

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

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Кобалава Жанна Давидовна**, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Официальные оппоненты:**

**Ларина Вера Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ускач Татьяна Марковна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ПДС 0300.004,  
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 [Bruno M.L., 2018].

Важной представляется проблема диагностики истинного ДЖ. Традиционно для это используют железо сыворотки, ферритин и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ). Ферритин может повышаться, как белок острой фазы, а КНТЖ и железо сыворотки подвержены определённым циркадным изменениям. Эти факторы усложняют диагностику ДЖ.

Терапия с применением пероральных препаратов железа незначительно повышает уровень ферритина и достоверно не влияет на толерантность к физической нагрузке, качество жизни, частоту повторных госпитализаций и смертность [Lewis GD., 2017].

На неэффективность пероральных препаратов железа могут оказывать влияние застойные явления в венах кишечника, приводящие к снижению биодоступности. 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 не выявили влияния ЖКМ 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 [van Dalen, D. H., 2022]. В связи с этим, учитывая высокую стоимость внутривенных препаратов железа, важным с фармакоэкономической точки зрения представляется проблема оптимального момента назначения препаратов железа [Негода, С. В., 2022].

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 данной работе - критерий 1), который был принят после успешного использования в ряде крупных РКИ, однако он не был валидирован по биопсии костного мозга. По критерию ESC и РКО выделяют абсолютный и функциональный ДЖ. По данным биопсии костного мозга для диагностики ДЖ было предложено использовать уровни КНТЖ <20% и железа сыворотки <13 мкмоль/л (в настоящей работе - критерий 2) (Grote Beverborg, N., 2018). По критерию ESC и РКО частота ДЖ у стабильных пациентов составляет около 50% и может достигать 80% при декомпенсации СН (Jankowska, E. A., 2011; Okonko DO, 2011; Cleland, J. G., 2016; Ponikowski, P., 2020). Данные о частоте ДЖ по критерию, валидированному по биопсии костного мозга, ограничены двумя исследованиями (40% и 47% соответственно) (Grote Beverborg, N., 2018; Masini, G., 2022). Динамика статуса железа у пациентов с СН изучалась (van Dalen, D. H., 2022), однако применялся только критерий ESC и РКО. Частота ДЖ от момента госпитализации постепенно снижается у пациентов, не принимающих препараты железа.

Прогностическое значение ДЖ по критерию РКО, у пациентов с СН изучалось ранее (Jankowska, E. A., 2011; Nunez J., 2016). Было установлено, что ДЖ у больных СН ухудшает прогноз и повышает частоту повторных госпитализаций независимо от наличия анемии. Долго считалось, что снижение ферритина – главный маркер ДЖ, обладающий прогностической ценностью. Однако, по-видимому, снижение КНТЖ, а не ферритина, является независимым маркером неблагоприятных исходов (Campodonico, J., 2021; Masini, G., 2022).

Существуют данные об увеличении фракции выброса левого желудочка у пациентов с СН и ДЖ после терапии ЖКМ (López-Vilella R, 2022). Также изучалось влияние такой терапии на изменение глобальной продольной деформации ЛЖ (C Benavent Garcia, 2022). 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 клиничко-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, не зависимо 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. Прогноз был хуже при уменьшении КНТЖ и увеличении ферритина. Ферритин продемонстрировал прогностическую ценность как общевоспалительный маркер, а не как маркер 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 ESC и 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 ESC и 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 (>5л), с умеренно повышенным нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением (>6) и повышением СРБ (>5 мг/л). По критерию ESC и 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 ESC и 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 ESC и 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 филиала ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ.

### **Степень достоверности**

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

### **Апробация результатов**

Апробация работы проведена 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 Science, 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось в «Центре Сердечной Недостаточности» кафедры Внутренних Болезней с курсом Кардиологии и Функциональной Диагностики им. Академика В.С. Моисеева на базе ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ г. Москвы. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Проанализированы данные 223 пациентов (129 муж., 94 жен.; медиана возраста 73 (65; 82) года), госпитализированных в период с 2020 по 2021 гг. по поводу декомпенсации СН. В исследование включали пациентов старше 18 лет, с любым ФК



НУНА 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, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, общий, биохимический анализ крови. Для определения расчетного объема плазмы крови (РОП) использовалась производная формула Штрауса (РОП =  $(100 - \text{гематокрит} (\%) / \text{гемоглобин} (\text{г/дл}))$ ). Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение рассчитывалось как уровень нейтрофилов, деленный на уровень лимфоцитов. Всем пациентам выполнено стандартное ЭКО КГ исследование на аппарате Vivid IQ (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.

