такие как гемовое и негемовое железо. Гемовое железо содержится в продуктах животного происхождения, относительно легко усваивается и составляет до 30% всего получаемого организмом железа [31]. Негемовое железо содержится в продуктах растительного происхождения, биологически активных добавках и лекарственных пероральных препаратах железа. Оно имеет более низкую биодоступность. Люди, употребляющие мало гемового железа, или, чья диета его полностью исключает имеют высокий риск развития ДЖ [63].

Известно, что некоторые вещества, такие как витамин С улучшают всасывание негемового железа [22], а полифенолы, содержащиеся в чае, кофе, шоколаде, наоборот ухудшают [65].

### **1.3.2 Нарушения всасываемости железа в ЖКТ**

У здоровых людей всасываемость железа регулируется в зависимости от потребности в нём [60]. Хотя многие пациенты с СН получают недостаточно железа из-за дефицита питания, это явно не единственная причина ДЖ. Пониженная всасываемость железа в ЖКТ считается важным фактором в развитии

ДЖ и объясняет эффективность внутривенных препаратов железа тогда, когда некоторые пероральные средства оказываются неэффективны [47]. Внутривенное железо минует некоторые факторы, ухудшающие всасывание препаратов железа в ЖКТ [125].

ДЖ ассоциирован с застоем по большому кругу кровообращения [70]. У пациентов с СН и венозным застоем уменьшен кровоток в сосудах кишечника. Это приводит к гипоперфузии и отёку слизистой кишки, что в свою очередь ведёт к ишемии, нарушению проницаемости, развивается дисбактериоз [134]. В итоге нарушается всасывание отдельных микроэлементов, включая железо [154].

Концентрация соляной кислоты в желудочном содержимом играет одну из ключевых ролей в процессе всасывания негемового железа [55]. Активность ферментов железоредуктаз, восстанавливающих железо до степени окисления 3+, зависит от рН среды. Чем выше рН, тем ниже их активность. Поэтому всасывание железа снижено у пациентов, длительно принимающих ингибиторы протонной помпы, или антагонисты гистаминовых рецепторов [147]. В общей популяции длительный приём антацидов также повышал риск развития ДЖ [115].

Исследование компенсаторных механизмов усиления всасывания железа на крысах показало, что эти механизмы включают ускоренную пролиферацию клеток и изменение длины и ширины микроворсинок эпителиоцитов [139]. Однако, у крыс с ДЖ и СН, не было выявлено усиления экспрессии генов DMT-1 и ферропортина даже при низких уровнях гепсидина. Примечательно, что у крыс с ДЖ усилилась экспрессия факторов, индуцируемых гипоксией, а у крыс с ДЖ и СН нет [102].

### **1.3.3 Роль провоспалительных цитокинов и гепсидина**

У пациентов с СН зачастую имеет место высокий воспалительный фон, выражающийся в повышении уровней провоспалительных маркёров, таких как интерлимфины (ИЛ)-1, -6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Это приводит к увеличению продукции гепсидина и в итоге вызывает функциональный ДЖ [103].



О механизмах развития ДЖ вследствие высоких уровней гепсидина было сказано ранее.

В анализе данных 2329 пациентов с СН было показано, что высокие уровни ИЛ-6 ассоциированы с более высокими уровнями гепсидина и низким железом сыворотки [92]. Последующий анализ показал, что пациенты с высокими уровнями гепсидина достоверно чаще имеют функциональный, а не абсолютный ДЖ [54]. Другие исследования напротив не обнаружили взаимосвязи между уровнями ИЛ-6 и частотой ДЖ и связи функционального ДЖ с высоким гепсидином [68]. Это может свидетельствовать о дифференцированном участии воспаления в патофизиологии двух типов ДЖ [20].

У животных и людей с ДЖ выявляют низкие уровни гепсидина. У пациентов с СН IV ФК NYHA уровни гепсидина оказались ниже, чем у пациентов без СН. Хотя известно, что частота ДЖ увеличивается с тяжестью ФК NYHA [68]. Вероятно, у некоторых пациентов уровни гепсидина могут быть низкими, несмотря на высокую активность провоспалительных цитокинов. Эти противоречия объясняет то, что продукция гепсидина регулируется разными путями (ДЖ, воспаление, гипоксия), и, по-видимому, ДЖ играет лидирующую роль, приводя к низким уровням гепсидина у пациентов с высоким ИЛ-6 [105].

ФНО- $\alpha$  может нарушать процессы всасывания железа без опосредованного воздействия через гепсидин. В опыте на мышах внутриперитонеальные инъекции ФНО- $\alpha$  снижали экспрессию генов рецептора DMT1, приводя к ДЖ. Продукция гепсидина в печени не изменялась [80].

### **1.3.4 Повышенная потеря железа и потребность в железе**

Большинство пациентов с СН пожилого возраста [36]. Частота ДЖ у пациентов с СН увеличивается с возрастом [84]. Причины ДЖ у пожилых пациентов чаще всего не связаны с диетой и включают: колоректальный рак, полипы прямой кишки и ангиодисплазию [28]. Другими частыми причинами скрытой кровопотери являются: гастроэзофагит, пептические язвы,

воспалительные заболевания кишечника [129]. Более чем у половины здоровых пациентов с идиопатическим ДЖ находят подобные изменения при эндоскопии [109].

Скрытая кровопотеря может провоцироваться приёмом некоторых медикаментов. Антиагреганты (аспирин [141], клопидогрель [83]) и антикоагулянты (варфарин [131]) увеличивают риск желудочно-кишечных кровотечений, особенно если используются в комбинации [17]. Некоторые исследования напротив не обнаружили связи между приёмом большинства этих препаратов и частотой ДЖ. Независимо повышающими риск ДЖ были названы только ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов [151].

Ингибиторы НГЛТ2 снижают воспалительный фон, который присущ большинству пациентов с СН. Это приводит к снижению частоты функционального ДЖ. Также иНГЛТ2 усиливают эритропоэз. В результате снижаются уровни циркулирующих маркеров железа. Могут ли иНГЛТ2 вызвать или усилить ДЖ достоверно не установлено [113].

#### **1.4 Негативные эффекты дефицита железа на молекулярном уровне**

ДЖ может приводить к различным нарушениям. Помимо отрицательного влияния на эритропоэз за счёт нарушения синтеза гема, ДЖ негативно сказывается на функциях тканей, не связанных с кроветворением, в частности на скелетной и сердечной мускулатуре [66]. Это происходит вследствие нарушения синтеза и функционирования кислородосвязывающего белка скелетных мышц и мышцы сердца – миоглобина, а также необходимого компонента дыхательной цепи – цитохрома С [24]. Считается, что анемия ограничивает способность доставлять кислород к работающим мышцам, тогда как дефицит железа в тканях ограничивает их способность к окислительному метаболизму. В экспериментальной модели с лабораторными мышами с индуцированным дефицитом железа была выявлена значимая сильная положительная корреляция между результатом прохождения определённой дистанции и концентрацией гемоглобина, также была выявлена

значимая сильная отрицательная корреляция между уровнем цитохрома С и временем восстановления после прохождения дистанции [39]. В кардиомиоцитах человека, экспериментально лишенных железа, развивается дисфункция митохондрий: снижается АТФ-связанное дыхание, респираторный резерв, уровни АТФ, активность митохондриальных комплексов I-III [61]. В опытах на экспериментальных животных ДЖ, как системный, так и затрагивающий исключительно миокард, приводили к повышенной смертности [77]. Таким образом ДЖ напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов, нарушая митохондриальное дыхание, снижая контрактильность миокарда и нарушая процессы его расслабления.

### 1.5 Диагностика дефицита железа

ДЖ развивается, когда истощается депо железа и количества поступающего в организм железа недостаточно, чтобы покрыть биологическую потребность в нём [20].

В общей популяции по рекомендациям ВОЗ ДЖ диагностируют при снижении ферритина плазмы ниже 30 нг/мл при сопутствующей анемии и при уровне ниже 15 нг/мл, если у пациента нет анемии. Однако, при хронических воспалительных состояниях, инфекциях или опухолевых заболеваниях рекомендовано использование более высокого порогового значения ферритина, так как его выработка стимулируется различными процессами: повышением уровня железа и воспалительными процессами [71, 156].

Нарушение процессов транспортировки железа отражает коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ). Он может быть рассчитан следующими способами:

$$\text{КНТЖ (\%)} = \text{Железо (мкмоль/л)} / \text{ОЖСС (мкмоль/л)} \times 100$$

$$\text{КНТЖ (\%)} = \text{Железо (мкмоль/л)} / \text{Трансферрин (г/л)} \times 3,98$$

Нормальный КНТЖ для взрослых – от 15 до 50%. Увеличение КНТЖ более 55% нередко свидетельствует о гемохроматозе и избытке железа, который может привести к повреждению печени, селезенки и сердца [26, 117].

Существуют различные диагностические критерии ДЖ у пациентов с СН [96, 24, 25, 95]. Наиболее распространённым на сегодняшний день является критерий ДЖ, принятый ESC и РКО: ферритин <100 нг/мл (абсолютный ДЖ) или ферритин 100–299 нг/мл при КНТЖ <20% (функциональный ДЖ) [96]. Этот критерий для диагностики ДЖ у пациентов с СН впервые использовался в исследовании FAIR-NF [21]. Однако ранее его применяли в области нефрологии в исследованиях ДЖ у пациентов с ХБП [71, 156]. Ещё тогда предложенные уровни посчитали спорными [106]. Золотым стандартом в диагностике ДЖ всегда считалась биопсия костного мозга (КМ). Тем не менее выбранные пороговые значения уровней сывороточных маркёров обмена железа не были валидированы по биопсии КМ.

В 2018 году было проведено исследование, в котором приняли участие 42 пациента с СН и ФВЛЖ <45%, которым выполняли стернотомию для проведения АКШ [53]. У 40% пациентов по результатам биопсии КМ был выявлен ДЖ, анемию имели 17% пациентов. Исследование продемонстрировало, что снижение ферритина <100 нг/мл совпадало с ДЖ по результатам биопсии только при КНТЖ <20%. Тогда как пациенты с ферритином <100 нг/мл и КНТЖ >20% (изолированная гипоферритинемия) не имели ДЖ. Пациенты, имевшие уровень ферритина >300 нг/мл и КНТЖ <20%, по данным биопсии имели ДЖ. Таким образом диагностически значимым себя показало снижение КНТЖ <20%, а также уровень железа сыворотки <13 ммоль/л. Чувствительность и специфичность составили 94,1% и 84% для КНТЖ, 94,1% и 88% для сывороточного железа. Хотя ферритин является одним из наиболее широко используемых биомаркеров для выявления дефицита железа [97], как уже говорилось, на его уровни в сыворотке могут сильно влиять воспаление, инфекция и злокачественное новообразование. В результате ферритин повышается как общевоспалительный маркер и его высокий уровень не отражает статус железа. ДЖ может быть у пациентов с ферритином >300 нг/мл.

Эмпирически выбранный пороговый уровень ферритина  $<100$  нг/мл, который должен означать истощение запасов железа, выглядит необоснованно завышенным, особенно по сравнению с нормативами для общей популяции ( $<15$  нг/мл). Выделенная группа пациентов с изолированной гипоферритинемией, у которой по данным биопсии КМ нет ДЖ, подтверждает низкую диагностическую ценность использования лишь одних уровней ферритина. При валидации критерия ДЖ ESC и РКО (критерий 1) оказалось, что его чувствительность составляет 92,4%, а специфичность 72% [53]. Это означает, что 28% пациентов с нормальным запасом железа в костном мозге ошибочно поставлен диагноз ДЖ. Железо сыворотки  $<13$  мкмоль/л и КНТЖ  $<20\%$  (критерий 2) были значительно лучшими пороговыми значениями, чем критерий 1, с площадью под кривой (AUC) 0,922 и 0,932 соответственно. Добавление ферритина к любому из определений не приводило к значительному увеличению AUC, что позволяет предположить, что ферритин не способствует более точной идентификации пациентов с СН с истинным дефицитом железа. Как таковые сывороточное железо  $<13$  мкмоль/л и КНТЖ  $<20\%$  являются хорошими индикаторами ДЖ сами по себе. Прогностически эти два маркера независимо связаны с более высокой частотой смерти от всех причин, в то время как изолированная гипоферритинемия — нет [53]. Несколько исследований подтвердили эти выводы [95, 29, 46]. С другой точки зрения КНТЖ и сывороточное железо имеют ряд собственных ограничений. Так уровни последнего могут варьировать в течение суток [30], а КНТЖ может быть завышен при кахексии, мальабсорбции, на терминальных стадиях хронической болезни почек или при циррозе печени [146].

Другим перспективным маркером ДЖ являются растворимые рецепторы трансферрина (рТФР), которые отражают истинную потребность организма в железе. Индекс рТФР/ферритин благодаря высокой специфичности (92%) может быть использован для установления диагноза ДЖ у пациентов с нормальными ферритином и КНТЖ [90]. Тем не менее, отсутствие стандартизации ограничивает его применение в клинической практике [121].

## 1.6 Коррекция дефицита железа

В 2009 году были опубликованы результаты крупного клинического исследования FAIR-HF, целью которого было выявить преимущества применения внутривенного карбоксимальтозата железа (ЖКМ) перед плацебо у пациентов с СН и ДЖ. ДЖ определяли как ферритин <100 нг/мл или ферритин 100–299 нг/мл при КНТЖ <20%. В исследование включали пациентов с ФВЛЖ <40% и II-III ФК NYHA или с ФВЛЖ <45% и III ФК NYHA; с уровнем гемоглобина от 95 до 135 г/л. Пациенты получали 200 мг ЖКМ внутривенно или плацебо. В группе препарата было выявлено достоверное улучшение качества жизни по данным опросников и увеличение дистанции теста шестиминутной ходьбы (Т6МХ) через полгода по сравнению с контрольной группой не зависимо от наличия анемии. Частота побочных реакций, повторных госпитализаций и смертность не отличалась между изучаемыми группами [21].

Были предприняты попытки лечения ЖДА с помощью эритропоэтина (ЭПО) [143]. В исследование включали пациентов с СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и гемоглобином от 90 до 120 г/л. Основным критерием исключения был КНТЖ <15%. У пациентов в группе препарата (дарбопоэтин альфа) отмечалось значимое повышение уровня гемоглобина. Однако лечение не оказало какого-либо влияния на жёсткие конечные точки (повторная госпитализация + смерть). Напротив, частота тромбоэмболических событий была достоверно выше в группе ЭПО. ЕОК не рекомендует применение ЭПО у пациентов с СНнФВ и анемией лёгкой и умеренной степени [123].

IRONOUT HF включало пациентов с СНнФВ. Критерий ДЖ был таким же как в FAIR HF, однако вместо внутривенного железа пациенты получали перорально полисахарид железа 150 мг дважды в день или плацебо. Было установлено, что терапия пероральным сахаратом железа не оказывает влияние на толерантность к физической нагрузке и качество жизни [8, 81]. В настоящее время пероральные препараты железа не используют для лечения ДЖ у пациентов с СН.

Исследование CONFIRM-HF также включало пациентов с СНнФВ, которые получали до 1000 мг ЖКМ внутривенно; наблюдение продолжалось в течение года [122]. Были подтверждены результаты FAIR HF. Назначение ЖКМ внутривенно было рекомендовано ЕОК пациентам с СНнФВ и ДЖ для уменьшения симптомов СН, улучшения толерантности к физической нагрузке и качества жизни, а использовавшийся в работах диагностический критерий ДЖ был официально признан ЕОК [123]. Влияния ЖКМ на жёсткие конечные точки у стабильных пациентов с СН и ДЖ так и не было выявлено.

Целью исследования AFFIRM-AHF было определить преимущества назначения внутривенного ЖКМ пациентам с острой СН (ОСН) и ДЖ при поступлении [124]. В исследование включали пациентов, госпитализированных с ОСН с ФВЛЖ <50% и ДЖ, с гемоглобином 80–150 г/л, которые получали внутривенно ЖКМ или плацебо непосредственно перед выпиской и через 6 недель. Было выявлено достоверное снижение частоты повторных госпитализаций по поводу СН в группе препарата [3]. Не было выявлено преимуществ терапии в отношении сердечно-сосудистой смертности. Хотя эффект препарата в отношении достижения комбинированной конечной точки, общее число госпитализаций из-за сердечно-сосудистых причин + сердечно-сосудистая смертность, не достиг статистической значимости ( $p=0,05$ ), выявлен очевидный тренд в пользу ЖКМ (ОР 0,80 (95% ДИ 0,64–1,00)). На основании полученных результатов ЕОК рекомендовало назначение ЖКМ внутривенно пациентам, госпитализированным по поводу СН, с ФВЛЖ <50% и ДЖ для снижения частоты повторных госпитализаций [96].

Часть исследований были нацелены на выявление лабораторных маркёров неблагоприятного клинического исхода у пациентов с СН и ДЖ [10]. Проспективное исследование продолжительностью 4 года, включившее 800 пациентов с СН продемонстрировало, что КНТЖ <20% является предиктором неблагоприятного исхода независимо от наличия анемии и уровня ферритина. Кроме того, было показано, что наихудший прогноз имеют пациенты с

функциональным ДЖ, а пациенты с изолированной гипоферритинемией (КНТЖ >20%) имеют такой же прогноз, как пациенты без ДЖ по критериям ЕОК [29]. Эти результаты согласуются с данными работы, сравнившей уровни сывороточных маркёров обмена железа с данными биопсии КМ [53] и подчёркивают значимость КНТЖ в диагностике истинного ДЖ.

В другое похожее исследование включили 4422 пациента с СН [95]. Медиана периода наблюдения составила 49 месяцев. Пациенты были разделены на 8 групп в зависимости от уровня КНТЖ (более или менее 20%) и ферритина (<30 нг/мл, 30–99 нг/мл, 100–299 нг/мл, >300 нг/мл). Смертность была достоверно выше у пациентов с КНТЖ <20%. Кроме того, она росла с увеличением уровня ферритина. Самая высокая смертность была зафиксирована в группе пациентов с ферритином >300 нг/мл и КНТЖ <20%. Самая низкая смертность была зафиксирована в двух группах: с ферритином <30 нг/мл и КНТЖ >20% и с ферритином 30–99 нг/мл и КНТЖ >20%.

К сожалению, крупные РКИ, на основе результатов которых строятся клинические рекомендации, не включали в себя оценку эффектов терапии ЖКМ у пациентов с КНТЖ <20%. Однако позднее был проведён метаанализ данных пациентов из четырёх РКИ в этой области [53]. Он продемонстрировал достоверное снижение частоты повторной госпитализации и смерти от сердечно-сосудистой причины у пациентов, получавших ЖКМ по сравнению с плацебо, при КНТЖ <20% (ОР 0,45 ДИ (0,29–0,71),  $p=0,009$ ) или при уровне железа сыворотки <13 ммоль/л (ОР 0,52 ДИ (0,33–0,80),  $p=0,077$ ). Пациенты с уровнями КНТЖ и железа сыворотки выше пороговых не получали пользы от лечения. Уровни ферритина и гемоглобина никак не влияли на исход.

После того, как IRONOUT HF продемонстрировало отсутствие преимуществ назначения перорального сахара железа у пациентов с СН и ДЖ, их долгое время считали неэффективными. Однако, недавно небольшое ( $n=50$ ) открытое нерандомизированное исследование показало, что сукросомальное железо 28



мг/сут в течение 3 месяцев достоверно повышало уровни гемоглобина, сывороточного железа, ферритина и ассоциировано с повышением качества жизни и толерантности к физической нагрузке у пациентов с СНнФВ и ДЖ [72]. Механизм всасывания сукурсомального железа связан с проникновением в лимфатические протоки на всем протяжении тонкого кишечника. Тогда как простые формы железа проходят через рецептор DMT-1, в сукурсомальном железе ионы защищены фосфолипидной мембраной. Такой комплекс адсорбируется через эпителиальные парацеллюлярные и трансклеточные пути, преодолевает гепсидиновый барьер и не раздражает стенку кишки. Частота нежелательных побочных реакций значительно ниже, чем при приеме обычных препаратов железа [49]. В настоящее время проводятся сразу два РКИ (PREFER-HF и IVOFER-HF), которые должны дать исчерпывающую информацию об эффективности сукурсомального железа.

Исследование IRON-CRT включало пациентов с ДЖ, которым недавно была проведена кардиоресинхронизирующая терапия (CRT). Увеличение фракции выброса у этих пациентов после имплантации CRT было меньше ожидаемого. Назначение ЖКМ внутривенно приводило к увеличению ФВЛЖ и сердечного соотношения сила-частота (разработанный в данном исследовании показатель, воспроизводимый только у пациентов с искусственным ритмом). Эффект от терапии ЖКМ был более выражен у пациентов с КНТЖ <20% [94].

Последствия перегрузки железом могут быть более серьезными, чем последствия его дефицита. Когда железосвязывающая способность трансферрина истощается. Образуется так называемое лабильное железо плазмы (ЛЖП). ЛЖП легко вступает в окислительно-восстановительные и свободно-радикальные реакции, а также связывается с различными белками и рибонуклеиновыми кислотами, нарушая их функцию. Такое железо активно накапливается в гепатоцитах и кардиомиоцитах и вызывает гемохроматоз [45].

ЖКМ представляет из себя комплекс из ядра с гидроксидом железа и полисахаридной оболочки. Благодаря этому исключено образование ЛЖП. ЖКМ

сначала поглощается клетками РЭС, а затем железо переносится в органы-мишени [87].

Клинические испытания подтвердили безопасность ЖКМ. Золотым стандартом для выявления гемосидероза является магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме  $T_2^*$  [116]. Этот метод использовался лишь в одном клиническом исследовании – Myocardial-IRON. Установлено достоверное увеличение содержания железа в кардиомиоцитах человека после назначения 1000 мг ЖКМ внутривенно [108]. Признаков перегрузки железом не было выявлено ни у одного пациента. Однако, действующие клинические рекомендации предполагают назначение ЖКМ в более высокой дозе (до 2000 мг). Исследование динамики содержания железа в кардиомиоцитах и гепатоцитах пациентов методом МРТ  $T_2^*$  после терапии высокими дозами ЖКМ могло бы дополнительно подтвердить безопасность его применения и окончательно развеять опасения скептиков.

### **1.7 Роль эхокардиографии в ведении пациентов с сердечной недостаточностью**

Патофизиологическая основа синдрома СН заключается в том, что сердце не способно обеспечивать метаболические потребности организма из-за развития систолической дисфункции, либо за счёт повышения конечно-диастолического давления (КДД) в желудочках, что приводит к увеличению объёма внеклеточной жидкости и снижению перфузии органов и тканей. ДЖ у пациентов с СН является сопутствующим заболеванием, отягощающим течение основного. Чтобы оценить вклад ДЖ в степень тяжести пациентов, необходимо проводить оценку тяжести СН стандартными и перспективными методами.

Эхокардиография (ЭХО КГ) — это метод визуализации первой линии для диагностики СН, выбора тактики и мониторинга эффективности лечения. ФВЛЖ — один из наиболее широко используемых параметров для оценки сердечной функции и предиктор клинических исходов [142], который определяет фенотипы

СН (с сохранной, умеренно сниженной и низкой ФВ). В зависимости от фенотипа меняются подходы к лечению. Пациенты с более низкой ФВЛЖ имеют худший прогноз [96]. Низкая ФВ является одним из показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) или установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [48].

У пациентов с СН предпочтительным для измерения ФВЛЖ в двухмерном режиме является метод Симпсона. Точность данного метода достаточно высока, но сильно зависит от качества изображения и углов полученных сечений. Воспроизводимость этого метода мала настолько, что в крупных исследованиях проводится оценка влияния межоператорской вариабельности [27]. Исследования выявили, что показатели ФВЛЖ, измеренные с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердечно-сосудистой системы, радионуклидной вентрикулографии и эхокардиографии, не взаимозаменяемы [62]. «Золотым стандартом» оценки функции ЛЖ признан метод МРТ [69].

У части пациентов с СН обнаруживаются нормальные показатели ФВЛЖ, что предполагает наличие у этих пациентов изолированного нарушения диастолической функции, возникающей из-за изменения эластичности миокардиальных волокон, либо из-за нарушения расслабления. Диастолическая дисфункция может проявляться неэффективным опорожнением ЛП, повышением давления наполнения ЛЖ, нарушением физиологической адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам. Это в свою очередь приводит к повышению давления в правых отделах сердца, застою в малом круге и развитию соответствующих симптомов.

