

## АССОЦИАЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**СМИРНОВА МАРИНА ПЕТРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-8988-998X; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5, тел. +7(910)975-48-72, e-mail: msm76-743@yandex.ru

**ЧИЖОВ ПЕТР АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-7969-6538; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

**БАРАНОВ АНДРЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-7847-1679; докт. мед. наук, профессор, проректор по научной работе и развитию регионального здравоохранения; зав. кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

**ИВАНОВА ЮЛИЯ ИГОРЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6349-4587; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

**МЕДВЕДЕВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-7603-1610; канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

**ПЕГАШОВА МАРИНА АНАТОЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5617-1197; канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

**Реферат. Введение.** Дефицит железа – частое коморбидное состояние у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Вместе с тем факторы, способствующие развитию дефицита железа у таких больных, изучены недостаточно. **Цель работы** – установить спектр факторов, ассоциированных с дефицитом железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. **Материал и методы.** Обследованы 294 пациента [средний возраст (71,29±8,06) года] с хронической сердечной недостаточностью: 213 пациентов с дефицитом железа, 81 больной без дефицита железа. У всех больных проводили сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и тяжести коморбидных состояний, уточняли лекарственный анамнез, проводили клиническое обследование, эхокардиоскопию, общий анализ крови, биохимические исследования с определением уровня железа, ферритина, трансферрина, насыщения трансферрина железом, растворимых рецепторов трансферрина, гепсидина, эритропоэтина, рутинные лабораторные исследования, наличие и выраженность астении, тревоги, депрессии. Проведена оценка двумя статистическими методами ассоциации исследованных показателей с дефицитом железа. Статистический анализ данных проводили с помощью программ Stata/MP version 14.0 (StataCorp Enhancements, TX 77845, USA) и MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018). **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что дефицит железа у больных с хронической сердечной недостаточностью достоверно ассоциирован с III–IV функциональным классом и IIб–III стадией сердечной недостаточности, большей длительностью гипертонической болезни, сахарного диабета, возрастом. Кроме того, дефицит железа достоверно связан с анамнезом употребления более 1 года антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, новых оральных антикоагулянтов, тяжестью поражения почек, астении, тревоги и депрессии, сниженным уровнем железа и гемоглобина в сыворотке крови, уменьшением насыщения трансферрина железом и среднего содержания гемоглобина в эритроците, повышенным уровнем гепсидина и эритропоэтина. **Выводы.** Дефицит железа у больных с хронической сердечной недостаточностью достоверно ассоциирован со многими клиническими и лабораторными факторами, в частности, с тяжестью сердечной недостаточности, длительностью и тяжестью коморбидных заболеваний, лекарственным анамнезом, снижением уровня железа в крови и насыщения трансферрина железом, возрастанием концентрации гепсидина и эритропоэтина.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, дефицит железа, ассоциации с дефицитом железа.

**Для ссылки:** Ассоциации дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С. 27–34. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).27-34.

## IRON DEFICIENCY ASSOCIATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

**SMIRNOVA MARINA P.**, ORCID ID: 0000-0002-8988-998X; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5, tel. +7(910)975-48-72, e-mail: msm76-743@yandex.ru

**CHIZHOV PETR A.**, ORCID ID: 0000-0001-7969-6538; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

**BARANOV ANDREY A.**, ORCID ID: 0000-0001-7847-1679; D. Med. Sci., professor, Vice-Rector on research and development of Regional Health; the Head of the Department of outpatient medicine, clinical laboratory diagnostics and medical biochemistry of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

**IVANOVA JULIA I.**, ORCID ID: 0000-0001-6349-4587; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

**MEDVEDEVA TATIANA V.**, ORCID ID: 0000-0001-7603-1610; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

**PEGASHOVA MARINA A.**, ORCID ID: 0000-0002-5617-1197; assistant of professor of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