Диагностические критерии анемии и ДЖ представлены в таблице 1.

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

	Анемия	Критерий ДЖ 1 (ESC и РКО)		Критерий ДЖ 2 (валид. по биопсии)
		абсолютный	функциональный	
мужчины	Hb <130 г/л	ферритин <100 нг/мл	ферритин 100–299 нг/мл при КНТЖ <20%	КНТЖ <20% и сыв. железо <13 мкмоль/л
женщины	Hb <120 г/л			

Фенотип СН определяли в соответствии с ФВЛЖ ( $\leq 40\%$  низкая, 41–49% умеренно сниженная,  $\geq 50\%$  сохранная). Функциональный класс (ФК) СН определяли в соответствии с пройденной дистанцией в тесте шестиминутной ходьбы.

Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов проспективного наблюдательного исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов с декомпенсацией СН (n=223).

Параметры	Значение
Пол м/ж, n (%)	129/94 (58/42%)
Возраст, лет (Me (IQR))	73 (65; 82)
ФВЛЖ, % (Me (IQR))	44 (30; 55)
Госпитализации за последние 6 мес, n (%)	64 (29%)
ШОКС, баллы (Me (IQR))	7 (5; 8)
РОП, л (Me (IQR))	4,90 (4,19; 5,84)
Нейтр./лимф. отношение	3,58 (2,56; 5,64)
Сопутствующие заболевания	
Артериальная гипертония, n (%)	196 (88%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	121 (54%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	136 (61%)

Сахарный диабет, n (%)	71 (32%)
Анемия, n (%)	102 (46%)
ХБП, n (%)	82 (37%)
<b>Лабораторные показатели</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)
СКФ, мл/мин/1,73 м2 (Me (IQR))	53,5 (40,0; 68,3)
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)
Общий билирубин, мкмоль/л (Me (IQR))	17,9 (11,8; 29,3)
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)
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)
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 3.

Таблица 3 – 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%)

В открытое одноцентровое проспективное клинико-фармакологическое исследование включены 35 пациентов с ХСНнФВ и дефицитом железа (по критерию 1 ESC и РКО), с уровнем гемоглобина в диапазоне от 100 до 140 г/л, с массой тела > 70 кг, старше 18 лет.

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). Измеряли стандартные ЭХО КГ параметры и глобальную продольную деформацию. Затем значения продольной деформации для каждого сегмента умножались на САД измеренное стандартным образом и на специальный коэффициент (рисунок 2).

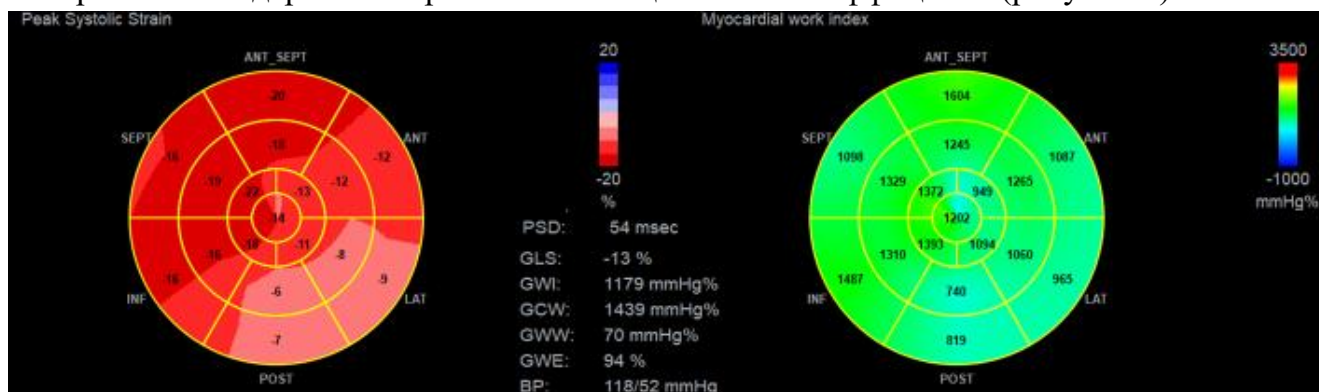


Рисунок 2 – Вычисление индексов миокардиальной работы.