Оценка диастолической функции ЛЖ и в настоящее время является непростой задачей, требующей чёткого следования сложным алгоритмам, включающим оценку трансмитрального кровотока, объёма левого предсердия, скорости трикуспидальной регургитации и использование тканевой доплерометрии для оценки скоростей движения фиброзного кольца митрального

клапана [101]. Вычисленные методом тканевой доплерометрии показатели диастолической функции, в частности  $E'$  не зависят от пред- и постнагрузки, но могут меняться при различной систолической функции.

Исследования показали, что частота нарушения диастолической функции и прогноз зависят от пола (мужской), возраста и веса пациента [19]. У пациентов старше 70 лет частота нарушения диастолической функции ЛЖ достигает 50%. Существуют данные о связи частоты диастолической дисфункции с показателем максимального потребления кислорода (МПК) [23]. Увеличение отношения ( $E/E'$ ) максимальной митральной скорости раннего наполнения ( $E$ ) к ранней диастолической кольцевой скорости митрального клапана ( $E'$ ), как и рестриктивный характер трансмитрального кровотока показали себя независимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода у пациентов с СН со сниженной и сохранной ФВ [111, 140].

Хотя ФВЛЖ является самостоятельным значимым показателем функции сердца, при одном и том же уровне сократимости этот показатель зависит от условий нагрузки (преднагрузки и постнагрузки) и поэтому не является синонимом систолической функции ЛЖ. Функция сердца предполагает сложную структурную организацию миокардиальных волокон, которые в силу своего распределения и соответствующей последовательности сокращений отвечают за поддержание адекватного сердечного выброса без повышения давления наполнения ЛЖ. Трехмерную функцию сокращения характеризуют продольное и циркулярное компоненты укорочение и радиальное утолщения. ФВЛЖ репрезентативна только для оценки работы циркулярного слоя волокон миокарда и не отражает функциональное состояние продольного и радиального слоёв. Это приводит к состояниям, характеризующимся сохранением круговой составляющей, ответственной за нормальные значения ФВ, на фоне нарушенной продольной или радиальной составляющей. Связь между ФВЛЖ и исходами у пациентов с СН по данным некоторых авторов противоречива [38].

Современные УЗ аппараты способны выделить в анализируемых изображениях особые зоны интереса – пятна (speckle), которые отслеживаются соответственно перемещениям тканевых объектов. Благодаря спекл-трекинг (speckle tracking) ЭХО КГ (СТЭ) можно получить информацию о скорости движения, деформации и скорости деформации участков миокарда, либо других тканевых структур [12].

Вычисления по этой методике происходят в полуавтоматическом режиме, при этом снижается меж- и интраоператорская вариабельность. Дальнейшее развитие 2D спекл-трекинг привело к разработке методов неинвазивной оценки миокардиальной работы, учитывающих постнагрузку. Появление 3D спекл-трекинг позволило оценивать движения пятен, которые ранее были вне поля зрения двухмерного сечения, так стало возможным в дополнение к продольной деформации оценить циркулярную и радиальную деформации, а также скручивание ЛЖ. Недостатком СТЭ могут являться несколько отличающиеся показатели, полученные на УЗ аппаратах разных производителей [128].

В настоящее время проводится активное изучение преимуществ новых ЭХО-КГ методик и их валидация. В будущем на их основе предполагается пересмотр фенотипов СН и формирование новых подходов к её лечению. Одной из распространённых сопутствующих патологий у пациентов с СН является дефицит железа (ДЖ). Существуют данные об увеличении ФВЛЖ у пациентов с СН и ДЖ после терапии карбоксимальтозатом железа (ЖКМ) [85]. Актуальным является изучения влияние терапии ЖКМ на показатели деформации миокарда и миокардиальные индексы.

## **1.8 Перспективные эхокардиографические параметры для оценки изменения систолической и диастолической функций сердца**

### **1.8.1 Двухмерная эхокардиография**

Глобальная продольная деформация (GLS - global longitudinal strain) левого желудочка посегментарно и глобально измеряет сокращение продольной длины

миокарда во время систолы по сравнению с длиной покоя в диастоле, выражающееся в процентах. Таким образом, производится оценка как локальной, так и глобальной систолической функции левого желудочка. GLS - более воспроизводимый метод оценки функции ЛЖ, чем ФВЛЖ, и может быть измерен так же быстро, как и ФВЛЖ, независимо от опыта оператора [73]. Однако этот показатель, как и ФВ, сильно зависит от постнагрузки и может быть значительно снижен при повышении АД [159]. Значение глобальной продольной деформации левого желудочка может прогнозировать толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСНсФВ и оценивать прогноз при ХСНнФВ [89]. У амбулаторных пациентов с ХСН ишемической этиологии, достигших компенсации, GLS может независимо предсказывать вероятность госпитализации по поводу декомпенсации СН [74]. У пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, данный параметр также является важным прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий, независимо от ФВЛЖ [32]. Более того, Park et al., 2018 в своём исследовании показали, что GLS имеет большее прогностическое значение, чем ФВЛЖ [114].

Глобальная продольная деформация может быть вычислена методом СТЭ в двухмерном режиме. Для этого необходима синхронная запись ЭКГ и работа импульсноволнового доплера для определения моментов открытия и закрытия митрального и аортального клапанов. Необходимо записать минимум 1 сердечный цикл (от 3-х для пациентов с фибрилляцией предсердий) в четырёх-, трёх- и двухкамерном сечении из апикальной позиции. После чего GLS вычисляется в автоматическом режиме.

Снижение GLS может отражать аномальную систолическую функцию до того, как произойдёт снижение ФВ, поэтому отслеживание индексов деформации миокарда наиболее актуально у пациентов с ХСНсФВ [7]. Кроме того, так как индексы деформации миокарда дают более полное представление о природе нарушения функции миокарда, возможно выделение новых фенотипов СН, хотя данные параметры не прошли ещё широкую валидацию в рамках общей

популяции. Так la Canna & Scarfo, 2020 предлагают четыре новые фенотипические группы [79]:

- СН с дисфункцией продольных волокон миокарда: многие кардиомиопатии вызывают на ранних стадиях дисфункцию субэндокардиального слоя, которая может вызвать изменение продольной функции при нормальных значениях ФВ из-за компенсаторного эффекта париетальной гипертрофии и сократительного резерва эпикардиального слоя. Хотя изменение показателей наполнения, свидетельствующее об увеличении внутрисердечного давления, является поводом для диагностирования диастолической дисфункции, при сохраненной насосной функции (ФВ > 50%) в основе развития ХСНсФВ фактически лежит уменьшение продольной деформации и связанное с ним снижение функции релаксации как эпифеномен первичного изменения «систолической функции».

- СН с преобладающей циркулярной дисфункцией: некоторые состояния, такие как заболевания перикарда, как правило, затрагивают субэпикардиальный слой. Вовлечение субэпикардиального слоя определяет изменение циркулярной функции и скручивания левого желудочка, при этом поддерживается систолическая функция вследствие сохраненной продольной функции субэндокардиальных волокон. Нарушение циркулярной функции также происходит при миокардитах, о чем свидетельствуют данные МРТ. В этих случаях могут развиваться обе описанные формы сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной ФВ.

- СН с трансмуральной дисфункцией: вовлечение всего миокарда может быть следствием как прогрессирующего нарушения функции от субэндокардиального слоя до эпикардиального с пропорциональным снижением насосной функции из-за отсутствия компенсации со стороны периферических волокон с развитием ХСНнФВ, так и произойти остро, как при инфаркте миокарда (ИМ).

- СН с преобладающей или изолированной дисфункцией предсердий: нарушение функции ЛП может представлять фенотип сопутствующей или даже ранней кардиомиопатии и является важной мишенью для специфических терапевтических стратегий. Анализ показателей деформации ЛП может идентифицировать ХСНсФВ даже при нормальных показателях наполнения сердца, выявляя изолированное или раннее нарушение функции ЛП (предсердная миопатия) независимо от наличия дисфункции ЛЖ [137].

Также СТЭ позволяет оценивать направление движения и расстояние, пройденное тканевыми структурами сердца, и соотнести их с фазами сердечного цикла, выявляя таким образом различные аномалии. Данная методика позволяет определить индекс механической дисперсии (МД) (MD - mechanical dispersion или PSD - peak strain dispersion) представляющий собой стандартное отклонение от времени до пикового напряжения всех 16 продольных сегментов в течение сердечного цикла. Считается, что данный индекс отражает неоднородность, вызванную фиброзными нитями рубца в области миокарда, которые вызывают электрическую неоднородность и электрический блок, приводящий к аритмии [35]. У пациентов, которым требовалось установить ИКД по первичным или вторичным показаниям, повышенный индекс механической дисперсии был предиктором развития желудочковой аритмии (ЖА) независимо от ФВ ЛЖ [44]. Кроме того, было показано, что МД предсказывает развитие ЖА и внезапной сердечной смерти (ВСС) независимо от ФВ ЛЖ у пациентов, перенёсших ИМ (пороговое значение  $МД > 75$  мс) [56, 58] и у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией (пороговое значение  $МД > 72$  мс) [57]. Дальнейшие работы показали, что у пациентов с ХСН  $МД > 75$  мс более точно прогнозирует риск развития ЖА по сравнению с одной ФВ ЛЖ и независимо предсказывает вероятность развития ЖА у пациентов с ФВ ЛЖ  $> 35\%$  [120].

Методика отслеживания деформации также позволяет неинвазивно определить индексы миокардиальной работы. Они вычисляются при измерении ГПД в двух-, трёх- и четырёхкамерном сечениях в апикальной позиции с поправкой



на постнагрузку и эмпирическую нормализованную эталонную кривую. Для этого перед процедурой измеряют АД стандартным тонометром на плече. Работа рассчитывается как сила, приложенная к длине, в то время как миокардиальная работа рассчитывается как давление ЛЖ, приложенное к деформации. В результате строится график-петля, на котором отмечены моменты открытия и закрытия аортального и митрального клапанов и фазы сердечного цикла: период пассивного наполнения, сокращение предсердий, фаза изоволюмического сокращения, фаза изгнания, фаза изоволюмического расслабления.

Золотым стандартом в оценке миокардиальной функции является катетеризация сердца с последующим построением схожего графика (петли) давление-объём. В своём исследовании Russel et al. выявили сильную значимую корреляцию между показателями миокардиальной работы вычисленными инвазивно и неинвазивно [132]. Таким образом индексы миокардиальной работы являются на сегодняшний день достоверными и единственными неинвазивно измеряемыми показателями, учитывающими постнагрузку.

Индекс глобальной работы (GWI – global work index) вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, определяемая как площадь петли давление-деформация (ммрт. ст. %).

Глобальная конструктивная работа (GCW – global constructive work) – выполненная миокардом ЛЖ работа, способствующая изгнанию крови во время систолы (мм рт. ст. %). Конструктивная работа отражает укорочение кардиомиоцитов во время систолы и их удлинение в фазу изоволюмического расслабления. В научной литературе показано, что GWI и GCW являются мощными предикторами исхода у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [59, 155].

Эффективность глобальной работы (GWE – global work efficiency) — отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ ( $GCW/[GCW+GWW]$ ) (%) [1]. Таким образом, GWE представляет собой оценку

механических характеристик и использования энергии ЛЖ с учетом условий поствазгрузки. GWE может быть использован для прогнозирования отдалённых клинических исходов у пациентов, перенёсших ИМ [86].

Глобальная потраченная (впустую) работа (GWW – global wasted work) — выполненная миокардом работа, которая не способствует изгнанию крови из полости ЛЖ (мм рт. ст. %). GWW отражает работу миокарда, не направленную на эффективное сокращение. Этот показатель растёт, если имеет место асинхрония (блокада ножек пучка Гиса) или ишемическая болезнь сердца [133]. Последние исследования показали, что GWW может быть использована для определения дооперационной эффективности кардиоресинхронизирующей терапии (эффективность CRT снижается при GWW <200 мм. Рт.ст.%), также этот показатель является независимым фактором повышенного риска смерти от любых причин [126].

### **1.8.2 Трёхмерная эхокардиография**

Визуализация миокарда с помощью двухмерной (2D) ЭХО КГ с отслеживанием зон интереса стала надёжным количественным инструментом для анализа функции миокарда ЛЖ, имеющим важные диагностические, прогностические и влияющие на терапию значения. Трёхмерная (3D) СТЭ представляет собой дальнейший прогресс в визуализации деформации миокарда, позволяющий более точно и быстро оценить сложную механику миокарда ЛЖ из единого набора 3D-данных. Преодолены многие проблемы 2D СТЭ, например, связанные с угловой зависимостью, необходимостью нескольких одновременных сканирований, движением спеклов вне плоскости измерения и зачастую недостаточной информацией, содержащейся в нескольких тонких срезах левого желудочка [100].

Для выполнения 3D СТЭ необходимо наличие специального ультразвукового кардиологического датчика. Такой датчик благодаря особой конструкции позволяет делать одновременно три сечения из апикальной позиции и

автоматически создать 3D-модель ЛЖ. В настоящее время внедрены автоматические системы для немедленной обработки индексов деформации для их применения в клинической практике.

Благодаря построению 3D модели миокарда становится возможным оценить сокращение всех его слоёв, вычислив такие показатели как: продольная деформация (longitudinal strain), циркулярная деформация (circumferential strain) и радиальная деформация (radial strain). Также доступны оценке: деформация по площади (area strain), вращение (twist), скручивание (torsion).

Продольная деформация отражает процент укорочения волокон продольного слоя миокарда ЛЖ, циркулярная и радиальная деформация – двух других, кругового и косоугольного соответственно.

Деформация по площади — это параметр, который объединяет продольные и циркулярные деформации. Он обратно пропорционален радиальной деформации (систолическое утолщение и диастолическое истончение), и является первой областью эндокарда, которая вовлекается в патологический процесс при различных кардиомиопатиях [119]. Комбинируя продольную и циркулярную деформации миокарда ЛЖ, мы можем получить деформацию субэндокардиальной поверхности, которая обратно пропорциональна деформации миокарда в радиальном измерении. Деформация по площади более чувствительна к патологическим изменениям, чем показатель радиальной деформации. Известно, что деформация по площади обеспечивает дополнительную вместе с ФВЛЖ прогностическую ценность в оценке клинических исходов (общая смертность, вероятность развития ХСН) у пациентов после инфаркта миокарда [138].

Вращение ЛЖ определяется как разница между апикальной и базальной ротацией, а скручивание — как вращение, деленное на длину длинной оси для каждого момента времени. Известно о наличии слабой корреляции данных параметров с ФВЛЖ [82]. Также есть данные, свидетельствующие о том, что скручивание может использоваться, как дополнительный метод в

дифференциальной диагностике этиологии кардиомиопатии. Пороговое значение 3,16 градуса позволяет различать ишемическую (при превышении порога) и неишемическую кардиомиопатии [148]. Более того, показатель скручивания является связующим звеном между систолической и диастолической функциями ЛЖ. Во время деформации миокарда накапливается большое количество кинетической энергии, которая в результате раскручивания в начале диастолы приводит к формированию в полости ЛЖ отрицательного давления и возникновению эффекта «присасывания» [112].

В дополнение к абсолютно новым показателям использование трёхмерного ультразвукового датчика позволяет более точно вычислить традиционные ЭХО КГ показатели, с учётом всех особенностей геометрии оценить форму и размеры измеряемых полостей. Более того, по сравнению с двухмерной методикой все измерения происходят одновременно, что улучшает воспроизводимость результатов и снижает межоператорскую вариабельность. При проведении 3D ЭХО КГ в автоматическом режиме измеряются: конечно-диастолический объём (КДО), конечно-систолический объём (КСО), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), ударный объём (УО), минутный объём (МО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). ИММЛЖ и ФВЛЖ, измеренные по этой методике, имеют большую корреляционную связь с результатами, полученными при МРТ сердца, чем вычисленные стандартными методиками [135].

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнялось в «Центре Сердечной Недостаточности» кафедры Внутренних Болезней с курсом Кардиологии и Функциональной Диагностики им. Академика В.С. Моисеева на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы". Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Проанализированы данные 223 пациентов (129 муж., 94 жен.; медиана возраста 73 (65; 82) лет), госпитализированных в Городскую клиническую больницу имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы в период с 2020 по 2021 гг. по поводу декомпенсации СН. Декомпенсация СН диагностирована в соответствии с Клиническими рекомендациями ОССН-РКО-РНМОТ (2018) [6] на основании общепринятых критериев. В исследование включали пациентов старше 18 лет, подписавших форму добровольного информированного согласия, с любым ФК NYHA и ФВЛЖ. Критерии невключения: острый коронарный синдром, прием препаратов железа в течение 3

месяцев, онкологическое заболевание и сопутствующая ему терапия, беременность, пневмония, острая инфекция sars-cov-2.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, которое включало:

1. Общеклиническое обследование (сбор анамнеза, включая анализ медицинской документации; физические методы обследования: осмотр, аускультация; измерение АД, ЧСС)
2. Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты, MCV, MCH, MCHC и пр.)
3. Биохимический анализ крови (ферритин, трансферрин, КНТЖ (рассчитывался по формуле: сывороточное железо (мкмоль/л)  $\times$  3,98/трансферрин (г/л)), сывороточное железо, креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (CKD-EPI), NT-proBNP, sST2, глюкоза, мочевины, мочевиная кислота, Na, K, Cl, общий белок, альбумин, С-реактивный белок, липидограмма и пр.)
4. Для определения расчетного объёма плазмы крови (РОП) использовалась производная формула Штрауса (РОП =  $(100 - \text{гематокрит (\%)} / \text{гемоглобин (г/дл)})$ ). Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение рассчитывалось как уровень нейтрофилов, делённый на уровень лимфоцитов.
5. Оценка клинического статуса пациентов производилась по шкале ШОКС (в модификации Мареева В.Ю.).
6. Всем пациентам выполнено стандартное ЭКО КГ исследование на аппарате Vivid E90 (GE Healthcare, США), включая определение ФВЛЖ по методу Симпсона.

Для определения динамики статуса железа пациентам (n=100) дополнительно определяли уровни ферритина, КНТЖ и железа сыворотки в день выписки и спустя

3 месяца от момента госпитализации. Этим пациентам не проводилась коррекция статуса железа.

Наличие анемии диагностировали по критерию ВОЗ: гемоглобин <130 г/л у мужчин, или гемоглобин <120 г/л у женщин. Наличие дефицита железа выявляли по двум методикам: по критерию клинических рекомендаций ESC и РКО (критерий 1): ферритин <100 нг/мл или ферритин от 100 до 299 нг/мл при КНТЖ <20% и по валидированному по данным биопсии костного мозга критерию (критерий 2): КНТЖ <20% и сывороточное железо <13 мкмоль/л (для повышения специфичности метода ДЖ диагностировался только при снижении ниже порогового уровня и КНТЖ и сывороточного железа) (таблица 1) [5]. В зависимости от наличия анемии и/или ДЖ было выделено 4 группы пациентов (таблица 2).

Таблица 1 – Критерии диагностики ДЖ и анемии, фенотипы ДЖ.

	Анемия	Критерий ДЖ 1		Критерий ДЖ 2
		абсолютный	функциональный	
мужчины	Нб <130 г/л	ферритин <100 нг/мл	ферритин 100–299 нг/мл при КНТЖ <20%	КНТЖ <20% и сыв. железо <13 мкмоль/л
женщины	Нб <120 г/л			

Таблица 2 – Группы пациентов в зависимости от наличия анемии и/или ДЖ.

	ДЖ	Нет ДЖ
Анемия	ДЖ с анемией	Анемия без ДЖ
Нет Анемии	ДЖ без анемии	Норма

Фенотип СН определяли в соответствии с ФВЛЖ ( $\leq 40\%$  низкая, 41–49% умеренно сниженная,  $\geq 50\%$  сохранная). Функциональный класс (ФК) СН по NYHA определяли в соответствии с пройденной дистанцией в тесте шестиминутной ходьбы. Стадии хронической болезни почек (ХБП) оценивали по классификации Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI, 2012).

Определение NT-proBNP в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA с использованием тест систем NT-

proBNP-ИФА-БЕСТ, набор реагентов А-9102 (Россия, ЗАО «Вектор-Бест»). Определение sST2 в плазме крови проводилось методом ИФА ELISA с использованием тест систем Aspect PLUS sST2 (США, Critical Diagnostics). Растворимые рецепторы ST2 высвобождаются в ответ на застой в сосудах и воспалительные и профибротические стимулы и являются по сильным независимым предиктором смертности и госпитализации по поводу СН [2, 18, 91].

Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов проспективного наблюдательного исследования представлена в таблицах 3, 4.

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с декомпенсацией СН (n=223).

<b>Параметр</b>	<b>Значение</b>
Пол м/ж, n (%)	129/94 (58/42%)
Возраст, лет (Me (IQR))	73 (65; 82)
Курение, n (%)	36 (16%)
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	87 (71; 109)
САД, мм рт. ст. (Mean±SD)	120±24
ДАД, мм рт. ст. (Me (IQR))	72 (56; 82)
ФВЛЖ, % (Me (IQR))	44 (30; 55)
ФВЛЖ ≤40%, n (%)	99 (44%)
41-49%, n (%)	40 (18%)
≥50%, n (%)	84 (38%)
ФК NYHA (по дистанции Т6МХ)	
II	37 (25%)
III	77 (53%)
IV	32 (22%)
Госпитализации за последние 6 мес, n (%)	64 (29%)



ШОКС, баллы (Me (IQR))	7 (5; 8)
РОП, л (Me (IQR))	4,9 (4,2; 5,8)
Нейтр./лимф. отношение	3,6 (2,6; 5,6)
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Артериальная гипертония, n (%)	196 (88%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	121 (54%)
Перенесённый инфаркт миокарда, n (%)	89 (40%)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	25 (11%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	136 (61%)
Сахарный диабет, n (%)	71 (32%)
Анемия, n (%)	102 (46%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких или бронхиальная астма, n (%)	36 (16%)
ХБП, n (%)	82 (37%)

Таблица 4 – Лабораторная характеристика пациентов с декомпенсацией СН (n=223).

<b>Параметр</b>	<b>Значение</b>
Эритроциты, млн/мкл (Me (IQR))	4,4 (3,9; 4,7)
Гемоглобин, г/л (Mean±SD)	126 (113; 138)
Гематокрит, % (Me (IQR))	38,5 (34,4; 42,0)
MCV, фл (Me (IQR))	89,4 (84,2; 93,8)
MCH, пг (Me (IQR))	29,4 (26,9; 31,0)
MCHC, г/дл (Me (IQR))	326 (319; 333)

RDW, % (Me (IQR))	15,8 (14,4; 18,3)
Ферритин, нг/мл (Me (IQR))	60,6 (35,7; 115,7)
КНТЖ, % (Me (IQR))	12,5 (7,2; 18,6)
Сывороточное железо, мкмоль/л (Me (IQR))	8,8 (5,7; 13,2)
Трансферрин, (Mean±SD)	2,8 (2,4; 3,2)
Креатинин, мкмоль/л (Me (IQR))	104,7 (84,0; 133,9)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Me (IQR))	53,5 (40,0; 68,3)
Мочевина, ммоль/л (Me (IQR))	7,8 (6,0; 10,6)
Мочевая кислота, мкмоль/л (Mean±SD)	466,8 (363,3; 585,5)
Натрий, ммоль/л (Me (IQR))	142 (139; 144)
Калий, ммоль/л (Me (IQR))	4,4 (4,0; 4,8)
Хлор, ммоль/л (Me (IQR))	103,2 (99,5; 105,6)
Общий билирубин, мкмоль/л (Me (IQR))	17,9 (11,8; 29,3)
Прямой билирубин, мкмоль/л (Me (IQR))	4,8 (3,0; 9,6)
АЛТ, Ед/л (Me (IQR))	21,5 (14,7; 35,3)
АСТ, Ед/л (Me (IQR))	24,7 (19,3; 35,6)
Общий белок, г/л (Mean±SD)	67,1 (62,6; 71,7)
Альбумин, г/л (Mean±SD)	37,3 (34,2; 40,1)
СРБ, мг/л (Me (IQR))	10,4 (5,5; 22,3)
Глюкоза, ммоль/л (Me (IQR))	5,7 (5,0; 6,6)
Холестерин, ммоль/л (Me (IQR))	3,7 (2,9; 4,5)
Триглицериды, ммоль/л (Me (IQR))	1,0 (0,7; 1,2)

ЛПНП, ммоль/л (Me (IQR))	2,2 (1,8; 2,9)
ЛПВП, ммоль/л (Me (IQR))	0,9 (0,7; 1,1)
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	4076 (1911; 9651)
sST2, нг/мл (Me (IQR))	53,9 (35,0; 98,9)

Медикаментозная терапия пациентов до момента госпитализации и в стационаре представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика медикаментозной терапии пациентов в амбулаторных условиях и в стационаре (n=223).