**Abstract. Background.** Iron deficiency is a frequent comorbid condition in patients with chronic heart failure. At the same time, the factors contributing to iron deficiency in these patients are poorly understood. **Aim.** The aim of the study was to establish the spectrum of factors associated with iron deficiency in patients with chronic heart failure. **Material and methods.** We examined 294 patients [mean age (71,29±8,06) years] with chronic heart failure: 213 patients with iron deficiency and 81 patients without such. All patients were examined on the subject of presence, duration and severity of comorbid conditions, medication history, clinical examination, echocardiography, complete blood count, biochemical studies with determination of iron level, ferritin, transferrin, transferrin saturation with iron, soluble transferrin receptors, hepcidin, and erythropoietin, routine laboratory test results, presence and severity of asthenia, anxiety, or depression. Two statistical methods were applied to evaluate the association of the studied indexes with iron deficiency. Statistical data analysis was performed using Stata/MP version 14.0 (StataCorp Enhancements, TX 77845, USA) and MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018). **Results and discussion.** It was found that iron deficiency in patients with chronic heart failure was significantly associated with functional class III–IV and stages IIb–III of the disease, longer history of hypertension, diabetes mellitus, and with age. In addition, iron deficiency was significantly associated with a history of using antiaggregant agents, angiotensin-converting enzyme inhibitors, new oral anticoagulants, severity of renal damage, asthenia, anxiety and depression, decreased serum iron and hemoglobin levels, decreased transferrin iron saturation and mean erythrocyte hemoglobin content, increased hepcidin and erythropoietin levels for over 1 year. **Conclusion.** Iron deficiency in patients with chronic heart failure is significantly associated with numerous clinical and laboratory factors, in particular with the severity of heart failure, duration and severity of comorbid diseases, medication history, decreased serum iron levels and transferrin iron saturation, increased hepcidin and erythropoietin concentrations.

**Key words:** chronic heart failure, iron deficiency, associations with iron deficiency.

**For reference:** Smirnova MP, Chizhov PA, Baranov AA, Ivanova Yul, Medvedeva TV, Pegashova MA. Iron deficiency associations in patients with chronic heart failure. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 27-34.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(4).27-34.

**Введение.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Частым коморбидным состоянием у больных с ХСН является дефицит железа (ДЖ). Последний выявляется у 34–69% пациентов с ХСН [1, 2]. ДЖ значительно снижает качество жизни больных с ХСН, увеличивает частоту госпитализаций и смертности [3, 4, 5].

Большинство работ, посвященных исследованию обмена железа у пациентов с ХСН, анализируют факторы риска не ДЖ, а являющейся его следствием железodefицитной анемии [6, 7]. В частности, выделяют такие факторы риска анемии у пациентов с ХСН, как микрокровоотечения на фоне приема аспирина, снижение потребления пищи (сердечная кахексия), синдром мальабсорбции [8]. Вместе с тем факторы риска, способствующие развитию ДЖ у больных с ХСН, изучены недостаточно.

**Цель работы** – установить спектр факторов, ассоциированных с дефицитом железа у больных с ХСН.

**Материал и методы.** Под наблюдением в терапевтическом отделении находилось 294 пациента [средний возраст (71,29±8,06) года] с ХСН. Причиной госпитализации явилось ухудшение течения ИБС и/или гипертонической болезни (ГБ) и декомпенсация ХСН. У 71% больных диагностирована стенокардия напряжения II–IV функционального класса, у 20% – постинфарктный кардиосклероз, у 23% – нарушения ритма сердца по типу постоянной формы мерцательной аритмии, 45% обследованных

поступили в стационар по скорой помощи, 55% – по направлению врача поликлиники.

У всех больных, включенных в исследование, проводили комплексное обследование, включающее в себя клинический осмотр с оценкой шкалы клинического состояния (ШОКС), тест 6-минутной ходьбы (Т6М), антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела), тщательный сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и тяжести коморбидных состояний (ГБ, ИБС, сахарный диабет II типа, хроническая болезнь почек), лекарственный анамнез.