УЗИ аппарат автоматически определяет моменты открытия/закрытия клапанов сердца и даёт нам информацию о выполненной работе в разные фазы сердечного цикла, работа при этом определяется как площадь петли давление-деформация (мм рт.ст.%). Индекс глобальной работы (GWI) – вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана. Глобальная конструктивная работа (GCW) – работа, затраченная на укорочение кардиомиоцитов во время систолы и их удлинение в фазу изоволюмического расслабления. Глобальная потерянная работа (GWW) – работа, затраченная на удлинение кардиомиоцитов во время систолы и их укорочение в фазу изоволюмического расслабления. Эффективность глобальной работы (GWE) –

конструктивная работа, делённая на сумму конструктивной и потерянной работ, выражается в процентах.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в клинико-фармакологическое исследование, представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в клинико-фармакологическое исследование.

<b>Параметры</b>	<b>Значение</b>
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)
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Артериальная гипертония, n (%)	31 (89%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (57%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	19 (54%)
Сахарный диабет, n (%)	14 (40%)
Анемия, n (%)	4 (11%)
<b>Лабораторные показатели</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)
<b>ЭХО КГ параметры</b>	
КДР, см (Mean±SD)	6,2±1,2
ПЖ, см (Mean±SD)	3,3±0,6
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, мм рт.ст. % (Me (IQR))	731 (495-968)
GCW, мм рт.ст. % (Mean±SD)	1074±357
GWW, мм рт.ст. % (Mean±SD)	231±119
GWE, % (Me (IQR))	84 (76; 87)

Е, м/с (Me (IQR))	0,6 (0,5; 0,7)
Е/Е`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, ° (Me (IQR))	3,0 (0,1; 4,0)
Скручивание, °/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. Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

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: госпитализация по поводу всех причин или смерть от всех причин.

#### **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 показателей использовались: t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна-Уитни, непараметрический W-критерий Уилкоксона и t-критерий Стьюдента для связанных выборок. Для оценки значимости различий между качественными признаками использовался  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера. Был рассчитан коэффициент корреляции по методу Спирмена либо Пирсона. 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 критерия с расчетом относительного риска. Влияние независимых предикторов на исход оценивался с помощью регрессионного анализа Кокса. Значение  $p < 0,05$  считали статистически достоверным.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

##### **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 3). 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. 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 3).

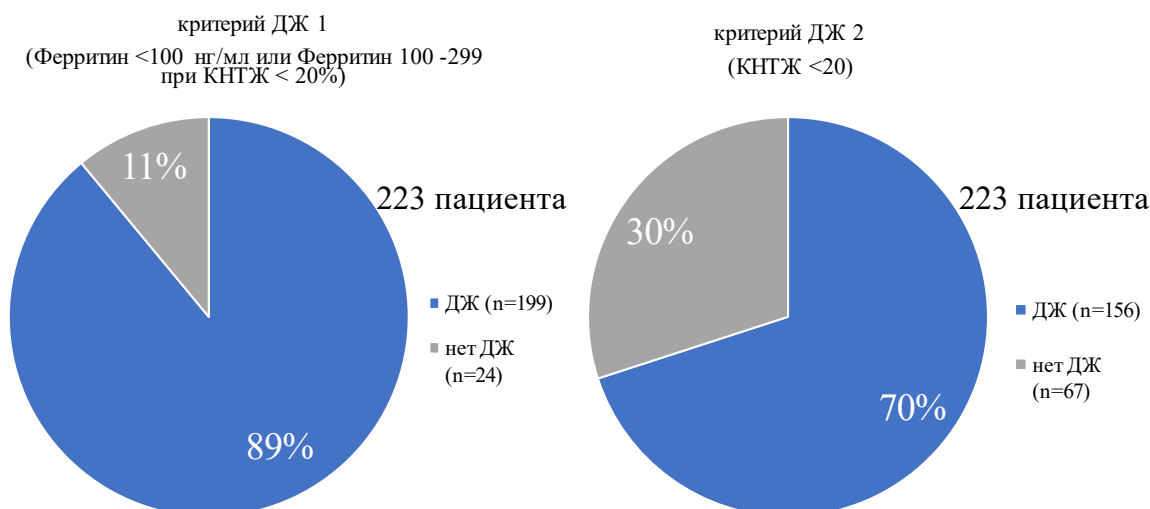


Рисунок 3 – Частота ДЖ при декомпенсации СН.