Группа препаратов	Амбулаторно	В стационаре
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	174 (78%)	214 (96%)
Бета-блокаторы, n (%)	154 (69%)	212 (95%)
АМКР, n (%)	127 (57%)	172 (77%)
иНГЛТ2, n (%)	7 (3%)	58 (26%)
Петлевые диуретики, n (%)	154 (69%)	223 (100%)
Оральные антикоагулянты, n (%)	119 (53%)	136 (61%)
Сердечные гликозиды, n (%)	44 (20%)	52 (23%)

Терапия пациентов на амбулаторном этапе представлена: иАПФ/БРА/АРНИ – 78%, бета-блокаторами - 69%, АМКР – 57%, иНГЛТ2 – 3%, петлевыми диуретиками 69%, оральными антикоагулянтами – 53%, сердечными гликозидами – 20%. В стационаре: иАПФ/БРА/АРНИ – 96%, бета-блокаторами - 95%, АМКР – 77%, иНГЛТ2 – 26%, петлевыми диуретиками 100%, оральными антикоагулянтами – 61%, сердечными гликозидами – 23%.

В открытое одноцентровое проспективное клинико-фармакологическое исследование включены 35 пациентов с ХСНнФВ и дефицитом железа (ферритин <100 нг/мл или ферритин 100-299 при КНТЖ <20%), с уровнем гемоглобина в диапазоне от 100 до 140 г/л, с массой тела > 70 кг, старше 18 лет. Все пациенты

подписали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: гиперчувствительность к любому веществу в составе карбоксимальтозата железа, приобретённое перенасыщение железом или гемотрансфузия в анамнезе, острый инфаркт миокарда в течение 180 дней до включения в исследование, тяжёлые пороки клапанов сердца, цирроз печени.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов. Первую группу составили 19 пациентов, получившие терапию 1500 мг ЖКМ внутривенно за 2 введения с интервалом в одну неделю между инъекциями в дополнение к ОМТ. Контрольную группу составили 16 пациентов, получавших ОМТ без назначения ЖКМ.

Всем пациентам при включении в исследование и через 3 месяца выполнено стандартное физическое, лабораторное и инструментальное обследование при поступлении. Дополнительно определяли уровень гемоглобина, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ), железа сыворотки.

Трансторакальное ЭХО-КГ исследование в двух- и трёхмерном режиме проводили на аппарате GE VIVID E90 (GE Healthcare, США) с дальнейшей постобработкой при помощи рабочей станции EchoPac™ (GE Healthcare, США).

В дополнение к стандартным ЭХО-КГ линейным измерениям при рандомизации и через 3 месяца в двухмерном режиме измеряли индексированный объём левого предсердия (ИОЛП), скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E), в режиме тканевого доплера, скорость септального раннедиастолического пика E', скорость латерального раннедиастолического пика E', максимальную скорость трикуспидальной регургитации. А также систолическую экскурсию митрального и трикуспидального кольца в M-режиме (MAPSE, TAPSE).

Для расчета показателей миокардиальной работы оценивали глобальную продольную систолическую деформацию с помощью методики speckle-tracking эхокардиографии, определяли моменты открытия и закрытия митрального и аортального клапанов с помощью импульсно-волнового доплера или визуально из трехкамерной верхушечной позиции, также во время проведения ЭхоКГ измеряли АД сфигмоманометром в плечевой артерии. С помощью методики построения кривых давление-деформация, входящей в программный пакет EchoPAC (GE Healthcare, США), рассчитывали следующие показатели миокардиальной работы ЛЖ (рисунок 2):

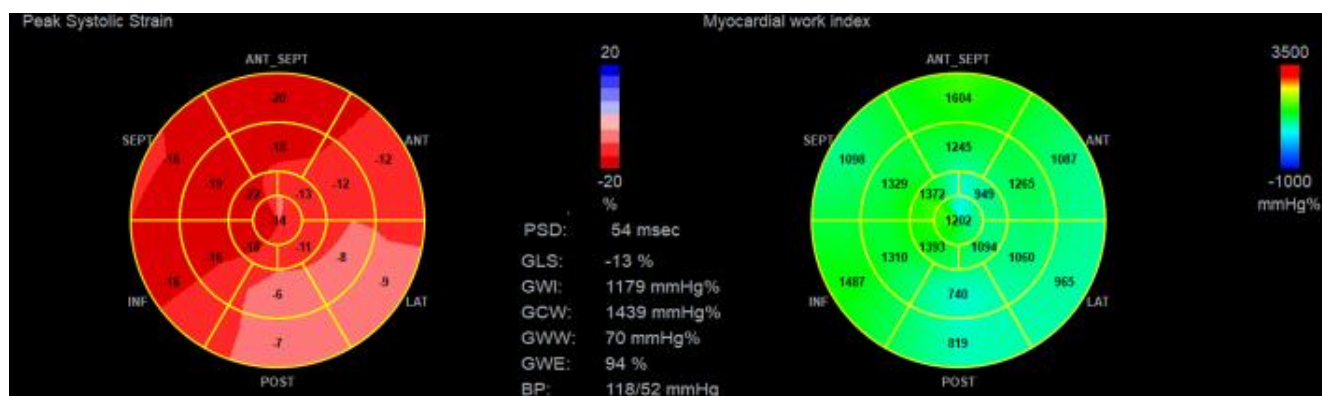


Рисунок 2 – Вычисление индексов миокардиальной работы.

1. Индекс глобальной работы (GWI) — вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, определяемая как площадь петли давление-деформация (ммрт. ст. %).
2. Глобальная конструктивная работа (GCW) — выполненная миокардом ЛЖ работа, способствующая изгнанию крови во время систолы (ммрт. ст. %). Конструктивная работа отражает укорочение кардиомиоцитов во время систолы и их удлинение в фазу изоволюмического расслабления.
3. Глобальная потерянная работа (GWW) — выполненная миокардом работа, которая не способствует изгнанию крови из полости ЛЖ (ммрт. ст. %). Отражает удлинение кардиомиоцитов во время систолы и их укорочение в фазу изоволюмического расслабления.

4. Эффективность глобальной работы (GWE) — отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ ( $GCW/[GCW+GWW]$ ) (%).

Для оценки показателей глобальной продольной деформации (GLS), глобальной циркулярной деформации (GCS), глобальной площади деформации (GAS), вращения и скручивания выполнялась регистрация трехмерных изображений с использованием матричного датчика 4V-D с частотой 25–50 кадр/с из апикальной четырехкамерной позиции с задержкой дыхания на выдохе (рисунок 3). Далее проводился количественный анализ трехмерных изображений на рабочей станции EchoPac™ (GE Healthcare, США) с использованием программы 4DAutoLVQ (рисунок 4).



Рисунок 3 – 3D моделирование ЛЖ.

GLS отражает процент укорочения волокон продольного слоя миокарда ЛЖ, GCS и GRS – циркулярного и радиального, соответственно. GAS — это параметр, который объединяет продольные и циркулярные деформации, он обратно пропорционален GRS (систолическое утолщение и диастолическое истончение). Вращение определяется как разница между апикальной и базальной ротацией в

градусах, а Скручивание — как вращение, деленное на размер длинной оси ЛЖ (градус/см).

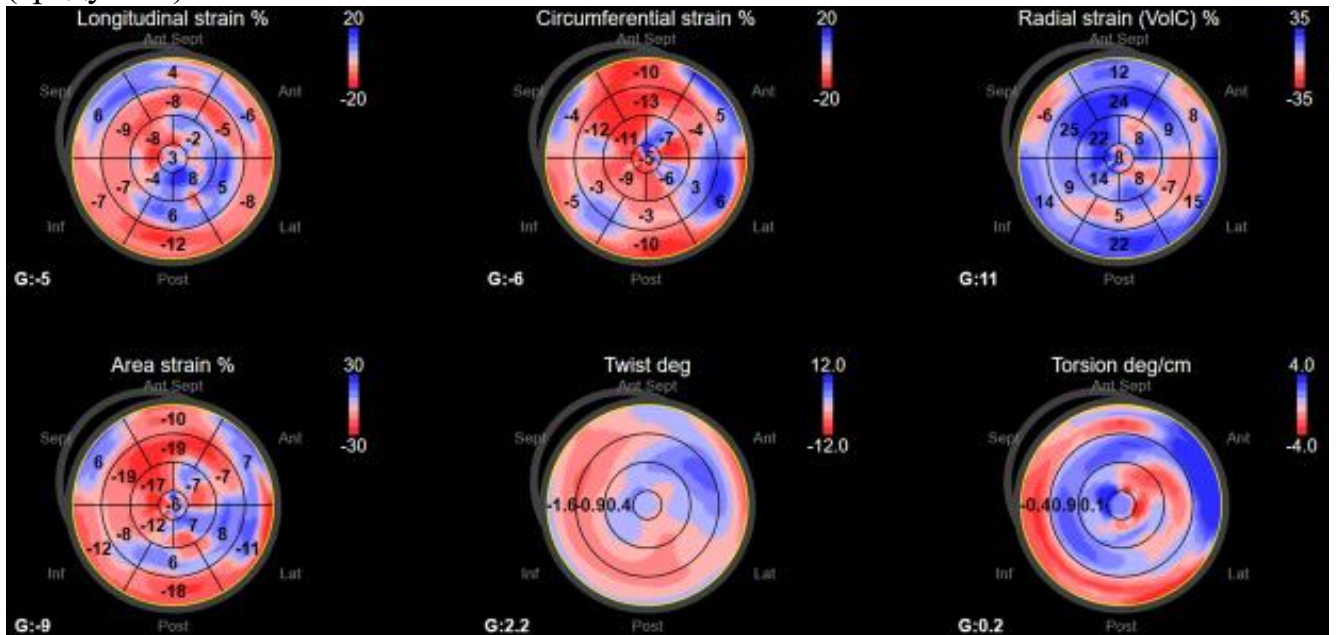


Рисунок 4 – График «Бычий глаз».

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в клинико-фармакологическое исследование, представлена в таблице 6. Лабораторная характеристика пациентов, включённых в клинико-фармакологическое исследование, представлена в таблице 7. ЭХО КГ показатели пациентов, включённых в клинико-фармакологическое исследование, представлены в таблице 8.

Таблица 6 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в клинико-фармакологическое исследование.

Параметр	Значение
Пол м/ж, n (%)	29/6 (83%/17%)
Возраст, лет (Mean±SD)	67,0±11,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me (IQR))	26,9 (24,8; 31,1)
Ожирение, n (%)	9 (26%)
САД, мм рт. ст. (Mean±SD)	120±24

ДАД, мм рт. ст. (Me (IQR))	72 (56; 82)
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Артериальная гипертония, n (%)	31 (89%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (57%)
Перенесённый инфаркт миокарда, n (%)	14 (40%)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	1 (3%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	19 (54%)
Сахарный диабет, n (%)	14 (40%)
Анемия, n (%)	4 (11%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких или бронхиальная астма, n (%)	5 (14%)

Таблица 7 – Лабораторная характеристика пациентов, включённых в клинико-фармакологическое исследование.

<b>Параметр</b>	<b>Значение</b>
Гемоглобин, г/л (Mean±SD)	130±11
Ферритин, нг/мл (Me (IQR))	36 (25; 65)
КНТЖ, % (Mean±SD)	22,6±9,9
Сывороточное железо, мкмоль/л (Me (IQR))	12,9 (9,9; 14,9)
Креатинин, мкмоль/л (Me (IQR))	103 (92; 115)
Натрий, ммоль/л (Mean±SD)	144,8±4,8
Калий, ммоль/л (Mean±SD)	4,7±0,5
Глюкоза, ммоль/л (Me (IQR))	5,6 (5,2; 6,6)
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	315 (138; 461)



Таблица 8 – ЭХО КГ показатели пациентов, включённых в клинико-фармакологическое исследование.

<b>Параметр</b>	<b>Значение</b>
КДР, см (Mean±SD)	6,2±1,2
ПЖ, см (Mean±SD)	3,3±0,6
ОТС (Mean±SD)	0,4±0,1
ФВЛЖ, % (Mean±SD)	29,3±8,4
MAPSE, см (Me (IQR))	1,2 (1,0; 1,8)
TAPSE, см (Me (IQR))	1,6 (1,2; 1,9)
GLS, % (Me (IQR))	7 (5; 8)
GCS, % (Mean±SD)	8,1±3,8
GAS, % (Mean±SD)	12,5±5,7
GRS, % (Mean±SD)	17,4±8,2
GWI, mmHg% (Me (IQR))	731 (495;968)
GCW, mmHg% (Mean±SD)	1074±357
GWW, mmHg% (Mean±SD)	231±119
GWE, % (Me (IQR))	84 (76; 87)
E, м/с (Me (IQR))	0,6 (0,5; 0,7)
E/E`avg (Me (IQR))	10,8 (9,2; 13,0)
ИОЛП, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup> (Me (IQR))	58,7 (46,4; 62,4)
TR <sub>max</sub> , мс (Me (IQR))	2,67 (1,97; 2,90)
Вращение, град. (Me (IQR))	3,0 (0,1; 4,0)
Скручивание, град./см (Me (IQR))	0,6 (0; 1,0)

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Медицинского института РУДН.

Оценка краткосрочных и долгосрочных исходов проводилась посредством телефонных контактов по истечении 3, 6 и 12 месяцев после выписки. В качестве конечных точек были выбраны: повторная госпитализация по поводу всех причин, смерть от всех причин, комбинированная конечная точка.

## **2.2 Статистический анализ результатов исследования**

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ IBM SPSS Statistics 26.0 и MedCalc v16.4. Проверка на нормальность распределения выполнялась с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Для оценки значимости различий количественных переменных между группами в случае нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента, приведены средние значения и стандартное отклонение ( $m \pm SD$ ); если данные не соответствовали нормальному распределению, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, приведены медианы и квартили (Me (IQR)). Для связанных выборок был использован непараметрический W-критерий Уилкоксона (ненормальное распределение) и T-критерий Стьюдента для связанных выборок (нормальное распределение). Для оценки значимости различий между качественными признаками были построены таблицы сопряженности и рассчитан  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера. При корреляционном анализе был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена для ненормального распределения и коэффициент Пирсона для нормального. Методом логистической регрессии было рассчитано отношение шансов для выявления факторов риска. На основании полученных данных построены графики Forrest Plot. Прогностические модели были построены с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением на основании статистики Вальда. Анализ выживаемости выполнен с

помощью построения кривых Каплана-Мейера и оценкой разницы лог-ранк критерием с расчетом относительного риска. Влияние независимых предикторов на исход оценивался с помощью регрессионного анализа Кокса. Значение  $p < 0,05$  считали статистически достоверным.

### 2.3 Расчёт мощности исследования

Расчёт мощности исследования проводился при помощи ClinCalc.com calculator (<https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>). В использованном калькуляторе используется ряд уравнений (рисунок 5) для определения минимального количества субъектов, которые должны быть включены в исследование, чтобы иметь достаточную статистическую мощность для обнаружения эффекта лечения.

$$k = \frac{n_2}{n_1} = 1$$

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 / K)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

Рисунок 5 – Формула расчёта необходимого числа субъектов исследования.

$\Delta = |\mu_2 - \mu_1|$  = абсолютная разница между двумя значениями

$\sigma_1, \sigma_2$  = стандартное отклонение №1 и №2

$n_1$  = размер выборки для группы №1

$n_2$  = размер выборки для группы №2

$\alpha$  = вероятность ошибки первого рода (обычно 0.05)

$\beta$  = вероятность ошибки второго рода (обычно 0.2)

$z$  = критическое значение  $Z$  для данного  $\alpha$  или  $\beta$

$k$  = соотношение размера выборки для группы №2 к группе №1

Соотношение между группами принято за 1. Вероятность ошибки первого рода принята за 0,05. Вероятность ошибки второго рода принята за 0,2, таким образом расчётная мощность исследования – 80%. При расчёте использованы данные, полученные Batur Gonenc Kanar et. al. в работе “Evaluation of left ventricular functions before and after iron therapy in patients with iron deficiency anemia”. В исследовании проводилась оценка изменения показателей регионарной деформации миокарда среди пациентов с железодефицитной анемией, в частности GLS. Пациенты с ЖДА получали 3-4 мг железа в сутки перорально. Приведено три группы: пациенты с ЖДА до лечения, пациенты с ЖДА после лечения, также здоровые пациенты составили группу контроля. Для расчёта взят показатель GLS в группе пациентов с ЖДА после лечения ( $23,2 \pm 3,6$ ) и показатель GLS в группе пациентов до лечения (так как не ожидается улучшения показателей сократимости миокарда в группе плацебо) ( $19,3$ ).

Таким образом, необходимый расчётный объём выборки по GLS составил 13 пациентов в группе ЖКМ и 13 пациентов в контрольной группе (рисунок 6).

$$n_1 = \frac{(3.6^2 + 3.6^2 / 1)(1.96 + 0.84)^2}{3.9^2}$$

$$n_1 = 13$$

$$n_2 = K * n_1 = 13$$

Рисунок 6 – Расчёт необходимого числа субъектов собственного исследования.

## 2.4 Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с относительно небольшой выборкой пациентов в группе клинико-фармакологического исследования, а также с тем, что все пациенты в группе препарата имели лёгкую анемию и получали препарат в одинаковой дозе. Длительность наблюдения была относительно непродолжительной – 1 год. Не оценивались уровни таких перспективных маркёров обмена железа, как растворимые трансферриновые рецепторы, не определяли уровни гепсидина.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Оценка частоты дефицита железа у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности

Распространённость ДЖ в популяции пациентов с ОДСН составила 89% (n=199) по критерию 1 и 70% (n=156) по критерию 2 (рисунок 7).

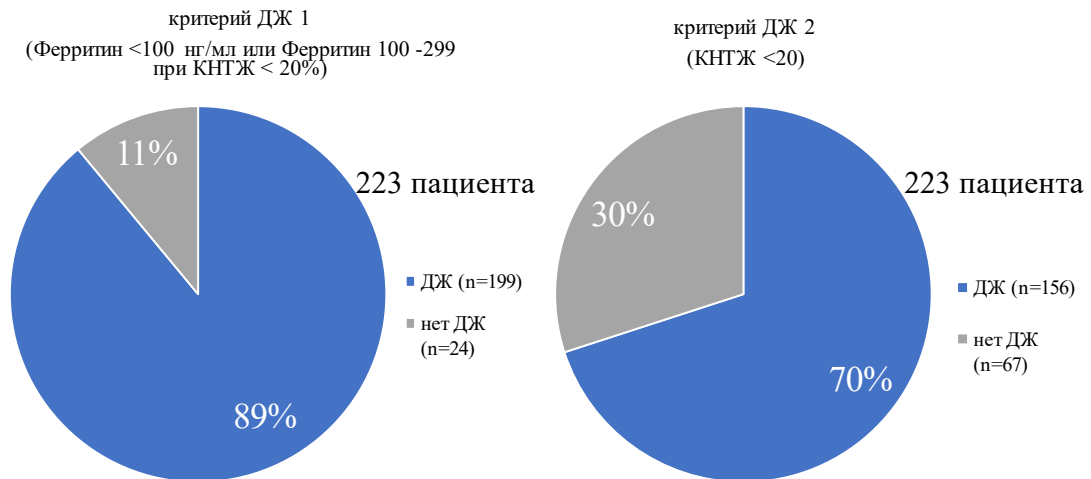


Рисунок 7 – Частота ДЖ при декомпенсации СН.

По критерию 1 ДЖ без анемии выявлен у 47% (n=106) пациентов, ДЖ с анемией выявлен у 42% (n=93) пациентов, анемия без ДЖ – у 4% (n=9) и 7% (n=15) пациентов имели нормальные уровни гемоглобина и сывороточных маркёров железа.

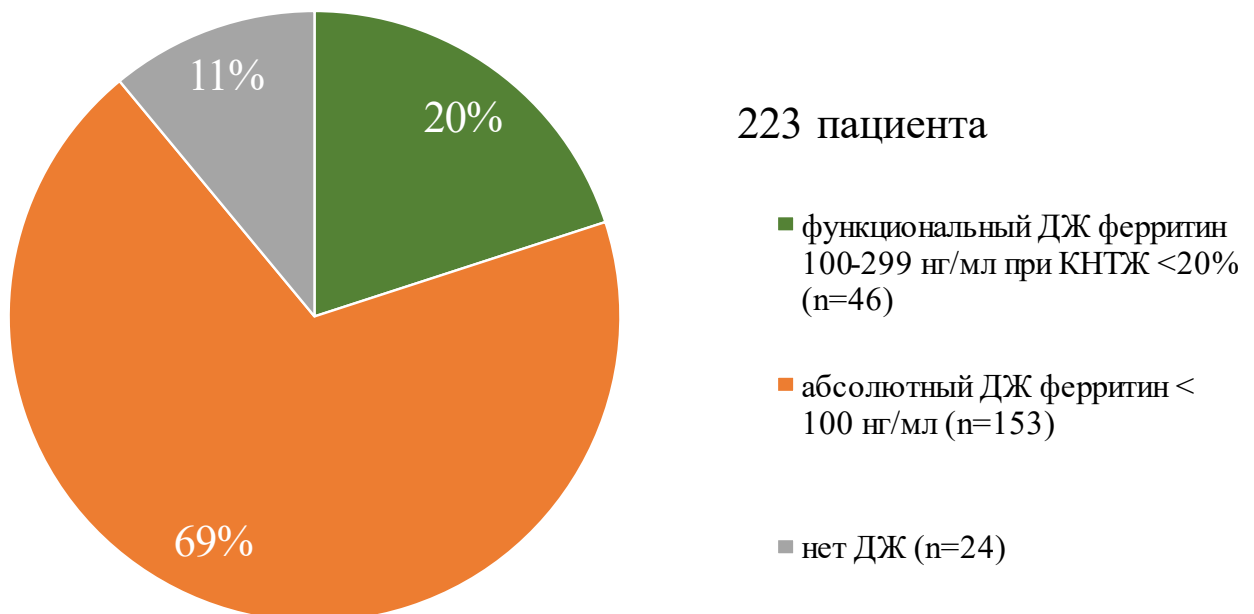


Рисунок 8 – Частота дефицита железа и/или анемии.

По критерию 2 ДЖ без анемии выявлен у 35% (n=77) пациентов, ДЖ с анемией выявлен у 35% (n=79) пациентов, анемия без ДЖ – у 11% (n=24) и 19% (n=43) пациентов имели нормальные уровни гемоглобина и сывороточных маркёров железа (рисунок 8).

В соответствии с критерием 1 ДЖ можно выделить абсолютный и функциональный ДЖ. Частота абсолютного ДЖ составила 69% (n=153), функционального – 20% (n=46) (рисунок 9).