Всем больным проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате GE VIVID-7 (General Electric, США) в одномерном, двумерном и доплеровском режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике с определением размеров и объемов желудочков и предсердий, скорости регургитации на клапанах, трансмитральных диастолических потоков (МК-пик Е и МК-пик А) [9, 10]. Продольную сократительную способность левого и правого желудочков определяли в тканевом доплеровском режиме по скорости движения фиброзных колец митрального (СКФК МК) и трикуспидального клапанов (СКФК ТК) в систолу в м/с.

У всех больных проводили общий анализ крови с определением эритроцитарных индексов (анализатор МЕК 6500, Япония). Концентрацию железа (в мкмоль/л), трансферрина (в г/л), ферритина (в мкг/л), С-реактивного белка (в мг/л) в сыворотке крови определяли высокочувствительным фотомет-

рическим методом по конечной точке (анализатор Sapphire 400, Япония), рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ).

Иммуноферментным методом на ИФА-ридере Immunochem-2100 (CIF) определяли уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (в пг/мл), эритропоэтина (в МЕ/мл), растворимых рецепторов трансферрина (ppТФР) (в нмоль/л), референсные значения составили 8,7–28,1 нмоль/л, гепсидина референсные значения составили 0–25 нг/мл. О наличии дефицита железа судили на основании снижения уровня ферритина сыворотки крови менее 100 мкг/л или ферритина в диапазоне от 100 до 299 мкг/л и КНТЖ менее 20% [11].

Общепринятыми рутинными методами определяли в крови уровень глюкозы, общего белка, протромбиновый индекс, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, билирубин, концентрацию аланиновой и аспарагиновой трансаминаз.

Для оценки наличия и степени тяжести астении использовали шкалу астении MFI-20 с оценкой в баллах таких проявлений астении, как общая астения, физическая астения, психическая астения, снижение мотивации, понижение активности, суммарный балл выраженности астении, для определения наличия тревоги и депрессии использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) в баллах.

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Stata/MP version 14.0 (StataCorp Enhancements, TX 77845, USA) и MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018). Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. Для сравнения средних значений двух выборок использовали однофакторный дисперсионный анализ. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартной ошибки (SE). Для определения различий качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$ . Для оценки наличия связи между разными параметрами рассчитывали коэффициент корреляции  $\gamma$ . За уровень достоверности принят  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Исходя из цели работы, были сформированы две группы наблюдения. Первую группу составили 213 пациентов с ДЖ, средний возраст – (72,03±8,06) года (53 мужчины и 160 женщин). Вторую группу составил 81 больной без ДЖ, средний возраст – (69,29±9,51) года (30 мужчин и 51 женщина).

Исследуемые группы сравнивались по различным блокам параметров. Первый блок представляли антропометрические параметры (вес, рост, индекс массы тела) и возраст пациентов. Вторую группу составили показатели оценки тяжести ХСН – стадия, функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, длительность ХСН, данные ШОКС, Т6М. В третий блок вошли параметры коморбидных состояний ХСН (наличие, стаж и степень тяжести) – ГБ, различные формы ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма), дилатационная кардиомиопатия, сахарный диабет II типа (СД),

хроническая болезнь почек (ХБП) (стадия, скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI). Отдельный блок сопоставлений посвящен лекарственному анамнезу для исключения возможных побочных эффектов некоторых групп лекарственных препаратов. Все обследованные пациенты получали лечение в соответствии с национальными рекомендациями: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы, мочегонные, антиагреганты (ААГ), новые оральные антикоагулянты (НОАК). Учитывали прием данных групп препаратов в течение более 1 года.

Еще один блок оцениваемых параметров представлен рутинными лабораторными показателями: уровень общего белка, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, креатинина, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Отдельную группу сопоставляемых параметров составили биохимические показатели: концентрация железа, трансферрина, ферритина, КНТЖ, уровень растворимых рецепторов трансферрина, С-реактивного белка, гепсидина, эритропоэтина. Последняя группа сравниваемых показателей включала параметры эхокардиоскопии.