В соответствии с критерием 1 можно выделить абсолютный и функциональный ДЖ. Частота абсолютного ДЖ составила 69% (n=153), функционального – 20% (n=46). Частота абсолютного и функционального ДЖ при отдельном анализе групп с анемией и без анемии достоверно не различалась (p=0,614). Частота изолированной гипоферритинемии составила 14% (n=31). 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 4).

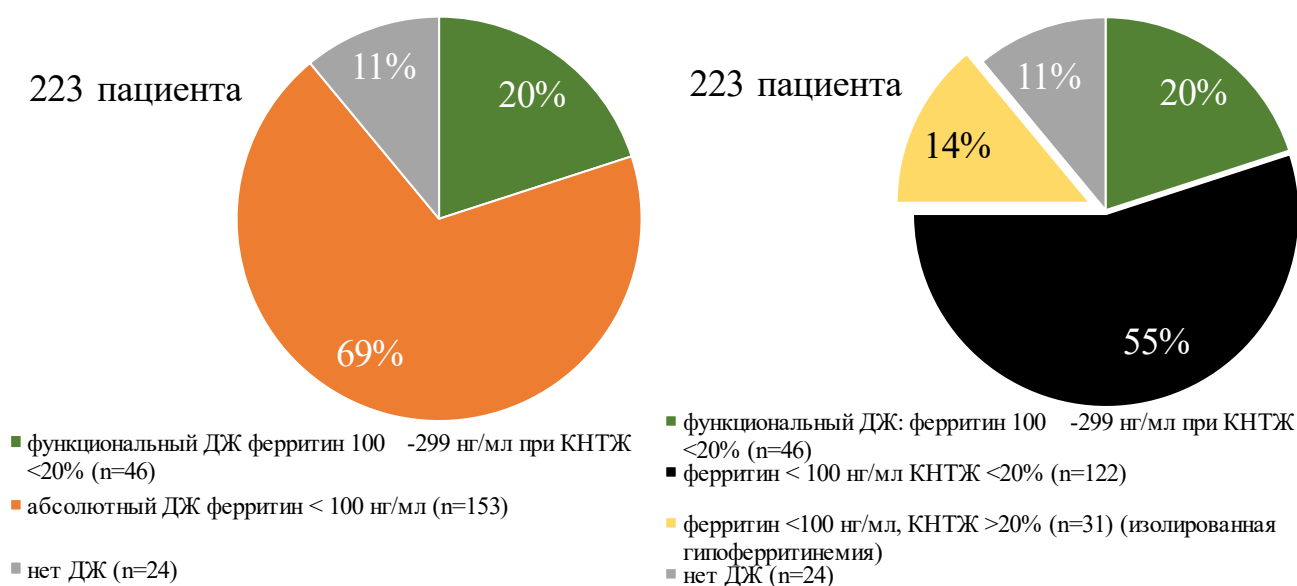


Рисунок 4 – Частота абсолютного, функционального ДЖ и изолированной гипоферритинемии (по критерию 1 ферритин ± КНТЖ).

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.

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

Оценены клинико-демографические и лабораторные показатели в зависимости от ДЖ по критерию 1 и 2 (таблица 5).

Таблица 5 – Клинико-демографические и лабораторные показатели в зависимости от наличия ДЖ по критерию 1 и 2.

<b>Параметры</b>	<b>ДЖ</b>	<b>Нет ДЖ</b>	<b>p</b>
<b>Критерий 1 (РКО)</b>	<b>N=199</b>	<b>N=24</b>	
II ФК NYHA, n (%)	28 (22%)	5 (31%)	0,045
III ФК NYHA, n (%)	67 (53%)	10 (63%)	
IV ФК NYHA, n (%)	31 (25%)	1 (6%)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	127 (64 %)	9 (38 %)	0,015
СРБ, мг/л (Me (IQR))	10,4 (5,3; 22,3)	9,6 (5,8; 26,4)	0,919
NT-proBNP, пг/мл (Me (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
РОП, л (Me (IQR))	4,97 (4,21; 5,91)	4,66 (3,55; 5,19)	0,066
НЛС (Me (IQR))	3,65 (2,59; 5,70)	2,89 (2,05; 4,75)	0,062
<b>Критерий 2 (валидированный по биопсии костного мозга)</b>	<b>N=156</b>	<b>N=67</b>	
II ФК NYHA, n (%)	24 (23 %)	9 (24 %)	0,696
III ФК NYHA, n (%)	54 (52 %)	23 (61 %)	
IV ФК NYHA, n (%)	26 (25 %)	6 (16 %)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	98 (63 %)	38 (57 %)	0,372
СРБ, мг/л (Me (IQR))	15,0 (6,6; 26,9)	6,1 (4,1; 11,6)	0,001
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	5422 (2381; 11511)	2402 (1008; 5624)	<0,001
sST2, нг/мл (Me (IQR))	58,5 (38,7; 101,5)	42,0 (33,4; 75,0)	0,018
РОП, л (Me (IQR))	5,07 (4,35; 5,99)	4,57 (3,84; 5,33)	0,003
НЛС (Me (IQR))	3,78 (2,67; 6,00)	3,24 (2,31; 4,82)	0,019