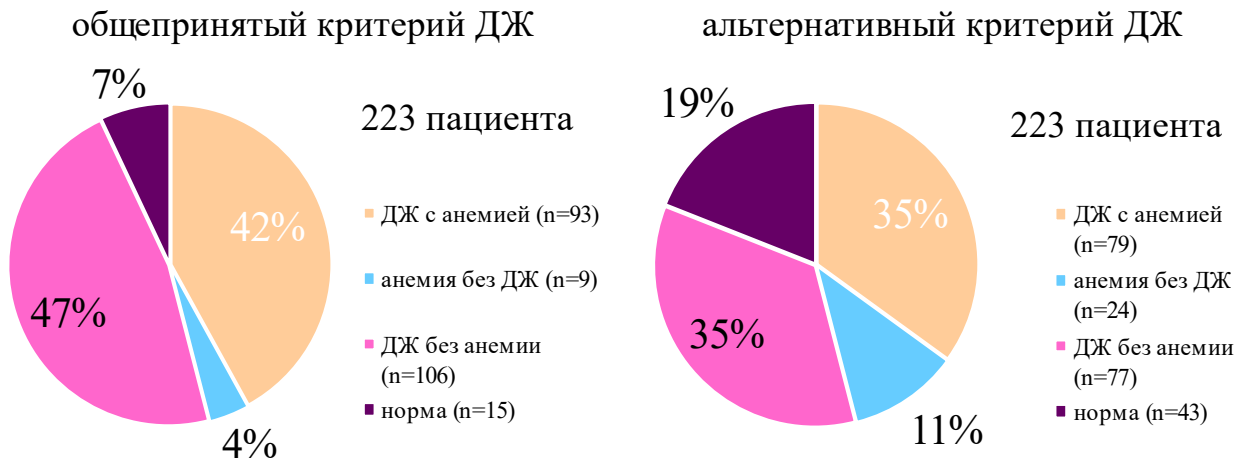


Рисунок 9 – Частота абсолютного и функционального ДЖ.

Частота абсолютного и функционального ДЖ при отдельном анализе групп с анемией и без анемии достоверно не различалась ( $p=0,614$ ) (рисунок 10).

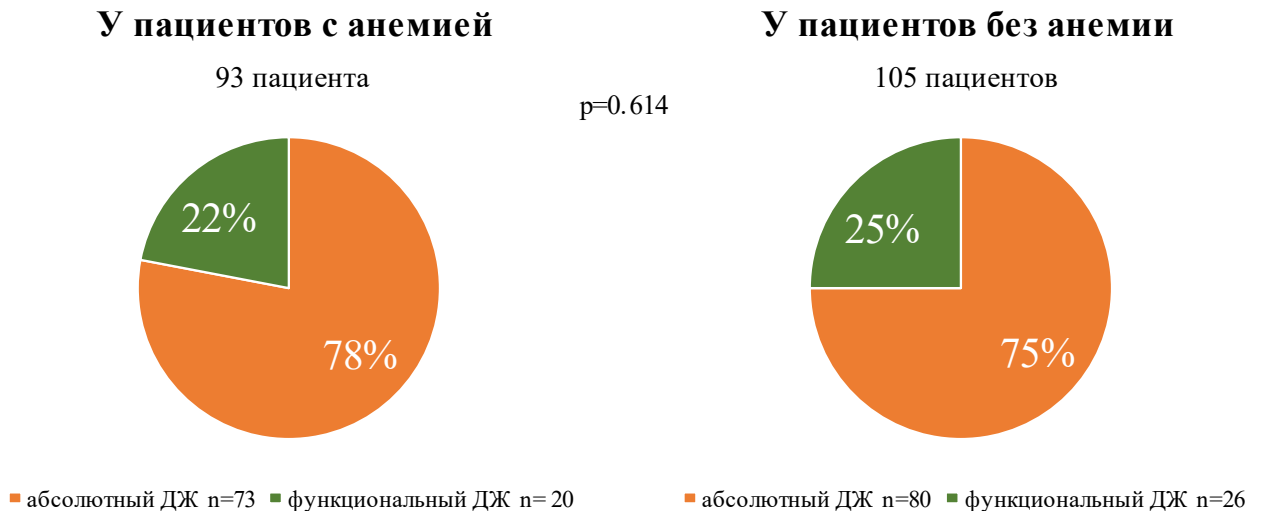


Рисунок 10 – Частота абсолютного и функционального ДЖ у пациентов с анемией и без анемии.

Частота изолированной гипоферритинемии составила 14% (n=31) (рисунок 11). В эту группу входят пациенты, у которых по критерию 1 есть ДЖ, а по критерию 2 нет ДЖ. Среди 223 обследованных пациентов с СН было выявлено 5 пациентов с ферритином >300 нг/мл при КНТЖ <20% и сыв. железе <13 мкмоль/л. Это пациенты, у которых по критерию 1 нет ДЖ, а по критерию 2 – есть ДЖ.

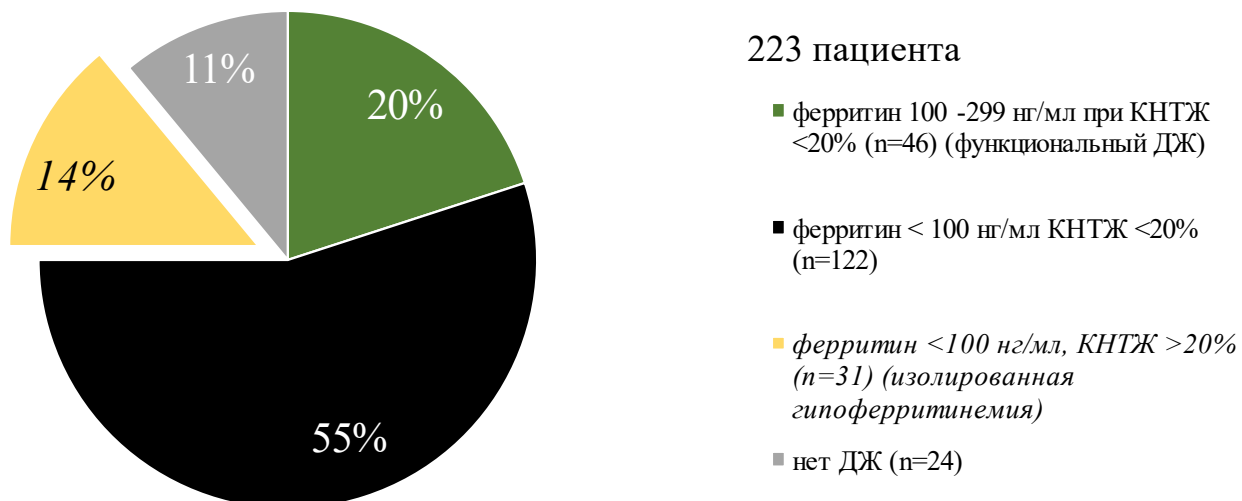


Рисунок 11 – Частота изолированной гипоферритинемии.

В соответствие с международными клиническими рекомендациями ESC и РКО ЖКМ внутривенно показан 61% (n=137) пациентов с ДЖ и ФВЛЖ <50%, госпитализированных из-за декомпенсации СН, для снижения частоты повторных госпитализаций по поводу СН.

### 3.2 Клинико-лабораторные ассоциации ДЖ, диагностированного разными методами

Оценены клинико-демографические и лабораторные показатели в зависимости от ДЖ по критерию 1. У пациентов с ДЖ отмечались более тяжёлые ФК NYHA. Также у пациентов с ДЖ достоверно выше была частота ФП. По данным лабораторных показателей у пациентов с ДЖ отмечались более высокие уровни общего билирубина, АЛТ, АСТ. Сравнительная характеристика пациентов с ДЖ и без ДЖ по критерию 1 представлена в таблицах 9, 10.

Таблица 9 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с декомпенсацией СН в зависимости от наличия ДЖ по критерию 1 (n=223).

Параметр	ДЖ	Нет ДЖ	p
Пол м/ж, n (%)	111 (56%)/88 (44%)	18 (75%)/6 (25%)	0,083
Возраст, лет (Me (IQR))	73 (65; 82)	72 (57; 81)	0,655
Курение, n (%)	29 (16%)	7 (32%)	0,079
ФВЛЖ, % (Me (IQR))	44 (30; 52)	48 (30; 58)	0,459
ФВЛЖ, % (Me (IQR)) ≤40%, n (%) 41-49%, n (%) ≥50%, n (%)	89 (45 %) 38 (19 %) 72 (36 %)	10 (42 %) 2 (8 %) 12 (50 %)	0,285
ФК NYHA II III IV	28 (22%) 67 (53%) 31 (25%)	5 (31%) 10 (63%) 1 (6%)	0,045
Т6МХ, м (Me (IQR))	218 (153; 298)	288 (215; 333)	0,015
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	91 (73; 111)	77 (68; 106)	0,602
САД, мм рт. ст. (Me (IQR))	128 (116; 149)	126 (104; 150)	0,208
ДАД, мм рт. ст. (Me (IQR))	75 (66; 85)	68 (59; 81)	0,114
Госпитализации за последние 6 мес, n (%)	61 (34 %)	3 (17 %)	0,187
ШОКС, баллы (Me (IQR))	7 (5; 9)	5 (3; 8)	0,150
РОП, л (Me (IQR))	4,97 (4,21; 5,91)	4,66 (3,55; 5,19)	0,066
Нейтр./лимф. соотношение (Me (IQR))	3,65 (2,59; 5,70)	2,89 (2,05; 4,75)	0,062
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
Артериальная гипертензия, n (%)	177 (89 %)	19 (79 %)	0,183



Ишемическая болезнь сердца, n (%)	107 (54 %)	14 (58 %)	0,829
Перенесённый инфаркт миокарда, n (%)	81 (41 %)	8 (33 %)	0,517
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	21 (11 %)	4 (17 %)	0,324
Фибрилляция предсердий, n (%)	127 (64 %)	9 (38 %)	0,015
Сахарный диабет, n (%)	64 (32 %)	7 (29 %)	1,000
Анемия, n (%)	93 (47 %)	9 (38 %)	0,516
Хроническая обструктивная болезнь лёгких или бронхиальная астма, n (%)	31 (16 %)	5 (21 %)	0,556
Ожирение, n (%)	126 (64 %)	13 (54 %)	0,379
ХБП, n (%)	127 (65 %)	13 (57 %)	0,491

Таблица 10 – Лабораторная характеристика пациентов с декомпенсацией СН в зависимости от наличия ДЖ, диагностированного по критерию 1 (n=223).

Параметры	ДЖ	Нет ДЖ	p
Эритроциты, млн/мкл (Me (IQR))	4,4 (3,9; 4,7)	4,2 (3,8; 5,0)	0,520
Гемоглобин, г/л (Mean±SD)	123,8±21,7	134,9±22,0	0,019
Гематокрит, % (Me (IQR))	38,5 (34,3; 41,9)	38,8 (37,0; 45,4)	0,194
MCV, фл (Me (IQR))	88,7 (83,6; 93,1)	93,4 (90,5; 97,2)	<0,001
MCH, пг (Me (IQR))	29,1 (26,7; 30,6)	31,1 (30,4; 32,9)	<0,001
MCHC, г/дл (Me (IQR))	325 (317; 332)	335 (331; 338)	<0,001
RDW, % (Me (IQR))	16,0 (14,5; 18,4)	14,5 (14,0; 16,0)	0,010
Ферритин, нг/мл (Me (IQR))	52,4 (32,3; 94,6)	240,1 (137,7; 460,6)	<0,001
КНТЖ, % (Me (IQR))	11,7 (7,0; 16,4)	23,9 (20,4; 33,4)	<0,001

Сывороточное железо, мкмоль/л (Ме (IQR))	8,3 (5,4; 12,2)	15,5 (10,9; 21,8)	<0,001
Трансферрин, (Mean±SD)	2,9±0,6	2,2±0,6	<0,001
Креатинин, мкмоль/л (Ме (IQR))	104,9 (84,4; 134,5)	97,2 (79,7; 116,0)	0,105
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Ме (IQR))	53,3 (39,3; 66,4)	55,3 (43,7; 94,2)	0,081
Мочевина, ммоль/л (Ме (IQR))	7,8 (6,2; 10,6)	6,5 (4,6; 12,0)	0,180
Мочевая кислота, мкмоль/л (Mean±SD)	482,2±157,4	443,9±134,9	0,408
Натрий, ммоль/л (Ме (IQR))	142 (139; 144)	141 (139; 144)	0,940
Калий, ммоль/л (Ме (IQR))	4,5 (4,0; 4,8)	4,3 (3,8; 4,6)	0,099
Хлор, ммоль/л (Ме (IQR))	103,2 (99,8; 105,6)	103,5 (97,3; 106,4)	0,900
Общий билирубин, мкмоль/л (Ме (IQR))	17,1 (11,7; 28,0)	26,2 (15,8; 44,5)	0,048
Прямой билирубин, мкмоль/л (Ме (IQR))	4,8 (2,8; 8,5)	8,4 (3,0; 10,6)	0,566
АЛТ, Ед/л (Ме (IQR))	20,4 (14,6; 32,9)	37,0 (21,3; 48,7)	0,015
АСТ, Ед/л (Ме (IQR))	23,8 (19,0; 33,3)	35,6 (22,9; 63,8)	0,013
Общий белок, г/л (Mean±SD)	66,7±6,5	70±5,9	0,057
Альбумин, г/л (Mean±SD)	36,7±4,2	37,7±8	0,305
СРБ, мг/л (Ме (IQR))	10,4 (5,3; 22,3)	9,6 (5,8; 26,4)	0,919
Глюкоза, ммоль/л (Ме (IQR))	5,7 (5,0; 6,6)	5,8 (4,9; 6,6)	0,812
Холестерин, ммоль/л (Ме (IQR))	3,6 (2,9; 4,4)	4,0 (3,3; 4,9)	0,145
Триглицериды, ммоль/л (Ме (IQR))	0,9 (0,7; 1,2)	1,1 (0,7; 1,5)	0,491
ЛПНП, ммоль/л (Ме (IQR))	2,2 (1,8; 2,9)	2,1 (1,6; 2,7)	0,434
ЛПВП, ммоль/л (Ме (IQR))	0,8 (0,7; 1,1)	1,1 (0,8; 1,4)	0,057
NT-proBNP, пг/мл (Ме (IQR))	4182 (2039; 10268)	2317 (798; 6898)	0,067

sST2, нг/мл (Me (IQR))	54,7 (35,1; 97,9)	52,1 (34,7;109,9)	0,940
------------------------	-------------------	-------------------	-------

Оценены клинико-демографические и лабораторные показатели в зависимости от ДЖ по критерию 2. По данным лабораторных показателей у пациентов с ДЖ отмечались более высокие уровни общего белка, СРБ, холестерина, ЛПВП, NT-proBNP, sST2. Сравнительная характеристика пациентов с ДЖ и без ДЖ по критерию 2 представлена в таблицах 11, 12.

Таблица 11 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с декомпенсацией СН в зависимости от наличия ДЖ, диагностированного по критерию 2 (n=223).

Параметр	ДЖ	Нет ДЖ	p
Пол м/ж, n (%)	87 (56 %)/69 (44 %)	42 (63 %)/25 (37 %)	0,377
Возраст, лет (Me (IQR))	73 (65; 82)	73 (63; 82)	0,782
Курение, n (%)	23 (16 %)	13 (23 %)	0,306
ФВЛЖ, % (Me (IQR))	42 (30; 53)	45 (32; 55)	0,348
ФВЛЖ, % (Me (IQR)) ≤40%, n (%) 41-49%, n (%) ≥50%, n (%)	72 (46 %) 28 (18 %) 56 (36 %)	27 (40 %) 12 (18 %) 28 (42 %)	0,672
ФК NYHA II III IV	24 (23 %) 54 (52 %) 26 (25 %)	9 (24 %) 23 (61 %) 6 (16 %)	0,696
Т6МХ, м (Me (IQR))	218 (153; 302)	254 (179; 322)	0,085
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	95 (77; 114)	75 (67; 101)	0,135
САД, мм рт. ст. (Me (IQR))	126 (114; 148)	132 (115; 152)	0,363
ДАД, мм рт. ст. (Me (IQR))	74 (66; 84)	75 (63; 85)	0,948
Госпитализации за последние 6 мес, n (%)	52 (36 %)	12 (23 %)	0,087

ШОКС, баллы (Me (IQR))	7 (5; 9)	6 (4; 8)	0,020
РОП, л (Me (IQR))	5,07 (4,35; 5,99)	4,57 (3,84; 5,33)	0,003
Нейтр./лимф. соотношение (Me (IQR))	3,78 (2,67; 6,00)	3,24 (2,31; 4,82)	0,019
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
Артериальная гипертония, n (%)	137 (88 %)	59 (88 %)	1,000
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	81 (52 %)	40 (60 %)	0,308
Перенесённый инфаркт миокарда, n (%)	64 (41 %)	25 (37 %)	0,655
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	15 (10 %)	10 (15 %)	0,257
Фибрилляция предсердий, n (%)	98 (63 %)	38 (57 %)	0,372
Сахарный диабет, n (%)	56 (36 %)	15 (22 %)	0,060
Анемия, n (%)	78 (50 %)	24 (36 %)	0,058
Хроническая обструктивная болезнь лёгких или бронхиальная астма, n (%)	22 (14 %)	14 (21 %)	0,235
Ожирение, n (%)	99 (64 %)	40 (60 %)	0,651
ХБП, n (%)	96 (63 %)	44 (68 %)	0,539

Таблица 12 – Лабораторная характеристика пациентов с декомпенсацией СН в зависимости от наличия ДЖ, диагностированного по критерию 2 (n=223).

<b>Параметр</b>	<b>ДЖ</b>	<b>Нет ДЖ</b>	<b>p</b>
Эритроциты, млн/мкл (Me (IQR))	4,4 (3,9; 4,7)	4,3 (3,9; 4,8)	0,926
Гемоглобин, г/л (Mean±SD)	122,0±20,5	131,8±24,0	0,002
Гематокрит, % (Me (IQR))	38,0 (33,8; 41,3)	39,9 (35,8; 44,1)	0,025
MCV, фл (Me (IQR))	87,9 (83,2; 92,3)	91,9 (88,4; 96,1)	<0,001

МСН, пг (Ме (IQR))	28,8 (26,5; 30,4)	30,4 (29,3; 31,7)	<0,001
МСНС, г/дл (Ме (IQR))	324 (315; 330)	332 (326; 336)	<0,001
RDW, % (Ме (IQR))	16,4 (14,7; 18,6)	15,1 (13,9; 16,7)	0,001
Ферритин, нг/мл (Ме (IQR))	58,6 (31,5; 107,6)	67,8 (39,4; 137,2)	0,139
КНТЖ, % (Ме (IQR))	9,2 (5,8; 13,7)	23,5 (19,6; 31,3)	<0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л (Ме (IQR))	6,9 (5,0; 9,7)	17,7 (13,8; 23,0)	<0,001
Трансферрин, (Mean±SD)	2,9±0,6	2,7±0,7	0,009
Креатинин, мкмоль/л (Ме (IQR))	103,3 (83,8; 134,0)	107,0 (84,0; 129,8)	0,879
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Ме (IQR))	54,2 (38,9; 69,2)	52,9 (43,2; 65,6)	0,672
Мочевина, ммоль/л (Ме (IQR))	7,9 (6,3; 10,8)	7,6 (5,0; 9,8)	0,200
Мочевая кислота, мкмоль/л (Mean±SD)	489,1±166,3	451,7±123,1	0,168
Натрий, ммоль/л (Ме (IQR))	142 (139; 144)	141 (139; 144)	0,589
Калий, ммоль/л (Ме (IQR))	4,5 (4,0; 4,8)	4,4 (3,9; 4,7)	0,585
Хлор, ммоль/л (Ме (IQR))	103,4 (99,9; 105,6)	102,8 (99,2; 105,7)	0,638
Общий билирубин, мкмоль/л (Ме (IQR))	18,5 (12,4; 29,4)	15,8 (10,6; 28,3)	0,510
Прямой билирубин, мкмоль/л (Ме (IQR))	5,4 (3,2; 8,7)	3,9 (2,0; 10,0)	0,181
АЛТ, Ед/л (Ме (IQR))	20,6 (14,3; 33,2)	22,4 (15,0; 37,1)	0,504
АСТ, Ед/л (Ме (IQR))	23,9 (18,5; 33,5)	26,6 (19,8; 37,7)	0,351
Общий белок, г/л (Mean±SD)	66,2±6,4	68,9±6,4	0,019
Альбумин, г/л (Mean±SD)	36,4±4,3	37,7±5,9	0,136
СРБ, мг/л (Ме (IQR))	15,0 (6,6; 26,9)	6,1 (4,1; 11,6)	0,001
Глюкоза, ммоль/л (Ме (IQR))	5,7 (5,0; 6,8)	5,6 (5,0; 6,3)	0,390

Холестерин, ммоль/л (Ме (IQR))	3,6 (2,9; 4,3)	4,0 (3,3; 4,8)	0,023
Триглицериды, ммоль/л (Ме (IQR))	0,9 (0,7; 1,2)	1,0 (0,7; 1,5)	0,954
ЛПНП, ммоль/л (Ме (IQR))	2,2 (1,9; 2,9)	2,1 (1,7; 2,9)	0,342
ЛПВП, ммоль/л (Ме (IQR))	0,8 (0,6; 1,0)	0,9 (0,7; 1,3)	0,037
NT-proBNP, пг/мл (Ме (IQR))	5422 (2381; 11511)	2402 (1008; 5624)	<0,001
sST2, нг/мл (Ме (IQR))	58,5 (38,7; 101,5)	42,0 (33,4; 75,0)	0,025

Выявлены значимые положительные корреляции между уровнем ферритина и дистанцией Т6МХ, КНТЖ и ФВЛЖ, КНТЖ и дистанцией Т6МХ. Выявлены значимые отрицательные корреляции между: КНТЖ и баллами ШОКС, NT-pro-BNP, sST2; сывороточным железом и баллами ШОКС, NT-pro-BNP, sST2; трансферрином и ФВЛЖ, дистанцией Т6МХ. Коэффициенты корреляции и значения  $p$  представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Корреляционные связи между показателями обмена железа и параметрами, характеризующими тяжесть СН.

	Ферритин	КНТЖ	Сыв. железо	Трансферрин
ФВЛЖ	$r=0,029/p=0,67$	$r=0,143/p=0,033$	$r=0,088/p=0,192$	$r=-0,137/p=0,040$
Т6МХ	$r=0,253/p=0,002$	$r=0,184/p=0,026$	$r=0,158/p=0,057$	$r=-0,176/p=0,033$
ШОКС	$r=-0,07/p=0,298$	$r=-0,162/p=0,015$	$r=-0,207/p=0,002$	$r=0,073/p=0,279$
NT-pro-BNP	$r=0,041/p=0,54$	$r=-0,259/p=0,049$	$r=-0,287/p=<0,001$	$r=-0,071/p=0,293$
sST2	$r=0,078/p=0,331$	$r=-0,240/p=0,003$	$r=-0,263/p=0,001$	$r=0,34/p=0,677$
РОП	$r=-0,216/p=0,001$	$r=-0,263/p<0,001$	$r=-0,314/p<0,001$	$r=0,076/p=0,260$
НЛС	$r=-0,025/p=0,717$	$r=-0,205/p=0,002$	$r=-0,198/p=0,003$	$r=-0,016/p=0,809$

Объём плазмы крови выше 5 л считается избыточным. Были сформированы 2 группы: с нормальным и повышенным расчетным объёмом плазмы. По критерию ДЖ 2 пациенты с ДЖ достоверно чаще имеют высокий расчетный объём плазмы. По методу 1 статистически значимых различий не выявлено (таблица 14).

Таблица 14 – Частота ДЖ и повышения РОП.

		РОП ≤ 5л	РОП >5л	р, ТКФ
критерий 1	нет ДЖ	8% (n=17)	3% (n=7)	0,128
	ДЖ	46% (n=104)	43% (n=95)	
критерий 2	нет ДЖ	20% (n=45)	10% (n=21)	0,008
	ДЖ	34% (n=76)	36% (n=81)	

По данным логистической регрессии установлено, что ДЖ по критерию 2 ассоциирован с РОП >5л (ОШ 2,284 ДИ 1,247–4,183, p=0,007). Достоверных ассоциаций с ДЖ по критерию 1 не выявлено (ОШ 2,218 ДИ 0,881–5,584, p=0,091).

Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС) — это количество нейтрофилов, деленное на количество лимфоцитов. При стрессе количество нейтрофилов увеличивается, а количество лимфоцитов уменьшается. Эндогенный кортизол и катехоламины могут быть основными факторами повышения НЛС. НЛС >6 сигнализирует о физиологическом стрессе. По критерию ДЖ 2 пациенты с ДЖ достоверно чаще имеют НЛС >6 (таблица 15).

Таблица 15 – Частота ДЖ и повышения НЛС.