Проведено сопоставление групп с ХСН с дефицитом железа и без дефицита железа по всем исследуемым показателям. Количественные показатели, по которым получены достоверные отличия, представлены в *табл. 1*.

Как видно из данных, представленных в *табл. 1*, у больных с ХСН и дефицитом железа, в отличие от пациентов без ДЖ, больше возраст, стаж ГБ, ИБС, СД, баллы по ШОКС, уровень ppТФР, гепсидина, эритропоэтина, размеры левого предсердия и правого желудочка, выраженность тревоги, депрессии и астении. Одновременно у больных с ДЖ были достоверно меньше вес, концентрация в крови железа, ферритина, гемоглобина, КНТЖ, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, цветовой показатель, уровень в крови общего белка, общего холестерина, триглицеридов, протромбиновый индекс, уменьшение МК-Пик А и скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана.

В *табл. 2* представлены доли больных, имеющих некоторые категориальные признаки в группах пациентов с дефицитом железа и без.

Как видно из *табл. 2*, достоверно большая часть больных с ДЖ имела IIб–III стадии ХСН, III–IV ФК ХСН и 3а–3б стадии ХБП. Кроме того, достоверно большие доли больных этой группы получали иАПФ, антиагреганты и антикоагулянты в анамнезе более 1 года.

В ходе следующего этапа работы были изучены корреляционные зависимости исследованных показателей с наличием дефицита железа с определением коэффициента корреляции гамма ( $\gamma$ ). Показатели, по которым установлен достоверный коэффициент корреляции  $\gamma$  представлены в *табл. 3*.

Как видно из *табл. 3*, установлены достоверные положительные коэффициенты корреляции  $\gamma$  между наличием дефицита железа и возрастом, стадией

Основные количественные показатели, демонстрирующие различия в группах пациентов с дефицитом железа и без дефицита железа

Table 1

Main quantitative indicators demonstrating differences in groups of patients with and without ID

Показатель	Без дефицита железа, М±SE	С дефицитом железа, М±SE	Уровень значимости, p
Возраст, лет	69,29±9,51	72,07±7,39	0,010
Вес, кг	82,02±0,97	76,85±0,63	0,030
ГБ, стаж, лет	10,52±5,44	11,99±5,52	0,047
ИБС: стенокардия, стаж, лет	6,48±3,59	7,57±4,09	0,043
СД II типа, стаж, лет	4,88 ± 3,17	5,93 ± 4,05	0,044
Т6М, м	262,55±8,90	214,54±4,78	0,008
ШОКС, балл	5,87±0,27	6,62±0,18	0,028
ррТФР, нмоль/л	21,79±3,62	35,69±4,36	0,049
Железо, мкмоль/л	19,88±0,71	14,78±0,46	0,000
Ферритин, мг/л	178,19±8,47	56,93±2,48	0,000
КНТЖ, %	40,85±1,14	28,08±0,92	0,000
Гемоглобин, г/л	137,54±1,74	129,28±1,21	0,000
Гематокрит, %	39,24±0,59	37,13±0,35	0,002
Средний объем эритроцита, фл.	86,55±0,60	83,29±0,61	0,041
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	30,20±0,24	29,03±0,22	0,003
Цветовой показатель, ед.	0,90±0,00	0,87±0,00	0,016
Протромбиновый индекс, %	88,22±0,97	83,85±0,89	0,043
Общий белок, г/л	74,41±0,69	69,54±0,66	0,037
Триглицериды, ммоль/л	2,06±0,15	1,62±0,06	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,86±0,20	5,13±0,11	0,040
Левое предсердие, переднезадний размер, мм	37,88±0,90	44,33±1,00	0,037
Правый желудочек, размер, мм	26,63±0,38	28,17±0,31	0,006
МК-Пик А, м/с	0,54±0,06	0,39±0,03	0,034
СКФ ТК, м/с	0,12±0,00	0,11±0,00	0,027
МFI – общая астения, балл	12,84±0,42	13,98±0,27	0,030
МFI – физическая астения, балл	13,08±0,44	14,51±0,27	0,006
МFI – пониженная активность, балл	12,01±0,46	13,35±0,28	0,014
МFI – снижение мотивации, балл	10,83±0,35	12,19±0,24	0,003
МFI – психическая астения, балл	9,37±0,39	10,77±0,29	0,010
МFI – сумма, балл	58,15±1,87	64,82±1,23	0,004
HADS тревога, балл	6,40±0,43	7,66±0,27	0,016
HADS депрессия, балл	7,37±0,54	8,90±0,28	0,008
Гепсидин, нг/мл	0,23±0,18	0,29±0,21	0,035
Эритропоэтин, МЕ/мл	15,76±8,40	17,89±7,83	0,024