ДЖ по критерию 2 ассоциирован с РОП >5л (ОШ 2,284 ДИ 1,247–4,183, p=0,007), с НЛС >6 (ОШ 3,638 ДИ 1,359–9,738, p=0,01), с СРБ >5 (ОШ 3,057 ДИ 1,273–7,339, p=0,012). Ассоциаций ДЖ по критерию 1 с повышением РОП, НЛС, СРБ выявлено не было.

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 6).

Таблица 6 – Многофакторная логистическая регрессия. Статистика предикторов регрессионной модели.

Параметр	B	SE	p	Exp(B)	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.

### 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 5). Пациентам не были назначены никакие препараты 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.

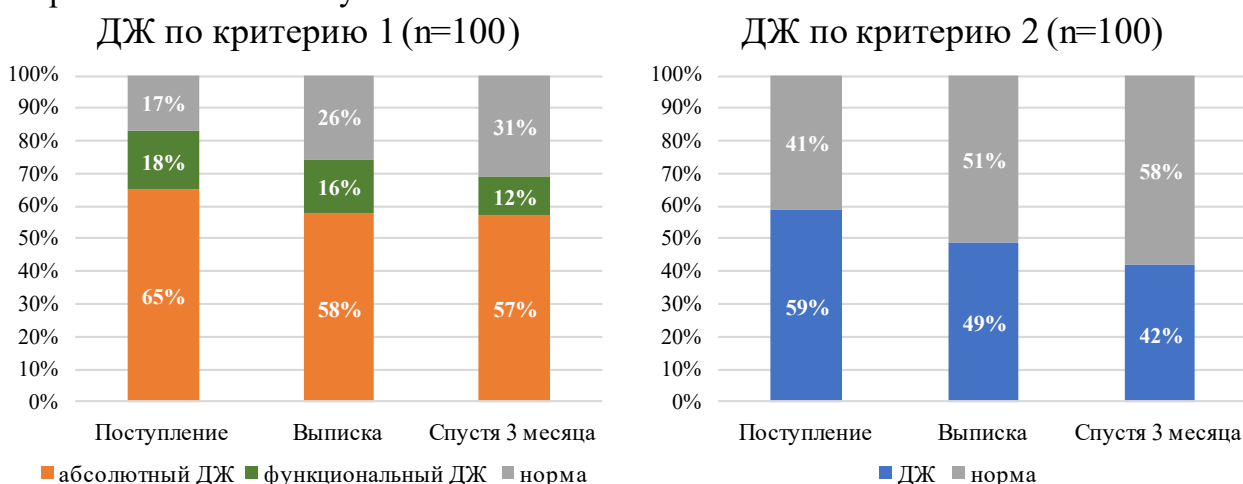


Рисунок 5 – Динамика частоты ДЖ у пациентов с СН, не получавших препараты железа.



### 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.

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 7).

Таблица 7 – 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	1,010-5,691

Примечание. В модель включены качественные переменные: 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; количественные переменные: 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 8).

Таблица 8 – 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	2,850	1,398-5,810
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 качественные переменные: 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.; количественные переменные: 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 9).

Таблица 9 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса в отношении достижения комбинированной конечной точки (госпитализация по всем причинам + смерть 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 ≤40%	0,911	0,251	0,001	2,486	1,520-4,067
Ферритин	0,003	0,001	0,001	1,003	1,001-1,004

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

Были рассчитаны кривые Каплана-Майера для неблагоприятных исходов. По данным однофакторного регрессионного анализа Кокса обнаружено, что ДЖ по критерию 1 достоверно не влияет на достижение комбинированной конечной точки, в то время как ДЖ по критерию 2 в 2,9 раза повышает риск достижения комбинированной конечной точки (рисунок 6).