		НЛС ≤ 6	НЛС >6	р, ТКФ
критерий 1	нет ДЖ	10% (n=21)	1% (n=2)	0,263
	ДЖ	71% (n=158)	18% (n=40)	
критерий 2	нет ДЖ	27% (n=59)	2% (n=5)	0,007
	ДЖ	54% (n=120)	17% (n=37)	

По данным логистической регрессии установлено, что ДЖ по критерию 2 ассоциирован с НЛС >6 (ОШ 3,638 ДИ 1,359–9,738, p=0,01). Достоверных ассоциаций с ДЖ по критерию 1 не выявлено (ОШ 2,658 ДИ 0,598–11,810, p=0,199).

С-реактивный белок (СРБ) – наиболее высокочувствительный показатель повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме. Повышение СРБ > 5 мг/л. По критерию ДЖ 2 пациенты с ДЖ достоверно чаще имеют СРБ >5 (таблица 16).

Таблица 16 – Частота ДЖ и повышения СРБ.

		СРБ $\leq 5$	СРБ $>5$	р, ТКФ
критерий 1	нет ДЖ	2% (n=2)	8% (n=10)	0,612
	ДЖ	21% (n=27)	69% (n=90)	
критерий 2	нет ДЖ	10% (n=13)	16% (n=21)	0,01
	ДЖ	13% (n=16)	61% (n=79)	

По данным логистической регрессии установлено, что ДЖ по критерию 2 ассоциирован с СРБ  $>5$  (ОШ 3,057 ДИ 1,273–7,339,  $p=0,012$ ). Достоверных ассоциаций с ДЖ по критерию 1 не выявлено (ОШ 0,615 ДИ 0,138–3,230,  $p=0,615$ ).

Для выявления факторов, ассоциированных с ДЖ по различным критериям, выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ. Построение прогностической модели выполнялось с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением на основании статистики Вальда.

По данным многофакторной логистической регрессии значимые ассоциации ДЖ по критерию 1 с различными клинико-демографическими показателями не выявлены. ДЖ по критерию 2 был ассоциирован с предшествовавшей в последние 6 месяцев госпитализацией по поводу СН (ОШ=2,492; 95%ДИ: 1,137–5,461;  $p=0,023$ ) (Таблица 17).

Таблица 17 – Многофакторная логистическая регрессия. Статистика предикторов регрессионной модели.

Параметр	B	SE	p	OR	ДИ 95%
Предшествовавшая в течение 6 мес. госпитализация	0,913	0,4	0,023	2,492	1,137-5,461

Примечание: включенные переменные: возраст, пол, ГБ, ИБС, ПИКС, анемия, ФП, ОНМК, ХОБЛ/БА, СД, ХБП, ФВЛЖ, курение, ожирение, предшествовавшая в последние 6 месяцев госпитализация по поводу СН.



### 3.3 Оценка динамики частоты ДЖ, выявленного по разным критериям ДЖ, у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН

Для определения динамики статуса железа пациентам (n=100) дополнительно определяли уровни ферритина, КНТЖ и железа сыворотки в день выписки и спустя 3 месяца с момента госпитализации (Рисунок 12). Пациентам не были назначены никакие препараты железа.

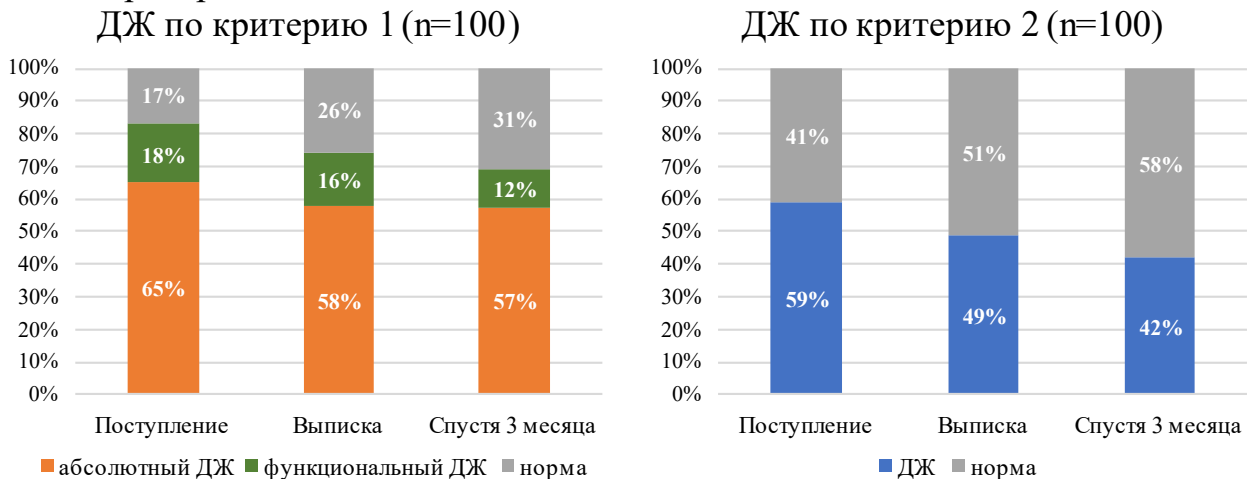


Рисунок 12. Динамика частоты ДЖ у пациентов с СН без применения препаратов железа.

По критерию 1 частота ДЖ изначально составила 83%: 65% - абсолютный ДЖ, 18% - функциональный ДЖ. К моменту выписки частота ДЖ составляла 74%: 58% - абсолютный ДЖ, 16% - функциональный ДЖ. Через 3 месяца после госпитализации частота ДЖ составляла 69%: 57% - абсолютный ДЖ, 12% функциональный ДЖ.

По критерию 2 частота ДЖ изначально составила 59%. К моменту выписки частота ДЖ составляла 49%, снизившись на 10%. Через 3 месяца после госпитализации частота ДЖ составляла 42%, снизившись ещё на 7%.

Таким образом за 3 месяца наблюдения отмечалось снижение частоты ДЖ независимо от типа (абсолютный или функциональный) и диагностического критерия.

Значимые предикторы разрешения ДЖ без назначения препаратов железа по критериям 1 и 2 не были установлены.

### 3.4 Оценка прогностического значения ДЖ, диагностированного по разным критериям ДЖ в развитии сердечно-сосудистых осложнений за 12-месячный период наблюдения.

За время 12-месячного наблюдения 48 пациентов были повторно госпитализированы по всем причинам, 57 пациентов умерли от всех причин.

Проводилась оценка повторных госпитализаций по всем причинам и смерти от всех причин. Комбинированная конечная точка включала в себя повторную госпитализацию по любой причине и смерть по любой причине. Оценивалось влияние анемии и ДЖ, диагностированного по критериям 1 и 2 на достижение конечных точек. Также был проведён анализ фенотипов ДЖ (ферритин <100 нг/мл КНТЖ <20%, ферритин <100 нг/мл КНТЖ >20%, ферритин 100–299 нг/мл КНТЖ <20%, ферритин 100-299 нг/мл КНТЖ >20%) на достижение конечных точек.

По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса обнаружено, что вероятность повторной госпитализации по поводу всех причин в течение 1 года достоверно возрастает в 2,3 раза у пациентов с ФВЛЖ  $\leq 40\%$  и в 2,4 раза возрастает у пациентов с ДЖ по критерию 2 (таблица 18).

Таблица 18 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношении повторных госпитализаций по всем причинам.

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	Exp(B)	95%ДИ
ФВЛЖ $\leq 40\%$	0,840	0,318	0,008	2,315	1,241-4,318
ДЖ критерий 2	0,874	0,441	0,047	2,397	1,01-5,691

Примечание. В модель включены: пол, анемия, ДЖ по критериям 1 и 2, ФВЛЖ  $\leq 40$ , ФВЛЖ <50, ИБС, ПИКС, ФП, ГБ, ХБП, ХОБЛ, курение, ожирение повышение ОЦК выше 5 л.; возраст, уровни гемоглобина, ферритина, КНТЖ, трансферрина, сывороточного железа, гемоглобина, ФВЛЖ %.

Вероятность смерти от всех причин в течение 1 года достоверно возрастает в 2,9 раза у пациентов с ФП, возрастает на 0,5% за каждую единицу ферритина (нг/мл) и снижается на 8,8% за каждый процент КНТЖ (таблица 19).

Таблица 19 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношении смерти по всем причинам.

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	Exp(B)	95%ДИ
ФП	1,047	0,363	0,004	2,85	1,398-5,81
КНТЖ	-0,092	0,025	<0,001	0,912	0,869-0,957
Ферритин	0,005	0,001	<0,001	1,005	1,003-1,006

Примечание. В модель включены: пол, анемия, ДЖ по критериям 1 и 2, ФВЛЖ  $\leq 40$ , ФВЛЖ  $< 50$ , ИБС, ПИКС, ФП, ГБ, ХБП, ХОБЛ, курение, ожирение повышение ОЦК выше 5 л.; возраст, уровни гемоглобина, ферритина, КНТЖ, трансферрина, сывороточного железа, гемоглобина, ФВЛЖ %.

Вероятность достижения комбинированной конечной точки (госпитализация по всем причинам + смерть от всех причин) в течение 1 года достоверно возрастает в 3,4 раза у пациентов с ДЖ по критерию 2, в 2,5 раза у пациентов с ФВЛЖ  $\leq 40$ , возрастает на 0,3 % за каждую единицу ферритина (нг/мл) и снижается на 1,6% за каждую единицу гемоглобина (г/л) (таблица 20).

Таблица 20 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношении госпитализации по всем причинам и смерти от всех причин.

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	Exp(B)	95%ДИ
Гемоглобин	-0,016	0,006	0,005	0,984	0,973-0,995

ДЖ критерий 2	1,217	0,406	0,003	3,378	1,524-7,488
ФВЛЖ $\leq 40\%$	0,911	0,251	$<0,001$	2,486	1,52-4,067
Ферритин	0,003	0,001	$<0,001$	1,003	1,001-1,004

Примечание. В модель включены: пол, анемия, ДЖ по критериям 1 и 2, ФВЛЖ  $\leq 40$ , ФВЛЖ  $< 50$ , ИБС, ПИКС, ФП, ГБ, ХБП, ХОБЛ, курение, ожирение повышение ОЦК выше 5 л.; возраст, уровни гемоглобина, ферритина, КНТЖ, трансферрина, сывороточного железа, гемоглобина, ФВЛЖ %.

Были рассчитаны кривые Каплана-Майера для неблагоприятных исходов. Риск повторной госпитализации в течение 1 года был в 2,4 раза выше у пациентов с ФВЛЖ  $\leq 40\%$  по сравнению с пациентами с ФВЛЖ  $> 40\%$  (рисунок 13).

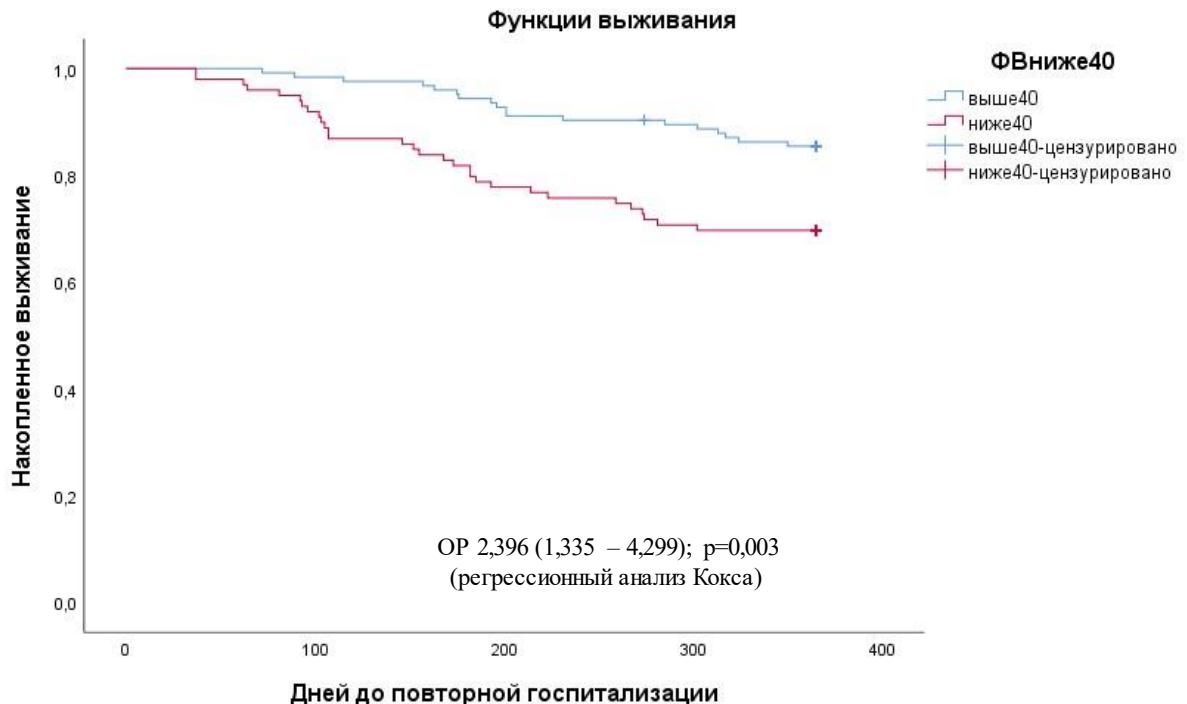


Рисунок 13 – Кривые Каплана-Майера для повторная госпитализации по поводу всех причин в течение 1 года в зависимости от ФВЛЖ  $\leq 40\%$ .

У пациентов с анемией риск смерти был в 1,8 раза выше, чем у пациентов без анемии (рисунок 14).

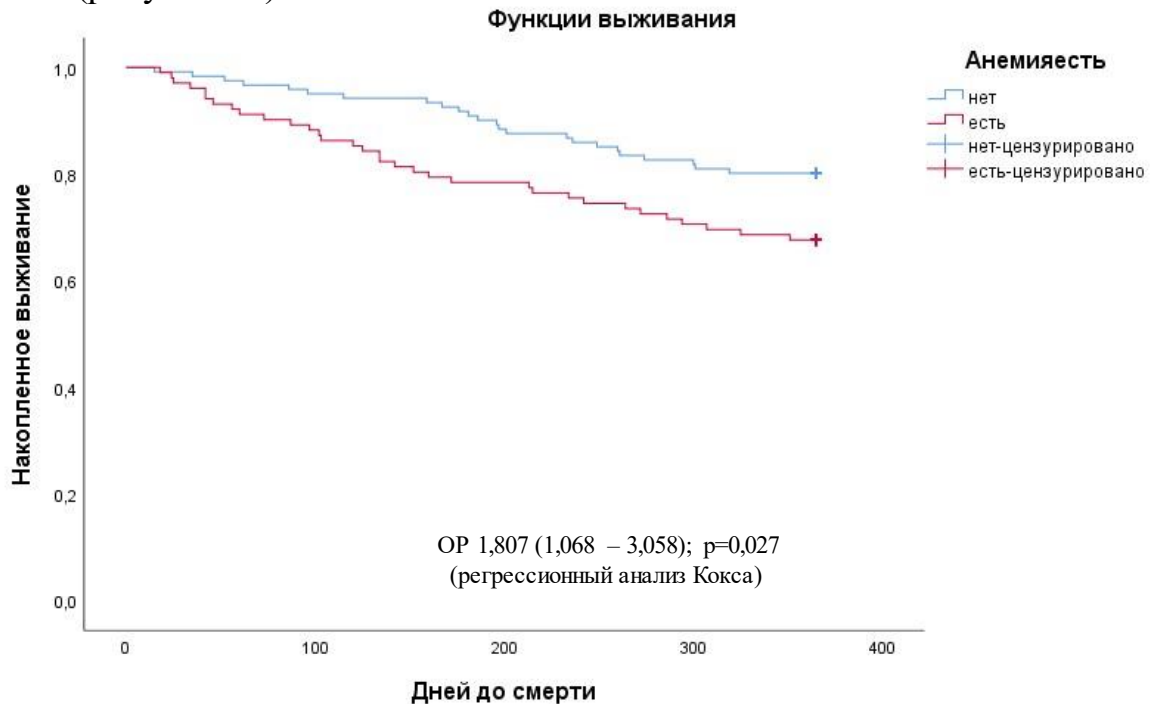


Рисунок 14 – Кривые Каплана-Майера для смерти от всех причин в течение 1 года в зависимости от наличия анемии.

У пациентов с ФВЛЖ  $\leq 40\%$  риск смерти или повторной госпитализации от всех причин в течение 1 года в 2,4 раза выше, чем при ФВЛЖ  $>40\%$  (рисунок 15).

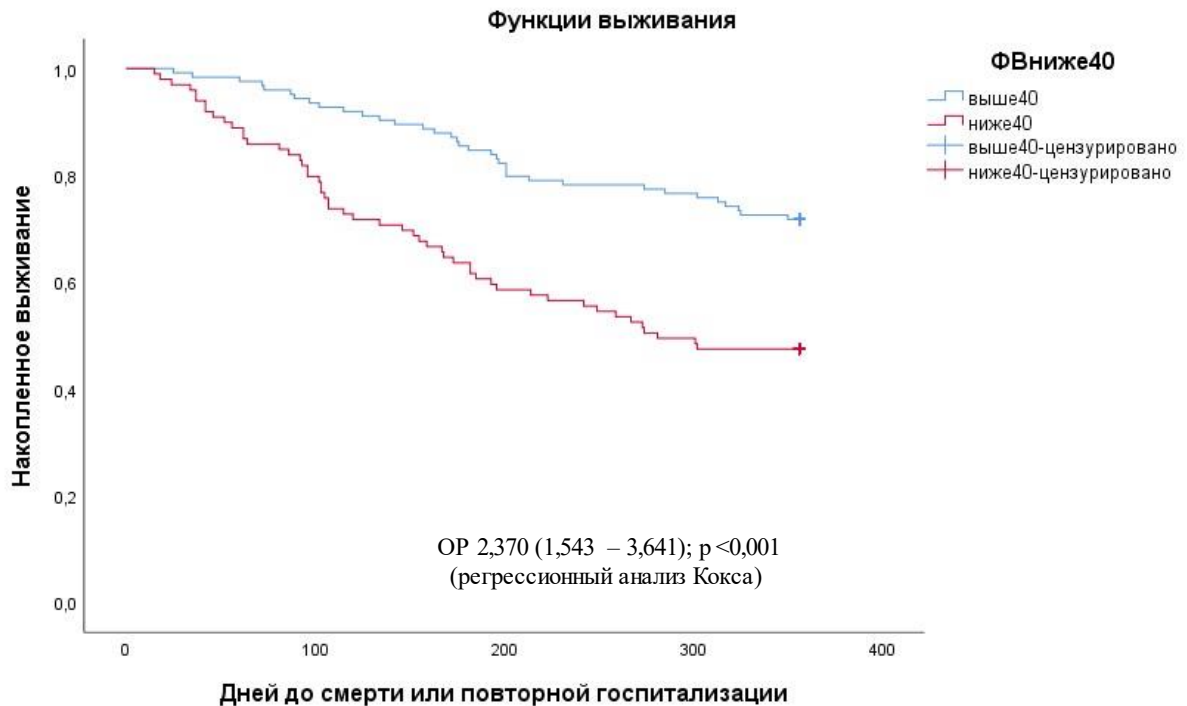


Рисунок 15 – Кривые Каплана-Майера для смерти или повторной госпитализации от всех причин в течение 1 года в зависимости от ФВЛЖ.

У пациентов с анемией риск смерти или повторной госпитализации от всех причин в течение 1 года в 1,6 раза выше, чем у пациентов без анемии (рисунок 16).

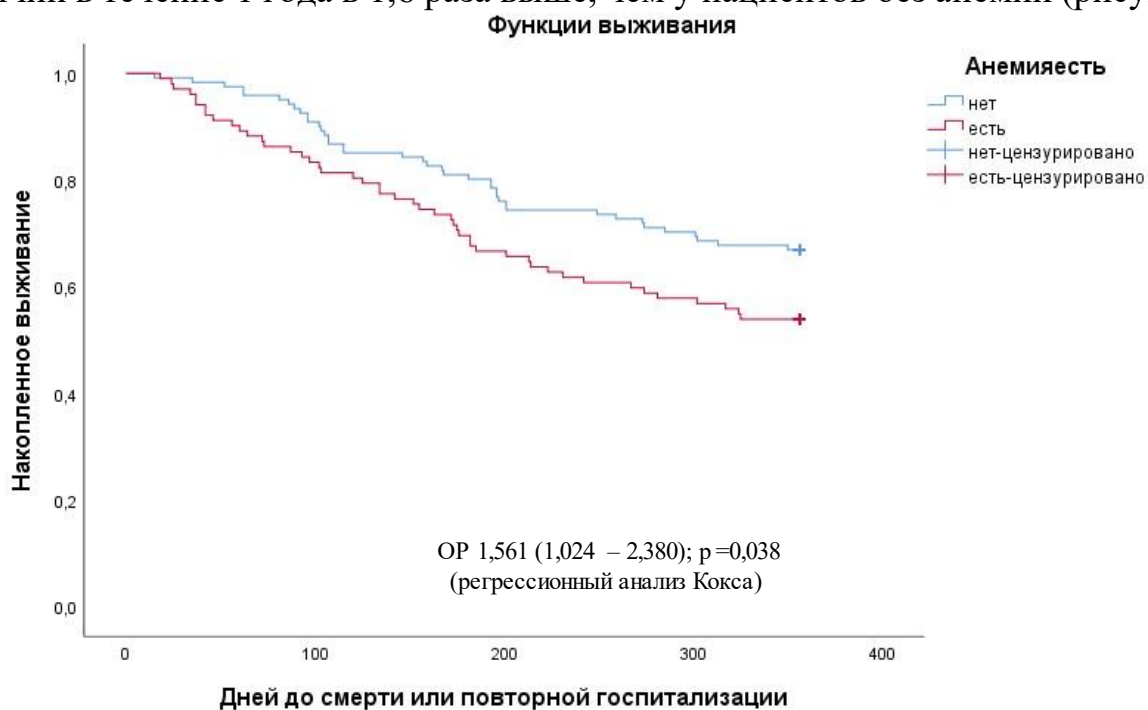


Рисунок 16 – Кривые Каплана-Майера для смерти или повторной госпитализации от всех причин в течение 1 года в зависимости от наличия анемии.

У пациентов с ДЖ по критерию 1 риск смерти или повторной госпитализации от всех причин в течение 1 года достоверно не отличался от риска пациентов без ДЖ по критерию 1 (рисунок 17).

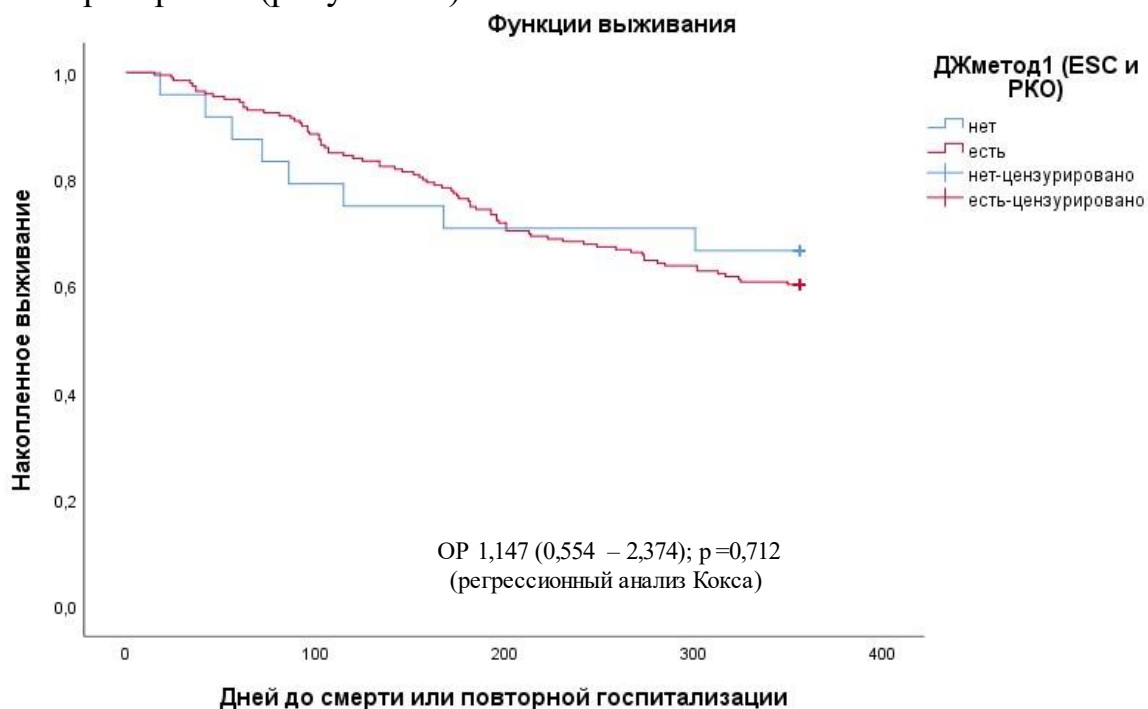


Рисунок 17 – Кривые Каплана-Майера для смерти или повторной госпитализации от всех причин в течение 1 года в зависимости от наличия ДЖ по критерию 1.