Таблица 2

Частота встречаемости IIб–III стадий ХСН, III–IV ФК ХСН, ХБП 3а–3б стадий и доли больных с ХСН с ДЖ и без ДЖ, получавших иАПФ, антиагреганты, антикоагулянты в анамнезе более 1 года

Table 2

Incidence of CHF stage IIb–III, CHF stage III–IV, CKD stages 3a–3b and proportion of patients who have been treated with ACEIs, antiaggregant agents, anticoagulants for more than 1 year in patients with CHF with and without ID

Показатель	Без дефицита железа, %	С дефицитом железа, %	Уровень значимости, p
ХСН, стадия по Василенко–Стражеско IIб–III	44	58	0,047
ХСН, ФК по NYHA III–IV	54	68	0,042
ХБП 3а–3б по СКД–EP1	35	49	0,044
Ингибиторы АПФ в анамнезе более 1 года	72	85	0,025
Антиагреганты в анамнезе более 1 года	39	51	0,047
Антикоагулянты в анамнезе более 1 года	22	39	0,020

Показатели, по которым установлен достоверный коэффициент корреляции ( $\gamma$ )

Table 3

## Indicators used to establish a significant correlation with iron deficiency (gamma coefficient)

Показатель	Коэффициент $\gamma$	Уровень значимости, $p$
Возраст, лет	0,381	0,000
Вес, кг	-0,173	0,008
ХСН, стадия	0,363	0,001
ХСН ФК	0,358	0,001
ГБ стаж, лет	0,498	0,007
СД стаж, лет	0,469	0,003
ХБП, стадия	0,394	0,015
Ингибиторы АПФ в анамнезе более 1 года	0,423	0,002
ААГ в анамнезе более 1 года	0,403	0,006
НОАК в анамнезе более 1 года	0,404	0,003
Гепсидин, нг/мл	0,641	0,000
Эритропоэтин, МЕ/мл	0,451	0,001
Железо, мкмоль/л	-0,427	0,000
КНТЖ, %	-0,423	0,000
Гемоглобин, г/л	-0,294	0,000
Гематокрит, %	-0,246	0,000
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	-0,226	0,000
Цветовой показатель, ед.	-0,183	0,004
Триглицериды, ммоль/л	-0,403	0,005
Общий холестерин, ммоль/л	-0,157	0,015
Правый желудочек, размер, мм	0,217	0,002
МК-пик А, м/с	-0,440	0,006
MFI – общая астения, балл	0,200	0,003
MFI – физическая астения, балл	0,346	0,000
MFI – пониженная активность, балл	0,347	0,000
MFI – снижение мотивации, балл	0,230	0,000
MFI – психическая астения, балл	0,190	0,005
MFI – сумма, балл	0,418	0,000
HADS – тревога, балл	0,207	0,002
HADS – депрессия, балл	0,421	0,001

и ФК ХСН, стажем ГБ, СД, стадией ХБП, наличием анамнеза использования более 1 года иАПФ, антиагрегантов, антикоагулянтов, уровнем гепсидина, эритропоэтина, размером правого желудочка, выраженностью тревоги, депрессии и астении (суммарной и отдельных проявлений). Помимо этого установлены достоверные отрицательные корреляции между наличием ДЖ и концентрацией в крови железа, гемоглобина, коэффициентом насыщения трансферрина железом, гематокритом, средним содержанием гемоглобина в эритроците, цветовым показателем, уровнем триглицеридов, общего холестерина, максимальной скоростью позднего пика диастолического расслабления (Пик А).