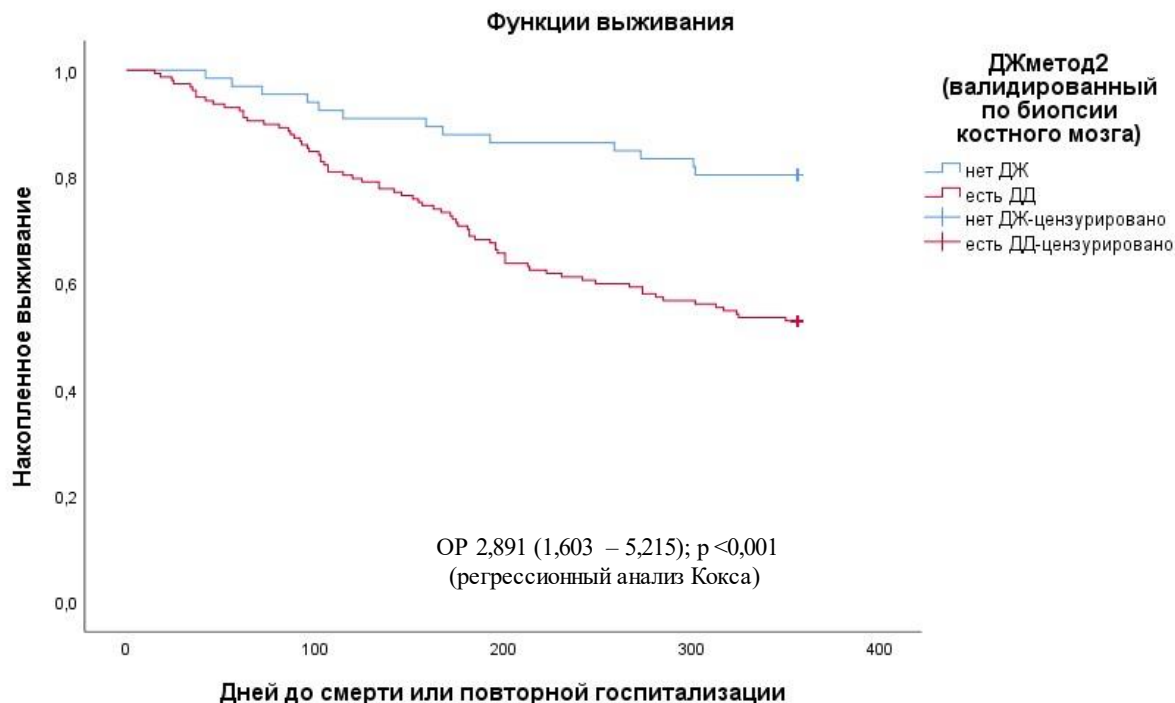


Рисунок 6 – Кривые Каплана-Майера для смерти или повторной госпитализации по поводу всех причин в течение 1 года в зависимости от наличия ДЖ по критерию 2.

Проанализировано влияние фенотипа ДЖ на прогноз. Установлено, что функциональный ДЖ достоверно в 1,8 раза повышает вероятность достижения комбинированной конечной точки по сравнению с пациентами без ДЖ по критерию 1 (рисунок 7).