У пациентов с ДЖ по критерию 2 риск смерти или повторной госпитализации от всех причин в течение 1 года в 2,9 раза выше, чем у пациентов без ДЖ по критерию 2 (рисунок 18).

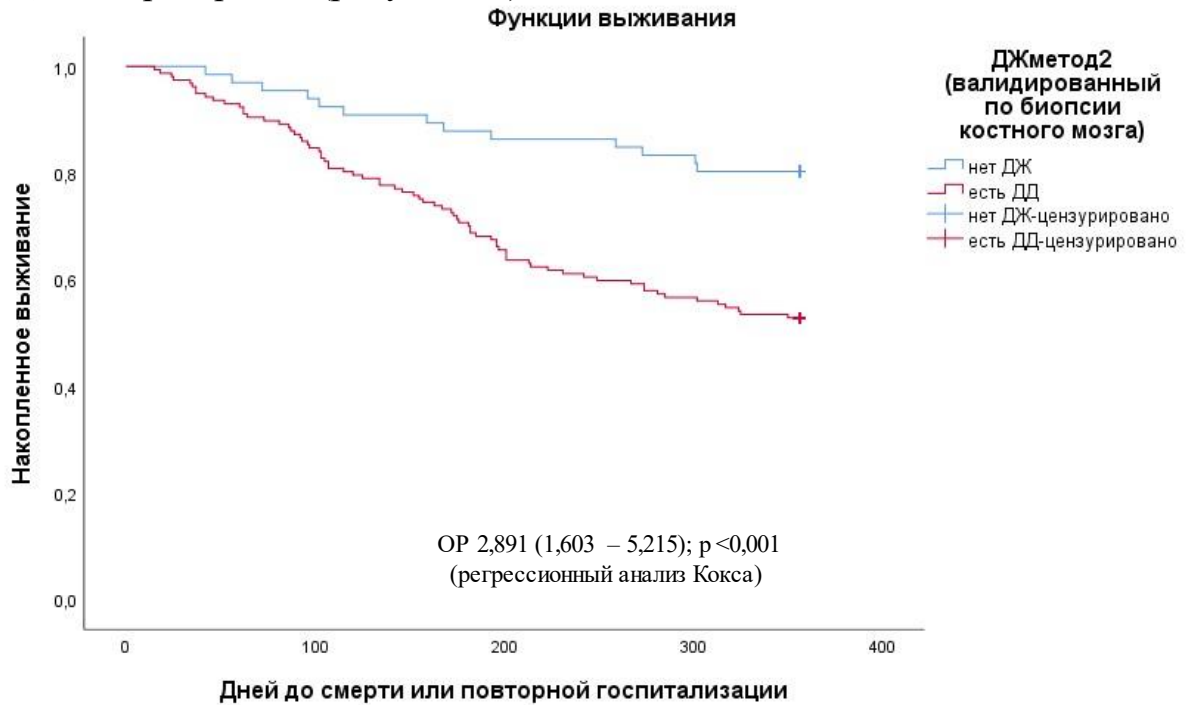


Рисунок 18 – Кривые Каплана-Майера для смерти или повторной госпитализации от всех причин в течение 1 года в зависимости от наличия ДЖ по критерию 2.

Проанализировано влияние фенотипа ДЖ на прогноз (рисунок 19).

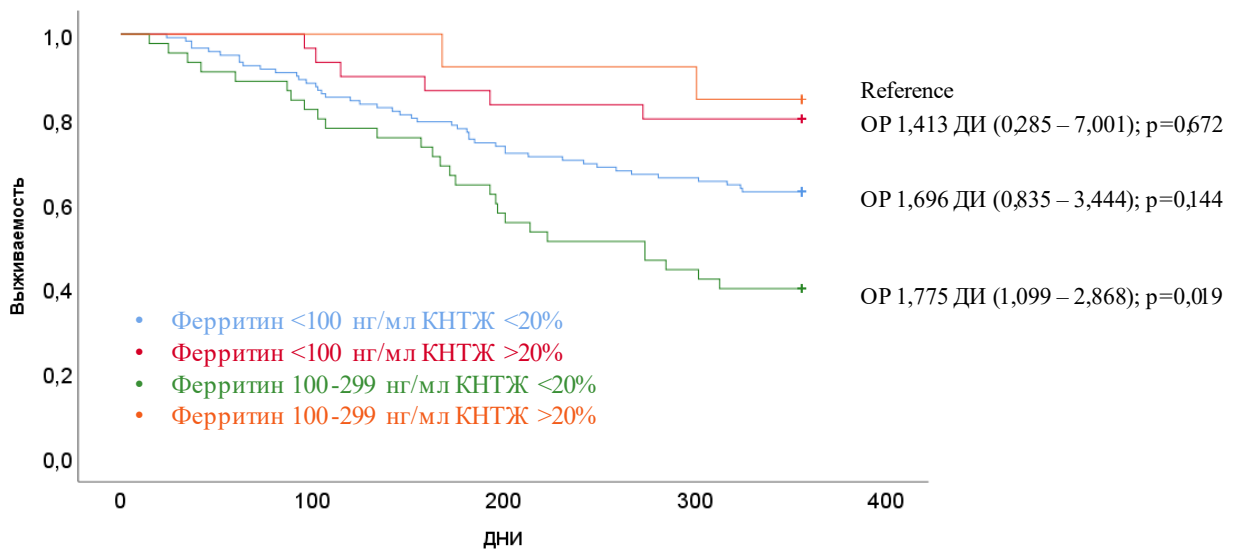


Рисунок 19 – Кривые Каплана-Майера в отношении смерти или повторной госпитализации по поводу всех причин в течение 1 года в зависимости от фенотипа ДЖ.

Установлено, что функциональный ДЖ достоверно в 1,8 раза повышает вероятность достижения комбинированной конечной точки по сравнению с пациентами с ферритином >300 нг/мл при КНТЖ >20% (ОР 1,775 ДИ (1,099–2,868);  $p=0,019$ ).

### 3.5 Определение динамики изучаемых ЭХО КГ показателей между группой пациентов, получавших ЖКМ, и контрольной группой (ОМТ)

Изначально пациенты в группах достоверно не отличались по изучаемым ЭХО-КГ параметрам (таблица 21).

Таблица 21 – Исходное сравнение показателей сердечной функции между группами ОМТ и ЖКМ.

Показатель	ЖКМ, n=19	ОМТ, n=16	p
Е, м/с	0,6 (0,5; 0,9)	0,6 (0,5; 0,7)	0,442
Е/Е` avg	10,8 (9,2; 12,0)	10,2 (7,5; 18,7)	0,739
ИОЛП, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	51,8 (41,5; 61,6)	59,9 (48,0; 65,3)	0,502
TRmax, м/с	2,7 (2,0; 2,9)	2,6 (1,3; 2,8)	0,806
Вращение, град.	3,0 (2,0; 4,0)	2,3 (- 1,0; 4,1)	0,161
Скручивание, град./см	0,9 (0,1; 1,0)	0,3 (0; 0,9)	0,193
ФВЛЖ, %	29,1±10,3	29,5±5,7	0,907
MAPSE, см	1,2 (1,0; 1,6)	1,2 (0,9; 1,8)	0,961
TAPSE, см	1,7 (1,2; 1,9)	1,5 (1,1; 2,0)	0,589
GLS, %	7 (5; 8)	7 (5; 7)	0,217
GCS, %	9 (6; 12)	8 (5; 11)	0,257
GAS, %	13,5±6,0	11,3±5,3	0,247
GRS, %	20 (11; 25)	14 (8; 21)	0,23
GWI, mmHg%	826±314	631±259	0,092
GCW, mmHg%	1173±388	973±274	0,093
GWW, mmHg%	241 (113; 316)	200 (157; 282)	0,909



GWE, %	85 (82; 87)	84 (70; 87)	0,422
--------	-------------	-------------	-------

При повторном исследовании через 3 месяца в группе ЖКМ отмечено значимое увеличение показателей: вращение, скручивание, ФВЛЖ, MAPSE, GLS, GWI, GCW, GWE по сравнению с исходными значениями. В группе ОМТ значимых изменений изучаемых параметров выявлено не было (таблица 22).

Таблица 22 – Изменение показателей сердечной функции в группах ОМТ и ЖКМ.

Показатель	ЖКМ n=19		p	ОМТ n=16		p
	День 0	3 Месяца		День0	3 Месяца	
E, м/с	0,6 (0,5; 0,9)	0,6 (0,4; 0,8)	0,959	0,6 (0,5; 0,7)	0,7 (0,6; 0,8)	0,108
E/E'avg	10,8 (9,2; 12,0)	11,9 (7,3; 13,6)	0,221	10,2 (7,5; 18,7)	10,7 (8,9; 11,9)	0,386
ИОЛП, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	51,8 (41,5; 61,6)	58,9 (34,5; 79,7)	0,723	59,9 (48,0; 65,3)	59,4 (51,5; 71,4)	0,088
TRmax, м/с	2,7 (2,0; 2,9)	2,5 (1,9; 2,8)	0,144	2,6 (1,3; 2,8)	2,5 (1,8; 2,8)	0,422
Вращение, град.	3 (2; 4)	5 (4; 8)	0,003	2 (-1; 4)	2 (0; 5)	0,592
Скручивание, град./см	0,9 (0,1; 1,0)	1,0 (0,8; 1,0)	0,018	0,3 (0; 0,9)	0,3 (0; 0,8)	0,750
ФВЛЖ, %	29,1±10,3	35,4±11,1	0,001	29,5±5,7	30,0±6,8	0,754
MAPSE, см	1,2 (1,0; 1,6)	1,5 (1,3; 1,9)	0,001	1,2 (0,9; 1,8)	1,0 (1,1; 1,9)	0,411
TAPSE, см	1,7 (1,2; 1,9)	1,3 (1,2; 2,0)	0,505	1,5 (1,1; 2,0)	1,4 (0,9; 2,0)	0,674
GLS, %	7 (5; 8)	8 (6; 11)	0,007	7 (5; 7)	6 (4; 9)	0,952
GCS, %	9 (6; 12)	8 (7; 11)	0,866	8 (5; 11)	7 (4; 11)	0,346
GAS, %	13,5±6,0	14,8±5,3	0,166	11,3±5,3	11,7±5,2	0,323
GRS, %	20 (11; 25)	18 (14; 22)	0,777	14 (8; 21)	14 (11; 20)	0,438
GWI, mmHg%	826±314	1041±354	<0,001	631±259	643±367	0,706
GCW, mmHg%	1173±388	1435±405	<0,001	973±274	969±424	0,943
GWV, mmHg%	241 (113; 316)	279 (137; 301)	0,147	200 (157; 282)	178 (158; 321)	0,352
GWE, %	85 (82; 87)	86 (82; 88)	0,017	84 (70; 87)	79 (68; 88)	0,086

По данным, полученным методом однофакторной логистической регрессии, установлено, что приём ЖКМ достоверно ассоциирован с улучшением ФВЛЖ, MAPSE, GLS, GCS, GAS, GRS, GWI, GCW, GWE, вращения (Таблица 23, рисунок 20).

Таблица 23 – Однофакторная логистическая регрессия, демонстрирующая ассоциацию ЭХО КГ показателей с приёмом ЖКМ.

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Exp(B)	p	95%ДИ
ФВЛЖ, %	0,172	0,339	8,500	0,017	1,458-49,539
MAPSE, см	1,925	0,806	6,857	0,017	1,412-33,289

TAPSE, см	1,173	0,903	3,231	0,194	0,551-18,956
GLS, %	1,572	0,788	4,815	0,046	1,027-22,571
GCS, %	1,785	0,791	5,958	0,024	1,263-28,099
GAS, %	2,110	0,779	8,25	0,007	1,790-38,014
GRS, %	1,562	0,731	4,767	0,033	1,137-19,977
GWI, mmHg%	3,239	0,945	25,500	0,001	4,004-162,381
GCW, mmHg%	1,889	0,902	6,611	0,036	1,129-38,697
GWV, mmHg%	-1,322	0,753	0,267	0,079	0,061-1,166
GWE, %	2,719	0,903	15,167	0,012	2,585-88,99
E/E' avg	-0,375	0,983	1,455	0,703	0,212-9,984
ИОЛП, см2/м2	1,327	0,719	3,771	0,065	0,921-15,438
TRmax, мс	1,204	0,738	3,333	0,103	0,785-14,156
Вращение, град.	1,925	0,806	6,857	0,017	1,412-33,289
Скручивание, град./см	1,417	0,741	4,125	0,056	0,965-17,630

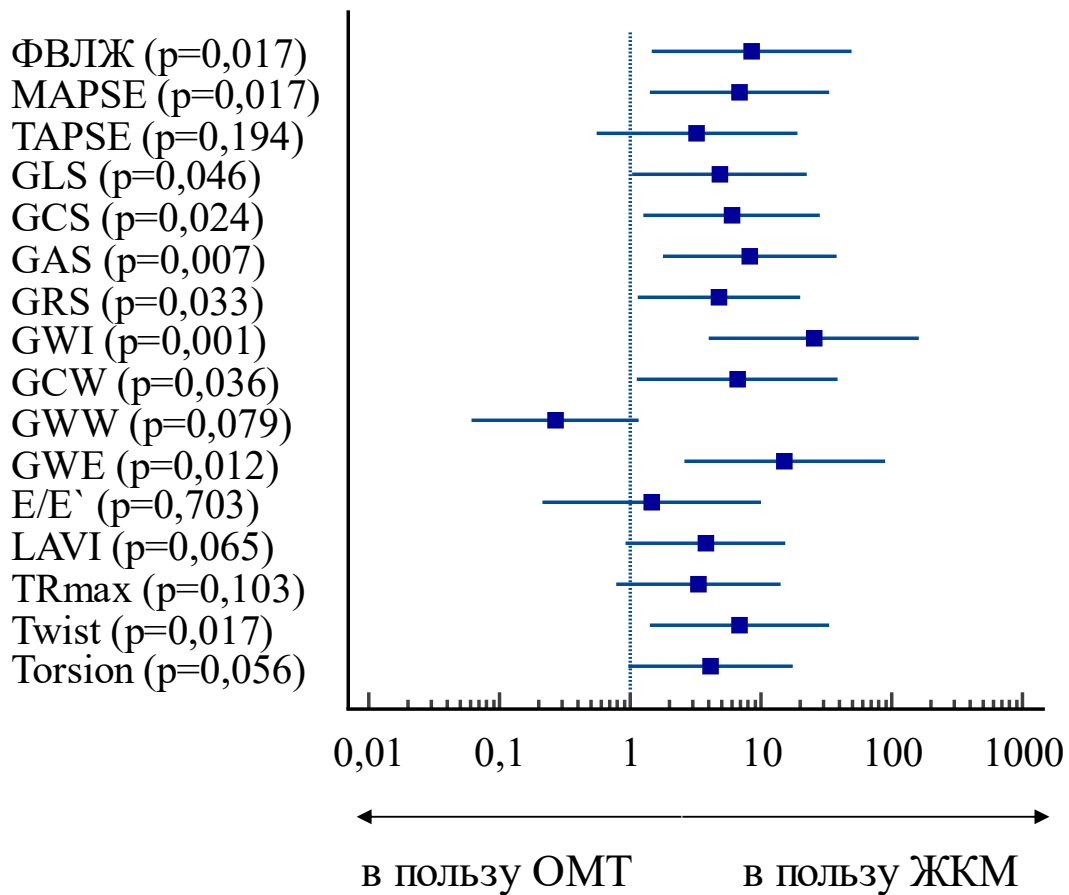


Рисунок 20 – Форест плот изменение показателей миокардиальной функции в группах ОМТ и ЖКМ

Методом Спирмена были выявлены значимые корреляционные связи между показателями феррокинетики и ЭХО-КГ параметрами (таблица 24).

Таблица 24 – Корреляционные связи между показателями феррокинетики и ЭХО-КГ параметрами.

	Ферритин, нг/мл	КНТЖ, %	Сыв. Железо, мкмоль/л
Е, м/с	r=-0,212/ p=0,089	r=-0,130/ p=0,301	r=-0,145/ p=0,249
Е/Е`avg	r=-0,004/ p=0,977	r=-0,211/ p=0,119	r=-0,2/ p=0,139
ИОЛП, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	r=0,057/ p=0,641	r=-0,083/ p=0,497	r=-0,062/ p=0,608
TRmax, мс	r=-0,34/ p=0,004	r=0,237/ p=0,048	r=0,205/ p=0,089
Вращение, град.	r=0,443/ p=<0,001	r=0,118/ p=0,332	r=0,156/ p=0,198
Скручивание, град./см	r=0,427/ p=<0,001	r=0,292/ p=0,014	r=0,334/ p=0,005
ФВЛЖ, %	r=0,34/ p=0,004	r=0,234/ p=0,051	r=0,269/ p=0,024
MAPSE, см	r=0,23/ p=0,055	r=0,284/ p=0,017	r=0,119/ p=0,327
TAPSE, см	r=0,187/ p=0,122	r=-0,082/ p=0,501	r=0,022/ p=0,855
GLS, %	r=-0,390/ p=0,001	r=-0,424/ p=<0,001	r=-0,4/ p=0,001
GCS, %	r=-0,311/ p=0,009	r=-0,017/ p=0,887	r=-0,068/ p=0,578

GAS, %	r=-0,382/ p=0,001	r=-0,105/ p=0,385	r=-0,181/ p=0,133
GRS, %	r=0,355/ p=0,003	r=0,091/ p=0,385	r=0,128/ p=0,291
GWI, mmHg%	r=0,513/ p=<0,001	r=0,263/ p=0,028	r=0,342/ p=0,004
GCW, mmHg%	r=0,473/ p=<0,001	r=0,195/ p=0,105	r=0,301/ p=0,011
GWW, mmHg%	r=0,018/ p=0,884	r=-0,18/ p=0,135	r=-0,05/ p=0,683
GWE, %	r=0,344/ p=0,004	r=0,316/ p=0,008	r=0,258/ p=0,031

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Железо важнейший микроэлемент, который помогает транспортировать кислород от легких к остальным частям тела. Но поддержка необходимого уровня гемоглобина не единственная функция железа. Оно необходимо для целого ряда биохимических процессов, проходящих в наших клетках. В условиях его дефицита развивается дисфункция митохондрий, которая больше всего затрагивает наиболее метаболически активные клетки, например мышечные, включая кардиомиоциты. Многочисленные исследования продемонстрировали высокую частоту ДЖ у пациентов с СН и целесообразность его коррекции. Хотя лечение ДЖ по данным РКИ не влияет на жёсткие конечные точки, оно повышает качество жизни. Пополнение депо железа в организме может иметь смысл, даже в отсутствие ДЖ. Например, железо особенно важно для спортсменов из-за высоких нагрузок, предъявляемых к их мышцам во время тренировок и соревнований. Профессиональные спортсмены с ДЖ без анемии улучшили свои результаты после лечения ДЖ [130]. Даже спортсмены без ДЖ и без анемии отметили прогресс после приёма препаратов железа [9].

Частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН по нашим данным остаётся варьирует в зависимости от применённого критерия ДЖ, но остаётся высокой (89% - по критерию 1, 70% - по критерию 2). По данным литературы частота ДЖ по критерию 1 составляет от 30% до 50% у пациентов со стабильной СН [67, 144] и достигает 70–80% у пациентов с декомпенсацией СН [34, 149]. Критерий 1 (клинических рекомендаций) состоит из двух частей, что позволило выделить два фенотипа ДЖ. Ферритин <100 нг/мл (без необходимости определять КНТЖ) отражает абсолютный ДЖ, ферритин 100-299 нг/мл при КНТЖ <20% отражает функциональный ДЖ. В нашем исследовании частота абсолютного ДЖ превышала частоту функционального (69% против 20% соответственно) и не зависела от наличия анемии. Предполагается, что абсолютный ДЖ отражает истощение депо железа и в дальнейшем может привести к развитию ЖДА. Функциональный ДЖ развивается вследствие протекающих в организме воспалительных процессов,

приводящих к гепсидиновому блоку железа в депо и препятствующему всасыванию железа в ЖКТ. Критерий, прошедший валидацию по данным биопсии костного мозга, не позволяет нам выделить подобные фенотипы. Биопсия КМ более ста пациентов с СН показала, что зачастую при уровне ферритина  $<100$  нг/мл пациенты не имеют ДЖ. Дальнейший анализ выявил, что это касается больных с изолированной гипоферритинемией (ферритин  $<100$  нг/мл при КНТЖ  $>20\%$ ). Тогда как один уровень КНТЖ  $<20\%$  имел большую чувствительность, специфичность и площадь под кривой, чем критерий 1. Следует обратить внимание, что в общей популяции ДЖ диагностируют при уровне ферритина  $<15$  нг/мл, если у пациента нет анемии, и при ферритине  $<30$  нг/мл, если развилась анемия. Впервые пороговый уровень ферритина для диагностирования ДЖ был повышен у пациентов с терминальной ХБП, так как они быстро теряли железо в результате гемодиализа [88]. Критерий ДЖ для пациентов с СН был практически заимствован из нефрологии. Пороговое значение Ферритина  $<100$  нг/мл без необходимости оценки других маркёров обмена железа у пациентов с СН выглядит необоснованным. Таким образом наличие ДЖ у пациентов с изолированной гипоферритинемией вызывает сомнения. В нашем исследовании частота изолированной гипоферритинемии составила  $14\%$  ( $n=31$ ).

Чувствительность ферритина в определении ДЖ низкая из-за целого ряда условий, которые могут привести к высоким уровням [157]. Ранее Okonko et al. изучили статус железа на основе циркулирующих маркеров у 157 пациентов с СН и выявили сниженные КНТЖ и MCV у  $43\%$  пациентов с нормальными значениями ферритина. Был сделан вывод, что метаболизм железа нарушается при СН и происходит перераспределение его запасов из кровотока и эритроидного ростка костного мозга в другие места хранения (клетки ретикуло-эндотелиальной системы), что делает ферритин менее надежным маркером статуса железа [110].

Тем не менее, критерий 1 позволяет выявить пациентов, введение ЖКМ которым по данным многочисленных РКИ способно улучшить качество жизни и уменьшить симптомы СН [53, 98]. Согласно критериям ESC и РКО, ЖКМ показан

пациентам, госпитализированным с декомпенсацией СН, сопутствующим ДЖ и ФВЛЖ <50%, для снижения риска повторных госпитализаций по поводу СН. В нашем исследовании под эти параметры подходит 61% (n=137) больных. Однако по мнению некоторых исследователей, у пациентов с изолированной гипоферритинемией введение ЖКМ не окажет влияния на прогноз [53, 93]. Многие учёные сходятся во мнении, что необходим ретроспективный анализ данных, полученных в ходе крупных клинических исследований, с использованием альтернативных пороговых значений маркеров ДЖ для выявления группы пациентов, получающих явную пользу от назначения ЖКМ. Если в результате такого метаанализа будет определён более перспективный критерий ДЖ, возможного проведение новых клинических исследований с его применением [53].

Как известно, в исследовании AFFIRM-АНФ уровень значимости в отношении достижения первичной конечной точки (смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии + общее число госпитализаций по поводу декомпенсации СН) составил  $p=0,059$ , едва не перешагнув порог статистической значимости, хотя тренд, свидетельствующий о преимуществе препарата над плацебо, был очевиден [124]. Возможно, при использовании иного, более точного критерия для диагностики ДЖ, результат исследования в отношении достижения первичной конечной точки был бы статистически достоверным.

В нашей работе не было выявлено достоверных различий в уровнях СРБ, NT-proBNP и sST2 между группами, сформированными по критерию 1. Это может свидетельствовать об отсутствии различий в тяжести течения СН у пациентов с ДЖ и без него.