Было произведено сопоставление показателей, имеющих достоверные корреляции с наличием ДЖ и параметров, по которым были установлены отличия в группах больных с ДЖ и без ДЖ (см. табл. 1, 2). Такая перекрестная проверка показала, что по всем показателям, имеющим достоверные корреляции с ДЖ (см. табл. 3), выявлены достоверные отличия в подгруппах больных с ДЖ и без ДЖ. Таким образом, определены показатели, для которых двумя методами статистики установлена достоверная ассоциация с ДЖ.

В частности, к таким показателям относятся возраст, антропометрические данные, тяжелая стадия и высокий функциональный класс ХСН, длительность стажа ГБ, СД II типа, более тяжелая стадия ХБП, анамнез приема больше 1 года иАПФ, антиагрегантов, антикоагулянтов, увеличение размера правого желудочка и уменьшение времени позднего диастолического наполнения. Кроме того, с дефицитом железа у больных с ХСН также ассоциированы более тяжелые проявления астении, тревоги и депрессии и некоторые лабораторные показатели: меньшие уровни железа, гемоглобина, гематокрита, КНТЖ, глюкозы, общего белка, общего холестерина, триглицеридов, среднего объема эритроцитов и большая концентрация гепсидина и эритропоэтина.

В проведенном исследовании установлено, что дефицит железа у больных с ХСН ассоциирован с большим количеством факторов, роль которых в развитии ДЖ не до конца понятна.

В первую очередь, это факторы, связанные с тяжестью ХСН: тяжелая стадия и высокий ФК ХСН, увеличение размера правого желудочка как проявление начальной стадии формирования дилатационной кардиомиопатии правого желудочка, уменьшение пика А, свидетельствующее о снижении

сократительной способности левого предсердия. В основе такой ассоциации ДЖ с тяжестью ХСН могут лежать нарушения питания у больных с тяжелой ХСН, отек слизистой кишечника, синдром мальабсорбции [8, 12, 13].

Установлена ассоциация длительного приема антиагрегантов, новых оральных антикоагулянтов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с развитием ДЖ. Влияние приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на развитие ДЖ может быть обусловлено снижением продукции эритропоэтина и увеличением образования гепсидина на этом фоне [8, 13, 14]. Длительный прием антиагрегантов и новых оральных антикоагулянтов может способствовать развитию ДЖ из-за более частых микрокровоотечений на их фоне [8, 12, 15].

Еще одной группой факторов, ассоциированных с ДЖ у больных с ХСН, является длительность анамнеза и тяжесть заболеваний, которые определяют развитие и тяжесть ХСН. К таким факторам относятся стаж гипертонической болезни, длительность СД II типа, тяжесть ХБП. К этой группе факторов можно отнести также более пожилой возраст (> 65 лет). Ранее роль возраста как фактора риска ДЖ отметили Y.D. Tang et al. [16] и I.S. Anand et al. [17]. Однако, как установлено в нашем исследовании, при наличии III–IV функционального класса ХСН и ГБ в анамнезе роль возраста существенно снижается. Таким образом, возраст сам по себе не является значимым фактором риска ДЖ у пациентов с ХСН.

Исследование выявило четкую связь разных проявлений астении, а также тревоги и депрессии у больных с ХСН с развитием ДЖ. Можно предполагать, что одним из механизмов такой ассоциации может быть активация симпатической нервной системы, сопровождающая тревогу, депрессию и астению. В пользу данной гипотезы свидетельствуют данные P. Moliner et al. [2], которые обнаружили достоверную связь у больных с ХСН между таким маркером активации симпатической нервной системы, как норадреналин, и маркерами метаболизма железа. В частности, они установили, что повышение уровня норадреналина у больных с ХСН способствует снижению насыщения трансферрина железом < 20% и повышению уровня растворимых рецепторов трансферрина. Следовательно, активация симпатической нервной системы способствует нарушению транспорта железа и повышению потребности в железе. Снижение уровня ферритина, т.е. запасов железа, у пожилых больных с депрессией выявили R. Stewart, V. Hirani [18].