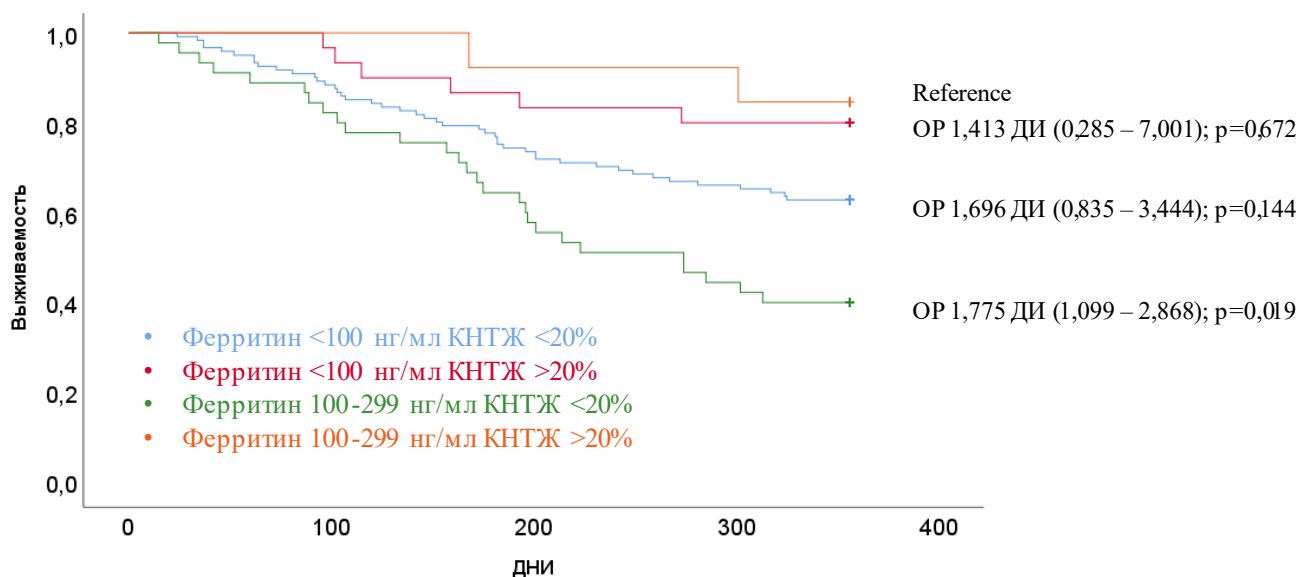


Рисунок 7 – Кривые Каплана-Майера для повторной госпитализации по поводу всех причин + смерти от всех причин в течение 1 года в зависимости от фенотипа ДЖ.

#### 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 10).

Таблица 10 – Исходное сравнение показателей сердечной функции между группами ОМТ и ЖКМ.

Показатель	ЖКМ, n=19	ОМТ, n=16	p
E, м/с	0,6 (0,5; 0,9)	0,6 (0,5; 0,7)	0,442
E/E`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, °	3 (2; 4)	2 (-1; 4)	0,161
Скручивание, °/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, мм рт.ст. %	826±314	631±259	0,092
GCW, мм рт.ст. %	1173±388	973±274	0,093

GWW, мм рт.ст. %	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 11).

Таблица 11 – Изменение показателей сердечной функции в группах ОМТ и ЖКМ.

Показатель	ЖКМ n=19		p	ОМТ n=16		p
	День 0	3 Месяца		День 0	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, °	3 (2; 4)	5 (4; 8)	0,003	2 (-1; 4)	2 (0; 5)	0,592
Скручивание, °/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)	0,75
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, мм рт.ст. %	826±314	1041±354	0,001	631±259	643±367	0,706
GCW, мм рт.ст. %	1173±388	1435±405	0,001	973±274	969±424	0,943
GWW, мм рт.ст. %	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

## 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 ( $>5$ л), 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Асланова, Р. Ш. Клиническая роль ультразвуковой оценки венозного печеночного застоя (VExUS) у пациента с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно–печеночным синдромом / Р. Ш. Асланова, Ж. Д. Кобалава, А. А. Лапшин, и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – №30(3). – С. 76–80.
2. 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.
3. Мареев В. Ю. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования / В. Ю. Мареев, Ю. Л. Беграмбекова, А. А. Лапшин, и др. // Кардиология. – 2022. №62(5). – С. 4–8.
4. Aslanova, R. Sh. Dynamic of bedside ultrasound venous and pulmonary congestion assessment in patients with arterial hypertension and decompensated heart failure / R. Sh. Aslanova, A. A. Lapshin, R. T. Andriamanueri, et al. // Journal of Hypertension. – 2022. – №40 (Suppl 1). – P. 72–73.
5. Aslanova, R. Sh. Dynamics of venous congestion (VExUS) and liver stiffness by transient elastography in patients with arterial hypertension and decompensated heart failure / R. Sh. Aslanova, A. A. Lapshin, R. T. Andriamanueri, et al. // Journal of Hypertension. – 2022. – № 40 (Suppl 1). – P. 73.
6. Kobalava, Z. The Prognostic Value of Admission–To–Discharge Change in Integral Congestion Assessment for Predicting Adverse Outcomes in Patients with Decompensated Heart Failure / Zh. D. Kobalava, V. V Tolkacheva, A. A. Lapshin, et al. // Archives of Razi Institute. – №77 (3). – P. 1049–1058.
7. Lapshin, A. A. sST2 and NT–proBNP levels depending on presence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure / A. A. Lapshin, S. A. Galochkin, Zh. D. Kobalava // European Journal of Heart Failure. – 2021. – №23. – P. 109.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ESC - (ЕОК) European society of cardiologists (Европейское общество кардиологов)
- GAS - global area strain глобальная деформация по площади
- GCC - global circumferential strain глобальная циркулярная деформация
- GCW - global constructive work глобальная конструктивная работа
- GLS - глобальная продольная деформация
- GRS - global radial strain глобальная радиальная деформация
- GWE - global work efficiency эффективность глобальной работы
- GWl - global work index индекс глобальной работы
- GWw - global wasted work глобальная потраченная (впустую) работа
- MAPSE - систолическая экскурсия в плоскости митрального кольца
- TAPSE - систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца
- NT-proBNP -концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
- sST2 - soluble ST2 растворимый ST2
- TR - (TR) tricuspid regurgitation трикуспидальная регургитация
- ДЖ - дефицит железа
- ЖКМ - карбоксимальтозат железа
- ИОЛП - индексированный объем левого предсердия
- КНТЖ - коэффициент насыщения трансферрина железа
- НЛС - нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение
- ОДСН - острая декомпенсация сердечной недостаточности
- ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия
- РКИ - рандомизированное клиническое исследование
- РКО - Российское кардиологическое общество
- РОП - расчётный объём плазмы
- СДЛА - систолическое давление в легочной артерии
- 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
- Т6МХ - тест шестиминутной ходьбы
- ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка
- ФП - фибрилляция предсердий
- ШОКС - шкала оценки клинического статуса