Группы сформированные по критерию 2 достоверно различаются по уровням СРБ, NT-proBNP и sST2. Значительно более высокие уровни отмечены в группе пациентов с ДЖ. Это может свидетельствовать о включении в группу ДЖ более тяжёлых пациентов, у которых можно ожидать более выраженные положительные эффекты применения ЖКМ.

Впервые выявлена ассоциация ДЖ по критерию 2 с повышением расчётного объёма плазмы крови, с умеренно повышенным нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением и повышением СРБ.

Впервые выявлена ассоциация ДЖ по критерию 2 с повышением расчётного объёма плазмы крови (РОП). РОП — это простой расчётный показатель, для определения которого необходим только общий анализ крови. Показано, что РОП коррелирует со статусом гидратации и может помочь в титрации диуретической терапии [78]. Ассоциация ДЖ с показателем, характеризующем статус гидратации косвенно подтверждает наличие замкнутого круга: СН застой по большому кругу – нарушение всасывания железа – дефицит железа – ухудшение течения СН.

Впервые выявлена ассоциация ДЖ по критерию 2 с повышением нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения выше 6 и СРБ выше нормы (5 мг/л). Хотя универсальное пороговое значение НЛС не установлено, оно является признанным маркёром воспаления [161]. Наличие подобных ассоциаций наводит на мысль, что весь у всех пациентов с СН в развитии ДЖ имеют место механизмы присущие так называемому функциональному ДЖ.

Продемонстрировано значительное снижение распространенности ДЖ по критериям 1 и 2 даже в течение короткого периода госпитализации без приёма препаратов железа. Данное открытие согласуется с работой (Dirk H. van Dalen et. al 2021), показавшей схожие результаты. Таким образом можно предположить, что декомпенсация СН является триггером для развития ДЖ. В то время, как лечение самой декомпенсации СН приводит к разрешению ДЖ у некоторых пациентов [16]. Как уже упоминалось, при декомпенсации СН усиливается застой по большому кругу кровообращения. Нарушается кровоток в венах кишечника, что приводит к отёку слизистой оболочки кишки и гипоперфузии. Развивается ишемия, нарушение проницаемости сосудов, возникает дисбактериоз. Это влияет на всасывание различных веществ в том числе и железа.



Тот факт, что ДЖ может разрешиться у пациента с СН без лечения дорогостоящими препаратами железа, поднимает вопрос о фармакоэкономической целесообразности лечения ДЖ на определённой стадии компенсации СН [11]. Хотя исследование AFFIRM-АНФ установило снижение риска повторных госпитализаций у пациентов с ОДСН, получивших ЖКМ внутривенно, вероятно не всем пациентам целесообразно назначать ЖКМ во время декомпенсации, когда частота ДЖ наиболее высокая. Кроме того, необходимо упомянуть об одной несостыковке между полученными результатами исследований и фармакодинамикой полисахаридных комплексов железа. Внутривенные препараты железа преподносятся как обязательная альтернатива пероральным для пациентов с СН. Это объясняется нарушениями всасывания железа у больных СН. Действительно, ЖКМ обходит гепсидиновый блок в эндотелиоцитах кишечника, так как вводится парентерально. Гидроксид железа в комплексе с карбоксимальтозой поглощается различными клетками ретикуло-эндотелиальной системы, в частности макрофагами. Но в теории он должен остаться в этих макрофагах, так как единственный трансмембранный белок-экспортёр железа – феропортин блокирован тем же гепсидином [145]. Чтобы снять гепсидиновый блок необходимо лечить основное заболевание, которое его вызвало. В нашем случае – это СН.

По данным многофакторного регрессионного анализа установлено, что риск достижения комбинированной конечной точки возрастал на 1,6 % за уменьшение гемоглобина на каждый грамм на литр. Эти данные напоминают о значимости анемии, как важной коморбидной патологии, часто встречающейся у больных с СН, и необходимости её своевременного лечения. Это согласуется с современными представлениями о прогностической роли анемии у пациентов с СН [158].

Прогностическую ценность по данным многофакторной логистической регрессии показал критерий ДЖ 2. У пациентов с ДЖ по критерию 2 по сравнению с пациентами без ДЖ достоверно в 2,4 раза был выше риск повторной госпитализации по поводу СН в течение 1 года, и в 3,4 раза выше был риск

достижения комбинированной конечной точки. Критерий ДЖ 1 в различных моделях многофакторного регрессионного анализа не позволял выявить достоверных отличий в прогнозе пациентов с ДЖ и без. Большая прогностическая ценность критерия 2, чем критерия 1 была ранее установлена коллегами из Европы [51].

Понижение КНТЖ на 1% достоверно повышало риск смерти от всех причин в течение 1 года на 8,8%. Что согласуется с литературными данными последних лет. Именно КНТЖ, а не ферритин имеет наиболее значимую прогностическую ценность в отношении неблагоприятных исходов [29].

Любопытно, что ферритин тоже оказался статистически достоверным предиктором более тяжёлых исходов. Только проявил он себя не как маркёр ДЖ, а как общевоспалительный маркёр. Риск смерти от всех причин увеличивался на 0,5% за каждую единицу ферритина (нг/мл), а риск достижения комбинированной конечной точки – на 0,3%. Подобная закономерность ранее была описана в научной литературе [95].

В нашем исследовании у пациентов с ХСНнФВ и ДЖ на фоне лечения ЖКМ выявлено достоверное улучшение систолической функции ЛЖ, показателей деформации миокарда, параметров, связывающих систолическую и диастолическую функции ЛЖ – с и скручивание, и неинвазивных показателей миокардиальной работы. В группе ОМТ не было выявлено достоверных изменений изучаемых параметров.

Ранее было продемонстрировано улучшение ФВЛЖ у пациентов с СНнФВ и ДЖ, принимавших ЖКМ (n=565) [98]. Данные об увеличении GLS у пациентов с СНнФВ и ДЖ после назначения ЖКМ были представлены на конгрессе ESC 2022 [25]. Достоверное улучшение GLS и GRS в группе, получавшей ЖКМ, было продемонстрировано в субанализе исследования Myocardial-IRON [40]. Данных об изменении вращения, скручивания и неинвазивных показателей миокардиальной

работы на фоне назначения ЖКМ в отечественной и мировой литературе на момент написания настоящей работы не было.

Повышение вращения и скручивания имеют большую значимость. Они одновременно показывают на сколько скрутился ЛЖ в систолу и косвенно - сколько кинетической энергии он накопил. Эта энергия в результате раскручивания в начале диастолы приводит к формированию в полости ЛЖ отрицательного давления и возникновению эффекта «присасывания». Чем сильнее скручивание ЛЖ, тем более выражен этот эффект в диастолу [112].

Преимуществом неинвазивных индексов миокардиальной работы является наличие поправки на постнагрузку (уровень САД) при вычислении. Могут иметь место ситуации, при которых, например, более высокий уровень постнагрузки при повторном исследовании у одного пациента приведёт к меньшим значениям ФВЛЖ и GLS. Неинвазивные индексы миокардиальной работы в данной ситуации учтут изменившиеся условия постнагрузки и позволят оценить «истинную» контрактильность миокарда. Известно, что неинвазивные индексы миокардиальной работы сильно коррелируют со значениями миокардиальной работы, полученными по инвазивной методике [132]. Ранее был опубликован ряд работ, в которых изучалось прогностическое значение неинвазивных индексов миокардиальной работы [59, 86, 133, 138, 155].

В нашей работе мы не столкнулись с ситуацией, когда значительное повышение САД может маскировать эффект лечения ЖКМ, но такие ситуации потенциально возможны. Поэтому целесообразно использовать неинвазивные индексы миокардиальной работы для оценки эффективности лечения ЖКМ, как наиболее чувствительные из существующих на данный момент методов эхокардиографии.

Дефицит железа приводит к снижению функционирования кислородсвязывающего белка скелетных мышц и мышцы сердца – миоглобина, а также необходимого компонента дыхательной цепи – цитохрома С [24]. В сердце

человека, экспериментально лишённого железа, развивается систолическая и диастолическая дисфункция, которая сопровождается дисфункцией митохондрий в кардиомиоцитах [61]. Таким образом ДЖ напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов человека, нарушая митохондриальное дыхание, снижая истинную контрактильность миокарда и нарушая процессы его расслабления. Восстановление уровня внутриклеточного железа может обратить эти эффекты вспять [147].

Нами было установлено, что уровни ферритина, КНТЖ и железа сыворотки значимо коррелируют с показателями систолической функции ЛЖ. Это является практическим подтверждением связанности ДЖ со снижением миокардиальной функции. Наличие значимой корреляции между уровнем ферритина и GLS находит подтверждение в литературе [43]. Связь между показателями обмена железа и миокардиальными индексами была оценена впервые.

### **Заключение**

Таким образом, частота ДЖ в российской популяции больных с декомпенсированной СН с высокой. ДЖ по критерию 2 ассоциирован с повышением расчётного объёма плазмы крови, с умеренно повышенным нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением и повышением СРБ. Это свидетельствует о более выраженном системном воспалении и сосудистом застое, чем у пациентов без ДЖ. Также у пациентов с ДЖ по критерию 2 выше уровни NT-proBNP и sST2, что косвенно свидетельствует о более тяжёлой СН.

Данные о динамике ДЖ, в разные стадии компенсации СН на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) СН без назначения препаратов железа, во-первых, поднимают вопрос фармакоэкономически выгодного момента назначения препаратов железа, во-вторых, свидетельствуют о строгой необходимости корректной терапии СН.

Снижение КНТЖ, а не ферритина, оказалось предиктором неблагоприятных исходов. На достижение жёстких конечных точек влияли: ДЖ по критерию 2, анемия, СНнФВ, снижение КНТЖ и повышение ферритина.

Индексы миокардиальной работы могут использоваться для контроля терапии ЖКМ у пациентов с ДЖ и СН. Они ни в чём не уступают традиционной ФВЛЖ и показателям деформации миокарда.

## ВЫВОДЫ

1. Частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН высокая и варьирует в зависимости от применённого критерия ДЖ. По валидированному по биопсии костного мозга критерию ДЖ обнаружен у 70% пациентов, тогда как по критерию ESC и РКО – у 89%. Абсолютный ДЖ (69% n=153) преобладает над функциональным ДЖ (20% n=46), наличие анемии не влияет на их частоту.

2. Группа с ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию значимо отличалась от группы без ДЖ по уровням NT-proBNP, sST2 и по количеству набранных баллов по шкале ШОКС, что предполагает нахождение в группе с ДЖ пациентов с более тяжёлой СН. Группа с ДЖ по критерию ESC и РКО значимо отличалась от группы без ДЖ по пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы. С ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию была ассоциирована предшествовавшая в последние 6 месяцев госпитализация по поводу ОДСН (ОШ=2,492; 95% ДИ: 1,137–5,461; p=0,023), а также повышение расчётного объёма плазмы крови (>5л), с умеренное повышение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (>6) и повышение СРБ (>5 мг/л). Достоверные ассоциации с ДЖ по критерию ESC и РКО выявлены не были.

3. Частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН снижается от момента госпитализации до момента выписки (на 9% по критерию ESC и РКО и на 10% по валидированному по биопсии костного мозга критерию) и позднее – через 3 месяца (на 14% и на 17% соответственно) без терапии препаратами железа. Отмечено уменьшение частоты обоих фенотипов ДЖ по критерию ESC и РКО – функционального и абсолютного ДЖ.

4. Вероятность повторной госпитализации по поводу всех причин возрастает у пациентов с ФВЛЖ  $\leq 40\%$  и с ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию. Вероятность смерти от всех причин возрастает у пациентов с ФП, при повышении ферритина, при понижении КНТЖ. Вероятность достижения комбинированной конечной точки (госпитализация по всем причинам + смерть от всех причин) возрастает у пациентов с ДЖ по валидированному по

биопсии костного мозга критерию, с ФВЛЖ  $\leq 40$ , возрастает при повышении ферритина, при снижении гемоглобина.

5. На фоне терапии внутривенным ЖКМ выявлено улучшение объёмных показателей насосной функции левого желудочка (ФВЛЖ), показателей продольной деформации миокарда (GLS) и, учитывающих постнагрузку, индексов миокардиальной работы (GWI, GCW, GWE), отражающих истинную контрактильность миокарда, а также улучшение показателей диастолической функции ЛЖ по данным параметров трёхмерной ЭХО КГ (вращение, скручивание). В контрольной группе не было статистически значимых изменений изучаемых параметров.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с повторными госпитализациями по поводу СН в течение полугода необходимо проявлять особенную настороженность в отношении диагностики ДЖ.

2. У пациентов с СН и ДЖ вне зависимости от уровня ферритина целесообразно определение КНТЖ, так как именно снижение КНТЖ, а не снижение ферритина, повышает риск смерти в течение 1 года, кроме того, для пациентов с КНТЖ <20% характерно более тяжёлое течение СН.

3. Пациентам с СН и ДЖ, перед назначением ЖКМ после выписки, если ЖКМ не был применён в стационаре, рекомендовано повторное определение маркёров обмена железа, включая КНТЖ, так как возможно спонтанное разрешение ДЖ.

4. Для определения изменений истинной контрактильности миокарда в научных целях на фоне терапии СН, включая ЖКМ, рекомендовано вычисление индексов миокардиальной работы (GWI, GCW, GWE).



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- CRT - (КРТ) кардиоресинхронизирующая терапия
- ESC - (ЕОК) European society of cardiologists
- GAS - global area strain глобальная деформация по площади
- GCC - global circumferential strain глобальная циркулярная деформация
- GCW - global constructive work глобальная конструктивная работа
- GE - General Electric
- GLS - глобальная продольная деформация
- GRS - global radial strain глобальная радиальная деформация
- GWE - global work efficiency эффективность глобальной работы
- GW I - global work index индекс глобальной работы
- GW W - global wasted work глобальная потраченная (впустую) работа
- MAPSE - систолическая экскурсия в плоскости митрального кольца
- MD - (МД) mechanical dispersion механическая дисперсия
- NT-proBNP - NT-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
- NYHA - New York heart association
- sST2 - soluble ST2 растворимый ST2
- STE - (СТЭ) speckle-tracking echocardiography спекл-трекинг эхокардиография
- TR - (ТР) tricuspid regurgitation трикуспидальная регургитация
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- АТФ - аденозинтрифосфат
- ВОЗ - всемирная организация здравоохранения
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ДЖ - дефицит железа
- ДИ - доверительный интервал
- Е/Е' - соотношение скорости пика Е трансклапанного потока в режиме импульсно-волнового доплера и миокардиальных скоростей на медиальной и латеральной частях фиброзного кольца исследуемого

клапана

ЕОК - (ESC) европейское общество кардиологов

ЖА - желудочковая аритмия

ЖДА - железодефицитная анемия

ЖКМ - карбоксимальтозат железа

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ - интерлимфин

ИММЛЖ - индексированная масса миокарда левого желудочка

ИМТ - индекс массы тела

ИОЛП - индексированный объем левого предсердия

КДД - конечное диастолическое давление

КДО - конечно-диастолический объём

КМ - костный мозг

КНТЖ - коэффициент насыщения трансферрина железа

КСО - конечно-систолический объём

ЛЖ - левый желудочек

ЛЖП - лабильное железо плазмы

ЛП - левое предсердие

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

МД - (MD) механическая дисперсия

МО - минутный объём

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОДСН - острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОЖСС - общая железо связывающая способность

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия

ОНМК - острая недостаточность мозгового кровообращения

ОР - отношение рисков  
ОСН - острая сердечная недостаточность  
ОССН - общество сердечно-сосудистой недостаточности  
ОШ - отношение шансов  
ПЖ - правый желудочек  
ПП - правое предсердие  
РКИ - рандомизированное клиническое исследование  
РКО - Российское кардиологическое общество  
РЭС - ретикулоэндотелиальная система  
САД - систолическое артериальное давление  
СД - сахарный диабет  
СДЛА - систолическое давление в легочной артерии  
СКФ - скорость клубочковой фильтрации  
СН - сердечная недостаточность  
СНнФВ - сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса  
СНсФВ - сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса  
СНусФВ - сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса  
СРБ - С-реактивный белок  
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
СТЭ - (STE) спекл-трекинг эхокардиография  
Т6МХ - тест шестиминутной ходьбы  
ТР - (TR) трикуспидальная регургитация  
УЗ - ультразвук  
ФВ - фракция выброса  
ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка  
ФК - функциональный класс  
ФНО- $\alpha$  - фактор некроза опухоли альфа  
ФП - фибрилляция предсердий  
ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЧСС - частота сердечных сокращений

ШОКС - шкала оценки клинического статуса

ЭПО - эритропоэтин

ЭХО КГ - эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алёхин, М. Н. Неинвазивная оценка показателей миокардиальной работы левого желудочка у здоровых лиц при эхокардиографии. / М. Н. Алёхин, С. И. Иванов, А. И. Степанова. // Медицинский алфавит. – 2020, – №1 (14), – С. 45–52.
2. Гракова, Е. В. Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушением углеводного обмена. / Е. В. Гракова, К. В. Копьева, А. Т. Тепляков, и др. // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №1. – С. 32–37.
3. 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. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № S2. – С. 60–69.
4. Казанцева, Т. А. Анемия при сердечной недостаточности: влияние на кардиоренальный статус, ее коррекция препаратами железа и кардиотропными средствами: дис. ... к-та мед. наук: 14.01.05 / Казанцева Татьяна Анатольевна. – М., 2010. – 106 с.
5. Кобалава, Ж. Д. 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. // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №7. – С. 844–849.
6. Ларина, В. Н. Анемия в практике врача-терапевта: новый взгляд на старую проблему / В. Н. Ларина // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т. 27. – № 12. – С. 44-50.
7. Мареев, В. Ю. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: Хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю Мареев., И. В Фомин., Ф. Т. Агеев, и др. // Кардиология. – 2018. – Т.58. – №6. – С. 8–158.

8. Мареев, Ю. В. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Мареев, С. Р. Гиляревский, Ю. Л. Беграмбекова, и др. // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 4. – С. 73–78.
9. Мосин, И. В. Роль препаратов железа в подготовке юниоров-бегунов на средние дистанции в условиях среднегорья. [Электронный ресурс] / И. В. Мосин И. Н. Мосина, М. Н. Есаулов, и др. // Известия ТулГУ. Физическая культура. Спорт. - 2022. - №3. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-preparatov-zheleza-v-podgotovke-yuniorov-begunov-na-srednie-distantsii-v-usloviyah-srednegorya>
10. Напалков, Д. А. Лабораторно–инструментальные маркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности: дис. ... д–ра мед. наук: 14.01.05 / Напалков Дмитрий Александрович. – М., 2011. – 212 с.
11. Негода, С. В. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата карбоксимальтозата железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа в Российской Федерации / С. В. Негода, А. С. Саласюк, И. Н. Барыкина, и др. // Главврач. – 2022. – № 6. – С. 30–43.
12. Новиков, В. И. Эхокардиография. Методика и количественная оценка / В. И. Новиков, Т. Н. Новикова. – МЕДпресс–информ, 2020. – 120 с. : ил.
13. Пырикова, Н. В. Оценка причин и факторов риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности / Н. В. Пырикова, И. В. Осипова, Я. А. Орлова, и др. // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – № 1 (17). – С. 42-49.
14. Смирнова, М. П. Факторы риска дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М. П. Смирнова, П. А. Чижов, А. А. Баранов, и др. // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 3(71). – С. 22–27.
15. Стуклов, Н. И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью / Н. И. Стуклов. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 5. – С. 651–660.

16. Ускач, Т. М. Значение дефицита железа при хронической сердечной недостаточности / Т. М. Ускач. // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 4. – С. 572–578.
17. Abraham, N. S. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. / N. S. Abraham, C. Hartman, P. Richardson, et al. // Circulation. – 2013. – №128 (17). – P. 1869–1877.
18. Aimo, A. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. / A. Aimo, J. L. Januzzi, A. Bayes–Genis, et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – №74 (17). – P. 2193–2203.
19. AlJaroudi, W. Effect of age, gender, and left ventricular diastolic function on left atrial volume index in adults without known cardiovascular disease or risk factors. / W. AlJaroudi, M. C. Alraies, C. Halley, et al. // The American journal of cardiology. – 2013. – №111 (10). – P. 1517–1522.
20. Alnuwaysir, R. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. / R. Alnuwaysir, M. F. Hoes, D. J. van Veldhuisen, et al. // Journal of clinical medicine. – 2021. – №11 (1). – P. 125.
21. Anker, S. D. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. / S. D. Anker, J. Comin Colet, G. Filippatos, et al. // The New England journal of medicine. – 2009. – №361 (25). – P. 2436–2448.
22. Baech, S. B. Nonheme–iron absorption from a phytate–rich meal is increased by the addition of small amounts of pork meat. / S. B. Baech, M. Hansen, K. Bukhave, et al. // The American journal of clinical nutrition. – 2003. – №77 (1). – P. 173–179.
23. Barmeyer, A. Diastolic dysfunction in exercise and its role for exercise capacity. / A. Barmeyer, K. Müllerleile, K. Mortensen, et al. // Heart failure reviews. – 2009. – №14 (2). – P. 125–134.
24. Beard, J. L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. / J. L. Beard. // The Journal of nutrition. – 2001. – №131 (2S–2). – P. 568–580.

25. Benavent Garcia, C. Global longitudinal strain improvement after iron replacement in stable heart failure patients – FER–Strain study [Электронный ресурс] / C. Benavent Garcia, A. Romero Valero, A. Garcia Suarez, et al. // *European Heart Journal*. – 2022. – №43. – Режим доступа: eha544.072, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.072>
26. Brissot, P. Non–transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. / P. Brissot, M. Ropert, C. Le Lan, et al. // *Biochim Biophys Acta*. – 2012. – №1820 (3). – P. 403–410.
27. Bunting, K. V. A Practical Guide to Assess the Reproducibility of Echocardiographic Measurements. / K. V. Bunting, R. P. Steeds, L. T. Slater, et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2019. – №32 (12). – P. 1505–1515.
28. Busti, F. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. / F. Busti, N. Campostrini, N. Martinelli, et al. // *Frontiers in pharmacology*. – 2014. – №5. – P. 83.
29. Campodonico, J. Prognostic role of transferrin saturation in heart failure patients. / J. Campodonico, F. Nicoli, I. Motta, et al. // *European journal of preventive cardiology*. – 2021. – №28 (15). – P. 1639–1646.
30. Cao, G. Y. Circadian rhythm in serum iron levels. / G. Y. Cao, Y. Li, P. F. Jin, et al. // *Biological trace element research*. – 2012. – №147 (1–3). – P. 63–66.
31. Carpenter, C. E. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. / C. E. Carpenter, A. W. Mahoney. // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 1992. – №31 (4). – P. 333–367.
32. Cho, G. Y. Global 2–dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. / G. Y. Cho, T. H. Marwick, H. S. Kim, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – №54 (7). – P. 618–624.
33. Cleland, J. G. Prevalence and Outcomes of Anemia and Hematinic Deficiencies in Patients with Chronic Heart Failure. / J. G. Cleland, J. Zhang, P. Pellicori, et al. // *JAMA cardiology*. – 2016. – №1 (5). – P. 539–547.



34. Cohen–Solal, A. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. / A. Cohen–Solal, T. Damy, M. Terbah, et al. // *European journal of heart failure*. – 2014 №16 (9). – P. 984–991.
35. Connolly, A. J. Computational Representations of Myocardial Infarct Scars and Implications for Arrhythmogenesis. / A. J. Connolly, M. J. Bishop. // *Clinical Medicine Insights. Cardiology*. – 2016. – №10 (Suppl 1). – P. 27–40.
36. Conrad, N. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population–based study of 4 million individuals. / N. Conrad, A. Judge, J. Tran, et al. // *Lancet*. – 2018. – №391 (10120). – P. 572–580.
37. Cronin, S. J. F. The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune–Related Disease. [Электронный ресурс] / S. J. F. Cronin, C. J. Woolf, G. Weiss, et al. // *Frontiers in molecular biosciences*. – 2019. – №6 (116). – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00116>
38. Curtis, J. P. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. / J. P. Curtis, S. I. Sokol, Y. Wang, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003.– №42 (4). – 736–742.
39. Dallman, P. R. Manifestations of iron deficiency. / P. R. Dallman. // *Seminars in hematology*. – 1982. – №19 (1). – P. 19–30.
40. Del Canto, I. Short–Term Changes in Left and Right Ventricular Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking Strain Following Ferric Carboxymaltose in Patients With Heart Failure: A Substudy of the Myocardial–IRON Trial. [Электронный ресурс] / I. Del Canto, E. Santas, I. Cardells, et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – №11 (7). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022214>
41. Dokainish, H. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER–CHF) prospective cohort study. / H. Dokainish, K. Teo, J. Zhu, et al. // *The Lancet. Global health*. – 2017. – №5 (7). – P. 665–672.