Ассоциация ДЖ со сниженным уровнем общего холестерина, триглицеридов, протромбинового индекса, по-видимому, свидетельствует о роли нарушений функции печени в развитии ДЖ. Известно, что печень играет важную роль в метаболизме железа [19].

Взаимосвязь дефицита железа с повышенным уровнем гепсидина свидетельствует о роли воспаления в возникновении ДЖ у больных с ХСН. При

развитии воспаления концентрация гепсидина повышается и способствует нарушению высвобождения железа в кровь из желудочно-кишечного тракта и депонированию железа в макрофагах [8, 20].

В основе ассоциации ДЖ с более высоким уровнем эритропоэтина у больных с ХСН, по-видимому, лежит гипоксия тканей при дефиците железа, ведущая к повышенной продукции фактора, индуцированного гипоксией [21].

#### **Выводы:**

1. Дефицит железа у больных с хронической сердечной недостаточностью имеет ассоциации со многими клиническими факторами, в первую очередь, с тяжестью ХСН и длительностью таких коморбидных заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет II типа, тяжесть хронической болезни почек, возраст старше 65 лет и прием антиагрегантов, новых оральных антикоагулянтов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента более 1 года.

2. Дефицит железа ассоциирован с тяжестью астении, тревоги и депрессии.

3. Факторами риска дефицита железа у больных с ХСН являются снижение уровня железа в сыворотке крови, уменьшение коэффициента насыщения трансферрина железом, повышенный уровень гепсидина и эритропоэтина.

*Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

*Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure / K. Kurz, L. Lanser, M. Seifert [et al.] // ESC Heart Failure.– 2020. – Vol. 7. – P.1880–1890.
2. Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? / P. Moliner, C. Enjuanes, M. Tajes [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8 (4). – P.e010887.
3. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study / J.M. Beattie, R. Khatib, C.J. Phillips, S.J. Williams // Open Heart. – 2020. – Vol. 7 (1). – P.e001153.
4. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives / E.A. Jankowska, S. von Haehling, S.D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (11). – P.816–829.
5. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency / S.D. Anker, J. Comin Colet, G. Filippatos [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P.2436.
6. Comorbidities in Heart Failure / H.H. van der Wal, V.M. van Deursen, P. van der Meer, A.A. Voors // Handb. Exp. Pharmacol. – 2017. – Vol. 243. – P.35–66.

7. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview / S. von Haehling, N. Ebner, R. Evertz [et al.] // JACC Heart Fail. – 2019. – Vol. 7 (1). – P.36–46.
8. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, И.В. Канишева, В.В. Венжега // Кардиология. – 2019. – Т. 59 (4S). – С.4–20.
9. 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.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29 (4). – P.277–314.
10. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 28 (1). – P.1–39.
11. ESC GUIDELINES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18 (8). – P.891–975.
12. Верткин, А.Л. Необходимость коррекции дефицита железа у пациентов, длительное время получающих антиагрегантную терапию / А.Л. Верткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. – 2012. – Т. 2. – С.23–28.
13. 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.
14. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction / A. Ishani, E. Weinhandl, Z. Zhao [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45 (3). – P. 391–399.
15. Silverberg, D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? / D. Silverberg, D. Wexler, D. Schwartz // International Journal of Molecular Sciences. – 2015. – Vol. 16 (12). – P.14056–14074.
16. Tang, Y.D. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease / Y.D. Tang, S.D. Katz, I.S. Anand // Rev. Cardiovasc. Med. – 2005. – Vol. 6, suppl 3. – P.13–21.
17. Anand, I.S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies / I.S. Anand, P. Gupta // Circulation. – 2018. – Vol. 138 (1). – P.80–98.
18. Stewart, R. Relationship Between Depressive Symptoms, Anemia, and Iron Status in Older Residents From a National Survey Population / R. Stewart, V. Hirani // Psychosomatic medicine. – 2012. – Vol. 74. – P.208–213.
19. Анемии / под ред. О.А. Рукавицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 250 с.
20. Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте / Н.И. Соломахина, Е.С. Находнова, В.И. Ершов, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2018. – Т. 58 (3). – С.20–27.
21. Макарова, Н.А. Пути коррекции дисрегуляции эритропоэза при ишемической болезни сердца / Н.А. Макарова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91 (1). – С.28–31.