**Лапшин Артем Алексеевич (Российская Федерация)**

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

В проспективном исследовании 223 пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) проведена оценка статуса железа, оценена его взаимосвязь с клинико-демографическими, а также стандартными лабораторными (в т. ч. NT-proBNP, sST2) и инструментальными параметрами (в т. ч. ЭХО КГ). В диагностике дефицита железа (ДЖ) использовались два критерия. Было установлено, что частота ДЖ у пациентов с ОДСН высокая по обоим критериям. Пациенты с ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию имели достоверно более высокие уровни СБР, NT-proBNP, sST2, чем пациенты без ДЖ. Абсолютный ДЖ преобладал над функциональным. ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию был ассоциирован с предшествовавшей в последние 6 месяцев госпитализацией по поводу ОДСН. У 100 пациентов была оценена динамика частоты ДЖ в отсутствие приёма препаратов железа. Установлено, что частота ДЖ у пациентов с ОДСН, независимо от критерия или фенотипа, снижается к моменту выписки и продолжает снижаться в дальнейшем (до 3 мес.) на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Наличие ДЖ по валидированному по биопсии костного мозга критерию имеет независимую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (повторная госпитализация и смерть по любым причинам). 35 пациентов прошли расширенное ЭХО КГ-исследование для оценки динамики индексов миокардиальной работы. 19 из них получили 1500 мг карбоксимальтозата железа (ЖКМ), 16 – составили контрольную группу. Было выявлено достоверное улучшение показателей миокардиальной работы в группе ЖКМ по сравнению с контрольной группой.

**Lapshin Artem Alekseevich (Russian Federation)**

**Iron deficiency in patients with heart failure: clinical associations, the effect of intravenous ferric carboxymaltose on myocardial performance**

In a prospective study of 223 patients hospitalized with decompensated heart failure (DHF), the status of iron was assessed, its relationship with clinical, demographic, as well as standard laboratory (including NT-proBNP, sST2) and instrumental parameters (ECHO KG). Two criteria were used in the diagnosis of iron deficiency (ID). It was found that the frequency of ID in patients with DHF is high according to both criteria. Patients with ID, according to a criterion validated by bone marrow biopsy, had significantly higher levels of CRP, NT-proBNP, and sST2 than patients without ID. Absolute ID prevailed over functional. ID according to a criterion validated by bone marrow biopsy, was associated with previous hospitalization for DHF in last 6 months. In 100 patients, the dynamics of ID frequency was assessed in the absence of iron supplementation. It has been established that the frequency of ID in patients with DHF, regardless of the criterion or phenotype, decreases by the time of discharge and continues to decrease in the future (up to 3 months) while patients receive optimal medical therapy. The presence of ID by a bone marrow biopsy-validated criterion has an independent predictive value in relation to the risk of adverse outcomes (rehospitalization and death from any cause). 35 patients underwent an extended ECHO study to assess the dynamics of myocardial work indices. 19 of them received 1500 mg of ferric carboxymaltose (FCM), 16 were in the control group. A significant improvement in myocardial performance was found in the FCM group compared to the control group.