42. Drozd, M. 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.
43. Elçioğlu, B. C. Effects of iron deficiency on left ventricular functions in young women regardless of anemia: A speckle tracking echocardiography study. / B. C. Elçioğlu, O. Baydar, A. Kılıç, et al. // Turkish journal of medical sciences. – 2022. – №52 (3). – P. 754–761.
44. Ersbøll, M. Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction. / M. Ersbøll, N. Valeur, M. J. Andersen, et al. // JACC. Cardiovascular imaging. – 2013. – №6 (8). – P. 851–860.
45. Gattermann, N. The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. / N. Gattermann, M. U. Muckenthaler, A. E. Kulozik, et al. // Deutsches Arzteblatt international. – 2021. – №118 (49). – P. 847–856.
46. Gentil, J. 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. // Clinical nutrition ESPEN. – 2020. – №39. – P. 119–123.
47. Ghafourian, K. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. / K. Ghafourian, J. S. Shapiro, L. Goodman, et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – №5 (3). – P. 300–313.
48. Glikson, M. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. / M. Glikson, J. C. Nielsen, M. B. Kronborg, et al. // European heart journal. – 2021. – №42 (35). – P. 3427–3520.
49. Gómez-Ramírez, S. Sucrosomial Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. / S. Gómez-Ramírez, E. Brilli, G. Tarantino, et al. // Pharmaceuticals. – 2018. – №11 (4). – P. 97.
50. Goodnough, L. T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. / L. T. Goodnough, E. Nemeth, T. Ganz. // Blood. – 2010. – №116 (23). – P. 4754–4761.

51. Graham, F. J. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. / F. J. Graham, G. Masini, P. Pellicori, et al. // *European journal of heart failure*. – 2022. – №24 (5). – P. 807–817.
52. Grote Beverborg, N. Anemia in Heart Failure: Still Relevant?. / N. Grote Beverborg, D. J. van Veldhuisen, P. van der Meer. // *Journal of the American College of Cardiology. Heart failure*. – 2018. – №6 (3). – P. 201–208.
53. Grote Beverborg, N. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. [Электронный ресурс] / N. Grote Beverborg, I.T. Klip, W. C. Meijers, et al. // *Circulation. Heart failure*. – 2018. – №11 (2). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519>
54. Grote Beverborg, N. Differences in Clinical Profile and Outcomes of Low Iron Storage vs Defective Iron Utilization in Patients With Heart Failure: Results From the DEFINE–HF and BIOSTAT–CHF Studies. / N. Grote Beverborg, H. H. van der Wal, I. T. Klip, et al. // *JAMA cardiology*. – 2019. – №4 (7). – P. 696–701.
55. Gulec, S. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. / S. Gulec, G. C. Anderson, J. F. Collins. // *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. – 2014. – №307 (4). – P. 397–409.
56. Haugaa, K. H. Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia. / K. H. Haugaa, M. K. Smedsrud, T. Steen, et al. // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2010. – №3 (3). – P. 247–256.
57. Haugaa, K. H. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. / K. H. Haugaa, B. Goebel, T. Dahlslett, et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2012. – №25 (6). – P. 667–673.
58. Haugaa, K. H. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. / K. H. Haugaa, B. L. Grenne, C. H. Eek, et al. // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2013. – №6 (8). – P. 841–850.

59. Hedwig, F. Myocardial Work Assessment for the Prediction of Prognosis in Advanced Heart Failure. [Электронный ресурс] / F. Hedwig, O. Nemchyna, J. Stein, et al. // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – №8. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.691611>
60. Hentze, M. W. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. / M. W. Hentze, M. U. Muckenthaler, B. Galy, et al. // *Cell*. – 2010. – №142 (1). – P. 24–38.
61. Hoes, M.F. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. / M.F. Hoes, N. Grote Beverborg, J. D. Kijlstra, et al. // *European journal of heart failure*. – 2018. – №20 (5). – P. 910–919.
62. Hoffmann, R. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. / R. Hoffmann, G. Barletta, S. von Bardeleben, et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2014. – №27 (3). – P. 292–301.
63. Hoppe, M. The importance of bioavailability of dietary iron in relation to the expected effect from iron fortification. / M. Hoppe, L. Hulthén, L. Hallberg. // *European journal of clinical nutrition*. – 2018. – №62 (6). – P. 761–769.
64. Hughes, C. M. Nutritional intake and oxidative stress in chronic heart failure. / C. M. Hughes, J.V. Woodside, C. McGartland, et al. // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. – 2012. – №22 (4). – P. 376–382.
65. Hurrell, R. Iron bioavailability and dietary reference values. / R. Hurrell, I. Egli. // *The American journal of clinical nutrition*. – 2010. – №91 (5). – P. 1461–1467.
66. Jankowska, E. A. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. / E. A. Jankowska, S. von Haehling, S. D. Anker, et al. // *European heart journal*. – 2013. – №34 (11). – P. 816–829.
67. Jankowska, E. A. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. / E. A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska, et al. // *Journal of cardiac failure*. – 2011. – №17 (11). – P. 899–906.

68. Jankowska, E. A. Iron status in patients with chronic heart failure. / E. A. Jankowska, J. Malyszko, H. Ardehali, et al. // *European heart journal*. – 2013. – №34 (11). – P. 827–834.
69. Jerosch–Herold, M. Magnetic resonance imaging in the assessment of ventricular remodeling and viability. / M. Jerosch–Herold, R. Y. Kwong. // *Current heart failure reports*. – 2008. – №5 (1). – P. 5–10.
70. Jian, J. Effects of iron deficiency and iron overload on angiogenesis and oxidative stress—a potential dual role for iron in breast cancer. / J. Jian, Q. Yang, J. Dai, et al. // *Free radical biology & medicine*. – 2011. – №50. – P. 841–847.
71. Kalantar–Zadeh, K. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease?. [Электронный ресурс] / K. Kalantar–Zadeh, K. Kalantar–Zadeh, G. H. Lee. // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. – 2006. – №1 (Suppl 1). – Режим доступа: <https://doi.org/10.2215/CJN.01490506>
72. Karavidas, A. Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a non–randomized, open–label, proof–of–concept study. / A. Karavidas, E. Troganis, G. Lazaros, et al. // *European journal of heart failure*. – 2021. – №23 (4). – P. 593–597.
73. Karlsen, S. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. / S. Karlsen, T. Dahlslett, B. Grenne, et al. // *Cardiovascular ultrasound*. – 2019. – №17 (1). – P. 18.
74. Kaufmann, D. Global longitudinal strain can predict heart failure exacerbation in stable outpatients with ischemic left ventricular systolic dysfunction. [Электронный ресурс] / D. Kaufmann, M. Szwoch, J. Kwiatkowska, et al. // *PloS one*. – 2019. – №14 (12). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225829>
75. Kiers, D. Hypoxia attenuates inflammation–induced hepcidin synthesis during experimental human endotoxemia. / D. Kiers, L. T. van Eijk, J. G. van der Hoeven, et al. // *Haematologica*. – 2019. – №104 (6). – P. 230–232.

76. Klip, I. T. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. / I. T. Klip, J. Comin-Colet, A. A. Voors, et al. // *American heart journal*. – 2013. – №165 (4). – P. 575–582.
77. Kobak, K.A. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart. / K. A. Kobak, M. Radwańska, M. Dzięgała, et al. // *Heart failure reviews*. – 2019. – №24 (2). – P. 269–277.
78. Kobayashi, M. Estimated plasma volume status in heart failure: clinical implications and future directions. / M. Kobayashi, N. Girerd, K. Duarte, et al. // *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. – 2021. – №110 (8). – P. 1159–1172.
79. La Canna, G. New and old echographic parameters in heart failure. / G. La Canna, I. Scarfo'. // *European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology*. – 2020. – №22 (Suppl L). – P. 86–92.
80. Laftah, A. H. Tumour necrosis factor alpha causes hypoferraemia and reduced intestinal iron absorption in mice. / A. H. Laftah, N. Sharma, M. J. Brookes, et al. // *The Biochemical journal*. – 2006. – №397 (1). – P. 61–67.
81. Lewis, G. D. 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. // *JAMA*. – 2017. – №317 (19). – P. 1958–1966.
82. Lima, M. S. M. Global Longitudinal Strain or Left Ventricular twist and torsion? Which Correlates Best with Ejection Fraction?. / M. S. M. Lima, H. R. Villarraga, M. C. D. Abduch, et al. // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. – 2017. – №109 (1). – P. 23–29.
83. Lin, C. C. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study. / C. C. Lin, H. Y. Hu, J. C. Luo, et al. // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2013. – №38 (9). – P. 1119–1128.
84. Lopez-Contreras, M. J. Dietary intake and iron status of institutionalized elderly people: relationship with different factors. / M. J. Lopez-Contreras, S. Zamora-Portero,

M. A. Lopez, et al. // *The journal of nutrition, health & aging*. – 2010. – №14 (10). – P. 816–821.

85. López-Vilella, R. 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. // *ESC heart failure*. – 2022. – №9 (1). – P. 133–145.

86. Lustosa, R. P. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency and Long–Term Prognosis in Patients After ST–Segment–Elevation Myocardial Infarction. [Электронный ресурс] / R. P. Lustosa, S. C. Butcher, P. van der Bijl, et al. // *Circulation. Cardiovascular imaging*. – №14 (3). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.012072>

87. Lyseng–Williamson, K. A. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron–deficiency anaemia. / K. A. Lyseng–Williamson, G. M. Keating. // *Drugs*. – 2009. – №69 (6). – P. 739–756.

88. Macdougall, I. C. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. / I. C. Macdougall, C. White, S. D. Anker, et al. // *The New England journal of medicine*. – 2019. – №380 (5). – P. 447–458.

89. Maia, R. J. C. Global Longitudinal Strain Predicts Poor Functional Capacity in Patients with Systolic Heart Failure. / R. J. C. Maia, S. C. S. Brandão, J. Leite, et al. // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. – 2019. – №113 (2). – P. 188–194.

90. Manckoundia, P. Iron in the General Population and Specificities in Older Adults: Metabolism, Causes and Consequences of Decrease or Overload, and Biological Assessment. / P. Manckoundia, A. Konaté, A. Hacquin, et al. // *Clinical interventions in aging*. – 2020. – №15. – P. 1927–1938.

91. Marino, L. Prognostic Role of sST2 in Acute Heart Failure and COVID–19 Infection–A Narrative Review on Pathophysiology and Clinical Prospective. / L. Marino, A. Concistrè, M. Suppa, et al. // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – №23 (15). – P.8230.

92. Markousis–Mavrogenis, G. The clinical significance of interleukin–6 in heart failure: results from the BIOSTAT–CHF study. / G. Markousis–Mavrogenis, J. Tromp,

- W. Ouwerkerk, et al. // *European journal of heart failure*. – 2019. – №21 (8). – P. 965–973.
93. Martens, P. Iron deficiency in heart failure–time to redefine. / P. Martens, N. Grote Beverborg, P. van der Meer. // *European journal of preventive cardiology*/. – 2021. – №28(15). – P. 1647–1649.
94. Martens, P. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy–the IRON–CRT trial. / P. Martens, M. Dupont, J. Dauw, et al. // *European heart journal*. – 2021. – №42 (48). – P. 4905–4914.
95. Masini, G. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure. / G. Masini, F. J. Graham, P. Pellicori, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – №79 (4). – P. 341–351.
96. McDonagh, T. A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, et al. // *European heart journal*. – 2021. – №42 (36). – P. 3599–3726.
97. Mei, Z. Hemoglobin and ferritin are currently the most efficient indicators of population response to iron interventions: an analysis of nine randomized controlled trials. / Z. Mei, M. E. Cogswell, I. Parvanta, et al. // *The Journal of nutrition*. – 2015. – №135 (8). – P. 1974–1980.
98. Moliner, P. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. / P. Moliner, E. A. Jankowska, D. J. van Veldhuisen, et al. // *International journal of cardiology*. – 2017. – №243. – P. 360–366.
99. Mu, Q. The role of iron homeostasis in remodeling immune function and regulating inflammatory disease. / Q. Mu, L. Chen, X. Gao, et al. // *Science bulletin*. – 2021. – №66. – P. 1806–1816.
100. Muraru, D. Left ventricular myocardial strain by three–dimensional speckle–tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their



- physiologic and technical determinants. / D. Muraru, U. Cucchini, S. Mihăilă, et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2014. – №27 (8). – P. 858–871.
101. Nagueh, S. F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton, et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – №29 (4). – P. 277–314.
102. Naito, Y. Impaired expression of duodenal iron transporters in Dahl salt-sensitive heart failure rats. / Y. Naito, T. Tsujino, Y. Fujimori, et al. // *Journal of hypertension*. – 2011. – №29 (4). – P. 741–748.
103. Nemeth, E. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. / E. Nemeth, E. V. Valore, M. Territo, et al. // *Blood*. – 2003. – №101 (7). – P. 2461–2463.
104. Nemeth, E. The role of hepcidin in iron metabolism. / E. Nemeth, T. Ganz. // *Acta haematologica*. – 2009. – №122 (2–3). – P. 78–86.
105. Nicolas, G. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. / G. Nicolas, C. Chauvet, L. Viatte, et al. // *The Journal of clinical investigation*. – 2002. – №110 (7). – P. 1037–1044.
106. No authors listed. Chapter 2: Use of iron to treat anemia in CKD. / No authors listed // *Kidney international supplements*. – 2012. – №2 (4). – P. 292–298.
107. Núñez, J. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. / J. Núñez, J. Comín-Colet, G. Miñana, et al. // *European journal of heart failure*. – 2016. – №18 (7). – P. 798–802.
108. Núñez, J. Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial. / J. Núñez, G. Miñana, I. Cardells, et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – №9 (4). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014254>

109. Odhaib, S. A. Efficacy of Gastrointestinal Endoscopy in 398 Patients With Iron Deficiency Anemia Who Lack Gastrointestinal Symptoms: Basrah Experience. / S. A. Odhaib, M. J. Mohammed, S. Hammadi. // *Cureus*. – 2020. – №12 (7). – P. 9206.
110. Okonko, D. O. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. / D. O. Okonko, A. K. Mandal, C. G. Missouris, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – №58 (12). – P. 1241–1251.
111. Okura, H. Elevated E/E' predicts prognosis in congestive heart failure patients with preserved systolic function. / H. Okura, T. Kubo, K. Asawa, et al. // *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2009. – №73 (1). – P. 86–91.
112. Omar, A. M. Advances in Echocardiographic Imaging in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction. / A. M. Omar, M. Bansal, P. P. Sengupta. // *Circulation research*. – 2016. – №119 (2). – P. 357–374.
113. Packer M. Potential Interactions When Prescribing SGLT2 Inhibitors and Intravenous Iron in Combination in Heart Failure. / M. Packer. // *Journal of the American College of Cardiology. Heart failure*. – 2023. – №11 (1). – P. 106–114.
114. Park, J. J. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. / J. J. Park, J. B. Park, J. H. Park, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – №71 (18). – P. 1947–1957.
115. Pasricha, S. R. Iron deficiency. / S. R. Pasricha, J. Tye–Din, M. Muckenthaler, et al. // *Lancet*. – 2021. – №397 (10270). – P. 233–248.
116. Patel, A. R. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. / A. R. Patel, C. M. Kramer. // *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular imaging*. – 2017. – №10. – P. 1180–1193.
117. Patel, M. Non transferrin bound iron: nature, manifestations and analytical approaches for estimation. / M. Patel, D. V. Ramavataram. // *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*. – 2012. – №27 (4). – P. 322–332.

118. Pecini, R. Heart failure etiology impacts survival of patients with heart failure. / R. Pecini, D. V. Møller, C. Torp–Pedersen, et al. // *International journal of cardiology*. – 2011. – №149 (2). – P. 211–215.
119. Pérez de Isla, L. Area strain: normal values for a new parameter in healthy people. / L. Pérez de Isla, M. Millán, V. Lennie, et al. // *Revista española de cardiología*. – 2011. – №64 (12). – P. 1194–1197.
120. Perry, R. Advanced Echocardiographic Imaging for Prediction of SCD in Moderate and Severe LV Systolic Function. / R. Perry, S. Patil, C. Marx, et al. // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2020. – №13 (2 Pt 2). – P. 604–612.
121. Pfeiffer, C. M. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. / C. M. Pfeiffer, A.C. Looker. // *The American journal of clinical nutrition*. – 2017. – №106 (Suppl 6). – P. 1606–1614.
122. Ponikowski, P. 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. // *European heart journal*. – 2015. – №36(11). – P. 657–668.
123. Ponikowski, P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, et al. // *European heart journal*. – 2016. – №37 (27). – P. 2129–2200.
124. Ponikowski, P. 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. // *Lancet*. – 2020. – №396 (10266). – P. 1895–1904.
125. Richards, T. Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. / T. Richards, C Breymann, M. J. Brookes, et al. // *Annals of medicine*. – 2021. – №53 (1). – P. 274–285.
126. Riolet, C. Clinical Significance of Global Wasted Work in patients receiving Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure / C. Riolet, A. Menet, A. Mailliet, et al. // *Archives of Cardiovascular Disease Supplements*. – 2021. – №13. – P. 253–259.

127. Risum, N. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. / N. Risum, S. Ali, N. T. Olsen, et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2012. – №25 (11). – P. 1195–1203.
128. Rocha, B. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. / B. Rocha, G. Cunha, L. F. Menezes Falcão. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – №71 (7). – P. 782–793.
129. Rockey, D. C. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. / D. C. Rockey, J. P. Cello. // *The New England journal of medicine*. – 1993. – №329 (23). – P. 1691–1695.
130. Rubeor, A. Does Iron Supplementation Improve Performance in Iron-Deficient Nonanemic Athletes?. // A. Rubeor, C. Goojha, J. Manning, J., et al. // *Sports health*. – 2018. – №10 (5). – P. 400–405.
131. Ruff, C. T. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. / C. T. Ruff, R. P. Giugliano, E. Braunwald, et al. // *Lancet*. – 2014. – №383 (9921). – P. 955–962.
132. Russell, K. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. / K. Russell, M. Eriksen, L. Aaberge, et al. // *European heart journal*. – 2012. – №33 (6). – P. 724–733.
133. Russell, K. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. / K. Russell, M. Eriksen, L. Aaberge, et al. // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2013. – №305 (7). – P. 996–1003.
134. Sandek, A. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. / A. Sandek, J. Bauditz, A. Swidsinski, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – №50 (16). – P. 1561–1569.
135. Satriano, A. Clinical feasibility and validation of 3D principal strain analysis from cine MRI: comparison to 2D strain by MRI and 3D speckle tracking echocardiography. /

A. Satriano, B. Heydari, M. Narous, et al. // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2017. – №33 (12). – P. 1979–1992.

136. Shah, K. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. / K. Shah, S. Xu, H., Matsouaka, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – №70 (20). – P. 2476–2486.

137. Shen, M. J. Atrial Myopathy. / M. J. Shen, R. Arora, J. Jalife. // *JACC. Basic to translational science*. – 2019. – №4 (5). – P. 640–654.

138. Shin, S. H. Impact of area strain by 3D speckle tracking on clinical outcome in patients after acute myocardial infarction. / S. H. Shin, Y. J. Suh, Y. S. Baek, et al. // *Echocardiography*. – 2016. – №33 (12). – P. 1854–1859.

139. Smith, M. W. Structural and cellular adaptation of duodenal iron uptake in rats maintained on an iron-deficient diet. / M. W. Smith, E. S. Debnam, M. R. Dashwood, et al. // *Pflügers Archiv: European journal of physiology*. – 2000. – №439 (4). – P. 449–454.

140. Somaratne, J. B. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events postacute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. / J. B. Somaratne, G. A. Whalley, G. D. Gamble, et al. // *Journal of cardiac failure*. – 2007. – №13 (5). – P. 346–352.

141. Sostres, C. Gastrointestinal effects of aspirin. / C. Sostres, A. Lanas. // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2011. – №8 (7). – P. 385–394.

142. Spitzer, E. The Role of Automated 3D Echocardiography for Left Ventricular Ejection Fraction Assessment. / E. Spitzer, B. Ren, F. Zijlstra et al. // *Cardiac failure review*. – 2017. – №3 (2). – P. 97–101.

143. Swedberg, K., Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. / K. Swedberg, J. B. Young, I. S. Anand, et al. // *The New England journal of medicine*. – 2013. – №368 (13). – P. 1210–1219.

144. Tkaczyszyn, M. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. / M. Tkaczyszyn, J. Comín-Colet, A. A. Voors, et al. // *European journal of heart failure*. – 2018. – №20 (1). – P. 114–122.

145. Toblli, J. E. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. / J. E. Toblli, M. Angerosa. // *Drug design, development and therapy*. – 2014. – №8. – P. 2475–2491.
146. 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.
147. Tran–Duy, A. 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. // *Journal of internal medicine*. – 2019. – №285 (2). – P. 205–214.
148. Vachalцова, M. The three–dimensional speckle tracking echocardiography in distinguishing between ischaemic and non–ischaemic aetiology of heart failure. / M. Vachalцова, G. Valočik, M. Kurečko, et al. // *ESC heart failure*. – 2020. – №7 (5). – P. 2297–2304.
149. Van Aelst, L. N. L. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in–hospital phase and 30–day follow–up. / L. N. L. Van Aelst, M. Abraham, M. Sadoune, et al. // *European journal of heart failure*. – 2017. – №19 (8). – P. 1075–1076.
150. Van Dalen, D. H. Acute heart failure and iron deficiency: a prospective, multicentre, observational study. / D. H. van Dalen, J. A. Kragten, M. E. Emans, et al. // *ESC heart failure*. – 2022. – №9 (1). – P. 398–407.
151. Van der Wal, H. H. 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. // *European heart journal*. – 2019. – №40 (44). – P. 3616–3625.
152. Van Deursen, V. M. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. / V.M. van Deursen, R. Urso, C. Laroche, et al. // *European journal of heart failure*. – 2014. – №16 (1). – P103–111.

153. Vicent, L. Ischemic Etiology and Prognosis in Men and Women with Acute Heart Failure. / L. Vicent, J. Guerra, R. Vazquez–García, et al. // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – №10 (8). – P. 1713.
154. Von Haehling, S. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. / S. von Haehling, W. Doehner, S. D. Anker. // *Cardiovascular research*. – 2007. – №73 (2). – P. 298–309.
155. Wang, C. L. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European heart journal*. / C. L. Wang, Y. H. Chan, V. C. Wu, et al. // *Cardiovascular Imaging*. – №22 (3). – P. 348–356.
156. Wish, J. B. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. [Электронный ресурс] / J. B. Wish // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. – 2006. – №1 (Suppl 1). – Режим доступа: <https://doi.org/10.2215/CJN.01490506>
157. Wood, J. C. Guidelines for quantifying iron overload. / J. C. Wood. // *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. – 2014. – №2014. – P. 210–215.
158. Xia, H. The Prognostic Significance of Anemia in Patients with Heart Failure: A Meta–Analysis of Studies from the Last Decade. [Электронный ресурс] / H. Xia, H. Shen, W. Cha, et al. // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – №8. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.632318>
159. Yingchoncharoen, T. Normal ranges of left ventricular strain: a meta–analysis. / T. Yingchoncharoen, S. Agarwal, Z. B. Popović, et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2013. – №26 (2). – P. 185–191.
160. Zafir, B. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid–range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long–Term Registry. / B. Zafir, L. H. Lund, C. Laroche, et al. // *European heart journal*. – 2018. – №39 (48). – P. 4277–4284.
161. Zahorec, R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. / R. Zahorec. // *Bratislavske lekarske listy*. – 2021. – №122 (7). – P.474–488.