## REFERENCES

1. Kurz K, Lanser L, Seifert M, Kosher F, Pözl G, Weiss G. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. ESC Heart Failure 2020; 7: 1880–1890. DOI: 10.1002/ehf2.12755
2. Moliner P, Enjuanes C, Tajés M, Cainzos-Achirica M, Lup J, Garay A, et al. Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? J Am Heart Assoc. 2019; 8 (4): e010887. DOI: 10.1161/JAHA.118.010887.
3. Beattie JM, Khatib R, Phillips CJ, Williams SJ. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study. Open Heart. 2020; 7 (1): e001153. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001153.
4. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. Eur Heart J. 2013; 34 (11): 816-829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs224.
5. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009; 361: 2436.
6. Van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer P, Voors AA. Comorbidities in Heart Failure. Handb Exp Pharmacol. 2017; 243: 35-66. DOI: 10.1007/164\_2017\_27.
7. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. JACC Heart Fail. 2019; 7 (1): 36-46. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.015
8. Vatuin NT, Taradin GG, Kanisheva IV, Venzhega VV. Anemija i zhelezodeficit u bol'nyh s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [Anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure]. Kardiologija [Cardiology]. 2019; 59 (4): 4-20.
9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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. J Am Soc Echocardiogr. 2016; 29 (4): 277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016; 28 (1): 1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
11. ESC GUIDELINES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2016; 18 (8): 891-975.
12. Vertkin AL, Skotnikov AS. Neobhodimost' korrekcii deficita zheleza u pacientov, dlitel'noe vremja poluchajushhih antiagregantnuju terapiju [The necessity to correct iron deficiency in patients receiving antiplatelet therapy for a long time]. Lechashhij vrach [Attending doctor]. 2012; 2: 23-28.
13. Stuklov NI. Deficit zheleza i anemija u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure]. Racional'naja

- farmakoterapija v kardiologiji [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2017; 13 (5): 651-660. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660
14. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (3): 391-399. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.038.
  15. Silverberg D, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16 (12): 14056–14074. DOI: 10.3390/ijms160614056
  16. Tang YD, Katz SD, Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2005; 6 (Suppl 3): 13-21.
  17. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018; 138 (1): 80-98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
  18. Stewart R, Hirani V. Relationship Between Depressive Symptoms, Anemia, and Iron Status in Older Residents From a National Survey Population. *Psychosomatic medicine*. 2012; 74. 208-13. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182414f7d.
  19. Rukavicyn OA. Anemii; 2-e izdanie [Anemias; 2nd edition]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2016; 250 p.
  20. Solomahina NI, Nahodnova ES, Ershov VI, Belenkov JuN. Rol' hepsidina v formirovanii anemii hronicheskikh zabojevanij i zhelezodeficitnoj anemii u bol'nyh s hronicheskoy serdečnoj nedostatočnost'ju v pozhilom i starchyom vozraste [The role of hepcidin in the formation of anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia in patients with chronic heart failure in old and senile age]. *Kardiologija [Cardiology]*. 2018; 58 (3): 20–27. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.1009.
  21. Makarova NA. Puti korrekcii dizreguljacji jerritropojeza pri ishemicheskoy bolezni serdca [Ways of correcting erythropoiesis dysregulation in ischemic heart disease]. *Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]*. 2013; 91 (1): 28-31.